

**BioAlliance**  
Pharma



# Innovation et performance

# Sommaire

<b>Chapitre 1</b>	<b>Rapport d'activité</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre 2</b>	<b>Activité et stratégie</b>	<b>13</b>
	2.1. Présentation générale et stratégie	14
	2.2. Recherche et développement	17
	2.3. Produits et marchés	25
<b>Chapitre 3</b>	<b>Rapport de gestion et situation financière</b>	<b>43</b>
	3.1. Rapport de gestion	44
	3.2. Trésorerie et financement	66
<b>Chapitre 4.</b>	<b>États financiers</b>	<b>69</b>
	4.1. Comptes consolidés 2009 du Groupe BioAlliance Pharma	71
	4.2. Comptes sociaux 2009 de BioAlliance Pharma SA	98
	4.3. Autres informations financières	123
	4.4. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	123
	4.5. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux	124
<b>Chapitre 5</b>	<b>Gouvernement d'entreprise</b>	<b>127</b>
	5.1. Modification de la gouvernance de la Société en avril 2010	128
	5.2. Organes d'administration, de direction et de surveillance	128
	5.3. Rémunérations et avantages	140
	5.4. Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés	140
	5.5. Facteurs de risque et gestion des risques	141
	5.6. Contrôle interne : rapport du Président du Conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques	147
	5.7. Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du Président du Conseil de surveillance	155
<b>Chapitre 6</b>	<b>Informations juridiques sur la Société</b>	<b>157</b>
	6.1. Informations relatives à l'actionnariat	159
	6.2. Informations relatives au capital	160
	6.3. Actes constitutifs et statuts	165
	6.4. Autres informations	167
	6.5. Responsables du document de référence	173
	6.6. Responsables du contrôle légal des comptes	174
	6.7. Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux	175
	6.8. Table de concordance	176

# BioAlliance Pharma

## Innovation et performance, de la recherche au marché

Spécialisée dans le cancer et les soins de support - pathologies associées à la cancérologie, complications de la chimiothérapie et de la radiothérapie et infections opportunistes qui se développent chez les patients immuno-déprimés - BioAlliance Pharma conçoit et développe des médicaments innovants à prescription hospitalière et vise notamment des maladies rares ou orphelines.

Créée en 1997 et introduite sur le marché d'Euronext Paris en 2005, la Société a pour ambition de devenir un acteur de référence dans ces domaines, en faisant le lien entre innovation et besoin des patients.

Elle détient des compétences clés pour identifier, développer et enregistrer des médicaments en Europe et aux États-Unis ; elle confie leur commercialisation à un réseau de partenaires commerciaux internationaux implantés à l'hôpital.

Ses approches ciblées dans des domaines où les besoins médicaux sont insuffisamment satisfaits contribuent à lutter contre les résistances médicamenteuses et à améliorer la santé et la qualité de vie des patients.



Dominique Costantini

« Nos succès récents, notamment aux États-Unis, confirment notre croissance et constituent les fondements de nos revenus futurs. »

## Message du Directeur général

### Des succès déterminants, un 1<sup>er</sup> enregistrement aux États-Unis

Au cours de l'année 2009 et depuis le début de l'année 2010, nous avons remporté des succès déterminants pour la croissance future de la Société et la valeur de nos actifs.

L'enregistrement de Loramyc® aux États-Unis pour le traitement de la candidose oropharyngée a été obtenu en avril 2010 (nom de marque Oravig™). Ce fait unique pour une société de notre taille confirme notre maîtrise du développement et de l'enregistrement dans un contexte international complexe et nous ouvre les portes du marché américain.

Le deuxième médicament de notre gamme de produits en soins de support, le Setofilm®, a été approuvé en Europe dans seize pays, en mars 2010, pour le traitement des nausées et vomissements des patients sous chimiothérapie et radiothérapie.

### Une spécialisation relayée par des partenaires commerciaux internationaux

Spécialisés dans le domaine du cancer et des soins de support (candidoses, nausées, douleurs chroniques sévères...), nous avons fait le choix de nous appuyer, dans les différentes régions du monde, sur des partenaires commerciaux stratégiques implantés à l'hôpital, dont l'expertise est complémentaire de la notre.

Forts du dynamisme commercial de Loramyc®, dont les ventes en France ont doublé en 2009 par rapport à l'année précédente, nous avons signé un accord de partenariat avec le groupe Therabel le 31 mars 2010 et lui avons transmis les droits de commercialisation de Loramyc® et de Setofilm® en Europe, ainsi que nos opérations commerciales en France.

Cet accord s'ajoute à ceux que nous avons déjà mis en place avec Strativa/Par Pharmaceutical aux États-Unis et Handok et NovaMed en Asie. Ces partenaires commerciaux expérimentés, disposant de structures performantes à l'hôpital, vont pouvoir assurer efficacement le lancement et la commercialisation de notre premier produit Loramyc®/Oravig™ et du Setofilm® dont nous avons acquis les droits européens en 2008.

### Capitalisation sur les succès obtenus

La Société continue à développer ses produits et ses savoir-faire brevetés de délivrance muqueuse et de ciblage nanotechnologique pour l'administration des chimiothérapies.

BioAlliance Pharma a capitalisé sur sa technologie muqueuse Lauriad® validée par les succès du Loramyc® et les excellents résultats de phase III obtenus pour aciclovir Lauriad® en décembre 2009, en faisant entrer en phase clinique deux nouveaux produits Lauriad® fin 2009.

L'année écoulée a également été marquée par une progression significative de notre portefeuille de produits à forte valeur ajoutée pour l'avenir, produits destinés à des cancers rares ou des pathologies sévères (développement accéléré et marchés ciblés) ; dans ce cadre, la biothérapie anti-invasive AMEP®, destinée au traitement du mélanome invasif, est entrée en phase clinique fin 2009.

### Des leviers de valeur pour l'avenir

Nos priorités pour 2010/2011 sont tout d'abord d'accompagner nos partenaires Therabel et Strativa dans le démarrage de la commercialisation de nos produits.

En parallèle, nous allons continuer à faire progresser nos projets pour en maximiser la valeur et multiplier les sources de revenus futurs : recherche de partenaires commerciaux pour aciclovir Lauriad®, poursuite des développements cliniques en cours et recherche de nouvelles voies de croissance au travers de projets d'acquisitions ciblés (pathologies sévères, cancers rares).

BioAlliance Pharma est aujourd'hui une entreprise qui a obtenu des succès tangibles, avec plusieurs produits avancés à même de générer des revenus et un portefeuille de produits à fort potentiel pour le moyen et long terme. Nos équipes sont expérimentées dans le développement, l'enregistrement et l'accès au marché. Confiants dans la collaboration avec nos partenaires commerciaux, nous souhaitons développer l'entreprise dans le domaine des soins de support et des traitements du cancer et répondre ainsi aux besoins thérapeutiques des patients, qui demeurent au cœur de nos préoccupations.

# Chiffres clés et Bourse

## CHIFFRES CLÉS (NORMES IFRS)

(en millier d'euros au 31 décembre)	2009	2008
Chiffre d'affaires	7 536	8 174
Résultat opérationnel	(15 478)	(23 192)
Résultat financier	95	1 828
Résultat net	(15 383)	(21 366)
Résultat net par action	(1,19)	(1,66)
Créance de crédit d'impôt-recherche	1 829	4 627
Capacité d'autofinancement	(14 091)	(23 927)
Flux générés par l'exploitation	(17 529)	(27 710)
Flux d'investissement	(341)	(1 851)
Flux de financement	890	4 995
Variation de la trésorerie	(16 981)	(24 565)
Trésorerie nette fin d'année	14 710	31 691
Effectifs	67	92

## COMMENTAIRES

### Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires 2009 s'est établi à 7,5 millions d'euros, contre 8,2 millions d'euros l'année précédente.

Cette variation est essentiellement due aux règles comptables d'étalement des sommes reçues dans le cadre des accords de licence signés pour Loramyc®, ces revenus totalisant 5,1 millions d'euros sur l'année 2009, comparés à 7 millions d'euros en 2008.

Les ventes de Loramyc® en France ont affiché un excellent dynamisme dans un marché en faible croissance et ont totalisé 2,1 millions d'euros, soit plus du double du chiffre de 2008.

Ce résultat montre que le produit est maintenant de mieux en mieux connu du corps médical et des hospitaliers en cancérologie. Il est entré dans les recommandations pour le traitement des infections opportunistes des patients immunodéprimés atteints de cancer ou de SIDA, au niveau national et international.

### Trésorerie

La trésorerie au 31 décembre 2009 s'est établie à 14,7 millions d'euros. Ce montant intègre notamment un montant de 0,9 million d'euros représentant une quote-part de la subvention OSEO de 6,4 millions d'euros obtenue par BioAlliance Pharma pour le développement de deux programmes ambitieux dans les cancers invasifs, notamment sa biothérapie AMEP®.

Au cours du premier semestre 2010, la Société a reçu un paiement de 20 millions de dollars (15 millions d'euros) prévu dans le contrat avec la société américaine Par / Strativa à l'obtention de l'AMM d'Oravig™ aux États-Unis, ainsi qu'un montant total de 7,5 millions d'euros dans le cadre du partenariat avec le groupe Therabel.



## L'ACTION

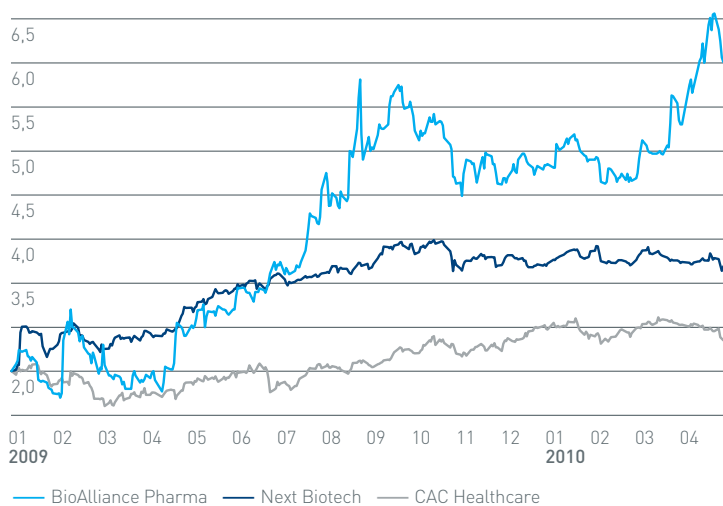
### Actionnariat au 30 avril 2010

ING Belgique	8,03 %
Groupe Financière de la Montagne	7,48 %
AGF Private Equity	5,54 %
Fondateurs	3,91 %
Groupe Therabel	3,80 %
Autres	71,24 %

### Fiche signalétique

Code ISIN :	FR0010095596
Code Mnémonique :	BIO
Place de cotation :	Euronext Paris Compartment C
Date d'introduction :	décembre 2005
Nombre de titres au 30/04/10 :	13 407 672
Capital social :	3 351 918 €
Droits de vote simples uniquement	
Contrat de liquidité :	CM-CIC Securities

### Évolution du cours de Bourse



Cours au 02/01/09 :	2,50 €
Cours au 31/12/09 :	4,85 €
Cours le plus haut en 2009 (au 26/08/2009) :	5,81 €
Cours le plus bas en 2009 (au 04/02/2009) :	2,20 €
Valorisation au 30/04/10 :	81,4 M€

## CALENDRIER FINANCIER

### 9 février 2010

Publication du chiffre d'affaires du 4<sup>e</sup> trimestre 2009 et du chiffre d'affaires annuel

### 3 mars 2010

Publication des comptes consolidés 2009

### 4 mars 2010

Réunion SFAF au siège de la Société

### 6 avril 2010

Publication du rapport financier annuel 2009

### 22 avril 2010

Assemblée générale annuelle au siège de la Société  
Publication du chiffre d'affaires du 1<sup>er</sup> trimestre 2010

### 22 juillet 2010

Publication du chiffre d'affaires du 2<sup>e</sup> trimestre 2010

### 25 août 2010

Publication des comptes consolidés semestriels au 30 juin 2010

### 26 août 2010

Réunion SFAF au siège de la Société

### 21 octobre 2010

Publication du chiffre d'affaires du 3<sup>e</sup> trimestre 2010

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



## Faits marquants et perspectives

FÉVRIER / MARS 2009

### Recevabilité de l'enregistrement d'un 2<sup>e</sup> médicament en Europe : Setofilm®

Le Setofilm®, destiné à la prévention et au traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie, est entré en procédure d'enregistrement décentralisée dans 16 pays européens.

### Financement OSEO ISI

BioAlliance Pharma a obtenu un financement OSEO de 6,4 M€, qu'elle consacrera à ses nouvelles entités thérapeutiques pour le traitement des cancers invasifs : AMEP® et zyxine.

AOÛT 2009

### Recevabilité de l'enregistrement de Loramyc® aux États-Unis

La recevabilité du dossier d'enregistrement de miconazole Lauriad® (Loramyc®) par la FDA aux États-Unis représente une étape clé pour la Société en termes commerciaux et financiers.

Premier produit commercialisé de la Société, Loramyc®, comprimé muco-adhésif, est indiqué pour le traitement de la candidose oropharyngée du patient immunodéprimé en Europe.

OCTOBRE / DÉCEMBRE 2009

### Entrée en clinique de trois nouveaux produits

Deux produits issus de la technologie validée Lauriad® : fentanyl Lauriad® (phase I) dans la douleur chronique sévère du cancer et clonidine Lauriad® (phase II) dans le traitement des mucites. Le 3<sup>e</sup> produit, biothérapie anti-invasive AMEP® (phase I), est destiné au traitement du mélanome invasif. Véritable rupture technologique, il cible les cellules de mélanome et bloque leur croissance.

### Succès de l'essai de phase III aciclovir Lauriad®

Capable de prévenir la survenue de lésions vésiculaires et de diminuer la durée des épisodes récurrents avec un seul comprimé muco-adhésif, aciclovir Lauriad® représente aujourd'hui une opportunité majeure pour le traitement de l'herpès labial. L'essai de phase III réalisé sur plus de 700 patients a établi son efficacité et sa tolérance.

### Résultats de survie dans l'essai doxorubicine Transdrug®

Ce médicament destiné au traitement du cancer primitif du foie a le statut de médicament orphelin. Un taux de survie de 89 % (contre 55 %) a été observé chez les patients ayant reçu 3 injections de doxorubicine Transdrug®, ce qui ouvre la voie à de nouvelles approches réduisant le risque pulmonaire observé en 2008.



### Prix Deloitte

Attribué sur la base de la croissance du chiffre d'affaires sur cinq exercices, le prix « *Technology fast 50 2009* » atteste que BioAlliance Pharma est l'une des premières entreprises technologiques de croissance françaises.



**MARS 2010****Enregistrement de Setofilm® dans 16 pays européens**

Reconnu comme particulièrement adapté aux patients ayant des nausées et des difficultés pour avaler, notamment en cas de risque de fausse route (enfant - sujet âgé), Setofilm® sera commercialisé, une fois son prix obtenu, dans la gamme des soins de support que construit BioAlliance Pharma.

**Partenariat européen conclu avec Therabel**

Après avoir démontré en France le potentiel commercial de Loramyc®, BioAlliance Pharma confie à Therabel, acteur européen implanté à l'hôpital, la commercialisation de Loramyc® et de Setofilm® sur le territoire européen.

**AVRIL 2010****Enregistrement de Loramyc®/Oravig™ aux États-Unis et dans 27 autres pays**

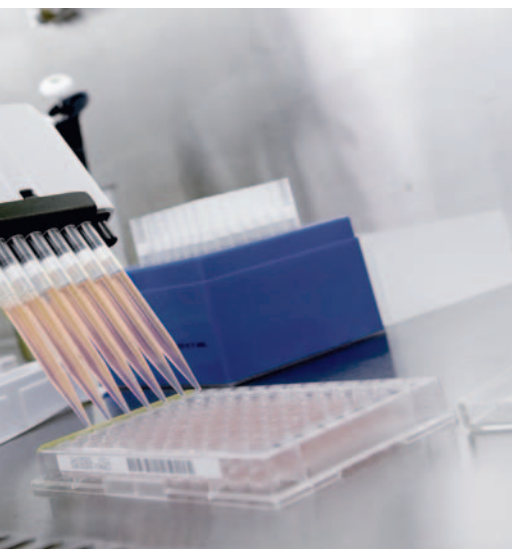
BioAlliance Pharma est la première société d'innovation française à obtenir une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. C'est un succès majeur qui lui ouvre les portes du premier marché mondial et un élément clé du succès commercial du produit, qui vient également d'obtenir l'enregistrement dans 13 nouveaux pays européens.

**Une nouvelle gouvernance pour plus de réactivité**

La Société a souhaité simplifier son mode de gouvernance. L'assemblée générale du 22 avril 2010 a changé le mode d'administration de la Société et nommé un Conseil d'administration de huit membres.

**PERSPECTIVES 2010/2011****Les étapes à venir :**

- lancement d'Oravig™ aux États-Unis par Strativa/Par Pharmaceutical (estimation fin 2010) ;
- démarrage de la commercialisation de Loramyc® et Setofilm® par le groupe Therabel dans les principaux pays européens, en fonction des négociations de prix et remboursement (estimation 2011) ;
- définition de la stratégie d'enregistrement d'aciclovir Lauriad® avec les autorités réglementaires en Europe et aux États-Unis (estimation S2 2010), ouvrant la voie à la négociation d'accords de partenariat pour ce produit destiné à l'herpès labial en médecine de ville ;
- poursuite du développement des autres produits du portefeuille, en particulier pour les projets en clinique futurs candidats à d'autres accords industriels :
  - fentanyl Lauriad® ;
  - clonidine Lauriad® ;
  - biothérapie anti-invasive AMEP® ;
- recherche de nouvelles voies de croissance par des acquisitions ciblées (pathologies sévères, cancers rares).



# L'innovation et la performance

## BIOALLIANCE PHARMA

### Des produits innovants et très ciblés

**BioAlliance Pharma développe, dans le domaine des soins de support et du cancer, des produits innovants par leur mode d'administration ou leur mécanisme d'action.**

Principes clés de développement :

- délivrer des concentrations suffisantes par voie muqueuse ;  
ou
- maximiser l'efficacité en ciblant les organes, les cellules malades ou des récepteurs clés ;
- éviter les résistances médicamenteuses ;
- diminuer ou faciliter le nombre de prises ;
- minimiser les effets indésirables.

## L'INNOVATION AU CŒUR DE NOTRE VALEUR

### Des modes d'administration et des mécanismes d'action innovants

Des modes d'administration innovants :

- le comprimé muco-adhésif Lauriad®, par son adhésion sur la muqueuse buccale, permet d'obtenir des concentrations salivaires ou plasmatiques de principe actif de manière précoce et prolongée ;
- le Setofim® (technologie RapidFilm® de la société APR), qui se désintègre en quelques secondes au contact de la salive, libère le médicament dans la bouche et favorise son absorption ;
- la technologie nanoparticulaire Transdrug® court-circuite les mécanismes de multi-résistance par un masquage protecteur de l'anticancéreux et lui permet d'atteindre sa cible.

La Société développe par ailleurs des produits dont les **mécanismes d'action originaux** constituent de véritables stratégies thérapeutiques de rupture : ciblage d'enzymes ou de récepteurs clé (biothérapie AMEP® dans le mélanome) ou induction du retour d'une cellule tumorale vers un phénotype normal (programme zyxine dans les tumeurs invasives).

Ces nouvelles approches thérapeutiques apportent des réponses là où les traitements traditionnels ont des limites d'efficacité et de tolérance.



## SAVOIR-FAIRE

# Un savoir-faire muqueux concrétisé et un savoir-faire nanotechnologique industriel

### BioAlliance Pharma :

- développe des produits indépendants dont les risques de développement sont indépendants ;
- se base sur des savoir-faire établis ;
- cible des marchés sur lesquels s'appliquent des stratégies de développement accéléré (principes actifs déjà connus ou produits « orphelin ») ;
- équilibre la répartition des produits entre les phases de développement.

Capitalisant sur sa **technologie muqueuse Lauriad®** brevetée et validée par Loramyc® (60 000 patients traités) et aciclovir Lauriad®, BioAlliance Pharma développe trois autres produits Lauriad® : fentanyl Lauriad® dans la douleur chronique sévère du cancer, clonidine Lauriad® dans le traitement des mucites et corticoïde Lauriad® dans le traitement des lésions inflammatoires.

La Société capitalise également sur son savoir-faire breveté de **ciblage nanoparticulaire** Transdrug® pour l'administration des chimiothérapies dans le traitement des cancers.

Après avoir obtenu en décembre 2009 des résultats positifs en termes de survie pour l'essai de phase II doxorubicine Transdrug® dans le cancer primitif du foie, BioAlliance Pharma souhaite développer de nouvelles approches visant à diminuer les effets secondaires respiratoires qui avaient conduit à la suspension de l'essai.

La Société développe également une technologie innovante de **formulation orale de nanoparticules à libération prolongée** (Sustained Released Nanoparticles SRN), qui permet une concentration optimale du produit et une exposition prolongée aux cellules cancéreuses, améliorant ainsi l'efficacité et la tolérance du produit.



# Portefeuille produits

## BIOALLIANCE PHARMA

### Un portefeuille de produits minimisant les risques et les temps de développement

#### La Société :

- construit une gamme de produits hospitaliers dans les soins de support : candidose, nausées et vomissements post chimio et radiothérapie, douleur chronique sévère du cancer, mucite... qui ont pour caractéristique de s'adresser aux mêmes types de malades et aux mêmes prescripteurs hospitaliers ;
- développe des produits innovants pour le traitement de cancers résistants ou de maladies sévères : cancer primitif du foie, mélanome invasif... pour lesquels de nouvelles approches thérapeutiques sont attendues.

#### Un portefeuille de brevets diversifié et solide

Au 30 avril 2010, le portefeuille de produits est protégé par 34 familles de brevets publiés et licences, soit 352 demandes de brevets publiées ou brevets.

Tout nouveau développement innovant fait l'objet de protections spécifiques susceptibles de garantir des revenus de commercialisation à longue échéance.

Produits (indications)	Recherche	Pré-clinique	Phase I/II	Phase III	AMM	Lancement
<b>BA-001 / Loramyc® / Oravig™</b> (candidose oropharyngée)					Approbation Europe / US	09/07 France
<b>BA-030 / Sétofilm®</b> (antiémétique)					Approbation Europe	
<b>BA-021 / Aciclovir Lauriad®</b> (herpès labial)				Phase III positive		
<b>BA-003 / Doxorubicine Transdrug®</b> (cancer du foie)				En cours...		
<b>BA-041 / Fentanyl Lauriad®</b> (douleur cancéreuse chronique)			En cours...			
<b>BA-028 / Clonidine Lauriad®</b> (mucite)			En cours...			
<b>BA-015 / AMEP™</b> (mélanome métastatique)			En cours...			
<b>BA-026 / Corticostéroïde Lauriad®</b> (lésion inflammatoire)		En cours...				
<b>BA-011 / Inhibiteur d'intégrase®</b> (infection à VIH)		En cours...				
<b>BA-018 / Irinotécan Transdrug®</b> (traitement Per Os du cancer)		En cours...				
<b>BA-016 / Zyxine</b> (cancer invasif)	En cours...					



# Modèle économique et partenariats

## BIOALLIANCE PHARMA

### Un modèle économique de *specialty pharma*

**BioAlliance Pharma a choisi de se spécialiser dans le domaine thérapeutique de l'oncologie et de ses pathologies associées, pour des patients présentant des maladies sévères ou des besoins médicaux non satisfaits.**

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 terme à maximiser la rentabilité de l'entreprise et favorisent une croissance rapide.

BioAlliance Pharma accède aujourd'hui au marché au moyen d'accords avec des partenaires commerciaux implantés sur ses marchés de niche. Ces accords assurent à la Société des revenus à long terme, sous forme de paiements perçus à la signature, de paiements d'étapes perçus en fonction de la réalisation d'étapes clés ou de l'atteinte de niveaux de chiffre d'affaires, ainsi que des revenus récurrents sous forme de redevances sur les ventes.

À moyen et long terme, la Société n'exclut pas de pouvoir revenir sur le marché en direct pour des produits à haute valeur ajoutée dans le traitement de cancers rares ou de pathologies orphelines.

### Des partenariats stratégiques au plan international

**Les partenaires internationaux choisis par BioAlliance Pharma disposent de structures commerciales établies à l'hôpital, avec un réseau implanté auprès des leaders d'opinion et des principaux prescripteurs.**

En Europe, BioAlliance Pharma a conclu un accord de partenariat exclusif avec le Groupe Therabel pour la commercialisation du Loramyc® (enregistré dans 26 pays) et du Setofilm® (enregistré dans 16 pays).

L'accord de licence exclusif conclu avec la société américaine Par Pharmaceutical et sa branche *proprietary products* Strativa Pharmaceuticals permettra de lancer la commercialisation d'Oravig™ sur le territoire nord-américain fin 2010.

La commercialisation de Loramyc® est également en préparation en Asie, sur la base de l'accord conclu avec la société Handok pour la Corée, Singapour, la Malaisie, les Philippines et Taiwan et de l'accord conclu avec la société NovaMed Pharmaceuticals pour la Chine.

L'ensemble des contrats signés pour Loramyc® et Setofilm® depuis 2007 totalise 120 M€, dont 47,5 M€ ont déjà été perçus. Des redevances significatives sur les ventes sont également prévues. BioAlliance Pharma prévoit de développer sa politique d'accords industriels stratégiques, notamment pour les produits capitalisant sur son savoir faire muco-adhésif Lauriad®.



# Gouvernance

## BIOALLIANCE PHARMA

### Une nouvelle organisation

Dans un nouveau contexte actionnarial et après le retrait des principaux fonds historiques du Conseil de surveillance, la Société a souhaité accompagner l'évolution de l'entreprise par une simplification de son mode de gouvernance. Dans l'objectif de renforcer la cohérence des décisions au sein d'une instance collégiale unique, l'assemblée générale du 22 avril 2010 a décidé de changer le mode d'administration de la Société et de revenir à la forme de société anonyme à Conseil d'administration.

Le Conseil d'administration est composé de huit professionnels de haut niveau dans les domaines de l'industrie pharmaceutique et de la finance. Afin d'assurer la continuité de la gouvernance, cinq de ses membres sont issus du Conseil de surveillance précédent. Outre les deux fondateurs de BioAlliance Pharma, Dominique Costantini et Gilles Avenard, respectivement Directeur général et Directeur général délégué, il comprend quatre membres indépendants et deux représentants des actionnaires de référence de la Société.

Le Conseil d'administration est assisté dans la préparation de ses décisions par deux comités spécialisés, le comité d'audit et le Comité des rémunérations et des nominations.

### Conseil d'administration

**Président :** André Ulmann, médecin, docteur en sciences, fondateur et Président du Conseil de surveillance du Laboratoire HRA Pharma.

**Directeur général :** Dominique Costantini, médecin, cofondatrice de BioAlliance Pharma.

**Directeur général délégué :** Gilles Avenard, médecin, cofondateur de BioAlliance Pharma.

#### Autres administrateurs :

Michel Arié, ingénieur, Directeur financier au sein du groupe CNIM, membre du directoire de CNIM SA.  
Gilles Marrache, pharmacien, Président d'Amgen France et Vice président d'Amgen Inc.

Catherine Dunand, ingénieur, expérience internationale au sein de grands groupes de l'industrie pharmaceutique.  
La société ING Belgique, représentée par Denis Biju-Duval.  
La société AGF Private Equity, représentée par Rémi Droller.

### 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.



# Chapitre 2

## Activité et stratégie

2.1. Présentation générale et stratégie	14
2.1.1. Historique de la Société	14
2.1.2. Modèle économique	15
2.1.3. Avantages compétitifs	15
2.2. Recherche et développement	17
2.2.1. Principes et organisation	17
2.2.2. Cadre réglementaire	18
2.2.3. Projets en recherche & développement	20
2.2.4. Propriété intellectuelle, brevets et licences	22
2.3. Produits et marchés	25
2.3.1. Loramyc®/Oravig™ et le marché de la candidose oropharyngée	25
2.3.2. Sétofilm® et le marché des antiémétiques	30
2.3.3. Aciclovir Lauriad® et le marché de l'herpès labial	31
2.3.4. Doxorubicine Transdrug® et le marché du cancer du foie	33
2.3.5. Clonidine Lauriad® et le marché de la mucite	35
2.3.6. Fentanyl Lauriad® et le marché de la douleur chronique des patients cancéreux	36
2.3.7. AMEP® et le marché du mélanome	38
2.3.8. Corticoïde Lauriad® et le marché de l'inflammation chronique	39
2.3.9. Irinotecan Trandrug® et le traitement du cancer par voie orale	39
2.3.10. Inhibiteurs d'intégrase et le marché de l'infection à VIH	39
2.3.11. Programme « Zyxine » et le marché des cancers invasifs	40

# Chapitre 2

## Activité et stratégie

### 2.1. Présentation générale et stratégie

#### 2.1.1. Historique de la Société

Créée en 1997, BioAlliance Pharma a choisi de se spécialiser dans un domaine thérapeutique ; elle développe des médicaments innovants pour le traitement du cancer (mélanome invasif, cancer primitif du foie...) et les soins de support, ces derniers recouvrant les pathologies associées à la cancérologie, les complications de la chimiothérapie et de la radiothérapie (nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie, douleur chronique sévère, mucite...) et les infections opportunistes (candidose...). Ces innovations sont issues de programmes de recherche fondamentale initiés par les plus grands centres de recherche académique français avec lesquels BioAlliance Pharma a forgé des alliances pérennes. La Société focalise notamment son intérêt sur des innovations permettant de lutter contre la résistance aux traitements.

L'expertise de BioAlliance Pharma en cancérologie et dans les pathologies associées couvre la conception, le développement et l'enregistrement de médicaments innovants ainsi que le domaine médico-marketing incluant la négociation des prix et de remboursements.

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 de deux technologies brevetées - la technologie muco-adhésive buccale Lauriad® à partir de 2000 et la technologie nanoparticulaire Transdrug® à partir de 2001 - ainsi que des projets de recherche relatifs à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et à de nouveaux médicaments agissant sur ces cibles.

De nouvelles levées de fonds auprès d'investisseurs en capital risque en 2000, puis 2003/2004, ont permis de mener les essais cliniques sur les produits issus des deux technologies, puis de finaliser et déposer en 2005 un dossier d'enregistrement en France pour le Loramyc®, premier produit entièrement développé par la Société.

Pour faire face au développement de ses essais cliniques et préparer le lancement du Loramyc®, la Société s'est introduite sur le marché d'Euronext Paris le 7 décembre 2005. Elle a ensuite effectué une levée de fonds par voie de placement privé en juillet 2007.

Après l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de Loramyc® en France en octobre 2006, BioAlliance Pharma a obtenu, en août 2007, un prix de vente reflétant l'innovation apportée par le médicament et lancé le Loramyc® fin 2007 sur le marché français. En 2008, la Société a obtenu les autorisations de mise sur le marché pour ce produit dans dix pays européens (procédure de reconnaissance mutuelle) et terminé un essai pivot de phase III concernant Loramyc® aux États-Unis. La Société a finalisé en 2009 le dossier d'enregistrement à soumettre auprès de l'agence américaine (*Food And Drug Administration* FDA) après avoir conclu, en 2007, un accord avec la société Par Pharmaceutical, qui a acquis les droits de commercialisation du Loramyc® aux États-Unis.

BioAlliance Pharma a obtenu en avril 2010 l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis pour ce premier médicament, sous le nom de marque Oravig™. Au même moment, la Société obtenait treize nouvelles AMM en Europe, portant à vingt-six le nombre de pays européens dans lesquels Loramyc® est enregistré.

Parallèlement, la Société a mené un essai pivot de phase III pour l'aciclovir Lauriad® (BA021) dans le traitement de l'herpès labial récidivant en Europe, en Australie, puis aux États-Unis. La technologie Lauriad® utilisée (comprimé buccal muco-adhésif) est la même que celle qui a fait ses preuves pour le Loramyc®. D'excellents résultats ont été obtenus en décembre 2009, qui vont être déterminants pour définir la stratégie d'enregistrement du produit en Europe et aux États-Unis et ouvrent la voie à la négociation d'accords de partenariat pour ce produit destiné à la médecine de ville.

Le portefeuille de produits de la Société, présenté à la section 2.2.3 du présent document de référence, comprend un deuxième médicament enregistré en Europe, le Setofilm®, dont BioAlliance Pharma a acquis en licence les droits européens en 2008. La Société a préparé l'enregistrement en Europe et reçu l'AMM dans seize pays européens en mars 2010.

D'autres produits sont en cours de développement clinique et préclinique dans les soins de support et le traitement de cancers sévères. Parmi eux, trois nouveaux produits sont entrés en phase clinique fin 2009 : deux produits issus de la technologie Lauriad® : fentanyl Lauriad® (phase I) dans la douleur chronique sévère du cancer et clonidine Lauriad® (phase II) dans le traitement des mucites, et une nouvelle entité, la biothérapie anti-invasive AMEP® (phase I), destinée au traitement du mélanome invasif.



BioAlliance Pharma a choisi des partenaires commerciaux stratégiques dont l'expertise est complémentaire de la sienne. Après avoir démontré en France le potentiel commercial de Loramyc® en le commercialisant en direct, via sa filiale d'exploitation Laboratoires BioAlliance Pharma, la Société a ainsi confié au groupe Therabel Pharma, par un accord en date du 31 mars 2010, la commercialisation de Loramyc® et de Setofilm® sur le territoire européen, y compris la France, et a transmis à ce groupe toutes ses opérations commerciales. Dans le reste du monde, la Société a établi des partenariats internationaux pour la commercialisation de Loramyc®/Oravig™ avec Par Pharmaceutical/Strativa aux États-Unis et Handok et NovaMed en Asie.

### 2.1.2. Modèle économique

BioAlliance Pharma est une *specialty pharma*. Ce terme désigne une activité de développement ou de commercialisation de médicaments destinés à des populations particulières sélectionnées, principalement suivies par des spécialistes.

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 développer des produits dans le domaine thérapeutique de l'oncologie et de ses pathologies associées, pour des patients présentant des maladies sévères ou des besoins médicaux non satisfaits. Sur ces marchés, BioAlliance Pharma peut optimiser le temps de développement de ses produits afin de limiter les risques et les coûts et garantir leurs avantages compétitifs :

- en privilégiant un positionnement sur des maladies sévères, rares et/ou des maladies orphelines, la Société peut accélérer le développement de nouveaux produits 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 ;

- en concevant certains de ses produits à partir de principes actifs déjà reconnus sur le marché et dont le profil d'efficacité et de tolérance est bien établi, 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. Elle permet ainsi d'obtenir des produits présentant un meilleur rapport bénéfices/risques pour des indications choisies.

Afin de disposer de structures commerciales établies à l'hôpital, avec un réseau implanté auprès des leaders d'opinion et des principaux prescripteurs, BioAlliance Pharma a fait le choix de s'appuyer, dans les différentes régions du monde, sur des partenaires commerciaux qui lui permettront d'optimiser les revenus futurs de ses produits.

Ces accords de partenariat assurent à la Société des revenus à long terme sous forme de paiements perçus à la signature, de paiements d'étapes perçus en fonction de la réalisation d'étapes clés ou de l'atteinte de niveaux de chiffre d'affaires ainsi que des revenus récurrents sous forme de redevances sur les ventes.

À moyen et long terme, la Société n'exclut pas de pouvoir revenir sur le marché en direct pour des produits à haute valeur ajoutée dans le traitement des cancers rares ou de pathologies orphelines, qu'il s'agisse de produits issus de sa recherche interne ou d'acquisitions ciblées. Les leviers de valeur propres à ce type de produits sont des prix élevés et des moyens commerciaux limités, dans des marchés de niche où les besoins médicaux sont insatisfaits.

### 2.1.3. Avantages compétitifs

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

- des produits avancés synergiques : un premier produit sur le marché -Loramyc® (miconazole Lauriad®)- et un deuxième produit - Setofilm®- enregistré en Europe et bientôt commercialisé ;
- des savoir-faire technologiques distinctifs ;
- des partenariats commerciaux sources de revenus et de débouchés internationaux ;
- un portefeuille équilibré doté de plusieurs programmes en clinique permettant une montée en puissance progressive de la Société ;
- un portefeuille bien établi de brevets et marques établissant une protection à long terme pour l'ensemble des produits développés par la Société ;
- un accès continu à l'innovation de pointe, reflet de sa notoriété dans le milieu de la recherche.

**Des produits avancés synergiques : un premier produit sur le marché - Loramyc® (miconazole Lauriad®) - et un deuxième produit - Setofilm®- enregistré en Europe et bientôt commercialisé.**

Les deux produits les plus avancés de la Société, Loramyc® et Setofilm®, sont très complémentaires dans les soins de support car ils s'adressent aux mêmes types de malades fragilisés et aux mêmes spécialistes. Leur commercialisation en cours ou prochaine par les partenaires Strativa/Par Pharmaceutical et Therabel permettra de générer des revenus récurrents à court terme pour la Société.

Loramyc®, comprimé muco-adhésif de miconazole Lauriad®, indiqué pour le traitement de la candidose oropharyngée, est enregistré dans vingt-six pays d'Europe ainsi qu'aux États-Unis et en Corée.

BioAlliance Pharma est la première société d'innovation française à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. C'est un succès majeur qui lui ouvre les portes du premier marché mondial et un élément clé du succès commercial du produit.

Loramyc® est commercialisé en France depuis 2007, les lancements dans les autres pays d'Europe auront lieu en fonction de l'avancement des négociations de prix et remboursement. Aux États-Unis, le lancement par Strativa/Par Pharmaceutical est prévu au deuxième semestre 2010.

Setofilm®, de son côté, est enregistré dans seize pays d'Europe. C'est un anti-émétique à base d'ondansétron indiqué dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie et en post-opératoire chez l'adulte et l'enfant.

Avec ce produit, BioAlliance Pharma disposera d'un avantage clinique original, Setofilm® étant recommandé en cas de risque de fausse route et étant le premier produit de sa classe à obtenir également cette indication en post-opératoire chez l'enfant.

**Des savoir-faire technologiques distinctifs**

BioAlliance Pharma a développé un savoir-faire unique dans les domaines de la délivrance muqueuse de médicaments (technologie Lauriad®), du ciblage intracellulaire au moyen de nanoparticules (technologie Transdrug®), ainsi que dans le domaine de la résistance et de l'invasion cellulaire, avec des programmes de rupture technologique utilisant des biothérapies ou des molécules chimiques.

Capitalisant sur sa technologie muqueuse Lauriad® (comprimé buccal muco-adhésif) brevetée et validée par

les succès de Loramyc®, BioAlliance Pharma a obtenu d'excellents résultats dans son essai de phase III pour aciclovir Lauriad® en décembre 2009. La Société, se basant sur ce savoir-faire établi, développe trois autres produits Lauriad® : fentanyl Lauriad® dans la douleur chronique sévère du cancer, clonidine Lauriad® dans le traitement des mucites et corticoïde Lauriad® dans le traitement des lésions inflammatoires. Les deux premiers sont entrés en phase clinique fin 2009.

La Société capitalise également sur son savoir-faire breveté de ciblage nanoparticulaire Transdrug® pour l'administration des chimiothérapies dans le traitement des cancers.

Après avoir obtenu en décembre 2009 des résultats positifs en termes de survie pour l'essai de phase II doxorubicine Transdrug® dans le cancer primitif du foie, BioAlliance Pharma souhaite développer de nouvelles approches visant à diminuer les effets secondaires respiratoires qui avaient conduit à la suspension de l'essai.

La Société développe également une technologie innovante de formulation orale de nanoparticules à libération prolongée (*Sustained Released Nanoparticles SRN*), qui permet une concentration optimale du produit et une exposition prolongée aux cellules cancéreuses, améliorant ainsi l'efficacité et la tolérance du produit.

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

Spécialisée dans le domaine du cancer et des soins de support (candidoses, nausées, douleurs chroniques sévères...), BioAlliance Pharma a fait le choix de s'appuyer, dans les différentes régions du monde, sur des partenaires commerciaux stratégiques implantés à l'hôpital, dont l'expertise est complémentaire de la sienne.

Ses partenaires en place sont aujourd'hui :

- Strativa Pharmaceutical/Par Pharmaceutical aux États-Unis ;
- le groupe Therabel Pharma en Europe (accord du 31 mars 2010) ;
- en Asie, Handok pour la Corée, Taïwan, Singapour, la Malaisie et les Philippines et NovaMed en Chine.

Ces accords de partenariat totalisent plus de 120 millions d'euros, dont près de 47,5 millions ont déjà été reçus depuis 2007. Les sommes restantes seront perçues en fonction de la réalisation d'étapes clés ou de l'atteinte de niveaux de chiffre d'affaires dans les prochaines années. Des redevances significatives sur les ventes de deux produits Loramyc® (toutes zones) et Setofilm® (Europe seule) sont également prévues.

### **Un portefeuille équilibré doté de plusieurs programmes en clinique permettant une montée en puissance progressive de la Société**

Le portefeuille de produits de BioAlliance Pharma comprend un médicament sur le marché -Loramyc®, un médicament enregistré en Europe- Setofilm® et un produit ayant obtenu des résultats positifs de phase III-aciclovir Lauriad®. En plus de doxorubicine Transdrug® développé dans le cancer primitif du foie, BioAlliance Pharma a fait entrer trois nouveaux produits en phase d'essai clinique sur l'homme fin 2009 : deux produits issus de la technologie validée Lauriad® : fentanyl Lauriad® (phase I) dans la douleur chronique sévère du cancer et clonidine Lauriad® (phase II) dans le traitement des mucites. Le 3<sup>e</sup> produit, biothérapie anti-invasive AMEP® (phase I), est destiné au traitement du mélanome invasif.

BioAlliance Pharma dispose ainsi d'un portefeuille de produits permettant un investissement graduel et à même d'amener progressivement des produits sur le marché. Afin de tenir compte du risque inhérent à la recherche pharmaceutique, la Société a pris soin de développer des lignes de produits indépendantes les unes des autres, ce qui permet de limiter les conséquences liées à l'échec possible d'un programme.

### **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 bien établi de brevets et marques établissant une protection à long terme pour l'ensemble des produits développés par la Société**

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 trente-quatre familles de brevets publiés et licences, comprenant trois cent cinquante-deux 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. Près de 70 % 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, la Société utilise ses ressources internes, des partenariats avec des instituts de recherche publics et de la sous-traitance spécialisée, en matière de conduite d'essais précliniques ou cliniques ainsi qu'en production.

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 (École Normale Supérieure de Cachan, Institut Gustave Roussy, Chatenay Malabry, Paris XI).

## 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 a mis 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.

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>[1]</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), conformément à la Directive européenne 2001/20/EC, ou l'*Institutional Review Board* (IRB) aux États-Unis. 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.

S'agissant des États-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. À défaut d'objection de la

FDA, l'autorisation du lancement d'essais sous IND est valable 30 jours après réception. À 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 États-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 État Membre de l'Union Européenne (État de référence), pour être reconnue dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée dans les autres États 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 États Membres de l'Union Européenne.

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

Diverses réglementations en Europe ainsi qu'aux États-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.

[1] Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale, « Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains ».

De même, diverses réglementations en Europe et aux États-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 États-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'État, 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 économique des produits de santé après avis de la Commission de transparence.

Aux États-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 État sont susceptibles de poursuivre leurs efforts concernant la réforme du système de santé, le coût des produits pharmaceutiques délivrés sur ordonnance et la réforme des systèmes Medicare et Medicaid. Le développement des organismes privés de gestion de santé (HMO), qui ont une influence importante sur les achats de services de santé et de produits thérapeutiques, pourrait également contribuer à faire diminuer les prix en imposant des remises ou des rabais spéciaux sur le prix des produits de la Société, 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 États-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

Dans le domaine thérapeutique de l'oncologie et des pathologies associées, BioAlliance Pharma développe un portefeuille de produits diversifié et équilibré. La Société construit une gamme de produits hospitaliers dans les soins de support (candidose, nausées et vomissements post chimio- et radiothérapie, douleur chronique sévère du cancer, mucite...), qui ont pour caractéristique de s'adresser aux mêmes types de malades et aux mêmes prescripteurs hospitaliers. Elle développe également des produits innovants pour le traitement de cancers résistants ou de maladies sévères (cancer primitif du foie, mélanome invasif...) pour lesquels de nouvelles approches thérapeutiques sont attendues et qui constituent des marchés à fort potentiel.

À la date de dépôt du présent document de référence, ce portefeuille comprend deux produits enregistrés, un produit avec des résultats de phase III positifs et quatre programmes cliniques en phase I/II.

**Produits enregistrés :**

- Loramyc®/Oravig™, pour le traitement de la candidose oropharyngée, commercialisé en France, enregistré aux États-Unis, dans vingt-six pays d'Europe et en Corée ;
- Setofilm®, pour le traitement des nausées et vomissements des patients sous chimiothérapie et radiothérapie, enregistré dans seize pays d'Europe.

**Produit avec des résultats de phase III positifs :**

- Aciclovir Lauriad®, pour le traitement et la prévention de l'herpès labial.

**Produits en phase clinique I ou II :**

- Doxorubicine Transdrug® pour le traitement du cancer primitif du foie. Les résultats cliniques positifs, en termes de survie des patients, observés sur l'année 2009, conduisent à la recherche de nouvelles approches visant à diminuer les effets secondaires qui avaient conduit à la suspension de l'essai de phase II en 2008 ;
- Clonidine Lauriad®, en cours d'essai clinique de phase II pour le traitement de la mucite ;

- Fentanyl Lauriad®, en cours d'essai de phase I pour le traitement de la douleur chronique des patients cancéreux ;
- AMEP®, biothérapie innovante dans le mélanome invasif, en cours d'essai de phase I.

**Produits en phase pré-clinique :**

- irinotecan Transdrug®, anticancéreux par voie orale utilisant le savoir-faire nanoparticulaire Transdrug® ;
- inhibiteur de l'intégrase (enzyme clé dans la réplication du VIH) ;
- Zyxine, une Nouvelle Entité pour le traitement du cancer invasif par réversion du phénotype de la cellule cancéreuse, en cours de développement ;
- Corticoïde Lauriad®, envisagé pour le traitement des lésions inflammatoires.

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

Produits (indications)	Recherche	Pré-clinique	Phase I/II	Phase III	AMM	Lancement
BA-001 / Loramyc® / Oravig™ (candidose oropharyngée)					Approbation Europe / US	09/2007 France
BA-030 / Sétofilm® (antiémétique)					Approbation Europe	
BA-021 / Aciclovir Lauriad® (herpès labial)				Phase III positive		
BA-003 / Doxorubicine Transdrug® (cancer du foie)				En cours...		
BA-041 / Fentanyl Lauriad® (douleur cancéreuse chronique)			En cours...			
BA-028 / Clonidine Lauriad® (mucite)			En cours...			
BA-015 / AMEP™ (mélanome métastatique)			En cours...			
BA-026 / Corticostéroïde Lauriad® (lésion inflammatoire)		En cours...				
BA-011 / Inhibiteur d'intégrase® (infection à VIH)		En cours...				
BA-018 / Irinotécan Transdrug® (traitement Per Os du cancer)		En cours...				
BA-016 / Zyxine (cancer invasif)	En cours...					

## 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 trente-quatre familles<sup>[2]</sup> de brevets publiés et licences : six sont relatives à la technologie Lauriad® et aux médicaments en découlant, trois à la technologie des nanoparticules et aux médicaments en découlant et treize aux Nouvelles Entités développées par la Société. Par ailleurs, deux familles concernent les formulations de Film d'ondansétron obtenues par voie de licence en Europe de la société APR.

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 trois cent cinquante-deux demandes de brevets publiés ou brevets, dont deux cent quarante ont fait l'objet de brevets délivrés (cent cinquante-neuf brevets sont détenus en pleine propriété ou copropriété et quatre-vingt-un dans le cadre d'un accord de licence), dans plusieurs pays ou juridictions majeurs, notamment aux États-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 six familles de brevets publiés : une famille dite « brevet principal », quatre 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. À 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 Brevets Européen. Ces brevets expireront en principe 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 que deux continuations aux États-Unis.

Bien que la Société soit titulaire de ces brevets et demandes de brevets, leur exploitation générera des redevances dues par BioAlliance 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) Familles dites « brevets secondaires »

BioAlliance Pharma a déposé quatre 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.

Le brevet européen a été délivré le 28 octobre 2009 sous le numéro EP1998750 et donne lieu à des brevets dans 34 pays de la Convention sur le Brevet Européen. Des demandes de brevets dans cette famille sont en cours d'examen dans dix-sept autres pays dans le monde, dont les États-Unis, le Canada, le Japon et la Chine ;

- 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. Cette demande internationale est en examen en Europe, aux États-Unis et en Chine ;

- une demande prioritaire protégeant l'application du brevet principal au traitement de patients immunodéprimés atteints de candidose orale sévère a été déposée aux États-Unis le 9 novembre 2007 et publiée sous le numéro US20090137477.

Cette demande de brevet est toujours en examen ;

- une demande prioritaire de brevet a été déposée en Europe et aux États-Unis le 18 septembre 2008 et a été suivie du dépôt d'une demande internationale publiée sous le numéro WO2010/031819.

#### (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 de dépôt 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,

[2] Les chiffres présentés dans cette section sont mis à jour au 30 avril 2010.



aux États-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. Actuellement, 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 États-Unis, dans le domaine de la candidose oropharyngée, et au groupe Therabel sur le territoire européen.

#### 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 trois 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 deux familles de brevets dites « brevet secondaire » relatives à des nanoparticules avec polysaccharide chargé.

##### (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. Le brevet européen a été délivré le 7 décembre 2005 sous le numéro EP1056477 et donne lieu à des brevets dans 17 pays de la Convention sur le Brevet Européen. Les délivrances ont également été obtenues aux États-Unis, en Australie, en Israël et en Inde ; ils expireront en principe en 2019. Des demandes de brevet 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) Familles dites « brevets secondaires »

- Famille de brevets relative à des nanoparticules avec polysaccharide chargé, destinée à des applications dans le secteur des biotechnologies : 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, en Inde et en Israël. Des demandes de brevet sont en cours d'examen en Europe, aux États-Unis, au Japon, au Canada 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.

- Famille de brevets relative à l'administration orale de nanoparticules contenant des agents anticancéreux : la demande prioritaire a été déposée en Europe le 6 août 2008 et a été suivie du dépôt d'une demande internationale (PCT) publiée sous le numéro WO 2010/015688, le 11 février 2010.

#### 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 sept 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 quatre autres. Elle a une licence exclusive mondiale sur les familles de brevets concernant les inhibiteurs d'intégrase 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 ; Deux familles de brevets couvrant des composés actifs et leurs utilisations thérapeutiques ont donné lieu à des délivrances en Europe : (i) le 2 septembre 2009 sous le numéro EP0975597 protégeant 19 pays de la Convention sur le Brevet Européen et (ii) le 29 avril 2009 sous le numéro EP1461319 protégeant 13 pays de la Convention sur le Brevets Européen. Ces brevets ont également été délivrés aux États-Unis.
- l'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. AMEP®. La deuxième famille est détenue en copropriété entre BioAlliance Pharma, l'IGR et le CNRS. BioAlliance est propriétaire de la dernière famille de brevet qui concerne le plasmide codant pour l'AMEP®.

L'une des trois familles de brevets a donné lieu à des délivrances au Japon et en Chine en 2010.

- la Zyxine fait l'objet de trois familles de brevets publiées. Deux familles concernent les méthodes pour sélectionner des molécules anticancéreuses ayant un mécanisme d'action très innovant de réversion du phénotype cellulaire tumoral. L'une de ces familles a donné lieu à une délivrance en Europe le 25 juillet 2007 sous le numéro 1573334 protégeant 11 pays de la Convention sur le Brevet Européen et aux États-Unis. 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'École 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 films contenant l'Ondansétron

BioAlliance 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. Pour les territoires compris dans l'accord de commercialisation conclu entre BioAlliance Pharma et la société Therabel Pharma en mars 2010, BioAlliance Pharma a concédé une sous-licence à Thérabel Pharma.

#### 2.2.4.5. Marques

La marque BioAlliance 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 États-Unis. La marque Transdrug® est enregistrée en France, dans l'Union Européenne, aux États-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, aux États-Unis et au Japon. Elle est toujours en examen au Canada.

Les marques du produit miconazole Lauriad® sont Loramyc®, Sitamic® et Oravig™. Loramyc® est enregistré en France, dans la Communauté européenne, aux États-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. La marque Oravig™ a été déposée aux États-Unis.

Le film fin d'ondansétron a été enregistré sous le nom de marque Setofilm® en France et en Europe.

## 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 (soins de support et thérapies anticancéreuses), 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.

Les traitements anticancéreux constituent le premier marché mondial avec un chiffre d'affaires de 48,2 milliards de dollars en 2008, en croissance de 11,3 %<sup>[3]</sup>. La prise en charge du cancer ne se limite pas aux seules molécules ciblant cette maladie, il faut également considérer les soins de support en oncologie (antiémétiques par exemple) dont le chiffre d'affaires a atteint 10,3 milliards de dollars en 2008. Le marché des antiviraux anti-VIH est également en forte croissance (12,2 milliards de dollars, + 11,9 % en 2008). BioAlliance Pharma se concentre sur les patients fragilisés et se situe sur ces différents 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®/Oravig™ et le marché de la candidose oropharyngée

#### 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 débilitantes 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>[4]</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.

[3] Données IMS Health.

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

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. Épidémiologie

#### Épidémiologie 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].

#### Épidémiologie 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 N.P., *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 [Runhke M., 2006].

Les candidoses oropharyngée 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.

Sur le marché européen (France, Allemagne, Royaume-Uni, Italie et Espagne), les ventes d'antifongiques indiqués dans la candidose oropharyngée étaient de 433 millions d'euros au Cumul Mobile Annuel (CMA) de septembre 2009 (ventes toutes indications confondues, données IMS). En se basant sur les données de prescription (IMS), la Société estime que le marché de la candidose oropharyngée chez l'adulte est d'environ 100 millions d'euros au CMA de septembre 2009.

Aux États-Unis, le partenaire commercial de BioAlliance, PAR Pharmaceuticals, a estimé le marché de la candidose oropharyngée chez l'adulte à 1,8 million de prescriptions en se basant sur des données IMS, soit un marché potentiel de 400 millions de dollars.

#### 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 analogue 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 oesophagiennes) ;

- 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>(5)</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 États-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 ketoconazole, un traitement systémique<sup>(6)</sup>. Un essai de phase III comparant Tibozole 14 jours versus Sporanox

(itraconazole) a été initié en Chine en décembre 2008. À 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>(7)</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®/Oravig™

Le produit BioAlliance Pharma, miconazole Lauriad®, a été enregistré sous les noms de marque Loramyc® ou Sitamic® en Europe et dans de nombreux autres pays (voir section 2.2.4.5. du présent document de référence). Le nom de marque Oravig™ a été déposé aux États-Unis. À l'exception des paragraphes spécifiant les territoires couverts par les autorisations ou les indications accordées par les autorités réglementaires des différents pays pour ce produit, le terme de « Loramyc® » utilisé dans le présent document de référence désigne le produit BioAlliance Pharma, quel que soit son nom de marque.

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 muco-adhésive.

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.

Le Loramyc® est indiqué en Europe pour le traitement de la candidose oropharyngée du patient immunodéprimé. Oravig™ est indiqué aux États-Unis

(5) Étude IMS Octobre 2005 (Tous droits d'auteur réservés, IMS Health, 2005).

(6) J.J. Roey 2004.

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

pour le traitement de la candidose oropharyngée chez l'adulte. 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 co-morbidités, 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, États-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.

Loramyc® est commercialisé sur le marché français depuis fin 2007 et est approuvé en Europe, dans vingt-six pays (cf. le communiqué de presse de la Société en date du 25 mars 2010 faisant état de l'approbation de Loramyc® dans treize nouveaux pays européens). BioAlliance Pharma a licencié les droits de commercialisation du Loramyc® en Europe au groupe Therabel Pharma, par un accord en date du 31 mars 2010.

Aux États-Unis, BioAlliance Pharma a reçu l'autorisation de mise sur le marché pour Oravig™ le 16 avril 2010. Oravig™ pourrait être lancé sur le marché américain au cours du second semestre 2010 par Strativa Pharmaceuticals, la branche « produits dédiés aux soins de support » de Par Pharmaceutical Companies, Inc., partenaire commercial de BioAlliance Pharma aux États-Unis.

Par ailleurs, BioAlliance Pharma a mis en place en 2008 des partenariats stratégiques pour la commercialisation de Loramyc® en Asie : avec la société Handok pour les territoires de la Corée, Taïwan, Singapour et Malaisie et avec NovaMed pour la Chine. L'autorisation de mise sur le marché a été obtenue en Corée en avril 2009.

## 2.3.2. Sétofilm® 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 inconfortables 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. Épidémiologie

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.

D'après Datamonitor, qui a développé un modèle prévisionnel ad hoc, l'incidence des patients cancéreux traités par anti-émétiques serait de 902 000 nouveaux cas en 2008, un nombre qui tendrait à augmenter légèrement dans le temps avec une prévision à 920 000 en 2018.

### 2.3.2.3. Marché et concurrents en présence

En Europe<sup>(8)</sup>, les ventes des traitements antiémétiques étaient de 389 millions d'euros au CMA de septembre 2009. Si le chiffre d'affaires accuse une très légère baisse (- 1,2 %), provoquée par la montée en puissance des génériques, les volumes vendus continuent de croître avec une progression en unités de 3,5 % sur la même période.

L'ondansétron demeure le chef de file incontesté de la classe des antiémétiques (setron anti 5-HT3), avec un chiffre d'affaires de 197 millions d'euros au CMA de septembre 2009 et une évolution de + 7,9 % en volume et - 5,6 % en valeur (impact génériques). Premier anti 5-HT3 approuvé en Europe en 1990 sous le nom de marque Zophren®, l'ondansétron a conservé une part de marché prédominante au sein des anti 5-HT3 (ou sétrons) : 79 % en volume, devant le granisétron qui occupe la deuxième place avec seulement 15 %.

(8) France, Allemagne, Royaume-Uni, Italie et Espagne, données IMS.



Loin derrière, on retrouve le tropisetron (4,5 % de part de marché unitaire), le palonosétron (0,9 % de part de marché) et le dolasetron (0,4 %).

Il est intéressant de constater que bien qu'étant le plus ancien des sétrons, l'ondansétron affiche la plus forte croissance unitaire au CMA de septembre 2009 : + 7,8 %, contre - 9,0 % pour l'ensemble des autres sétrons.

L'aprépitant (Emend®, Merck & Co) est le principal représentant d'une autre famille de molécules anti-émétiques. Il fut lancé en 2003 aux États-Unis et en Europe et a rencontré un succès certain auprès des prescripteurs. Son indication précise qu'il doit être utilisé dans le cadre d'un protocole associant-entre autres-un setron, si bien qu'il est difficile de le considérer comme un réel concurrent des sétrons. On a même plutôt l'impression que le succès de l'aprépitant profite à l'ondansétron, comme en témoigne l'évolution positive des ventes de ce dernier.

#### 2.3.2.4. Concurrents en développement

Les produits en développement identifiés sont en fait de nouvelles formes galéniques de molécules existantes. On notera en particulier :

- Sansuco sous forme transdermique, patch de granisetron ProStrakan. Il est appliqué 24 à 48 heures avant une chimiothérapie. Le produit est enregistré en Europe et aux États-Unis.
- APF-530 d'AP Pharma, granisetron en injection sous-cutanée permettant une efficacité prolongée sur 5 jours. Le produit est en voie d'enregistrement aux États-Unis.
- AB 1001 d'Abeille Pharmaceuticals, granisetron sous forme de patch cutané, avec également une efficacité prolongée sur 5 jours. Le produit a été cédé en licence à ProStrakan en 2009 pour l'Europe et les États-Unis. Il est en phase III.
- Ondansétron sous forme de spray oral (voir ci-dessous ; produit pris en licence par BioAlliance Pharma).

#### 2.3.2.5. Le produit BioAlliance Pharma : Setofilm® (licence APR/Labtech)

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. 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. Cette formulation d'ondansétron est particulièrement adaptée à une bonne adhérence des patients nauséeux au traitement, aucune prise d'eau n'étant nécessaire.

BioAlliance Pharma a obtenu en mars 2010 l'enregistrement du film fin d'ondansétron, sous le nom de marque Setofilm®, dans seize pays européens. Le Setofilm® est indiqué dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie et en post-opératoire chez l'adulte et l'enfant. Du fait de sa forme innovante, Setofilm® est le premier produit de sa classe à obtenir également cette indication en post-opératoire chez l'enfant. En effet, ce film, qui se dissout rapidement dans la bouche, est recommandé en cas de risque de fausse route. Il est particulièrement adapté pour des patients ayant des difficultés à avaler, notamment l'enfant et le sujet âgé.

BioAlliance Pharma a licencié au groupe Therabel Pharma les droits de commercialisation du Setofilm® en Europe, par un accord en date du 31 mars 2010. Avec ce deuxième médicament qui s'adresse à la même cible que Loramyc® (dont la commercialisation est également licenciée au groupe Therabel en Europe) -mêmes malades et mêmes prescripteurs hospitaliers- la Société renforce son offre sur le marché important des soins de support en oncologie.

La Société a également pris en licence pour l'Europe l'ondansétron OS (*Oral Spray*) de la société NovaDel Pharma Inc. Sous réserve du succès de ce développement (réalisé aux États-Unis par NovaDel et ses partenaires de licence) et d'une approbation par les agences d'enregistrement, ce système de délivrance innovant, par aérosol buccal, pourrait être une alternative thérapeutique particulièrement pertinente pour améliorer la qualité de vie des patients souffrant de nausées et vomissements sévères et pourrait constituer un complément au film fin d'ondansétron.

### 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).

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>[9]</sup>, alors que l'incidence de la maladie est estimée de 5 à 10 % de nouveaux cas chaque année<sup>[10]</sup>. Aciclovir Lauriad® cible les patients connaissant au moins trois poussées par an, représentant 7 % de la population totale<sup>[11]</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 IMS, en 2009, les antiviraux topiques et systémiques indiqués dans l'herpès labial représentaient un marché de 1 milliard d'euros dans les cinq grands pays européens et les États Unis. Le chiffre d'affaires se répartit entre traitements topiques (aciclovir, penciclovir, docosanol) et traitements systémiques (valaciclovir, aciclovir et famciclovir).

#### Concurrents

L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir sous forme systémique sont approuvés pour le traitement préventif et épisodique des infections à herpès récurrents.

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 cinq à dix jours et toutes les deux heures dans la journée (neuf applications par jour) ;
- Docosanol (Abreva-Avanirpharma-GSK) doit être appliqué cinq fois par jour pendant cinq à dix jours ;
- Aciclovir (Zovirax-GSK-Biovail) est le traitement de référence et doit être appliqué cinq fois par jour pendant cinq jours ;
- l'association aciclovir/hydrocortisone (Xerclear®/Xerese®) de la société Medivir, se présente sous la forme de crème, avec comme pour l'aciclovir crème seul, cinq applications quotidiennes pendant cinq jours.

### 2.3.3.4. Concurrents en développement

La société Transport Pharmaceuticals développe SoloVir®, un système d'électroporation pour faire pénétrer l'aciclovir au niveau de la lèvre.

Clavis Pharma travaille sur une formulation différente de l'aciclovir (ester d'acide élaïdique), le projet est sur le point d'entrer en phase II.

### 2.3.3.5. Le produit BioAlliance Pharma : aciclovir Lauriad®

BioAlliance Pharma développe l'aciclovir Lauriad® (BA021), deuxième produit de la gamme Lauriad®, destiné au traitement de l'herpès labial. Il résulte de la combinaison de la technologie Lauriad® et de l'aciclovir. 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.

[9] Yeung-Yue KA *Herpes simplex viruses 1 and 2*. *Dermatol Clin* 2002; 20(2):249-66.  
 [10] R J Whitley et al. *Lancet* 2001 357 : 1513-18 - R Brady et al *Antiviral Research* 2004 : 61; 73-81.  
 [11] Cf. note précédente.

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, pendant plusieurs heures.

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) a été retrouvée au niveau du site labial pendant 24 heures.

Après cet essai de phase I/II, aciclovir Lauriad® a fait l'objet d'un essai de phase III international en Europe, en Australie et aux États-Unis. Cette étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle contre placebo, a comparé l'efficacité et la tolérance d'une dose unique d'aciclovir Lauriad® 50 mg comprimé gingival muco-adhésif à celle d'un placebo, chez 775 patients inclus parmi les 1727 patients randomisés présentant un herpès labial récurrent (771 patients traités, 376 avec aciclovir Lauriad® et 395 avec un placebo).

Les résultats définitifs montrent le succès de cet essai dont le critère principal et les critères secondaires ont été atteints, avec une efficacité marquée et une bonne tolérance. Une dose unique d'aciclovir Lauriad® 50 mg réduit de manière significative le temps de cicatrisation de la lésion vésiculaire primaire, critère principal ( $p = 0,017$ ). Les critères secondaires cliniques ont montré que la durée de l'épisode d'herpès depuis les premiers prodromes jusqu'à la cicatrisation est significativement réduite ( $p = 0,0038$ ) et que le pourcentage de patients ayant des épisodes abortifs (absence de progression jusqu'à la lésion vésiculaire) est augmenté ( $p = 0,042$ ).

De plus, cet essai a montré qu'aciclovir Lauriad® est capable de prévenir la survenue de lésions vésiculaires et de retarder les récurrences de l'infection ( $p = 0,05$ ). Sur neuf mois de suivi, la médiane du temps de la première récurrence était retardée de 56 jours dans le groupe traité.

Ces très bons résultats représentent aujourd'hui une opportunité majeure, dessinant un nouveau paradigme dans le traitement de l'herpès oro-facial. Ils constituent une base solide au dossier pour rencontrer les autorités réglementaires au cours de l'année 2010 et préciser la stratégie d'enregistrement d'aciclovir Lauriad®, avant d'approcher des groupes pharmaceutiques impliqués dans le marché de l'herpès labial (prescription principalement par les médecins généralistes).

Ces résultats sont également extrêmement importants pour la Société sur le plan stratégique, en ce qu'ils valident pour la deuxième fois son savoir-faire muqueux et le potentiel du comprimé gingival muco-adhésif Lauriad®, qui permet d'obtenir des concentrations salivaires de principe actif de manière ciblée, précoce et prolongée.

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

#### 2.3.4.1. 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. À ce titre, environ 60 % des patients 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.

#### 2.3.4.2. Épidémiologie

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>[12]</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 *Globocancer 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 États-Unis, cette maladie est en revanche très développée en Asie

[12] Llovet JM et al. *Hepatocellular Carcinoma*. *Lancet* 2003; 362: 1907-17.

(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.

#### 2.3.4.3. 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 chimio-embolisation : 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 chimio-embolisation, 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 ;
- 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).

#### 2.3.4.4. Le produit BioAlliance Pharma : Doxorubicine Transdrug®

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 de 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. Ce traitement a obtenu le statut de médicament orphelin en Europe et aux États-Unis.

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, se conformant à l'avis des Comités indépendants de sécurité (*Drug Safety Monitoring Board*) et de pilotage (*Steering Committee*) qui avaient 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.

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® avait 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 portaient 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.

Le suivi des patients inclus dans cet essai s'est poursuivi au cours de l'année 2009, ce qui a permis de mettre en évidence des résultats positifs en termes de survie : BioAlliance Pharma a annoncé en décembre 2009 un taux de survie de 88,9 % après 18 mois de traitement chez les malades ayant reçu les trois injections de doxorubicine Transdrug® par voie artérielle hépatique telles que prévu dans le protocole. Ce résultat est clairement plus élevé que le taux de 54,5 % observé chez les malades ayant reçu le traitement standard (en général une chimioembolisation contenant un cytotoxique administré par voie artérielle hépatique).

Sur la base de ces résultats, BioAlliance Pharma projette de revoir l'ensemble du dossier doxorubicine

Transdrug® afin de mieux maîtriser les effets secondaires respiratoires qui avaient conduit à la suspension de l'essai et de pouvoir éventuellement reprendre le développement clinique du produit si un modèle prédictif est mis au point pour évaluer cet effet secondaire.

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

### 2.3.5.1. Pathologie

La mucite orale correspond aux lésions érythémateuses et ulcéraives 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 au protocole de radiothérapie administré.

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).

### 2.3.5.2. Épidémiologie

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.

### 2.3.5.3. Marché et concurrents en présence

Il n'existe actuellement aucun traitement efficace pour la mucite. À 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 (Képivotance®), 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 a été questionnée chez les patients qui ont des pathologies malignes non hématologiques

#### 2.3.5.4. Concurrents en développement

Parmi les produits identifiés, la plupart visent à soulager les patients des symptômes douloureux provoqués par la mucite. On retiendra notamment :

- Saforis® de MGI Pharma (racheté par Eisai), solution buvable à base de L-glutamine (phase III) ;
- SBG-1 de Biotec Pharmacon (phase III, mais avec des résultats décevants selon la société) ;
- Episil®, film liquide bioadhésif à base de lipides (technologie FluidCrystal®) développé par Camurus et licencié à IS Pharma pour exploitation commerciale en Europe ;
- Produit développé par Sciclone, en phase II ;
- CB-1400 (oltipraz), produit d'application locale développé par Canopus Biopharma dans la prévention et le traitement de la mucite orale (phase IIA).

#### 2.3.5.5. Le produit BioAlliance Pharma : Clonidine Lauriad®

La Société développe une formule muqueuse 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, IL1β et TNFα. Cet effet a pour conséquence de diminuer les mécanismes pro-inflammatoires. Elle agit également sur les mécanismes anti-inflammatoires en augmentant la libération du TGFβ.

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, IL1β, et TNFα ainsi que par la libération du TGFβ.

La Société a annoncé en décembre 2009 avoir reçu en l'accord de l'AFSSAPS pour un essai clinique de phase II de clonidine Lauriad® dans la mucite post-chimiothérapie et radiothérapie. Le recrutement des premiers patients a débuté en avril 2010, le suivi de l'efficacité et de la tolérance sera assuré afin de définir une dose efficace pour la suite du développement.

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

#### 2.3.6.1. 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.

#### 2.3.6.2. 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.

### 2.3.6.3. 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 de manières diverses : par voie orale, par injection, sous la langue (sublinguale), par voie rectale, par voie transdermale 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®.

Les ventes de fentanyl dans les cinq grands pays européens et les États-Unis s'élevaient à 0,9 milliard d'euros en 2009 (données IMS). La forme transdermale (patches), dédiée au traitement des douleurs chroniques, représente l'essentiel des ventes. Par ailleurs, Nycomed a commercialisé son propre patch de fentanyl sous le nom Matrifen® en 2006, avec un chiffre d'affaires de 18 millions d'euros au CMA de septembre 2008.

L'autre segment correspond aux formes orales à libération immédiate qui visent à traiter les pics douloureux survenant sur fond de douleur chronique. Ses ventes s'élèvent à 452 millions d'euros (CMA 09/2008) et les deux principaux produits sont Actiq® et Fentora® de Cephalon<sup>[13]</sup>. Les formes à libération immédiate sont strictement destinées aux douleurs aiguës et sont sans effet sur les douleurs chroniques.

### 2.3.6.4. Concurrents en développement

Dans le marché du fentanyl, on trouve un certain nombre de sociétés développant de nouvelles formes galéniques mais toutes ciblent la douleur aiguë ou les pics douloureux survenant sur fonds de douleur chronique. Ces produits n'entrent donc pas directement dans le champ concurrentiel du produit développé par BioAlliance Pharma qui cible lui la douleur chronique.

On peut citer :

- Onsolis®, de BioDelivery Sciences International, Inc, produit développé sur la technologie BEMA™, système BioErodible MucoAdhésif à délivrance accélérée

[24<sup>th</sup> 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 ;

- Fentanyl Taifun®, développé par AkelaPharma, en partenariat avec Janssen-Cilag pour l'Europe, est une forme inhalée de la molécule ;
- NasalFent® d'Archimedes, spray nasal de fentanyl, comparable, par son mode d'administration, à Instanyl® de Nycomed, déjà commercialisé.

### 2.3.6.5. Le produit BioAlliance Pharma : Fentanyl Lauriad®

Le patch cutané, unique forme pharmaceutique de fentanyl disponible dans les douleurs chroniques, présente deux inconvénients qui sont sa variabilité et son délai d'action retardé. 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.

BioAlliance Pharma, dans le cadre de la stratégie de déploiement de son savoir-faire muqueux muco-adhésif Lauriad®, a sélectionné le fentanyl Lauriad® (BA041) pour l'indication du traitement des douleurs chroniques sévères en cancérologie, avec l'objectif de diminuer la variabilité actuelle des patches cutanés de fentanyl. 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 développant souvent une résistance aux autres formes de traitements de la douleur. Ce contexte a amené la Société à étudier l'utilisation des systèmes muco-adhésif Lauriad® pour proposer une application adhésive du fentanyl en transmuqueux pour le traitement de cette indication.

BioAlliance Pharma a réalisé fin 2009 son premier essai clinique de phase I de fentanyl Lauriad®, pour évaluer les paramètres pharmacocinétiques de fentanyl Lauriad® chez des sujets volontaires sains.

La Société a annoncé en mars 2010 les résultats préliminaires positifs de cet essai monocentrique, randomisé, mené chez des volontaires sains, qui a évalué les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de 2 formulations muco-adhésives différentes de fentanyl Lauriad®. Le fentanyl a été détecté

[13] Statistiques publiées sur le site de la société Cephalon 2006.

rapidement dans le plasma après l'application des deux formulations et les concentrations plasmatiques sont restées stables pendant 24 h avec une faible variabilité interindividuelle, notamment pour l'une des deux formules qui sera retenue dans la suite du développement. La tolérance locale de ces formulations gingivales muco-adhésives a été bonne.

Ces premiers résultats permettent d'espérer qu'une seule application par jour de fentanyl Lauriad® permettra d'obtenir un traitement efficace des douleurs chroniques sévères chez les patients atteints de cancer. La Société prévoit de réaliser début 2011 une deuxième étude de pharmacocinétique avec des doses répétées.

## 2.3.7. AMEP® et le marché du mélanome

### 2.3.7.1. 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.

### 2.3.7.2. Épidémiologie

L'incidence du mélanome a doublé en 10 ans, elle est de 10 pour 100 000 habitants en Europe et 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.

### 2.3.7.3. Marché et concurrents en présence

Seul le Proleukin® (aldesleukin, Chiron/Novartis/Prometheus) est approuvé dans le mélanome métastatique, aux États-Unis uniquement. Les autres molécules utilisées dans le mélanome sont le temozolomide (Temodar®, Schering-Plough, utilisé hors indication) et la

dacarbazine (Deticene®, Sanofi Aventis). Ces deux molécules présentent de nombreux effets secondaires (forte toxicité) et leur efficacité est très variable, si bien que les besoins médicaux restent globalement non satisfaits dans ce domaine.

Le marché cible est estimé à 500 millions d'euros (Business Insights).

### 2.3.7.4. Concurrents en développement

En phase III de développement clinique, la société a identifié les concurrents potentiels suivants : l'oblimersen de Genta, l'elesclomol de Synta/GSK, le DHA-paclitaxel (Taxoprexin®) de Luitpold Pharmaceutical/Daiichi Sankyo, l'interferon  $\alpha$  pégylé (PEG-Intro®) de Schering-Plough, l'ipilimumab et le MDX-1379 de Medarex/BMS, qui a montré lors de l'ASCO 2010 des résultats sur la survie : cet anti corps monoclonal a une activité sur la réponse immune, mécanisme différent de celui de l'AMEP®, et le velimogene aliplasmid de Vical (thérapie génique).

### 2.3.7.5. Le produit BioAlliance Pharma

BioAlliance Pharma développe une biothérapie innovante, AMEP® (BA015) pour le traitement du mélanome avancé et métastatique, cancer avancé de la peau résistant à la plupart des traitements, pour lequel de nouvelles approches thérapeutiques sont attendues. 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. AMEP® présente un mécanisme d'action original en ciblant des récepteurs spécifiques, les intégrines  $\alpha v \beta 3$  (alpha-v-beta-3) and  $\alpha 5 \beta 1$  (alpha-5-beta-1), impliqués à la fois dans la croissance tumorale et dans l'angiogénèse tumorale.

Les études *in vitro* que la Société a présentées à l'ESGCT<sup>[14]</sup> en octobre 2007 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.

Les résultats présentés à l'ASGT<sup>[15]</sup> à Boston, en juin 2008, 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).

De nouveaux résultats présentés au congrès de l'ESGCT<sup>[16]</sup> en 2009 montrent que l'administration de la biothérapie AMEP® dans un modèle de xélogreffe humain de mélanome permet de réduire fortement

[14] 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.  
[15] Résultats présentés au 11<sup>e</sup> congrès de l'ASGT American Society of Gene Therapy, à Boston (États-Unis), 28 mai -1<sup>er</sup> juin 2008.

[16] Résultats présentés au congrès annuel de l'ESGCT European Society of Gene and Cell Therapy, à Hanovre (Allemagne), 21-25 novembre 2009.



la croissance et l'angiogénèse tumorales, jusqu'à une régression complète de la tumeur. De plus, l'efficacité d'AMEP® est significativement supérieure à celle du témozolomide, la chimiothérapie de référence utilisée pour le traitement du mélanome métastatique.

Les études réglementaires de toxicologie montrent que 4 administrations d'AMEP® répétées à 7 jours d'intervalle sont bien tolérées et n'induisent pas d'effets toxiques majeurs.

La Société a annoncé en décembre 2009 avoir reçu en l'accord des Agences danoise et slovène pour un essai clinique de phase I AMEP® dans le mélanome invasif. Ce projet est co-financé par OSEO au travers du programme Innovation Stratégique Industrielle qui soutient les projets de rupture technologique.

### 2.3.8. Corticoïde Lauriad® et le marché de l'inflammation chronique

#### 2.3.8.1. Pathologie

Les inflammations chroniques de la bouche sont particulièrement invalidantes pour le patient fragile ou immunodéprimé. On peut citer à titre d'exemple le lichen plan buccal, 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.

#### 2.3.8.2. Le produit BioAlliance Pharma

La Société a prévu de développer une formule (BA026) qui sera administrée une fois par jour pendant 2 mois, en application locale, dans la même logique de déploiement de son savoir-faire muqueux muco-adhésif Lauriad®.

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.

### 2.3.9. Irinotecan Trandrug® et le traitement du cancer par voie orale

La chimiothérapie par voie orale représente un véritable défi qui devrait modifier le traitement du cancer dans les prochaines années, en particulier en ambulatoire.

BioAlliance Pharma développe une technologie innovante de nanoparticules par voie orale qui offre une nouvelle perspective pour la chimiothérapie orale du cancer. Cette nouvelle formulation orale de nanoparticules à libération prolongée (*Sustained Released Nanoparticles*, SRN) permet une

concentration optimale du produit et une exposition prolongée aux cellules cancéreuses, améliorant ainsi l'efficacité et diminuant les effets indésirables.

La Société a présenté au Congrès annuel de l'AAPS<sup>(17)</sup> en novembre 2009 les résultats de sa formulation d'irinotecan encapsulé dans des nanoparticules destinées à la voie orale (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.) Une étude de pharmacocinétique a montré une augmentation significative de la demi-vie plasmatique de l'irinotecan et de son métabolite actif SN-38 par rapport à celle de l'irinotecan administré par voie intraveineuse. La durée d'exposition à l'IRN et au SN-38 est ainsi prolongée.

Cette nouvelle formulation orale d'irinotecan SRN testée *in vivo* sur des modèles expérimentaux de tumeur du côlon montre une meilleure tolérance et une efficacité comparable sur l'inhibition de la croissance de la tumeur.

La Société va poursuivre en 2010 ses études précliniques sur ce produit pour envisager un traitement de cancers digestifs rares.

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

#### 2.3.10.1. Épidémiologie

D'après Datamonitor, le Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA) estime que, globalement, il y avait environ 33 millions (30 à 36 millions) de personnes vivant avec le VIH en 2007, avec chaque année 2,7 millions de nouvelles infections et deux millions de morts du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Aux États-Unis et en Europe occidentale, la prévalence - en augmentation - est estimée à 1,8 million de personnes, dont les 2/3 aux États-Unis.

Les facteurs qui expliquent l'augmentation du nombre de personnes infectées sont :

- l'allongement de l'espérance de vie dû à la thérapie antirétrovirale hautement active (HAART) ;
- l'immigration en provenance des zones de forte prévalence du VIH ;
- les efforts sur le dépistage et l'amélioration des méthodes de diagnostic qui augmentent le taux de diagnostic ; et un nombre relativement stable de nouvelles infections chaque année dans les six principaux marchés.

(17) Congrès annuel de l'AAPS American Association of Pharmaceutical Scientists  
Los Angeles 8-12 novembre 2009

### 2.3.10.2. Marché et concurrents en présence

Les médicaments anti-VIH peuvent être divisés en six classes principales : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), les inhibiteurs de protéase (IP), les inhibiteurs d'entrée (IE) et les inhibiteurs de l'intégrase. Il existe également des combinaisons à doses fixes, qui associent au moins deux classes différentes. Les INTI constituent la plus ancienne et la plus grande classe, car ils ont traditionnellement constitué l'ossature de tous les schémas thérapeutiques de première ligne HAART.

En 2008, les ventes d'antirétroviraux à travers les États-Unis et les cinq grands marchés européens (France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni) ont totalisé 10,5 milliards de dollars, avec un taux de croissance annuel moyen (TCAM) de 13,1 % entre 2005 et 2008. Le marché américain domine les six pays en raison de sa population beaucoup plus importante de patients, représentant 65 % des ventes totales.

L'élargissement de l'arsenal thérapeutique a contribué à alimenter l'expansion du marché, notamment avec les lancements de Truvada et Atripla. Les autres principaux contributeurs à la croissance ont été l'inhibiteur de protéase Reyataz et l'anti-intégrase Isentress.

Si un traitement curatif n'est pas encore à l'horizon, l'infection est néanmoins devenue gérable. Les deux dernières décennies et demie ont vu l'introduction de plusieurs classes de médicaments qui ralentissent considérablement la réplication du virus et la progression de la maladie.

#### Inhibiteurs de l'intégrase

Les inhibiteurs de l'intégrase figurent parmi les nouvelles classes d'antirétroviraux. Leur mode d'action consiste en l'inhibition de l'activité de l'enzyme intégrase virale. Cela empêche l'intégration du matériel génétique du virus dans l'hôte et bloque par conséquent la réplication virale. Il n'existe actuellement qu'un seul inhibiteur d'intégrase approuvé, Isentress de Merck & Co. Le médicament a été approuvé pour les patients déjà traités par antirétroviraux en 2007 et a obtenu l'approbation de la FDA aux États-Unis pour les patients naïfs en juillet 2009. Les ventes d'Isentress en 2008 étaient de 265 millions de dollars aux États-Unis et dans les cinq principaux pays d'Europe.

Dans son rapport d'octobre 2009 sur le marché du VIH, Datamonitor prévoit un quintuplement du chiffre d'affaires de la classe des anti-intégrases entre 2008 et 2018, passant de 265 millions de dollars à 1 379 millions de dollars.

### 2.3.10.3. Concurrents en développement

L'élvitegravir de Gilead est le seul inhibiteur de l'intégrase en essais de phase III, où son efficacité dans le traitement des patients pré-traités est comparée à celle d'Isentress.

Parmi les autres inhibiteurs de l'intégrase en développement figure le projet S/GSK1349572 de GlaxoSmithKline et Shionogi Pharmaceuticals, qui est en phase II, et le projet JKT-656 de Japan Tobacco qui est en phase I.

### 2.3.10.4. 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 a présenté en février 2009<sup>(18)</sup> des résultats sur le nouveau mécanisme d'action des quinoléines et leur activité sur les virus résistants aux autres classes d'anti-rétroviraux et au produit de Merck sur le marché (Isentress®, raltegravir) puis, en février 2010<sup>(19)</sup>, des résultats sur le mécanisme d'action des quinoléines et leur impact sur l'intégration de l'ADN viral dans le génome hôte.

La Société poursuit le développement préclinique de ce produit en 2010.

### 2.3.11. Programme « Zyxine » et le marché des cancers invasifs

#### 2.3.11.1. Pathologie

Parmi les nombreux cancers à fort potentiel invasif, c'est-à-dire qui ne restent pas confinés *in situ* mais dont les tumeurs peuvent se développer dans les tissus adjacents puis à distance (métastases), la Société a retenu ceux pour lesquels les besoins médicaux non satisfaits lui paraissent les plus grands : les sarcomes, les cancers hématologiques résistants et le cancer pulmonaire à petites cellules.

(18) Résultats présentés à la 14<sup>e</sup> Conférence sur les Retrovirus et Infections Opportunistes (CROI) à Montréal (Canada), du 8 au 11 février 2009.

(19) Résultats présentés à la 17<sup>e</sup> Conférence sur les Retrovirus et Infections Opportunistes (CROI) à San Francisco (USA), du 16 au 19 février 2010.

- Les sarcomes sont des tumeurs développées aux dépens des tissus dits de soutien, c'est-à-dire de la « charpente » de l'organisme. Ils peuvent donc se développer dans l'os (ostéosarcomes), les muscles (rhabdomyosarcomes), ou les tissus « conjonctifs » (sarcomes des parties molles). Les sarcomes sont des tumeurs rares dont les causes ne sont pas identifiées ;
- les cancers hématologiques résistants échappent aux thérapeutiques actuelles ;
- le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) représente 15 à 20 % de l'ensemble des cancers bronchiques. Il se différencie des autres cancers bronchiques par un ensemble de caractéristiques, notamment un pouvoir métastatique très important, par voie lymphatique et sanguine, rendant inutile une approche thérapeutique chirurgicale, et comportant une forte probabilité de rechute.

#### 2.3.11.2. Épidémiologie

L'incidence des cancers bronchiques à petites cellules représente environ 90 000 nouveaux cas par an (20 % des cancers pulmonaires estimés à 440 000 nouveaux cas par an mondialement).

Quant aux sarcomes, ils sont rares et représentent environ 1 % des cancers chez l'adulte et 15 % des cancers chez l'enfant. En se basant sur des données américaines du SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*, <http://seer.cancer.gov>), Datamonitor estime le nombre de nouveaux cas annuels à 15 000 pour l'Europe (5 principaux pays) et 15 000 également pour les États-Unis. Environ 70 % des sarcomes touchent les tissus mous.

Plus globalement, chaque année, un cancer est diagnostiqué chez plus de 10 millions d'individus<sup>(20)</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.

#### 2.3.11.3. Marché et concurrents en présence

Le marché mondial des traitements du cancer représentait 48 milliards de dollars en 2008<sup>(21)</sup>, en augmentation de 11 %, avec 17,5 milliards de dollars consacrés aux thérapies ciblées. La croissance de ce marché va rester forte car elle est alimentée par des besoins médicaux encore non satisfaits et donc par un flux continu de produits innovants. Rien que pour les trois grands marchés mondiaux (US, Top 5 EU et Japon), qui pèsent à eux trois 38 milliards de dollars en 2008, Datamonitor estime que les ventes d'anticancéreux pourraient atteindre 70 milliards de dollars en 2018 (dont 45 milliards par les thérapies ciblées).

En ce qui concerne les sarcomes, les molécules les plus utilisées sont la doxorubicine et l'ifosfamide, qui peuvent être associées à la dacarbazine et/ou au methotrexate. Récemment, Yondelis® (trabectedin de PharmaMar/J&J) a été approuvé pour les sarcomes avancés/métastatiques des tissus mous, en seconde intention après échec du traitement par doxorubicine ou ifosfamide.

#### 2.3.11.4. Concurrents en développement

Pour les sarcomes, on compte quatre molécules à un stade avancé de leur développement dans cette indication : Mepact® (liposomal mifamurtide, IDM Pharma/Millennium/Takeda) a obtenu son AMM en Europe dans l'ostéosarcome. Avastin® (bevacizumab, Genentech/Roche/Chugai), l'ombrabulin (Sanofi Aventis) et le deforolimus (ARIAD/Merck & Co) sont en phase III.

#### 2.3.11.5. 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 non-cytotoxique : 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*. Les indications cibles pourraient être les sarcomes, les cancers hématologiques résistants ou le cancer pulmonaire à petites cellules, 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.



# Chapitre 3

## Rapport de gestion et situation financière

3.1. Rapport de gestion	44
3.1.1. Situation et évolution de l'activité de la Société et du Groupe	44
3.1.2. Présentation des comptes sociaux et affectation du résultat	47
3.1.3. Présentation des comptes du Groupe	49
3.1.4. Situation financière et principaux risques auxquels la Société est confrontée	49
3.1.5. Évolution prévisible et perspectives d'avenir	51
3.1.6. Évolution du titre et autres informations concernant le capital	52
3.1.7. Bons, options de souscription d'actions et actions gratuites	55
3.1.8. Éléments pouvant avoir une incidence en cas d'offre publique	57
3.1.9. Mandats sociaux et rémunération des membres du Directoire et du CS	58
3.1.10. Informations sur les conséquences sociales et environnementales de l'activité	62
3.2. Trésorerie et financement	66
3.2.1. Profil financier du Groupe	66
3.2.2. Financements	67

### Avertissement

Ce chapitre 3 reproduit les informations contenues dans le rapport de gestion de BioAlliance Pharma sur l'exercice 2009. L'analyse qui y est présentée n'inclut donc pas les évolutions qui se sont produites au cours des quatre premiers mois de l'année 2010 et qui sont documentées dans les autres chapitres du document de référence (accord de partenariat avec Therabel pour la commercialisation de Loramyc® et de Setofilm® en Europe, y compris la France ; enregistrement de Setofilm® en Europe et de Loramyc®/Oravig™ aux États-Unis ; modification du mode de gouvernance de la Société avec passage à un Conseil d'administration).

# Chapitre 3

## Rapport de gestion et situation financière

### Situation financière historique

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

- le chapitre 3 « rapport de gestion et situation financière » figurant aux pages 40 à 66 du document de référence de l'exercice 2008 déposé auprès de l'AMF le 7 avril 2009 sous le numéro D. 09-0204 ;
- le chapitre 3 « rapport de gestion et situation financière » figurant aux pages 41 à 65 du document de référence de l'exercice 2007 enregistré par l'AMF en date du 11 avril 2008 sous le numéro R. 08-021.

## 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 2009.

Les comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2009 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 %. Cette filiale a le statut de laboratoire exploitant délivré par l'AFFSaPS et est dédiée à la commercialisation en France des produits du Groupe. Sur l'exercice 2009, Laboratoires BioAlliance Pharma

a développé les ventes du Loramyc® et a également démarré une activité de co-promotion permettant d'optimiser les moyens promotionnels en place.

SpeBio BV est une société de droit hollandais établie à Amsterdam, Pays-Bas. Détenue à 50 % conjointement avec la société Spepharm BV, elle a été constituée le 31 mai 2007 pour assurer la promotion et la commercialisation du Loramyc® en Europe hors France. En conséquence de la résiliation de la licence de commercialisation du Loramyc® par BioAlliance Pharma le 27 février 2009, SpeBio n'a plus aucune activité.

BioAlliance Pharma Switzerland SA est une société de droit suisse dont le siège social se situe à Genève, Suisse. Détenue à 100 % par BioAlliance Pharma, la société a été constituée en avril 2008 pour l'enregistrement et l'exploitation des médicaments du Groupe sur le territoire suisse. L'enregistrement de Loramyc® a été obtenu en août 2009.

#### 3.1.1.2. Évolution de l'activité et faits significatifs au cours de l'exercice

##### Notre Groupe se transforme...

L'année 2009 a été marquée par une progression très importante, sur le plan réglementaire comme sur le plan clinique, de notre portefeuille de produits constituant des actifs significatifs pour le Groupe :

- un médicament près de l'enregistrement aux États-Unis ;
- un produit montrant des résultats de nature à transformer les habitudes de traitement de l'herpès labial ;
- une biothérapie entrant en phase I dans le mélanome ;
- deux autres produits entrant en phase I ou II dans des marchés importants de soins de support.

Cette nouvelle configuration de nos actifs transforme profondément le Groupe, elle renforce notre crédibilité quant à nos savoir-faire et au potentiel de nos produits et nous permet de diversifier notre offre, structurée autour de trois grands marchés : le marché des soins de support en oncologie, le marché des traitements dans le cancer et le marché *primary care*.

Parallèlement à ces développements, le Groupe poursuit sa progression commerciale et enregistre un doublement du chiffre d'affaires France de Loramyc®.

#### A. Activité commerciale

##### Le Groupe a doublé le chiffre d'affaires du Loramyc® -1<sup>er</sup> médicament du Groupe- en France

Lancé fin 2007 sur le marché français, notre premier produit, Loramyc®, poursuit sa progression avec des ventes en régulière augmentation en France. Au titre de l'exercice 2009, les ventes de Loramyc® totalisent

2 099 milliers d'euros, soit plus du double du chiffre de 2008. Ces revenus récurrents confirment le succès d'un produit de plus en plus apprécié par les spécialistes hospitaliers comme un traitement de choix des candidoses oropharyngées, qui répond pleinement aux recommandations internationales officielles d'un traitement local de première intention.

La candidose étant une pathologie souvent sous exprimée par le patient, la Société a publié les résultats<sup>[22]</sup> de son étude épidémiologique sur la candidose oropharyngée en oncologie et sur l'observance du traitement par miconazole MBT (*Mucoadhesive Buccal Tablet* ou Comprimé gingival mucoadhésif). Ils ont mis en évidence d'une part la prévalence de la candidose oropharyngée (22 % chez les patients atteints d'un cancer traité par chimiothérapie et radiothérapie et 30 % chez les patients atteints d'un cancer ORL), et d'autre part, que l'observance du traitement est fortement augmentée avec des traitements administrés une fois par jour, ce qui est le cas du miconazole MBT.

Au 31 décembre 2009, plus de 50000 patients ont reçu le Loramyc® et la part de marché sur le cœur de cible que représente le marché intra-hospitalier atteint 21 %.

#### **Optimisation de la force de vente par un accord de co-promotion**

Le Groupe BioAlliance Pharma a assuré en France, au cours du deuxième semestre 2009, la co-promotion du Seroplex®, antidépresseur des laboratoires Lundbeck. Cette démarche auprès des partenaires de santé du Groupe, notamment les oncologues, radiothérapeutes et hématologues hospitaliers, s'inscrit dans le sens d'une meilleure prise en charge globale des patients, en particulier ceux atteints d'un cancer, conformément aux dispositions du Plan Cancer.

Ce premier accord, prévu pour une durée limitée jusqu'au 31 décembre 2009, a généré un chiffre d'affaires de 0,3 million d'euros et permis de valider l'attractivité et l'efficacité de la force de ventes de Laboratoires BioAlliance Pharma. Le Groupe va continuer dans l'avenir à optimiser ses moyens commerciaux.

#### **En Europe, reprise des droits de commercialisation du Loramyc® et recherche de partenariats**

BioAlliance Pharma a annoncé le 27 février 2009 avoir repris les droits de commercialisation du Loramyc® en Europe. La Société recherche des partenaires présents en oncologie dans les différents pays d'Europe pour assurer la commercialisation de ses produits.

## **B. Portefeuille de produits en développement**

### **Vers l'ouverture du marché américain : recevabilité de l'enregistrement du Loramyc® (BA001) aux États-Unis**

BioAlliance Pharma a déposé le 15 juin 2009 auprès de la *Food and Drug Administration* (FDA) son dossier d'enregistrement pour l'approbation de miconazole Lauriad® (Loramyc®) aux États-Unis. Premier produit commercialisé de la société, Loramyc®, comprimé mucoadhésif pour le traitement de la candidose oropharyngée, a déjà reçu une autorisation de mise sur le marché dans douze pays européens ainsi qu'en Corée du Sud.

En accord avec l'agence américaine, la Société avait complété son dossier pour inclure notamment des données sur le marquage des comprimés au poinçon. Elle a obtenu en juillet 2009 l'approbation pour l'Europe de ce procédé d'identification, initialement requis pour le marché américain.

La recevabilité du dossier d'enregistrement de miconazole Lauriad® a été confirmée en août 2009 par la FDA. Cette étape majeure pour la Société permettra, si le dossier est approuvé, de prévoir le lancement du miconazole Lauriad® sur le marché américain au cours du second semestre 2010, par Strativa Pharmaceuticals, la branche *proprietary products* de Par Pharmaceutical Inc., partenaire commercial de BioAlliance Pharma aux États-Unis. Miconazole Lauriad® est protégé aux États-Unis par des brevets et demandes de brevet allant jusqu'en 2028.

### **Un deuxième produit bientôt sur le marché européen : recevabilité de l'enregistrement de Setofilm® (BA030) en Europe**

BioAlliance Pharma a entamé en février 2009 la procédure d'enregistrement européenne du « film orodispersible » d'ondansétron (ondansétron RapidFilm™) acquis en licence pour l'Europe des sociétés APR SA (Suisse) et Labtech GmbH (Allemagne) en 2008. La Société estime que la procédure d'enregistrement décentralisée couvrant seize pays européens devrait arriver à terme au cours du premier semestre 2010. Le Setofilm® est destiné à la prévention et au traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie. Particulièrement adapté aux patients ayant des nausées ou des difficultés pour avaler, il facilite la prise, l'efficacité et l'observance du traitement.

BioAlliance Pharma commencera à commercialiser le Setofilm® dans certains pays européens dès 2010, en fonction de l'avancement des négociations de prix et de remboursement. Avec ce deuxième médicament qui s'adresse à la même cible que Loramyc® - mêmes

[22] Résultats présentés au 51<sup>e</sup> Congrès Annuel de l'ASTRO *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, Chicago, 1<sup>er</sup>-5 novembre 2009. Étude conduite sur plus de 2 000 patients, observés pendant un mois dans 35 centres spécialisés en cancérologie.

malades et mêmes prescripteurs hospitaliers - la Société renforce son offre sur le marché important des soins de support en oncologie. Cette offre sera complétée à terme avec deux autres produits en cours de développement : le fentanyl Lauriad® pour le traitement des douleurs et la clonidine Lauriad® pour le traitement des mucites.

#### **Succès de l'essai de phase III aciclovir Lauriad® (BA021)**

BioAlliance Pharma a annoncé en décembre 2009 les résultats définitifs de son essai clinique pivot de phase III aciclovir Lauriad® dans l'herpès labial récurrent chez les patients immunocompétents (LIP, Lauriad® Immunocompetent Patient). Cette étude internationale multicentrique, randomisée, en double-aveugle contre placebo, a comparé l'efficacité et la tolérance d'une dose unique d'aciclovir Lauriad® 50 mg comprimé gingival muco-adhésif à celles d'un placebo, chez 775 patients traités parmi les 1 727 patients randomisés présentant un herpès labial récurrent.

Le critère principal et les critères secondaires ont été atteints, avec une efficacité marquée et une bonne tolérance. De plus, cet essai a montré qu'aciclovir Lauriad® est capable de prévenir la survenue de lésions vésiculaires et de retarder les récurrences de l'infection.

Ces très bons résultats représentent aujourd'hui une opportunité majeure, dessinant un nouveau paradigme dans le traitement de l'herpès oro-facial. Ils constituent une base solide au dossier pour rencontrer les autorités réglementaires au cours de l'année 2010 et approcher des groupes pharmaceutiques majeurs impliqués dans le marché *primary care* (prescription principalement par les médecins généralistes).

Ces résultats sont également extrêmement importants pour la Société sur le plan stratégique, en ce qu'ils valident pour la deuxième fois son savoir-faire muqueux et le potentiel du comprimé gingival muco-adhésif Lauriad®, qui permet d'obtenir des concentrations salivaires de principe actif de manière ciblée, précoce et prolongée.

#### **Déploiement du savoir-faire muqueux de la Société : deux produits Lauriad® sont entrés en phase clinique en 2009 (BA041 et BA028)**

Capitalisant sur sa technologie Lauriad® brevetée et validée par Loramyc® et aciclovir Lauriad®, BioAlliance Pharma s'est engagée dans une stratégie de déploiement de son savoir-faire muqueux. La Société développe trois autres produits Lauriad® : fentanyl Lauriad® dans la douleur chronique sévère des patients cancéreux, clonidine Lauriad® dans le traitement des mucites et corticoïde Lauriad® dans le traitement du lichen plan érosif.

BioAlliance Pharma a annoncé en octobre 2009 l'accord de l'agence française du médicament (AFSSAPS) pour son premier essai clinique de phase I de fentanyl Lauriad®. Cet essai clinique, qui évalue les paramètres pharmacocinétiques de fentanyl Lauriad® chez des sujets volontaires sains, a été réalisé fin 2009. Fentanyl Lauriad® vise à diminuer la variabilité observée avec les traitements actuels de la douleur chronique.

La Société a également reçu en décembre 2009 l'accord de l'AFSSAPS pour un essai clinique de phase II de clonidine Lauriad® dans la mucite post-chimiothérapie et radiothérapie. Le recrutement des premiers malades est prévu début 2010.

Candidose oropharyngée, nausées et vomissements, douleur chronique, mucite... BioAlliance Pharma confirme son accélération dans le développement de produits destinés aux soins de support en oncologie et construit une véritable gamme de médicaments au service des patients cancéreux.

#### **Des programmes ambitieux de rupture technologique pour le traitement des cancers invasifs : entrée en clinique de la biothérapie anti-invasive AMEP™ (BA015)**

BioAlliance Pharma s'est engagée depuis plusieurs années dans un second axe de développement, celui du traitement des cancers invasifs, par des programmes ambitieux de rupture technologique. L'obtention, en mars 2009, d'une subvention d'OSEO ISI (voir ci-dessous) pour le développement de deux de ses produits thérapeutiques très innovants, AMEP™ et Zyxine (BA016), représente un soutien substantiel au développement de ces projets à forte valeur ajoutée.

La Société a annoncé en décembre 2009 l'accord des Agences danoise et slovène pour un essai clinique de phase I AMEP™ dans le mélanome invasif. AMEP™, biothérapie anti-invasive, est destinée au traitement du mélanome métastatique ou invasif, cancer avancé de la peau résistant à la plupart des traitements. Son mécanisme d'action original passe par des récepteurs spécifiques impliqués à la fois dans la croissance et l'angiogénèse tumorales. La Société a présenté en novembre 2009<sup>(23)</sup> des résultats précliniques significatifs en termes d'efficacité et de tolérance de la biothérapie AMEP™. Les premiers malades seront inclus dans l'essai au cours du premier semestre 2010.

#### **La Société continue à développer son savoir-faire de ciblage nanotechnologique Transdrug® pour l'administration des chimiothérapies dans le traitement des cancers**

Le programme doxorubicine Transdrug® (BA003) développé dans le carcinome hépatocellulaire avancé (cancer primitif du foie), a montré une amélioration

(23) Résultats présentés au congrès annuel de l'ESGCT European Society of Gene and Cell Therapy, à Hanovre (Allemagne), 21-25 novembre 2009.



significative de la durée de survie des patients inclus dans l'essai de phase II actuellement suspendu. Il s'agit d'un traitement sous forme de nanoparticules administrées par voie intra-artérielle. Sur la base de ces résultats, BioAlliance Pharma projette de revoir l'ensemble du dossier doxorubicine Transdrug® afin de mieux maîtriser les effets secondaires respiratoires qui avaient conduit à la suspension de l'essai et de pouvoir éventuellement reprendre le développement clinique.

La Société développe également une formulation orale de nanoparticules d'irinotecan à libération prolongée (BA018) (*Sustained Released Nanoparticules SRN*). Les résultats de cette nouvelle formulation orale de nanoparticules ont été présentés au Congrès annuel de l'AAPS<sup>[24]</sup> en 2009.

### C. Gouvernance

#### Directoire

En raison de la réorientation de l'activité européenne (hors France) du Groupe vers un partenariat en licence, suite à la rupture de l'accord de licence avec la société SpeBio, Pierre Morgon, membre du Directoire et Directeur général en charge des opérations depuis août 2008, spécialiste du développement à l'international, a souhaité quitter la Société fin mai 2009.

#### Conseil de surveillance

En octobre 2009, le Conseil de surveillance de BioAlliance Pharma a coopté M. André Ulmann, médecin, docteur es sciences, fondateur et dirigeant depuis 1996 du laboratoire HRA Pharma, et la société ING Belgique, représentée par M. Denis Biju-Duval, ingénieur, titulaire d'un MBA, responsable de l'équipe *Private Equity* d'ING Belgique depuis 2001, en remplacement de M. Georges Hibon et M. Philippe Taranto. La société ING Belgique, 1<sup>er</sup> actionnaire de BioAlliance Pharma, renforce ainsi la représentation des actionnaires au sein du Conseil, aux côtés de la société AGF Private Equity représentée par monsieur Rémi Droller depuis septembre 2009.

### D. Financement de la Société et reconnaissance de sa capacité de croissance

#### Financement OSEO ISI de 6,4 millions d'euros

BioAlliance Pharma a obtenu au cours du premier semestre 2009 un financement de 6,4 millions d'euros d'OSEO ISI (Innovation Stratégique Industrielle) dans le cadre du consortium privé-public CAP (*Cancer Anti-invasive Program*).

Ce consortium, dont BioAlliance Pharma est le coordinateur, intègre deux PME innovantes (Oroxcell et Xentech) et deux entreprises de taille intermédiaire (Novasep et le CIT) ainsi que deux centres académiques

d'excellence, l'École Normale Supérieure de Cachan et l'Institut Gustave Roussy de Cancérologie. Au total, ce consortium sera financé sur 5 ans à hauteur de 9,9 millions d'euros comprenant des subventions et des aides remboursables, dont 6,4 millions d'euros pour BioAlliance Pharma.

Le programme collaboratif financera partiellement le développement de deux produits thérapeutiques très innovants de la Société jusqu'à leur commercialisation : AMEPTM, biothérapie indiquée dans le mélanome invasif, et le projet zyxine, thérapie chimique ciblée dans les cancers invasifs agissant selon un mécanisme original permettant un retour de la cellule tumorale vers un phénotype normal. Dans ce cadre, BioAlliance Pharma coordonne le travail collaboratif sur la recherche de nouveaux bio-marqueurs des cancers invasifs. Sur l'exercice 2009, un montant de 886 milliers d'euros a été encaissé.

Cette aide publique représente un soutien substantiel au développement clinique de ces deux projets à forte valeur ajoutée et traduit les efforts de la Société pour rechercher des financements alternatifs non dilutifs pour ses actionnaires.

#### Premier prix du *Technology Fast 50 2009* de Deloitte

BioAlliance Pharma a remporté le premier prix du *Technology Fast 50 2009* du cabinet Deloitte récompensant les entreprises technologiques à forte croissance. Ce palmarès est attribué en fonction du taux de croissance du chiffre d'affaires sur cinq exercices, de 2004 à 2008.

Cette première place au palmarès de Deloitte reconnaît la capacité de BioAlliance Pharma à aller de la recherche au marché et à transformer des innovations en produits reconnus sur le plan médical. Elle atteste que BioAlliance Pharma est l'une des premières entreprises technologiques de croissance française.

### 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 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 2009, la Société a réalisé un chiffre d'affaires d'un montant de 913 000 euros contre 1 084 062 euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2008. Ce chiffre d'affaires

[24] Congrès annuel de l'AAPS *American Association of Pharmaceutical Scientists* Los Angeles 8-12 novembre 2009.

correspond principalement aux ventes aux filiales de produits finis Loramyc® ainsi qu'à des prestations de service intra-groupe.

Les autres produits totalisent 6 807 090 euros contre 9 575 182 euros pour l'exercice 2008. Ce poste contient pour l'essentiel la comptabilisation d'une quote-part des paiements reçus à la signature des accords de partenariat :

- suite à la rupture du contrat de licence, le 27 février 2009, une constatation immédiate en chiffre d'affaires de la quote-part résiduelle liée à l'étalement sur 10 ans du paiement de 3 millions d'euros reçu à la signature du contrat SpeBio en 2007 a été effectuée, soit un montant de 2,4 millions d'euros éliminé à 50 % en raison de l'intégration proportionnelle de SpeBio. Au 31 décembre 2009, un montant de 1 200 milliers d'euros est donc comptabilisé en autres produits ;
- 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 33 mois à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2007. Au 31 décembre 2009, un montant de 3312 milliers d'euros est comptabilisé en autres produits, le solde -soit 827 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 millions de dollars US), a été étalé sur 27 mois à compter du 1<sup>er</sup> avril 2008. Au 31 décembre 2009, un montant de 422 milliers d'euros est comptabilisé en autres produits, le solde -soit 211 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 2009, un montant de 256 milliers d'euros est comptabilisé en autres produits, le solde -soit 256 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 19 041 353 euros contre 29 041 312 euros pour l'exercice 2008. Cette variation significative provient de la baisse des dépenses de recherche clinique liée à la fin des études de phase III et résulte également de la mise en œuvre d'une stratégie de réduction des dépenses, consécutive à la restructuration effectuée par la Société en décembre 2008.

Le montant des charges d'exploitation comptabilisé en 2009 s'explique principalement par les éléments suivants :

- les dépenses de recherche et de développement (hors salaires) pour un montant total de 5 543 milliers d'euros, reflétant notamment les programmes de développement précliniques et cliniques exposés précédemment ;
- les frais de personnel pour un montant de 6 371 milliers d'euros ;
- le solde, soit un montant total de 7 126 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.

Les dépenses de recherche et développement s'élèvent au total à 9 millions d'euros et correspondent aux activités de R&D proprement dites, aux essais cliniques en cours, à la fabrication et à l'activité réglementaire.

Le résultat d'exploitation est une perte et ressort pour l'exercice à (10 648 626) euros contre (18 307 184) euros pour l'exercice 2008.

Le total des produits financiers est de 1 168 025 euros contre 1 744 650 euros pour l'exercice 2008 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 est de 14 757 116 euros contre 126 237 euros pour l'exercice 2008. Ce montant correspond essentiellement à la dépréciation des titres de participation de la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma. Le résultat financier fait apparaître une perte de (13 589 091) euros, contre un bénéfice de 1 618 412 euros pour l'exercice 2008.

Le résultat courant avant impôts est déficitaire à hauteur de (24 237 716) euros contre (16 688 771) euros pour l'exercice 2008.

Compte tenu du montant des produits exceptionnels de 154 423 euros et des charges exceptionnelles pour un montant de 145 039 euros, le résultat exceptionnel fait ressortir un gain de 9 384 euros contre une perte de (125 801) euros au titre de l'exercice 2008.

Après enregistrement d'un crédit d'impôt de 1 829 922 euros (crédit d'impôt-recherche), le résultat de l'exercice se solde ainsi par une perte de (22 398 410) euros contre une perte de (14 560 997) euros au titre de l'exercice 2008.

### 3.1.2.2. Affectation du résultat

Nous vous proposons d'affecter la perte de l'exercice qui s'élève à (22 398 410) euros, en totalité au compte « Report à nouveau » débiteur, qui sera ainsi porté de 66 282 749 euros à 88 681 159 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.

### 3.1.2.3. 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.

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

### 3.1.2.4. Tableau des résultats financiers

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

### 3.1.2.5. 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.

### 3.1.2.6. Mention relative aux délais de paiement

Conformément aux dispositions de l'article L. 441-6-1 du Code de commerce, nous vous indiquons les délais de paiement des fournisseurs de la Société. Au 31 décembre 2009, le solde des dettes à l'égard des fournisseurs s'élevait à 2 343 487 euros, constitué de provisions pour factures non parvenues pour un montant de 1 357 522 euros et des dettes fournisseurs à hauteur de 985 965 euros. Le montant de 985 965 euros correspond à un total de 1 092 794 euros dont sont déduits 106 829 euros d'avances payées en attente de factures.

Le montant de 1 092 794 euros se décompose comme suit :

- 55 % soit 596 780 euros de factures échues, dont :
  - 294 042 euros de factures échues d'un délai de 0 à 30 jours (soit 27 % du total dettes fournisseurs),
  - 24 538 euros de factures échues de 30 à 60 jours
  - 278 200 euros de factures échues de plus de 60 jours, qui correspondent à des factures en litige ;
- 11 % soit 116 418 euros de factures payables à 15 jours à compter de la date d'émission de la facture ;
- 34 % soit 379 597 euros de factures payables à 30 jours à compter de la date d'émission de la facture, dont 27 869 euros de factures intergroupe.

## 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 7 563 312 euros contre 8 173 943 euros en 2008 et un résultat de (15 382 885) euros contre une perte de (21 366 072) euros pour l'exercice précédent.

La contribution des filiales consolidées au résultat d'ensemble est une perte de 4 715 milliers d'euros :

- Laboratoires BioAlliance Pharma a généré un chiffre d'affaires de 2 099 milliers d'euros provenant pour l'essentiel de la commercialisation du Loramyc® en France et a majoritairement comptabilisé des coûts de promotion et de marketing liés au produit ;
- en dehors de l'accélération de la reconnaissance en chiffre d'affaires du revenu différé expliquée au paragraphe 2.1, la société SpeBio n'a contribué que marginalement au résultat consolidé en raison de l'arrêt de son activité, avec une perte de 488 milliers d'euros.
- enfin BioAlliance Pharma Switzerland n'a pas démarré son activité au 31 décembre 2009.

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

- une charge de 843 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 761 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 est confrontée

### 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 14,7 millions d'euros à la clôture de l'exercice et n'a contracté aucune dette financière, à l'exception des aides remboursables OSEO d'un montant de 1 066 789 euros. En conséquence de l'accord de licence signé avec la société Therabel le 31 mars 2010, BioAlliance Pharma renforcera sa trésorerie à court terme : Therabel versera un montant à la signature de 4,5 millions d'euros et il est prévu de soumettre à l'assemblée générale du 22 avril 2010 une résolution permettant l'entrée de Therabel au capital de la Société

à hauteur de 3 millions d'euros. Par ailleurs, à l'obtention de l'autorisation de mise sur la marché du Loramyc® aux États-Unis, prévue au deuxième trimestre 2010, BioAlliance Pharma recevra de son partenaire Par/Strativa un montant de 20 millions de dollars, qui viendra renforcer le niveau de la trésorerie.

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

La description des principaux risques et incertitudes auxquels la Société et le Groupe pourraient être confrontés est détaillée au chapitre 5 du document de référence 2009. 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, aux ressources prévisibles dans le cadre d'accord de licences déjà signés 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 liés 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 « bénéfiques - risques pour les patients », apprécié par les agences d'enregistrement. Le risque d'un échec ou d'un retard substantiel 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.

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 sous-traiter 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, 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 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

#### 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 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. À 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 ainsi

que la compétence du tribunal et a aussitôt introduit une demande de dessaisissement de la juridiction américaine. En septembre 2009, le juge fédéral a accueilli favorablement la demande de dessaisissement présentée par la société BioAlliance Pharma. La société Eurofins a interjeté appel de cette décision.

Par ailleurs, considérant qu'Eurofins n'avait pas rempli ses obligations contractuelles, BioAlliance Pharma l'a assignée devant le Tribunal de Commerce de 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.

Comme au 31 décembre 2008, le risque dans le cadre de ce litige ne peut pas être évalué de manière fiable, aussi aucune provision n'a été constituée au 31 décembre 2009.

#### Litige avec SpeBio/SpePharm

En date du 27 février 2009, BioAlliance Pharma a rompu la collaboration avec SpePharm et a repris à la *joint-venture* SpeBio les droits de commercialisation du Loramyc® en Europe.

BioAlliance Pharma a saisi la Cour Internationale d'Arbitrage de la Chambre de Commerce Internationale à l'encontre des sociétés SpePharm et SpeBio pour obtenir réparation du préjudice subi en raison des violations contractuelles commises par ces sociétés au titre du partenariat qui avait été convenu pour le lancement commercial du Loramyc®. Cette action s'inscrit dans la continuité de l'assignation qui avait été délivrée par BioAlliance Pharma à SpeBio devant le Tribunal de Commerce de Paris le 27 février 2009, en ce qu'elle confirme la volonté de BioAlliance Pharma de globaliser le litige avec ses anciens partenaires commerciaux devant la juridiction arbitrale et de se désister de sa précédente assignation.

SpePharm a par ailleurs introduit un référé aux Pays-Bas contre BioAlliance Pharma pour éviter la liquidation de la société SpeBio.

SpePharm et SpeBio ont présenté des demandes de dommages et intérêts dans les procédures les opposant à BioAlliance Pharma.

Comme au 31 décembre 2008, le risque dans le cadre de ce litige ne peut pas être évalué de manière fiable, aussi aucune provision n'a été constituée au 31 décembre 2009.

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

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

- assurer la mise en œuvre opérationnelle du partenariat signé avec le groupe Therabel pour la commercialisation en Europe du Loramyc® et le lancement du Setofilm® en 2010 ;
- mener à bien l'enregistrement de Loramyc® aux États-Unis afin de permettre son lancement au 2<sup>e</sup> semestre 2010 par Strativa Pharmaceuticals, la branche *proprietary products* de Par Pharmaceutical Inc., partenaire commercial de BioAlliance Pharma aux États-Unis ;
- ce faisant, consolider les ressources financières du Groupe : paiements d'étapes prévus dans les contrats déjà signés, notamment 20 millions de dollars liés à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché par la FDA aux États-Unis et paiements liés à l'accord de licence en Europe ;
- poursuivre les développements en cours et continuer à faire progresser les produits du portefeuille. En particulier, valoriser les excellents résultats d'aciclovir Lauriad® pour discuter la stratégie d'enregistrement avec les agences réglementaires européenne et américaine et être en mesure de rechercher le meilleur partenaire ;
- poursuivre la stratégie de croissance et valoriser les actifs et les savoir-faire du Groupe par des accords adaptés aux différents produits et marchés : potentiel pour des accords de co-développement et pour des accords de licence de commercialisation.

BioAlliance Pharma 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 2009, jusqu'à la date de dépôt du document de référence 2009.

#### 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 2009 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.

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

### Accord de co-promotion avec le laboratoire Eisai en France (février 2010)

La Société a conclu en février 2010 un nouvel accord avec le laboratoire Eisai en France, pour la co-promotion de la spécialité Aequasyl®, indiquée dans le traitement de la bouche sèche (hyposialie). Cette pathologie répandue est très présente chez les patients cancéreux, ce qui permettra à BioAlliance Pharma de tirer partie des synergies commerciales en termes de cibles visitées et de continuer à optimiser ses moyens commerciaux.

### Résultats préliminaires positifs de l'essai de phase I de fentanyl Lauriad® (mars 2010)

La Société a annoncé le 10 mars 2010 les résultats préliminaires positifs de son premier essai de phase I de fentanyl Lauriad®. Les concentrations plasmatiques observées sont restées stables pendant 24 h avec une faible variabilité interindividuelle. Ce succès, qui résulte notamment du savoir faire original de délivrance muqueuse des médicaments Lauriad®, permet d'espérer qu'une seule application par jour de fentanyl Lauriad® traitera efficacement les douleurs chroniques sévères chez les patients atteints de cancer. La Société prévoit de réaliser en fin d'année 2010 une deuxième étude de pharmacocinétique avec des doses répétées.

### Approbation de Setofilm® dans 16 pays européens (mars 2010)

BioAlliance Pharma a annoncé le 23 mars 2010 l'approbation en Europe de son deuxième produit innovant, Setofilm®, dans 16 pays européens (par procédure décentralisée). Indiqué dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie et en post-opératoire chez l'adulte et l'enfant, Setofilm® est particulièrement adapté pour des patients ayant des difficultés à avaler et recommandé en cas de risque de fausse route. Commercialement, Loramyc® et Setofilm® sont très complémentaires dans les soins de support, s'adressant au même type de malades fragilisés et aux mêmes spécialistes.

### Approbation de Loramyc® dans 13 nouveaux pays européens (mars 2010)

BioAlliance Pharma a annoncé le 25 mars 2010 l'approbation de Loramyc® dans 13 nouveaux pays européens (Procédure de Reconnaissance Mutuelle), ce qui porte à 26 le nombre de pays où il est approuvé en Europe. Cette extension majeure, qui fait suite à l'approbation récente de Setofilm® dans 16 pays européens, permettra à la Société de s'appuyer sur

un portefeuille attractif de produits complémentaires dans les soins de support en oncologie, pour constituer des synergies commerciales bénéfiques.

### Signature d'un accord de partenariat stratégique avec le Groupe Therabel pour la commercialisation de Loramyc® et de Setofilm® en Europe (mars 2010)

En date du 31 mars 2010, BioAlliance Pharma a signé un accord de partenariat stratégique avec le Groupe Therabel pour la commercialisation du Loramyc® et du Setofilm® en Europe, incluant le territoire français. Therabel est un groupe privé implanté en Europe depuis 1945 et développe depuis plusieurs années une stratégie de croissance externe et de développement à l'hôpital, notamment dans le domaine des soins de support. L'accord pourra atteindre un montant de 48,5 millions d'euros, qui se décompose comme suit :

- un paiement de 6,5 millions d'euros, dont 4,5 millions d'euros versés à la signature suivis de deux paiements complémentaires de 1 million d'euro chacun au plus tard le 31 décembre 2011 et le 31 décembre 2012 ;
- des paiements en fonctions d'étapes d'obtention de prix et remboursement ou de l'atteinte d'objectifs de chiffre d'affaires, pour un montant maximum de 36 millions d'euros ;
- des redevances calculées sur le chiffre d'affaires des produits ;
- une entrée au capital de BioAlliance Pharma pour un montant total 6 millions d'euros : une première tranche de 3 millions d'euros sera soumise au vote des actionnaires lors de l'assemblée générale extraordinaire prévue le 22 avril 2010 et pourra intervenir immédiatement. Elle est assortie de conditions de *lock-up*. Une deuxième tranche est prévue 18 mois après la première, soit au plus tôt le 22 octobre 2011, sous réserve de l'approbation des actionnaires à l'occasion d'une nouvelle assemblée générale, à tenir en 2011.

BioAlliance Pharma recevra donc au titre de l'exercice 2010 un montant minimum de 7,5 millions d'euros.

L'accord de partenariat européen incluant la France, BioAlliance Pharma a résilié en date du 31 mars le contrat de licence exclusif conclu avec la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma pour la commercialisation du Loramyc®. En application de l'article L. 1224-1 du Code du travail, la force de ventes hospitalière de la filiale a été automatiquement transférée au sein d'une entité française du groupe Therabel nouvellement créée, la société Therabel Hôpital Pharma.

### 3.1.6. Évolution 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.

Au cours de l'exercice 2009, le cours de Bourse a atteint son niveau le plus bas à 2,2 euros le 4 février 2009, pour clôturer à 4,85 euros le 31 décembre 2009. Le cours le plus haut a été atteint à 5,81 euros le 26 août 2009.

#### 3.1.6.1. Évolution du cours et du volume de transactions

Le graphique ci-dessous retrace l'évolution du cours et du volume de transactions de l'action sur la période comprise entre le 2 janvier 2009 et le 31 décembre 2009 (cours NYSE Euronext Paris).



#### 3.1.6.2. Opérations réalisées sur le capital social au cours de l'année 2009 et capital social au 31 décembre 2009

Le capital social au 31 décembre 2008 était de 3 224 208,50 euros. Une augmentation de capital a été effectuée au 31 décembre 2009, découlant de la création d'actions nouvelles par exercice de bons de souscription d'actions :

- le Directoire du 5 janvier 2010 a constaté une augmentation de capital de 375 euros au 31 décembre 2009, correspondant à l'émission de 1 500 actions de 0,25 euro chacune, résultant de l'exercice de 1 500 BSA au cours du dernier trimestre 2009. Le capital social a été porté de 3 224 208,50 euros à 3 224 583,50 euros.

Au 31 décembre 2009, le capital social s'élève à 3 224 583,50 euros. Il est divisé en 12 898 334 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,25 euro chacune, toutes de même catégorie et entièrement libérées.

#### Participation 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 2009

##### 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 29 avril 2008 aux termes de sa dix-huitième 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 2009 aux termes de sa dixième résolution.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009, le Directoire a successivement mis en œuvre le programme autorisé par l'assemblée du 29 avril 2008 puis, à compter du 1<sup>er</sup> octobre 2009, le programme autorisé par l'assemblée du 29 avril 2009, identique au précédent.

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

1. animation du marché secondaire ou de la liquidité de l'action de la Société par un prestataire de services d'investissement agissant de manière indépendante dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie de l'AMAFI reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;
2. 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 ;
3. attribution gratuite d'actions à des salariés et à des mandataires sociaux ;
4. 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 ;
5. achat d'actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations de croissance externe dans la limite de 5 % du capital social ;
  6. remise d'actions lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;
  7. annulation des actions ainsi rachetées dans les limites fixées par la loi et sous la condition suspensive de l'adoption de la onzième résolution de la présente assemblée.

Le descriptif de ce programme de rachat d'actions, comprenant le bilan du programme ayant pris fin le 30 septembre 2009, 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 2009, 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 marchés financiers (AMAFI), reconnue par l'Autorité des Marchés Financiers.

La somme de 400 000 euros a été affectée au compte de liquidité (250 000 euros initialement puis 150 000 euros supplémentaires au 8 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 2009.

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 : 948 097 au cours moyen de 3,83 euros (moyenne pondérée calculée sur l'année) ;
- nombre d'actions vendues : 974 505 au cours moyen de 3,81 euros (moyenne pondérée calculée sur l'année) ;
- frais de négociation : 27 000 euros par an.

La Société détenait 35 881 actions en propre au 31 décembre 2009, d'une valeur nominale de 8 970,25 euros et d'une valeur de 172 600,23 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 d'actions inscrites au nom de la Société	Fraction de capital
Programme de rachat pur	0	0	0	0	0	0
<b>Contrat de liquidité</b>						
Janvier 2009	35 837	46 338	2,41	2,47	51 788	0,40 %
Février 2009	74 402	82 241	2,71	2,73	43 949	0,34 %
Mars 2009	74 105	73 310	2,40	2,44	44 744	0,35 %
Avril 2009	144 289	121 981	2,62	2,58	67 052	0,52 %
Mai 2009	41 130	62 230	3,09	3,16	45 952	0,36 %
Juin 2009	80 110	106 044	3,39	3,40	20 018	0,16 %
Juillet 2009	64 051	68 171	3,90	3,91	15 898	0,12 %
Août 2009	145 467	143 386	4,81	4,90	17 979	0,14 %
Septembre 2009	73 043	65 996	5,34	5,37	25 026	0,19 %
Octobre 2009	72 089	47 818	5,09	5,09	49 297	0,38 %
Novembre 2009	38 411	61 196	4,76	4,81	26 512	0,21 %
Décembre 2009	105 163	95 794	4,78	4,82	35 881	0,28 %
<b>TOTAL</b>	<b>948 097</b>	<b>974 505</b>	<b>3,83<sup>(1)</sup></b>	<b>3,81<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 2009 et modifications intervenues au cours de l'exercice

Au 31 décembre 2009, le capital de la Société est constitué à hauteur de 78,8 % d'actionnaires au porteur et de 21,2 % 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 2009.

Actionnaires	Nombre d'actions	Actions		Droits de vote	
		% du capital social	Nombre de droits de vote	% du capital social	
ING Belgique	1 129 553	8,8 %	1 129 553	8,8 %	
Groupe Financière de la Montagne	1 000 000	7,8 %	1 000 000	7,8 %	
AGF Private Equity	742 889	5,8 %	742 889	5,8 %	
Fondateurs	524 002	4,0 %	524 002	4,0 %	
CDC Entreprise valeurs moyennes	351 122	2,7 %	351 122	2,7 %	
Total principaux actionnaires	3 747 566	29,1 %	3 747 566	29,1 %	
Autres	9 150 768	70,9 %	9 150 768	70,9 %	
<b>TOTAL 31/12/09</b>	<b>12 898 334</b>	<b>100 %</b>	<b>12 898 334</b>	<b>100 %</b>	

L'actionnariat est toujours relativement concentré dans la mesure où les dix premiers actionnaires représentent 37 % du capital, mais l'on observe que la dynamique d'ouverture du capital commencée au cours de l'année 2007 continue à s'amplifier. En effet, au cours de l'exercice, le nombre d'actionnaires est passé de 6 260 à fin 2008 à 8 896 à fin 2009, soit une augmentation de plus de 40 %. Ce montant très important se traduit par une augmentation significative du nombre d'actionnaires personnes physiques dont le pourcentage passe de 27,8 % fin 2008 à 43,6 % fin 2009 (fondateurs compris).

### 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 2009.

Madame Dominique Costantini, co-fondateur et Président du Directoire de la Société, a acquis 2 143 actions le 30 juillet 2009.

Monsieur Gilles Avenard, co-fondateur et membre du Directoire de la Société, a cédé, le 4 août 2009, 200 000 actions dont 194 912 étaient issues de l'exercice de BCE effectué en mars 2008.

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. Bons de souscription d'actions, options de souscription d'actions et actions gratuites 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 7 novembre 2005, 16 mai 2006 et 29 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 2009, 74 608 BCE représentant 298 432 actions au bénéfice des dirigeants sont arrivés à expiration, sans que ceux-ci puissent les exercer compte tenu du cours de l'action.

Par ailleurs, la Société a procédé à l'attribution de 14 000 des 150 000 BSA-L dont l'émission a été autorisée par l'assemblée générale du 29 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 conditionnée par le maintien des bénéficiaires dans leurs fonctions (Directoires des 6 avril et 22 octobre 2009). La Société a décidé d'autre part de ne pas émettre 82 000 BSA-L autorisés dont l'autorisation est arrivée à expiration le 28 octobre 2009.

Au 31 décembre 2009 :

- les BCE en circulation attribués à des salariés autres que les deux fondateurs membres du Directoire s'élèvent à un total de 21 800 bons (BCE-J4 et J6) qui, s'ils étaient exercés, représenteraient 87 200 actions, soit 0,68 % du capital social ;
- les BCE en circulation attribués aux deux fondateurs membres du Directoire s'élèvent à un total de 30 000 bons (BCE-J3) qui, s'ils étaient exercés, représenteraient 120 000 actions, soit 0,93 % du capital social ;
- les BSA en circulation attribués à des membres du Conseil de surveillance et consultants scientifiques de la Société s'élèvent à un total de 184 000 bons qui, s'ils étaient exercés, représenteraient 184 000 actions, soit 1,43 % du capital social.

#### 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 quatre attributions

au cours des exercices 2006, 2007 et 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.

Au 31 décembre 2009 :

- les options attribuées à des salariés autres que les deux fondateurs membres du Directoire s'élèvent à un total de 323 000 représentant le même nombre d'actions, soit 2,50 % du capital social ;
- les options attribuées aux deux fondateurs membres du Directoire s'élèvent à un total de 120 000 représentant le même nombre d'actions, soit 0,93 % du capital social.

#### 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 SA ou de toute filiale détenue à 100 %, et soumis l'attribution de ces actions à des conditions de performance arrêtées par le Directoire. Le Directoire a procédé à une première attribution le 31 juillet 2008.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009, le Directoire en date du 1<sup>er</sup> avril 2009 a attribué 94 000 droits à actions gratuites à 44 salariés du Groupe, 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 2009 :

- les droits à actions gratuites attribués à des salariés autres que les deux fondateurs membres du Directoire s'élèvent à un total de 159 700 représentant le même nombre d'actions, soit 1,24 % du capital social ;
- les droits à actions gratuites attribués aux deux fondateurs membres du Directoire s'élèvent à un total de 40 000 représentant le même nombre d'actions, soit 0,31 % du capital social.

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

Au total au 31 décembre 2009 :

- 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 4,42 % du capital social 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 2,17 % du capital social de la Société, soit un total de 6,59 % du capital susceptible d'être souscrit par les salariés et les fondateurs.

Le capital dilué au 31 décembre 2009 intègre le capital social au 31 décembre 2009 (12 898 334 actions) plus le nombre d'actions susceptibles d'être émises à raison des plans d'attribution de titres donnant accès au capital de la Société (1 033 900). Il s'élève à 13 932 234 actions, soit une dilution potentielle de 8,02 %.

Le plan de *stock-options* en faveur des dirigeants et des salariés qui sera soumis à l'assemblée générale du 22 avril 2010 portera sur un nombre d'options représentant une dilution potentielle maximum de 1,4 % par rapport au capital social de la Société à la clôture de l'exercice 2009, ce qui maintiendrait la dilution globale maximum en dessous de 10 %, en conformité avec les recommandations de bonne gouvernance.

#### 3.1.7.5. Participation des salariés au capital social

Conformément à l'article L. 225-102 du Code du commerce, nous vous informons qu'au 31 décembre 2009, 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 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 ;
- 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, 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 <sup>[25]</sup>.

#### 3.1.9.1. Composition du Directoire

Nom, prénom, âge	Durée du mandat	Fonction principale exercée dans la Société	Autres mandats et fonctions exercées dans toute société au cours des 5 dernières années
Anne-Marie Dominique Costantini 55 ans	1 <sup>ère</sup> nomination 19/12/97 Échéance du mandat 24 /04/10	Président du Directoire <sup>(1)</sup>	<b>Mandats au sein du Groupe :</b> 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 Switzeland depuis avril 2008
Gilles Avenard 58 ans	1 <sup>ère</sup> nomination 19/12/97 Échéance du mandat 24/04/10	Directeur général et membre du Directoire	<b>Mandats au sein du Groupe :</b> Administrateur de la filiale BioAlliance Pharma Switzeland depuis avril 2008 <b>Autres mandats en cours :</b> Administrateur de Hemarina SA depuis octobre 2007 Administrateur d'InnaVirvax SAS depuis juin 2009 <b>Mandats échus au sein du Groupe :</b> Administrateur de la filiale SpeBio BV de mai 2007 à novembre 2008 Administrateur d'EVI Inc. de décembre 2005 à mars 2010 <b>Autres mandats échus :</b> Administrateur d'Hemosystem SA jusqu'en novembre 2006 Membre du Conseil de surveillance de Gemac SA de janvier 2006 à septembre 2007

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

Monsieur Pierre Morgon (47 ans) a également été Directeur général et membre du Directoire de BioAlliance Pharma du 27 août 2008 jusqu'au 29 mai 2009, date de sa démission. Il a exercé la fonction de Directeur général de la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma d'octobre 2008 à mai 2009 et a détenu un mandat d'administrateur de la filiale SpeBio BV de novembre 2008 à mai 2009.

[25] Par rapport au texte du rapport de gestion qui a été publié au sein du rapport financier annuel le 6 avril 2010, ce même rapport, ici inséré dans le document de référence, comprend une mise à jour des mandats.

### 3.1.9.2. Composition du Conseil de surveillance

Composition du Conseil de surveillance de janvier à octobre 2009

Nom ou dénomination sociale et mandat	Date de nomination	Date de fin de mandat	Mandats et/ou fonctions dans une autre société au cours de l'exercice dans la Société écoulé et au cours des cinq dernières années
Jean-Marie Zacharie Membre indépendant du Conseil de surveillance et Président	29/04/08	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/10	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.
François Sarkozy Membre indépendant du Conseil de surveillance et Vice-président	1 <sup>ère</sup> nomination 07/11/05	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/10	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).
Georges Hibon Membre indépendant du Conseil de surveillance	1 <sup>ère</sup> nomination 25/10/06	Démission le 14/09/09	Georges Hibon est également : - administrateur des sociétés Biomérieux depuis 2004 et Transgène depuis 2008 ; - Président des sociétés Shanta Biotechnics et Advanced Bioscience Laboratories depuis 2006. Il a été administrateur de CEREP de 2000 à fin 2008.
Gilles Marrache Membre indépendant du Conseil de surveillance	29/04/08	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/10	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.
Philippe Taranto Membre indépendant du Conseil de surveillance	29/04/08	Démission le 13/09/09	Philippe Taranto est également : - Directeur associé de NI Partners depuis 2006 ; - administrateur des sociétés CEVA Santé Animale et CTM Labco ; - Censeur des sociétés Titanobel et Altavia SA.
Michel Arié Membre indépendant du Conseil de surveillance	Cooptation le 17/11/08 ratifiée par l'AGM du 29/04/08	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/10	Michel Arié est également : - Directeur financier au sein du groupe CNIM et ; - mandataire social de filiales du groupe CNIM.
La société AGF Private Equity représentée par Monsieur Thierry Laugel	29/04/08	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/11	

## Composition du Conseil de surveillance à compter du 21 octobre 2009

Nom ou dénomination sociale et mandat	Date de nomination	Date de fin de mandat	Mandats et/ou fonctions dans une autre société au cours de l'exercice dans la Société écoulé et au cours des cinq dernières années
Jean-Marie Zacharie Membre indépendant du Conseil de surveillance et Président	29/04/08	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/10	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.
François Sarkozy Membre indépendant du Conseil de surveillance et Vice-président	1 <sup>ère</sup> nomination 07/11/05	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/10	François Sarkozy est également : - Président de la SAS AEC Partners (France) depuis 2008 ; - membre du Conseil de surveillance de Proгна AG (Allemagne) ; et ; - gérant de la société FSNB Conseil (France).
Michel Arié Membre indépendant du Conseil de surveillance	Cooptation le 17/12/08 ratifiée par l'AG du 29/04/08	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/10	Michel Arié est également : - Directeur financier au sein du groupe CNIM ; - Membre du Directoire de CNIM SA depuis septembre 2009 et ; - mandataire social de filiales du groupe CNIM.
Gilles Marrache Membre indépendant du Conseil de surveillance	29/04/08	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/10	Gilles Marrache est également : - Président d'AMGEN France depuis 2006 et Vice-président d'AMGEN Inc. ; - membre du Bureau et du Conseil d'administration du LEEM et de l'Agipharm. Il a été Président d'AMGEN Belgique et Luxembourg de septembre 2004 à 2005.
André Ulmann Membre indépendant du Conseil de surveillance	Cooptation le 21/10/09	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/10	André Ulmann est également : - Président du Conseil de surveillance de HRA Pharma depuis 2009 après en avoir été Président-Directeur général de 1996 à 2009 ; - Président du Directoire de Celogos depuis 1996 ; - Président du Conseil de surveillance d'Advicenne Pharma depuis le 01/01/09 ; - gérant d'AmmTek depuis 01/01/09 et ; - administrateur de Biofront depuis 01/01/10.
AGF Private Equity représentée par Rémi Droller Membre du Conseil de surveillance	29/04/09	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/11	Mandats de la société AGF Private Equity : Administrateur de : 24h00.fr, Adocia, Alchimedics, Auris Medical, Collectis, Clear2Pay, Criteo, Daily Motion, Domain Therapeutics, eRep Online, Erytech Pharma, Integragen, Median Technologies, Meetic, Meilleure Gestion, Mentum, Odyssey Music Group,

<p>ING Belgique, représentée par Denis Biju-Duval Membre du Conseil de surveillance</p>	<p>Cooptation le 21/10/09</p>	<p>Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/10</p>	<p>Oncomethylome Sciences, Prosensa, Quantam Equity (Curse), Seviros Investments Ltd, Sorgue Solaire, Talend, Telemarket, Travel Horizon, Viadeo, Virdeopolis, Vivacta Ltd, Yoono, Zealand Pharma. Censeur : Cast, Crocus Technology, Groupe Beranrd Juhliet, Kiála, Oderson, SpineVision, Webedia. Membre du Conseil de surveillance : Alchimer, Novagali Pharma, One Access Membre du Comité de direction : Recupyl</p> <p>La société ING Belgique est membre du Conseil d'administration des sociétés suivantes : AXI nv, BAMS Angels Fund, Banking Funding Cy, Belsca, BEM Flemish CTS C, BEP Expansion Economique, Bienca SA, BNLfood Investments, Brand &amp; Licence Cy, Bruyninx Group, Caillau, Capital-E, Cel Data Services, CMOSIS ; CREAPAN, Dusogat, Erasmus European Business &amp; Innovation Centre Environnement , Euresys, Europay Belgium, Fiducré SA, Financière du Sud-Est, Foire Internationale de Liège, GDW, Gema International, GNI Finance SAS, Greetham NV, Groep Bruyninx SA, Immo Globe, Immomanda, ImmuPharma, INAXI, ING Activator Fund, ING Activator Fund ORD, ING Contact Center, ING Insurance Solution, Innovation et développement en Brabant Wallonne ISABEL SA, IT Partners, Kanaal 127, Liboza Holdings, Limburgse Ekonom A, M Brussels Village, Mais. Entrep. LIB 25%, Maize technol. Intern., MEUSINVEST (Soc. de développement et de la participation du bassin de Liège), Mobius Business Re, MTI, Namur Invest, New Immo Schuman, Numeca International, Oncomethylone Sciences, Ostbelgieninvest AG, Plastic Investment Cy, Railtour, Record Bank, Record Credit Services, Roller Grill, Segebel, Sherpa Invest, SN Airholding II SA, Société Belge d'Investissement International (SBII), Société Régionale d'Investissement de Bruxelles, Sogam, Sogès Fiducem, SPE, SPE Power Company, Start-It SA, Sunnyland Group, Swift, Tax Shelter Productions, Tigenix, Uniobioscreen, Univ. Bedrijv. Antwerpen, VC Drilling NV, Verbraeken, Visa Belgium s.c., Visalux Soc Coopérative, Vitalo Industries, Walltech sa, Warrants Maize</p>
---	-----------------------------------	---	---

### 3.1.9.3. Rémunération des mandataires sociaux au cours de l'exercice 2009

Les informations relatives à la rémunération des mandataires sociaux au cours de l'exercice 2009 sont décrites dans le chapitre consacré au gouvernement d'entreprise, à la section 5.3 du présent document de référence.

### 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 Économique 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 Économique 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 2009 :

- de la Société : l'effectif total en équivalent temps plein est de 65,10 salariés (62,4 CDI, 1,8 CDD et 0,9 apprenti). Il comprend 52,80 cadres, 12,30 non cadres dont 0,9 apprenti.
- du Groupe : l'effectif total en équivalent temps plein est de 86,28 salariés (83,58 CDI, 1,8 CDD et 0,9 apprenti). Il comprend 73,98 cadres, 12,30 non cadres dont 0,9 apprenti.

#### Mouvement de Personnel au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009 :

- au niveau de la Société : Embauches : 6 salariés : 1 CDI, 4 CDD, et 1 apprenti. Départs : 9 salariés : 2 démissions, 4 fin de CDD, 2 licenciements, 1 mise à la retraite.
- au niveau du Groupe : Embauches : 7 salariés : 2 CDI, 4 CDD, et 1 apprenti. Départs : 11 salariés : 4 démissions, 4 fin de CDD, 2 licenciements, 1 mise à la retraite.

#### 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. 4 salariés bénéficient d'un temps partiel à 80 %.

Les motifs d'absence ont été principalement pour maladie (2 personnes pendant 2 mois, 1 personne pendant 1 mois, 2 personnes pendant 0,5 mois), congé maternité (1 personne pendant 3 mois, 1 personne pendant 1 mois) et pour accident du travail (1 personne pendant 2 mois, 1 personne pendant 1 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 de BioAlliance Pharma, la masse salariale n'a pas augmenté en raison des mesures prises à la suite du licenciement économique de la fin de l'exercice 2008 (restrictions en matière d'embauches et de rémunérations). Pour les Laboratoires, la masse salariale a augmenté de façon significative du fait de l'augmentation du nombre de salariés au cours du 3<sup>e</sup> trimestre 2008 et de la modification du système de primes des attachés scientifiques.

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.

#### Attribution de titres donnant accès au capital :

Dans le cadre de l'autorisation de l'assemblée générale des actionnaires en date du 29 avril 2008, le Directoire a attribué le 1<sup>er</sup> avril 2009 des actions gratuites aux salariés de l'entreprise qui notamment ne remplissaient pas lors de la 1<sup>ère</sup> attribution (31 juillet 2008) la condition d'ancienneté requise. Cette attribution, comme celle qui concernait l'exercice clos le 31 décembre 2008, est soumise à des conditions de performance collective. L'avis favorable du Comité d'entreprise avait été rendu le 17 juillet 2008. 94 000 actions gratuites ont été attribuées à 43 salariés du Groupe 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. 12 réunions de délégués du personnel et 15 réunions du Comité d'entreprise (dont 3 réunions exceptionnelles) ont été organisées au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

**Représentants du personnel :** Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009, 2 membres titulaires et 1 membre suppléant du collège Cadre ont donné leur démission ainsi qu'un membre suppléant du collège non cadre. Conformément à la réglementation en vigueur, il n'a pas été organisé d'élections partielles car chaque collège est toujours représenté et le nombre des membres titulaires, après remplacement, n'a pas été réduit de moitié. 3 réunions exceptionnelles du Comité d'entreprise ont eu lieu : sur l'augmentation du tarif de la mutuelle et la réorganisation interne (29 janvier 2009), sur la réorganisation suite à la démission du 3<sup>e</sup> membre du Directoire (8 juin 2009) et sur la reconstitution des capitaux propres de la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma (le 17 décembre 2009).

**Hygiène et sécurité :** 3 réunions du Comité d'hygiène de sécurité et des conditions de travail (créé le 18 décembre 2008 avec 3 représentants du personnel) ont eu lieu au cours de l'exercice. D'autre part, la Société a élaboré un plan de continuité de l'activité applicable en cas de survenue d'une pandémie grippale, conformément aux recommandations de la branche de l'industrie pharmaceutique et en particulier du LEEM.

**Principaux accords :** Les principaux accords collectifs en vigueur au sein de l'Unité Économique 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 2009, 2 046 heures ont été consacrées à la formation technique (72 cadres et 10 non cadres) et 24 heures ont été consacrées au droit individuel à la formation (DIF).

**Plan d'actions sur l'emploi et le maintien dans l'emploi des seniors :** Conformément à ses obligations légales, le Groupe a mis en place un plan d'actions sur l'emploi et le maintien dans l'emploi des seniors qui a recueilli un avis favorable sans réserve du Comité d'entreprise le 20 novembre 2009.

**L'importance de la sous-traitance :** Le Groupe BioAlliance Pharma concentre son activité et ses ressources humaines sur son savoir-faire en matière de développement, d'enregistrement et de commercialisation de médicaments innovants. À 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.

Ils respectent 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.

## 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]

(en euros)	31/12/05	31/12/06	31/12/07	31/12/08	31/12/09
<b>Capital en fin d'exercice</b>					
Capital social	2 073 498	2 169 086	3 115 473	3 224 208	3 224 584
Nombre d'actions ordinaires	8 293 991	8 676 343	12 461 894	12 896 832	12 898 334
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 (HT)	211 833	826 676	1 153 066	1 084 063	913 000
Résultat avant, impôt, participation, dotations aux amortissements et provisions	(10 247 651)	(11 108 911)	(16 385 584)	(15 217 550)	(8 847 030)
Impôts sur les bénéfices	241 375	359 968	1 085 083	2 253 575	1 829 922
Participation des salariés	-	-	-	-	-
Résultat après impôt, participation, dotations aux amortissements et provisions	(7 705 221)	(11 022 461)	(15 721 589)	(14 560 997)	(22 398 410)
Résultat distribué	-	-	-	-	-
<b>Résultat par action</b>					
Résultat après impôt, participation, avant dotations aux amortissements et provisions	(1,21)	(1,24)	(1,23)	(1,01)	(0,54)
Résultat après impôt, participation, dotations aux amortissements et provisions	(0,93)	(1,27)	(1,26)	(1,13)	(0,60)
Dividende attribué	-	-	-	-	-
<b>Personnel</b>					
Effectif moyen des salariés	45	47	53	75	65
Montant de la masse salariale	1 971 463	2 978 149	3 275 570	4 788 434	4 308 010
Montant des sommes versées en avantages sociaux (Sécu. Soc. œuvres)	895 273	1 362 762	1 492 593	2 384 799	2 063 429

## Annexe 2 au rapport de gestion

### Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité accordées par l'assemblée générale au Directoire

Exercice clos le 31 décembre 2009

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-100 du Code de commerce, nous vous rendons compte dans le cadre du présent document des délégations en cours de validité accordées par l'assemblée générale des actionnaires au Directoire, en matière d'augmentation de capital, et l'utilisation faite de ces délégations au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

(en euros)	Date de l'AGE	Date d'expiration de la délégation	Montant maximum autorisé	Augmentation réalisée 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	29/04/09 Réso. 10	18 mois (10/10)	10 % du capital	Aucune	Aucune	Voir le rapport du Directoire
Autorisation d'attribuer des actions gratuites (260 000 actions) Acquisition définitive subordonnée à des conditions de performance 2 ans après l'attribution	29/04/08 Réso. 20	12 mois (04/09)	2 % du capital	Attribution de 148 500 droits à actions gratuites Pas d'augmentation de capital	Attribution de 94 000 droits à actions gratuites et annulation de 17 500 droits non attribués Pas d'augmentation de capital	-
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	Attribution de 54 000 BSA Aucun exercice	Attribution de 14 000 BSA et annulation de 82 000 BSA non attribués Augmentation du capital de 1 500 actions constatée au 31/12/09	-
Autorisation d'augmenter le capital - soit toutes valeurs mobilières confondues, avec maintien du DPS, soit par incorporation de réserves, bénéfices, primes	24/04/07 Réso. 11	26 mois (06/09)	3 000 000 €	Aucune	Aucune	-
Autorisation d'augmenter le capital toutes valeurs mobilières confondues, avec suppression du DPS	24/04/07 Réso. 12	26 mois (06/09)	1 800 000 € (s'impute sur le plafond de la 11)	Aucune	Aucune	-
Autorisation d'augmenter le capital en vue de rémunérer des apports en nature	24/04/07 Réso. 14	26 mois (06/09)	10 % du capital	Aucune	Aucune	-

## 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.

À court et moyen terme, sur ces marchés de niche, le Groupe 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. Pour certains produits dans le domaine des cancers rares et sévères et des maladies orphelines, BioAlliance Pharma pourrait également décider une commercialisation en propre en Europe, la rentabilité élevée de tels produits justifiant la constitution d'une force de vente réduite et très focalisée.

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.

Même si les ventes de Loramyc® en France ont dépassé les 2 millions d'euros pour la deuxième, année pleine de commercialisation l'essentiel des recettes de la

Société en 2009, comme lors des années précédentes, a été constitué par les revenus provenant des accords de licence signés pour Loramyc® depuis 2007 (5,1 millions d'euros). 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.

#### 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 ci-dessous :

Dépenses de R&D	(en milliers d'euros)
2005	4 557
2006	7 012
2007	11 865
2008	13 073
<b>2009</b>	<b>9 007</b>

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 États-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 anti-intégrase, 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 2009 s'élève à 1 295 milliers d'euros, contre 6 485 à la clôture précédente. Ces montants ont fortement impacté le BFR consolidé du Groupe qui ressort négatif à hauteur de 2 422 milliers d'euros au 31 décembre 2009, contre un montant négatif de 5 967 milliers d'euros au 31 décembre 2008. 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 2009, le total des immobilisations corporelles représentait une valeur nette de 1 919 milliers d'euros, stable par rapport à l'année précédente.

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. À 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. Étant données 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 107,6 millions d'euros à fin mai 2010. 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. Au mois d'août 2007, au travers d'un placement privé réservé à des investisseurs qualifiés, la Société a reçu un montant complémentaire de 40 millions d'euros. Enfin, le groupe Therabel est entré au capital de BioAlliance Pharma à hauteur de 3 millions d'euros fin avril 2010, dans le cadre du partenariat stratégique mis en place pour la commercialisation des produits Loramyc® et Setofilm® en Europe. À 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)
30/06/98	0,1
30/06/99	1,1
30/06/00	7,4
30/06/01	0,2
30/06/02	0,0
30/06/03	2,7
30/06/04	5,2
31/12/04 (6 mois)	4,0
31/12/05	37,3
31/12/06	1,4
31/12/07	44,1
31/12/08	1,1
31/12/09	0,0
30/04/10	3,0
<b>MONTANT CUMULÉ</b>	<b>107,6</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 2009, le montant total déclaré au titre du CIR s'élève à 8 459 milliers d'euros et se décompose comme suit :

(en milliers d'euros)	Avant 2005	2005	2006	2007	2008	2009	Total
CIR déclaré	2 381	460	337	1 108	2 254	1 829	8 459

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, a permis d'augmenter l'efficacité de ce mécanisme de crédit d'impôt pour la Société.

Par ailleurs, BioAlliance Pharma a bénéficié des dispositions spécifiques des lois de finance rectificatives pour 2008 et pour 2009 permettant aux entreprises de demander le remboursement immédiat de leur créance de CIR pour les exercices 2005 à 2009. En conséquence, BioAlliance Pharma a reçu en 2009 un total de 4,6 millions d'euros et en 2010 un montant de 1,8 million d'euros.

### 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. 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. À 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 2009, 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	2 014	1 096	-
Avances remboursables	6 740	1 429	413

Afin de financer le développement de ses projets les plus risqués (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'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'Oséo, 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

## Etats financiers

4.1.	Comptes consolidés 2009 du Groupe BioAlliance Pharma	71
Note 1	Événements et transactions significatifs	76
Note 2	Principes, règles et méthodes comptables	78
Note 3	Immobilisations incorporelles	83
Note 4	Immobilisations corporelles	84
Note 5	Autres actifs	85
Note 6	Capitaux propres	87
Note 7	Passifs non courants	89
Note 8	Passifs courants	90
Note 9	Produits et charges opérationnels	91
Note 10	Autres produits financiers	92
Note 11	Impôt différé	92
Note 12	Résultat par action	92
Note 13	Engagements hors bilan	92
Note 14	Bilan des BSA/BCE/SO au 31 décembre 2009	94
Note 15	Rémunérations des mandataires sociaux	96
Note 16	Parties liées	97
4.2.	Comptes sociaux 2009 de BioAlliance Pharma SA	98
1.	Principes et méthodes comptables	102
2.	Faits significatifs survenus au cours de l'exercice	103
3.	Notes sur le bilan	105
4.	Notes sur le résultat	107
5.	Engagements hors bilan	108
6.	Autres informations financières	113
4.3.	Autres informations financières	123
4.4.	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	123
4.5.	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux	124

### 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 67 à 121 du document de référence de l'exercice 2008 déposé auprès de l'AMF le 7 avril 2009 sous le numéro D.09-0204 ;
- 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 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.



# Chapitre 4

## Etats financiers

### 4.1. Comptes consolidés 2009 du Groupe BioAlliance Pharma

#### État de la situation financière

Actif (en euros)	31/12/09	31/12/08	Note
<b>Actifs non courants</b>			
Immobilisations incorporelles	129 901	89 177	4
Immobilisations corporelles	1 919 070	2 077 399	4
Immobilisations financières	269 683	235 355	5
Autres actifs non courants	0	0	
<b>Total des actifs non courants</b>	<b>2 318 654</b>	<b>2 401 931</b>	
<b>Actifs courants</b>			
Stocks et en cours	21 152	25 546	
Clients et comptes rattachés	956 748	673 932	5
Autres créances	3 328 410	7 574 972	5
Valeurs mobilières de placement	13 898 788	31 200 514	5
Disponibilités	811 547	490 490	
<b>Total des actifs courants</b>	<b>19 016 645</b>	<b>39 965 454</b>	
<b>TOTAL ACTIF</b>	<b>21 335 300</b>	<b>42 367 384</b>	
<b>Passif (en euros)</b>	<b>31/12/09</b>	<b>31/12/08</b>	<b>Note</b>
<b>Capitaux propres (part du Groupe)</b>			
Capital social	3 224 584	3 224 209	6
Moins : actions détenues en propre	(174 023)	(155 723)	6
Primes	97 948 490	97 944 440	
Réserves	(72 854 951)	(52 427 121)	
Intérêts minoritaires	0	0	
Résultat	(15 382 885)	(21 366 072)	
<b>Total des capitaux propres</b>	<b>12 761 216</b>	<b>27 219 732</b>	
<b>Passifs non courants</b>			
Provisions	713 669	556 134	7
Autres dettes	1 066 789	350 000	7
<b>Total des passifs non courants</b>	<b>1 780 458</b>	<b>906 134</b>	
<b>Passifs courants</b>			
Emprunts et dettes financières à court terme	74 520	11 689	
Fournisseurs et comptes rattachés	2 920 996	5 045 813	8
Autres passifs	3 798 110	9 184 016	8
<b>Total des passifs courants</b>	<b>6 793 626</b>	<b>14 241 518</b>	
<b>TOTAL PASSIF</b>	<b>21 335 300</b>	<b>42 367 384</b>	

## Résultat global consolidé

(en euros)	31/12/09	31/12/08	Note
Chiffre d'affaires	7 536 312	8 173 943	9
Autres produits de l'activité	198 503	0	9
Achats consommés	(398 754)	(314 142)	
Charges de personnel	(8 891 703)	(9 641 939)	9
Charges externes	(12 703 524)	(19 295 258)	9
Impôts et taxes	(451 158)	(888 782)	
Dotations nettes aux amortissements	(454 261)	(402 268)	
Dotations nettes aux provisions	(172 274)	164 827	9
Autres produits d'exploitation	0	2 259 010	9
Autres charges d'exploitation	(141 386)	(3 247 876)	9
<b>Résultat opérationnel</b>	<b>(15 478 244)</b>	<b>(23 192 485)</b>	
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie	246 926	1 807 279	10
Autres produits financiers	15 332	137 699	
Charges financières	(166 899)	(117 411)	
<b>Résultat courant avant impôt</b>	<b>(15 382 885)</b>	<b>(21 364 918)</b>	
Charges d'impôt	0	(1 154)	11
<b>Résultat net</b>	<b>(15 382 885)</b>	<b>(21 366 072)</b>	
Part du Groupe	(15 382 885)	(21 366 072)	
Part des minoritaires	-	-	
Résultat par action	(1,19)	(1,66)	12
Résultat dilué par action	(1,19)	(1,66)	12
Résultat de la période	(15 382 885)	(21 366 072)	
Autre résultat global	-	-	
Écarts de change survenant lors de la conversion des activités à l'étranger	0	0	
Pertes et gains sur décomptabilisation d'actifs disponibles à la vente	0	0	
Couverture de flux de trésorerie	0	0	
Profits résultant de réévaluation d'immobilisations	0	0	
Gains et pertes actuariels sur régimes à prestations définies	0	0	
Quote-part des autres éléments du résultat global dans les entreprises associées	0	0	
Impôt relatif aux éléments du résultat global	0	0	
<b>Autres éléments du résultat global de la période net d'impôts</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>Résultat global total de la période</b>	<b>(15 382 885)</b>	<b>(21 366 072)</b>	
Résultat global total attribuable aux :			
Propriétaires de la société-mère	(15 382 885)	(21 366 072)	
Intérêts minoritaires	0	0	
	(15 382 885)	(21 366 072)	

## Tableau de variation des capitaux propres consolidé

(en euros)	Capital	Réserves liées au capital	Actions propres	Réserves de conversion	Réserves et résultats consolidés	Total part du Groupe	Minoritaires	Total
<b>Capitaux propres au 31/12/06</b>	<b>2 169 086</b>	<b>53 831 900</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>(37 026 739)</b>	<b>18 974 247</b>	<b>0</b>	<b>18 974 247</b>
Résultat exercice	-	-	-	-	(18 248 871)	(18 248 871)	-	(18 248 871)
Augmentation de capital	946 388	43 153 487	-	-	-	44 099 875	-	44 099 875
Paiements fondés sur des actions	-	-	-	-	1 794 518	1 794 518	-	1 794 518
Actions propres	-	-	(108 223)	-	(21 148)	(129 371)	-	(129 371)
Dividendes	-	-	-	-	-	0	-	0
<b>Capitaux propres au 31/12/07</b>	<b>3 115 474</b>	<b>96 985 387</b>	<b>(108 223)</b>	<b>0</b>	<b>(53 502 240)</b>	<b>46 490 398</b>	<b>0</b>	<b>46 490 398</b>
Résultat exercice	-	-	-	-	(21 366 072)	(21 366 072)	-	(21 366 072)
Augmentation de capital	108 735	959 054	-	-	-	1 067 789	-	1 067 789
Paiements fondés sur des actions	-	-	-	-	1 229 859	1 229 859	-	1 229 859
Actions propres	-	-	(47 500)	-	(155 173)	(202 673)	-	(202 673)
Réserves de conversion	-	-	-	432	-	432	-	432
Dividendes	-	-	-	-	-	0	-	0
<b>Capitaux propres au 31/12/08</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>0</b>	<b>27 219 733</b>
Résultat exercice	-	-	-	-	(15 382 885)	(15 382 885)	-	(15 382 885)
Augmentation de capital	375	4 050	-	-	-	4 425	-	4 425
Réduction de capital	-	-	-	-	-	-	-	-
Paiements fondés sur des actions	-	-	-	-	842 987	842 987	-	842 987
Actions propres	-	-	(18 300)	-	95 642	77 342	-	77 342
Réserves de conversion	-	-	-	1 102	(1 488)	(386)	-	(386)
Dividendes	-	-	-	-	-	0	-	0
<b>Capitaux propres au 31/12/09</b>	<b>3 224 584</b>	<b>97 948 491</b>	<b>(174 023)</b>	<b>1 534</b>	<b>(88 239 370)</b>	<b>12 761 216</b>	<b>0</b>	<b>12 761 216</b>

## Tableau de flux de trésorerie nette consolidé

	31/12/09	31/12/08
<b>Résultat net consolidé</b>	<b>(15 382 885)</b>	<b>(21 366 072)</b>
+/- Dotations nettes aux amortissements et provisions (à l'exclusion de celles liées à l'actif circulant)	656 342	330 585
-/+ Gains et pertes latents liés aux variations de juste valeur	(3 146)	646
+/- Charges et produits calculés liés aux <i>stock-options</i> et assimilés	842 987	1 229 859
-/+ Autres produits et charges calculés	(107 127)	(2 297 575)
-/+ Plus et moins-values de cession	6 252	3 206
-/+ 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>(13 987 577)</b>	<b>(22 099 351)</b>
+ Coût de l'endettement financier net	(103 778)	(1 827 566)
+/- Charge d'impôt (y compris impôts différés)	-	-
<b>Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt</b>	<b>(14 091 355)</b>	<b>(23 926 917)</b>
- Impôts versé	-	-
+/- Variation du BFR lié à l'activité (y compris dette liée aux avantages au personnel) <sup>(1)</sup>	(3 438 107)	(3 782 612)
<b>Flux net de trésorerie généré par l'activité</b>	<b>(17 529 462)</b>	<b>(27 709 529)</b>
- Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	(387 459)	(1 857 121)
+ Encaissements liés aux cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles	-	-
- Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations financières (titres non consolidés)	(2 151)	(41 383)
+ Encaissements liés aux cessions d'immobilisations financières (titres non consolidés)	48 309	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>(341 301)</b>	<b>(1 850 813)</b>
+ Sommes reçues des actionnaires lors d'augmentations de capital Versées par les actionnaires de la société mère	4 425	1 067 790
Versées par les minoritaires des sociétés intégrées	-	-
+ Sommes reçues lors de l'exercice des <i>stock-options</i>	-	-
-/+ Rachats et reventes d'actions propres	77 341	(202 674)
- 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	74 130	-
- Remboursements d'emprunts (y compris contrats de location financement)	(8 649)	-
- Intérêts financiers nets versés (y compris contrats de location financement)	103 778	1 827 566
+/- Autres flux liés aux opérations de financement	639 448	2 302 674
<b>Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement</b>	<b>890 473</b>	<b>4 995 356</b>
+/- Incidence des variations des cours des devises	(386)	432
<b>Variation de la trésorerie nette</b>	<b>(16 980 675)</b>	<b>(24 564 554)</b>
<b>Trésorerie initiale</b>	<b>31 691 004</b>	<b>56 255 558</b>
<b>TRÉSORERIE FINALE</b>	<b>14 710 329</b>	<b>31 691 004</b>

(1) Dont dotation IDR de 107 127 euros.

<b>BFR</b>	<b>31/12/09</b>	<b>31/12/08</b>	<b>Variation</b>
Stocks	21 152	25 546	(4 394)
Clients	956 748	673 932	282 816
Autres créances	3 328 410	7 574 972	(4 246 562)
<b>Sous-total</b>	<b>4 306 310</b>	<b>8 274 450</b>	<b>(3 968 140)</b>
Dettes financières	9 039	11 689	(2 650)
Fournisseurs	2 920 996	5 045 813	(2 124 817)
Autres dettes	3 798 110	9 184 016	(5 385 906)
<b>Sous-total</b>	<b>6 728 145</b>	<b>14 241 518</b>	<b>(7 513 373)</b>
<b>BESOIN EN FOND DE ROULEMENT</b>	<b>(2 421 834)</b>	<b>(5 967 068)</b>	<b>3 545 234</b>

## Annexe aux comptes consolidés clos le 31 décembre 2009

### Note 1 : Événements et transactions significatifs

BioAlliance Pharma SA est une société 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 2009

##### Dépôt des dossiers d'enregistrement du loramyc® aux États-Unis et de l'ondansétron RapidFilm™ en Europe

Mi juin, le Groupe a déposé son dossier d'enregistrement auprès de la US *Food and Drug Administration* (FDA) pour l'approbation de Loramyc®, comprimé gingival muco-adhésif destiné au traitement de la candidose oropharyngée. Ce dossier inclut des données de marquage du comprimé demandées spécifiquement par la FDA au mois d'avril et sa recevabilité a été confirmée par la FDA au mois d'août. Si cette demande est approuvée, Loramyc® pourrait être lancé sur le marché américain au cours du second semestre 2010 par Strativa Pharmaceuticals, la branche *proprietary products* de Par Pharmaceutical, Inc. (NYSE : PRX), partenaire commercial de BioAlliance Pharma aux États-Unis. Afin de tenir compte de ce calendrier, le Groupe a étendu la période de reconnaissance en chiffre d'affaires du paiement de 15 millions de dollars US reçu à la signature de l'accord avec Par Pharmaceutical, cette durée passant de 30 à 33 mois.

Préalablement, au mois de février 2009, BioAlliance Pharma avait entamé la procédure d'enregistrement européenne du dossier du Setofil™ (ondansétron RapidFilm™), « film orodispersible » d'ondansétron acquis en licence pour l'Europe des sociétés Applied Pharma Research SA (Suisse) et Labtech GmbH (Allemagne) en 2008. Cette innovation est destinée à la prévention et au traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie. Elle facilite la prise, l'efficacité et l'observance du traitement.

##### Mise en place d'un accord de co-promotion

Sur le second semestre 2009, Laboratoires BioAlliance Pharma a assuré la co-promotion en France du Séroplex®, antidépresseur des laboratoires Lundbeck, auprès de ses partenaires de santé habituels notamment les oncologues, radiothérapeutes et hématologues. Cette démarche s'inscrit dans le sens d'une meilleure prise en charge globale des patients, en particulier ceux atteints d'un cancer et

conformément aux dispositions du Plan Cancer. L'accord de co-promotion a permis de refacturer une partie des frais de la force de ventes France et a contribué au chiffre d'affaires consolidé.

L'accord avec Lundbeck s'étant terminé le 31 décembre 2009, le Groupe a souhaité poursuivre une activité de co-promotion, aussi un nouvel accord a été conclu début 2010 avec le laboratoire Eisai SAS en France pour la co-promotion du produit Aequasyl®, indiqué dans le traitement de la bouche sèche (hyposialie). Cette pathologie gênante est très présente chez les patients cancéreux et son traitement entre dans les soins de support.

##### Résultats positifs de l'essai clinique de phase III avec acyclovir Lauriad®

Au mois de décembre, BioAlliance Pharma a annoncé les résultats définitifs de son essai clinique pivot de phase III dans l'herpès labial récurrent chez les patients immunocompétents. Le critère principal et les critères secondaires ont été atteints, avec une efficacité marquée et une bonne tolérance. Cette étude internationale multicentrique, randomisée, en double-aveugle contre placebo, a comparé l'efficacité et la tolérance d'une dose unique d'acyclovir Lauriad® 50 mg comprimé gingival muco-adhésif à celles d'un placebo chez 775 patients traités parmi les 1 727 patients randomisés présentant un herpès labial récurrent.

Ces résultats importants constituent une base solide du dossier qui sera soumis aux autorités réglementaires.

##### Entrée en phase clinique de trois nouveaux programmes

Au cours du second semestre 2009, BioAlliance Pharma a annoncé le passage en clinique de trois nouveaux produits :

- Fentanyl Lauriad®, destiné au traitement de la douleur chronique chez les patients cancéreux. Ce produit à libération prolongée capitalise sur la technologie mucoadhésive validée du Loramyc®. Un premier essai clinique de phase I a démarré avec un recrutement des premiers sujets fin 2009.
- Clonidine Lauriad®, quatrième produit utilisant la même technologie innovante développée dans le traitement de la mucite orale. L'essai de phase II a démarré avec un recrutement des premiers malades début 2010.
- AMEPTM, biothérapie anti-invasive destinée au traitement du mélanome métastatique ou invasif, cancer avancé de la peau résistant à la plupart des

traitements. L'essai de phase I se déroule à partir du début de l'année 2010. Ce projet est soutenu par OSEO au travers du programme Innovation Stratégique Industrielle qui soutient les projets de rupture technologique (voir ci-dessous).

#### Avancée des autres programmes de recherche et développement

BioAlliance Pharma a présenté dans plusieurs congrès internationaux au cours de l'année 2009 plusieurs résultats relatifs à l'avancement de ses programmes en pré-clinique irinotecan Transdrug® et anti-intégrase.

#### Financement OSEO ISI de 6,4 millions d'euros

Un financement a été obtenu dans le cadre du consortium privé-public CAP (*Cancer Anti-invasive Program*), soutenu par OSEO au travers du programme Innovation Stratégique Industrielle. Ce consortium, dont BioAlliance Pharma est le coordinateur, intègre deux PME innovantes (Oroxcell et Xentech) et deux entreprises de taille intermédiaire (Novasep et le CIT), qui investiront dans ce programme, ainsi que deux centres académiques d'excellence, l'École Normale Supérieure de Cachan et l'Institut Gustave Roussy de Cancérologie. Au total, ce consortium sera financé sur 5 ans à hauteur de 9,9 millions d'euros comprenant des subventions et des aides remboursables dont 6,4 millions d'euros pour BioAlliance Pharma.

Le programme collaboratif financera partiellement le développement de deux produits thérapeutiques très innovants jusqu'à leur commercialisation : AMEP™, une biothérapie indiquée dans le mélanome invasif, et une thérapie chimique ciblée dans les cancers invasifs agissant selon un mécanisme original permettant un retour de la cellule tumorale vers un phénotype normal. Sur l'exercice 2009, un montant de 886 milliers d'euros a été encaissé.

#### Reprise des droits du Loramyc® en Europe et litige avec la société SpePharm

En date du 27 février 2009, BioAlliance Pharma a rompu la collaboration avec SpePharm et a repris à la joint-venture SpeBio les droits de commercialisation du Loramyc® en Europe.

BioAlliance Pharma a saisi la Cour Internationale d'Arbitrage de la Chambre de Commerce Internationale à l'encontre des sociétés SpePharm et SpeBio pour obtenir réparation du préjudice subi en raison des violations contractuelles commises par ces sociétés au titre du partenariat qui avait été convenu pour le lancement commercial du Loramyc®. Cette action s'inscrit dans la continuité de l'assignation qui avait été délivrée par BioAlliance Pharma à SpeBio devant le Tribunal de Commerce de Paris le 27 février 2009,

en ce qu'elle confirme la volonté de BioAlliance Pharma de globaliser le litige avec ses anciens partenaires commerciaux devant la juridiction arbitrale et de se désister de sa précédente assignation.

SpePharm a par ailleurs introduit un référé aux Pays-Bas contre BioAlliance Pharma pour éviter la liquidation de la société SpeBio.

SpePharm et SpeBio ont présenté des demandes de dommages et intérêts dans les procédures les opposant à BioAlliance Pharma.

Comme au 31 décembre 2008, le risque dans le cadre de ce litige ne peut pas être évalué de manière fiable, aussi aucune provision n'a été constituée au 31 décembre 2009.

Par ailleurs, les comptes consolidés au 31 décembre 2009 intègrent les éléments suivants :

- constatation immédiate en chiffre d'affaires de la quote-part résiduelle liée à l'étalement sur 10 ans du paiement de 3 millions d'euros reçu à la signature du contrat SpeBio en 2007, soit un montant de 2,4 millions d'euros éliminé à 50 % en raison de l'intégration proportionnelle de SpeBio. Cette décision découle de l'absence d'activité de la joint-venture consécutive à la résiliation de la licence.
- maintien de la consolidation en intégration proportionnelle de la société SpeBio. Les comptes de SpeBio pour l'exercice 2009 intègrent des coûts (frais d'avocats et *management fees*) qui sont contestés par BioAlliance dans le cadre du litige en cours. La quote-part consolidée de ces dépenses se monte à 252 milliers d'euros.

#### Départ de Pierre Morgon

En raison de la réorientation de l'activité européenne (hors France) vers un partenariat en licence, suite à la rupture de l'accord de licence avec la société SpeBio, Pierre Morgon, membre du Directoire et Directeur général en charge des opérations, spécialiste du développement à l'international, a souhaité quitter la société fin mai 2009.

#### Nominations au Conseil de surveillance

En octobre 2009, Le Conseil de surveillance de BioAlliance Pharma a coopté M. André Ulmann, médecin, docteur es sciences, fondateur et dirigeant depuis 1996 du laboratoire HRA Pharma, et la société ING Belgique, représentée par M. Denis Biju-Duval, ingénieur, titulaire d'un MBA, responsable de l'équipe Private Equity d'ING Belgique depuis 2001, en remplacement de M. Georges Higon et M. Philippe Taranto.

## 1.2. Événements postérieurs au 31 décembre 2009

En date du 31 mars 2010, BioAlliance Pharma a signé un accord de partenariat stratégique avec le Groupe Therabel pour la commercialisation du Loramyc® et du Setofilm® en Europe, incluant le territoire français. Therabel est un groupe privé implanté en Europe depuis 1945 et développe depuis plusieurs années une stratégie de croissance externe et de développement à l'hôpital, notamment dans le domaine des soins de support. L'accord pourra atteindre un montant de 48,5 millions d'euros, qui se décompose comme suit :

- un paiement de 6,5 millions d'euros, dont 4,5 millions d'euro versés à la signature suivis de deux paiements complémentaires de 1 million d'euros chacun au plus tard le 31 décembre 2011 et le 31 décembre 2012 ;
- des paiements en fonctions d'étapes d'obtention de prix et remboursement ou de l'atteinte d'objectifs de chiffre d'affaires pour un montant maximum de 36 millions d'euros ;
- des redevances calculées sur le chiffre d'affaires des produits ;
- une entrée au capital de BioAlliance Pharma pour un montant total 6 millions d'euros : une première tranche de 3 millions d'euros sera soumise au vote des actionnaires lors de l'assemblée générale extraordinaire prévue le 22 avril 2010 et pourra intervenir immédiatement. Elle est assortie de conditions de *lock-up*. Une deuxième tranche est prévue 18 mois après la première soit au plus tôt le 22 octobre 2011, sous réserve de l'approbation des actionnaires à l'occasion d'une nouvelle assemblée générale, à tenir en 2011.

BioAlliance Pharma recevra donc au titre de l'exercice 2010 un montant minimum de 7,5 millions d'euros.

L'accord de partenariat européen incluant la France, BioAlliance Pharma a résilié en date du 31 mars le contrat de licence exclusif conclu avec la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma pour la commercialisation du Loramyc®. En application de l'article L. 1224-1 du Code du travail, la force de ventes hospitalière de la filiale a été automatiquement transférée au sein d'une entité française du groupe Therabel nouvellement créée, la société Therabel Hôpital Pharma.

## 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 2009 ainsi que les notes annexes correspondantes ont été arrêtés par le Directoire de BioAlliance Pharma le 2 avril 2010.

### 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 2009 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 2009, 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 15 *Agreements for the construction of real estate* ;
- 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 états financiers ont été élaborés en présumant la continuité de l'exploitation, celle-ci étant établie par des ressources financières suffisantes pour financer l'exploitation, prenant en compte les paiements prévus en 2010 dans les contrats de licence signés avec



les sociétés Therabel (voir supra § 1.2) et Par Pharmaceutical (20 millions de dollars à l'AMM du Loramyc® aux États-Unis).

Les méthodes comptables adoptées sont cohérentes avec celles de l'exercice précédent au 31 décembre 2008, à l'exception des changements présentés aux paragraphes ci-dessous.

Les nouveaux principes comptables, appliqués pour l'élaboration des comptes consolidés au 31 décembre 2009, sont détaillés ci-après.

#### Nouveaux textes applicables au 31 décembre 2009

Les nouvelles normes, amendements de normes existantes et interprétations suivantes sont d'application obligatoire pour l'exercice ouvert le 1<sup>er</sup> janvier 2009 :

- IFRS 8 : *Operating Segments* - Publiée en novembre 2006 et d'application obligatoire aux exercices ouverts à compter de 2009, cette norme relative aux segments opérationnels n'a pas trouvé d'application car il n'existe qu'un seul segment au sein du Groupe.
  - IAS 1 Révisée : *Presentation of Financial Statements* - Publiée en septembre 2007 et d'application obligatoire aux exercices ouverts à compter de 2009, cette norme relative à la présentation des états financiers est appliquée par le Groupe au 31 décembre 2009.
- Les normes, amendements et interprétations ci-dessous n'ont pas d'impacts significatifs ou ne sont pas applicables :
- *Amendment IFRS 2 : Vesting Conditions and Cancellations* ;
  - IAS 23 Révisée : *Borrowing Costs* ;
  - *Annual Improvements (2008)* ;
  - *Amendments IAS 32 and IAS 1 : Puttable Financial Instruments and Obligations Arising on Liquidation* ;
  - *Amendments IFRS 1 and IAS 27 : Cost of an Investment in a Subsidiary, jointly controlled Entity or Associate* ;
  - IFRIC 11-IFRS 2 : Actions propres et transactions intra-groupe ;
  - *Amendments IAS 39 and IFRS 7 : Reclassifications of Financial Assets* ;
  - *Amendments IFRS 4 and IFRS 7* : Améliorations des informations à fournir sur les instruments dérivés ;
  - *Amendment IFRS 7 : Improving Disclosures about Financial Instruments* ;
  - *Amendment IFRIC 9 and IAS 39 : Embedded Derivatives* ;
  - IFRIC 13 : *Customer Loyalty programmes* ;
  - IFRIC 14 : *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 2009 :

- *Amendment IAS 27 : Consolidated and Separate Financial Statements* ;
- IFRS 3 Révisée : *Business Combinations* ;
- *Amendment IFRS 1 : First Time Adoption of IFRS* ;
- *Amendment IAS 39 : Eligible Hedged Items* ;
- *Amendment IFRS 2 : Group Cash-settled Share-based Payment Transactions* ;
- *Amendment IFRS 9 : Financial instruments* ;
- *Amendment IAS 32 : classification of rights issues* ;
- *IAS 24 revised : related party disclosures* ;
- *Annual improvements (2009)* ;
- *Amendments to IFRS 1 : Additional exemptions for first-time adopters* ;
- IFRIC 12 : *Service Concession Arrangements* ;
- IFRIC 15 : *Agreements for the construction of real estate* ;
- IFRIC 16 : *Hedges of a net investment in a foreign operation* ;
- IFRIC 17 : *Distributions of non-cash Assets to owners* ;
- IFRIC 18 : *Transfers of assets from customers* ;
- IFRIC 19 : *Extinguishing financial liabilities with equity instruments* ;
- *Amendment to IFRIC 14 : Prepayments of minimum funding requirement.*

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

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 indemnités de départ en retraite, 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 ;
- BioAlliance Pharma Switzerland, société de droit helvétique établie à Genève, Suisse, détenue à 100 % par la société BioAlliance Pharma. BioAlliance Pharma Switzerland est consolidée en intégration globale.

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 (IFRS 8)

Le Groupe n'a pas identifié de secteurs d'activités distincts à ce jour.

## 2.4. Méthode de conversion (IAS 21)

### 2.4.1. États 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.

À 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 sont comptabilisés en charges ou activés conformément au traitement des frais de recherche et développement explicités ci-après :

En application des critères de la norme IAS 38, les brevets acquis à titre onéreux par BioAlliance sont immobilisés et amortis. La durée d'amortissement généralement retenue par BioAlliance 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 compte de résultat, en prêts et créances, en placements détenus jusqu'à leur échéance ou en actifs financiers disponibles à la vente. Lors de leur comptabilisation initiale, les actifs financiers sont évalués à leur juste valeur, majorée, dans le cas des investissements qui ne sont pas comptabilisés à la juste valeur par le compte de résultat, des coûts de transaction directement imputables.

Le Groupe détermine la classification de ses actifs financiers lors de leur comptabilisation initiale et, lorsque cela est autorisé et approprié, revoit cette classification à chaque clôture annuelle.

Les Actifs financiers non courants incluent des immobilisations financières, 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 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.

## 2.10 Passifs non courants

### 2.10.1. Engagements envers les salariés (IAS 19)

#### Engagements de retraite

Les engagements de retraite sont comptabilisés en provisions. Conformément à la norme IAS 19, la méthode d'évaluation actuarielle retenue est la méthode d'évaluation prospective (*Projected Unit Credit Method Service Prorate*), qui s'appuie sur des hypothèses financières (taux d'actualisation, taux d'inflation) et démographiques (taux d'augmentation des salaires, taux de rotation du personnel).

Cette méthode, permet de déterminer la valeur actuelle des prestations sur la base des services rendus par le salarié à la date d'évaluation.

#### **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 litiges**

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 la condition est remplie.

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, sont classés en diminution des charges correspondantes.

#### **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'année 2009 ont été comptabilisés en charge pour un montant de 9 007 058 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)	01/01/09	Augmentation	Diminution	31/12/09
Valeur brute	243 979	-	-	243 979
Amortissements	(155 717)	(80 402)	-	(236 119)
<b>VALEUR NETTE DES BREVETS</b>	<b>88 262</b>	<b>(80 402)</b>	<b>-</b>	<b>7 860</b>

**3.3. Logiciels**

(en euros)	01/01/09	Augmentation	Diminution	31/12/09
Valeur brute	187 229	157 428	-	344 657
Amortissements	(186 315)	(36 301)	-	(222 616)
<b>VALEUR NETTE DES LOGICIELS</b>	<b>914</b>	<b>121 127</b>	<b>0</b>	<b>122 041</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 2009.

**Note 4 : Immobilisations corporelles****4.1. Variation du poste**

(en euros)	01/01/09	Augmentation	Diminution	31/12/09
Valeur brute	3 274 567	155 901	17 211	3 413 257
Amortissements	(860 751)	(410 156)	(10 955)	(1 259 952)
Subvention d'investissement	(336 417)	-	(36 700)	(299 717)
Crédit bail valeur origine	0	74 130	-	74 130
Crédit bail amortissement	-	(8 649)	-	(8 649)
<b>VALEURS NETTES DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES</b>	<b>2 077 399</b>	<b>(188 773)</b>	<b>(30 444)</b>	<b>1 919 070</b>

La variation des immobilisations corporelles est essentiellement due à des acquisitions de divers matériels de laboratoire et de recherche, et de matériel informatique.

**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 2009.

## Note 5 : Autres actifs

### 5.1. Immobilisations financières

(en euros)	01/01/09	Augmentation	Diminution	Réactualisation en juste valeur	Actualisation	31/12/09
Autres titres immobilisés	44 899	-	(41 747)	(3 152)	-	0
Créance rattachées à des participations	-	2 001	-	-	-	2 001
Dépôts et cautionnements	122 500	150	(6 562)	-	6 297	122 385
Contrat de liquidité	-	-	-	-	-	0
- Actions propres	-	174 023	(174 023)	-	-	0
- Espèces	67 956	341 541	(264 200)	-	-	145 297
<b>VALEUR NETTE DES IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES</b>	<b>235 355</b>	<b>517 715</b>	<b>(486 532)</b>	<b>(3 152)</b>	<b>6 297</b>	<b>269 683</b>

#### 5.1.1. Autres titres immobilisés

Les titres immobilisés correspondent à des SICAV de trésorerie ayant fait l'objet de nantissement. Suite à la résiliation du bail, ce nantissement a été levé au cours de l'exercice 2009. L'impact de la juste valeur sur le résultat 2009 est une diminution de 3 152 euros et correspond aux réévaluations antérieurement constatées.

#### 5.1.2. Dépôts et cautionnements

L'actualisation des dépôts et cautionnements a conduit à constater une majoration du résultat de 6 297 euros.

### 5.2. Stocks et en-cours

La valeur totale des stocks est 21 152 euros et se décompose de la façon suivante :

(en euros)	Brut	Provision pour dépréciation	Net au 31/12/09	Net au 31/12/08
Stock matières premières	824	-	824	824
Stock en-cours	-	-	0	0
Stock marchandises	85 832	(65 504)	20 328	24 722
<b>TOTAL STOCKS</b>	<b>86 656</b>	<b>(65 504)</b>	<b>21 152</b>	<b>25 546</b>

### 5.3. Créances clients

(en euros)	31/12/09	< 1 an	> 1 an	31/12/08
<b>CLIENTS ET COMPTES RATTACHÉS NETS</b>	<b>956 748</b>	<b>848 760</b>	<b>107 988</b>	<b>673 932</b>

Les créances clients se rapportent essentiellement aux créances relatives à la vente du Loramyc ainsi qu'à des prestations de service facturées à la société Eurofins-VirAlliance Inc et.

## 5.4. Autres créances

(en euros)	31/12/09	< 1 an	> 1 an	31/12/08
Personnel et comptes rattachés	(22)	(22)	-	1 462
Crédit impôt recherche	1 829 394	1 829 394	0	4 627 451
Autres créances fiscales	792 318	792 318	-	1 451 916
Autres créances	379 893	379 893	-	845 142
Charges constatées d'avance	326 826	326 826	-	649 001
<b>VALEUR NETTE DES AUTRES CRÉANCES</b>	<b>3 328 410</b>	<b>3 328 410</b>	<b>0</b>	<b>7 574 972</b>

Le crédit d'impôt recherche (CIR) relatif à l'exercice 2009, à hauteur de 1 829 394 euros, est remboursable de façon anticipée conformément aux dispositions de la Loi de Finances Rectificative pour 2009 et il a donc été classé en totalité à moins d'un an.

Le montant du CIR au 31 décembre 2008 de 4 627 451 euros inclut 2 254 729 euros au titre de l'exercice 2008 et le reste pour les exercices 2004 à 2007.

Les autres créances fiscales sont relatives à de la TVA déductible ainsi qu'à un remboursement de TVA demandé pour un montant de 448 558 euros.

Les charges constatées d'avance correspondent pour l'essentiel à des prestations de sous-traitance scientifique et marketing, ainsi qu'à des dépenses de loyers.

Conformément à la norme IAS 1, le CIR au titre de l'année 2009 d'un montant de 1 829 394 euros a été présenté en diminution des postes de charges et produits en fonction de leur nature, comme suit :

(en euros)	31/12/09	31/12/08
Diminution du poste personnel	508 840	500 600
Diminution des charges externes	1 514 621	1 755 387
Diminution des amortissements	87 498	52 554
Diminution des subventions	(281 565)	(53 813)
<b>TOTAL CRÉDIT IMPÔT RECHERCHE</b>	<b>1 829 394</b>	<b>2 254 728</b>

## 5.5. Trésorerie et équivalents de trésorerie

(en euros)	Valeurs nettes au 31/12/09	Valeurs nettes au 31/12/08	Variation de trésorerie
Comptes bancaires courants	811 547	490 490	321 057
Titres de placement disponibles à la vente	13 898 788	31 200 514	(17 301 726)
<b>TOTAL TRÉSORERIE</b>	<b>14 710 335</b>	<b>31 691 004</b>	<b>(16 980 669)</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 761 111 euros.



## Note 6 : Capitaux propres

### 6.1. Capital social

#### 6.1.1. Composition du capital social

Valeur nominale des actions : 0,25 euro.

Droits et privilèges attachés aux actions : néant.

Actions propres : 174 023.

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.

#### 6.1.3. Évolution de la composition du capital social

	Nominal	Nb actions	Euros
Actions entièrement libérées au 31/12/08	0,25	12 896 834	3 224 208,5
Directoire du 05/01/10	0,25	1 500	375,0
<b>ACTIONS ENTIÈREMENT LIBÉRÉES AU 31/12/09</b>	<b>0,25</b>	<b>12 898 334</b>	<b>3 224 583,5</b>

Le Directoire du 5 janvier 2010 a constaté une augmentation de capital de 375 euros, correspondant à l'émission de 1 500 actions de 0,25 euro chacune, résultant de l'exercice de 1 500 BSA entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2009.

Le capital a ainsi été porté à 3 224 583,50 euros divisé en 12 898 334 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 174 023 euros. Le boni sur rachat d'actions, d'un montant de 95 642 euros au 31 décembre 2009, a également été comptabilisé en capitaux propres en application de la norme.

#### 6.1.5. Réserves

Les réserves, d'un montant de -72 854 milliers euros sont essentiellement constituées du report à nouveau à hauteur de 66 312 milliers d'euros.

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.

### 6.2. 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 souscriptions

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 6 avril 2009 a attribué 8 000 BSA-L2 à un membre du Comité scientifique, assorties de conditions d'acquisition des droits sur une durée de 4 ans.

Le Directoire du 22 octobre 2009 a attribué 6 000 BSA-L3 à un membre 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 2009 sont détaillés ci-dessous.

	BSA L2	BSA L3
Date d'attribution	06/04/09	22/10/09
Nombre de bons	8 000	6 000
Date d'exercice estimée	06/04/14	22/10/14
Prix d'exercice (€)	2,41	5,34
Volatilité	58,85 %	56,50 %
Taux de dividende	0 %	0 %
Taux sans risque	2,86 %	2,64 %
Charge totale (€)	10 199	15 377
Prix unitaire (€)	2,42	5,15
<b>CHARGE SUR L'EXERCICE (€)</b>	<b>5 079</b>	<b>2 434</b>

Par ailleurs, le Directoire en date du 30 juin 2009 a constaté les annulations de plein droit de 11 250 BCE-J6 et 450 BCE-J4 du fait du départ de salariés de la Société. L'impact correspondant à ces annulations est une diminution de la charge de 22 772 euros.

Le Directoire en date du 5 janvier 2010 a constaté les annulations de plein droit de 9 000 BSA-L1 du fait du départ de membres du Conseil de surveillance de la Société. L'impact correspondant à ces annulations est une diminution de la charge de 10 642 euros.

### 6.2.2. Options de souscription d'actions

Le Directoire en date du 30 juin 2009 a annulé de plein droit 33 500 SO 2006(1) + 1 250 SO 2006 (2) + 3 750 SO 2006(3) + 5 000 SO 2006(4) du fait du départ de salariés de la Société.

L'impact correspondant à ces annulations est la diminution de la charge de 216 374 euros.

### 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 SA 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 94 000 actions gratuites (AGA 2008 (2)) a été faite par le Directoire du 1<sup>er</sup> avril 2009, 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. Du fait du départ de salariés au cours de l'exercice 2009, un total de 22 400 AGA 2008 (2) a été annulé de plein droit par les Directoires du 30 juin 2009 et du 5 janvier 2010. L'impact correspondant à ces annulations est la diminution de la charge de 47 981 euros.

La valorisation des actions gratuites attribuées en 2009 est résumée ci-après :

#### Actions gratuites

Date d'attribution	01/04/09
Nombre d'actions	71 600
Date d'exercice estimée	01/04/11
Charge totale (€)	153 367
Prix unitaire (€)	2,38
<b>CHARGE SUR L'EXERCICE (€)</b>	<b>57 513</b>

Par ailleurs, le Directoire en date du 30 juin 2009 a annulé de plein droit 7 000 AGA 2008(1) du fait du départ de salariés de la Société. L'impact correspondant à ces annulations est la diminution de la charge de 31 500 euros.

#### 6.2.4. Récapitulatif général des bons et options attribués

Le tableau ci-après récapitule la charge totale ainsi que la charge 2009 relative aux BCE, BSA, *stock-options* et actions gratuites attribuées par le Groupe :

	Charge totale	Charge 2009
Attribution de BSA et BCE du 30/01/06	715 960	0
Attribution de BCE du 24/03/06	281 522	0
Attribution de BSA du 09/06/06	274 761	4 455
Attribution de BSA du 13/12/06	79 842	6 240
Attribution de SO du 30/10/06	2 065 357	160 707
Attribution de SO du 5/04/07	610 297	96 814
Attribution de SO du 10/10/07	279 499	54 704
Attribution de BSA du 10/10/07	191 657	41 639
Attribution de SO du 25/04/08	290 212	99 371
Attribution gratuite d'actions (AGA) du 01/08/08	576 450	284 080
Attribution de BSA du 17/12/08	53 208	29 951
Attribution gratuite d'actions (AGA) du 01/04/09	153 368	57 513
Attribution de BSA du 06/04/09	10 200	5 079
Attribution de BSA du 22/10/09	15 377	2 434
<b>TOTAL</b>	<b>5 597 710</b>	<b>842 987</b>

#### Note 7 : Passifs non courants

##### 7.1. Provisions

(en euro)	01/01/09	Dotations	Reprises utilisées	Reprises non utilisées	31/12/09
Engagements retraite	293 542	107 127	-	-	400 669
Provision litige	262 592	78 000	-	27 592	313 000
<b>TOTAL PROVISION POUR RISQUES ET CHARGES NON COURANTES</b>	<b>556 134</b>	<b>185 127</b>	<b>-</b>	<b>27 592</b>	<b>713 669</b>

Les provisions pour litige concernent d'anciens salariés et des fournisseurs.

Comme au 31 décembre 2008, les risques dans le cadre des litiges en cours avec les sociétés Eurofins et SpePharm ne peuvent pas être évalués de manière fiable, aussi aucune provision n'a été constituée au 31 décembre 2009.

## Engagements de retraite (IAS 19)

La provision pour engagements de retraite s'élevé à 400 669 euros contre 293 542 euros en 2008. L'impact au 31 décembre 2009 est une diminution du résultat de 107 127 euros, qui est liée à des changements de paramètres notamment le taux d'actualisation qui est passé de 5,60 % à 5,09 %.

Les hypothèses actuarielles retenues ont été les suivantes :

Convention Collective	CNN des entreprises du médicament
Âge de départ en retraite	Non cadres : 61 ans à l'initiative du salarié Cadres : 64 ans à l'initiative du salarié
Date de calcul	31/12/09
Table de mortalité	INSEE 2002-2004 H/F
Taux d'actualisation	5,09 %
Taux de revalorisation des salaires	4 %
Taux de turn over	Par structure d'âge <sup>[1][2]</sup>
Taux de charges sociales	46 % pour BioAlliance Pharma et 44 % pour Laboratoires BioAlliance Pharma

[1] Au 31 décembre 2009, le taux de turnover appliqué pour les salariés BioAlliance Pharma de 16 à 24 ans est de 0,5 %, de 3,48 % pour les salariés de 25 à 34 ans, de 3 % de 35 à 44 ans, de 2 % de 45 à 54 ans. Au delà, le taux est de 0,50 %.

[2] Au 31 décembre 2009, le taux de turnover appliqué pour les salariés Laboratoires BioAlliance Pharma de 16 à 34 ans est nul, de 12,96 % pour les salariés de 35 à 44 ans, de 9,26 % de 45 à 54 ans. Au delà, la probabilité de départ est 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)	31/12/09	31/12/08
Fournisseurs et comptes rattachés	2 920 996	5 045 813

### 8.2. Autres passifs

(en euros)	31/12/09	31/12/08
Dettes sociales	2 130 302	2 069 033
Dettes fiscales	225 002	302 121
Autres dettes	1 442 806	6 812 862
<b>AUTRES DETTES</b>	<b>3 798 110</b>	<b>9 184 016</b>

Les autres dettes au 31 décembre 2009 comprennent essentiellement des revenus de licence différés à hauteur de 1 295 milliers d'euros. Ces revenus de licence sont étalés selon les modalités suivantes :

- sur une période fixée à 33 mois, à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2007 pour l'accord ParPharmaceutical ;
- 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.

(en euros)	Solde au 31/12/08	Augmen- tation	Reprise au résultat	Solde au 31/12/09	< à 1 an	de 1 à 5 ans	> à 5 ans
ParPharmaceutical	4 139 678	-	3 311 742	827 936	827 936	-	-
Spebio	1 200 000	-	1 200 000	-	-	-	-
Handok	632 431	-	421 621	210 810	210 810	-	-
Novamed	512 402	-	256 246	256 156	256 156	-	-
	<b>6 484 511</b>	<b>-</b>	<b>5 189 609</b>	<b>1 294 902</b>	<b>1 294 902</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

## Note 9 : Produits et charges opérationnels

### 9.1. Chiffre d'affaires

(en euros)	31/12/09	31/12/08
<b>CHIFFRE D'AFFAIRES</b>	<b>7 536 312</b>	<b>8 173 943</b>

Le chiffre d'affaires comprend pour l'essentiel une quote-part des paiements reçus à la signature des accords de licence Par Pharmaceutical, Handok et NovaMed pour un montant total de 3 990 milliers d'euros. En conséquence de la rupture de licence avec la société SpeBio, un montant de 1 200 milliers d'euros a également été comptabilisé en chiffre d'affaires sur le premier semestre 2009. Ce montant correspond à la quote-part résiduelle liée à l'étalement sur 10 ans du paiement de 3 millions d'euros reçu à la signature du contrat SpeBio en 2007, soit un montant de 2,4 millions d'euros éliminé à 50 % en raison de l'intégration proportionnelle de SpeBio. Par ailleurs, le chiffre d'affaires comprend les ventes du produit Loramyc® pour un montant de 2 099 milliers d'euros.

### 9.2. Charges de personnel

Les charges de personnel se décomposent comme suit :

(en euros)	31/12/09	31/12/08
Salaires	5 885 102	6 000 424
Charges	2 714 438	2 920 258
Avantages au personnel (IFRS 2)	842 987	1 229 859
Crédit impôt recherche imputé	(508 840)	(500 600)
Subventions d'exploitation imputées	(41 984)	(8 002)
<b>Total charges de personnel</b>	<b>8 891 703</b>	<b>9 641 939</b>
<b>EFFECTIF</b>	<b>67</b>	<b>92</b>

### 9.3. Charges externes

Les charges externes sont composées des postes suivants :

(en euros)	31/12/09	31/12/08
Frais comm. et administratifs	9 164 381	12 138 652
Sous-traitance scientifique	5 054 292	8 911 993
Crédit impôt recherche imputé	(1 515 149)	(1 755 387)
<b>TOTAL</b>	<b>12 703 524</b>	<b>19 295 257</b>

La diminution de 34 % des charges externes est liée pour l'essentiel à la fin des programmes cliniques de phase III (moindre recours à la sous-traitance), à la contribution limitée de la filiale SpeBio en conséquence du retrait de la licence de commercialisation du Loramyc® fin février 2009, ainsi plus généralement qu'à une optimisation de divers postes de dépenses.

Le montant des loyers 2009 résultant du bail de la location du siège social situé 49 boulevard du Général Martial Valin, Paris 15<sup>e</sup> est de 670 880 euros.

### 9.4. Autres produits d'exploitation

(en euros)	31/12/09	31/12/08
Prime Spebio	0	2 250 000
Autres	0	9 010
<b>TOTAL</b>	<b>0</b>	<b>2 259 010</b>

Au 30 juin 2008, un produit de 2 250 milliers d'euros représentant l'écart entre la valeur des titres SpeBio détenus par BioAlliance Pharma et la quote-part du Groupe dans la situation nette de SpeBio avait été comptabilisé. Cette différence provenait de l'augmentation de capital de SpeBio réservée à SpePharm par laquelle cette société avait versé un montant complémentaire de 4,5 millions d'euros sur le semestre comptabilisé en prime d'émission.

## 9.5. Autres charges d'exploitation

Les autres charges d'exploitation se décomposent comme suit :

(en euros)	31/12/09	31/12/08
Accord Novadel		
Paie ment à la signature	0	1 925 916
Accord APR	-	-
Paie ment à la signature	0	1 000 000
Autres	185 292	321 960
<b>TOTAL</b>	<b>185 292</b>	<b>3 247 876</b>

Au 31 décembre 2008, ces postes inclu aient une charge de 2 926 milliers d'euros correspondant à l'acquisition des droits de licence européens de l'ondansétron Oral Spray et de l'ondansétron RapidFilm™.

## Note 12 : Résultat par action

### 12.1. Résultat net par action

(en euros)	31/12/09	31/12/08
Résultat net attribuable aux porteurs de capitaux ordinaires de BioAlliance	(15 382 885)	(21 366 072)
Nombre d'actions ordinaires	12 898 334	12 896 834
Nombre d'actions propres	35 881	62 289
<b>RÉSULTAT NET PAR ACTION</b>	<b>(1,19)</b>	<b>(1,66)</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 s'est vue octroyer des stocks options EVI exerçables entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juin 2009.

Au 30 juin 2009, la société BioAlliance Pharma n'a pas exercé ces options qui sont devenues caduques.

## Note 10 : Autres produits financiers

Les autres produits financiers correspondent essentiellement aux plus-values de cession des valeurs mobilières de placement réalisées par la société et tiennent compte de l'impact de la variation de la juste valeur des liquidités de BioAlliance Pharma à hauteur de - 757 965 euros.

## Note 11 : Impôt différé

Bien que le Groupe BioAlliance dispose de déficits à hauteur de 106 millions d'euros au 31 décembre 2009 (dont 9,8 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.

### 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 :

(en euros)	< 1 an	entre 1 et 5 ans	> 5 ans
	894 163	3 137 103	1 416 722

### 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 adapté 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 3 344 heures au 31 décembre 2009. 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 reçoit ou verse les paiements d'étape prévus aux contrats. Étant donné que ces paiements sont soumis à la réalisation de conditions suspensives, le montant des honoraires futurs au 31 décembre 2009 ne peut pas être évalué de manière fiable.

**Note 14 : Bilan des BSA/BCE/SO au 31 décembre 2009**

## Récapitulatif des bons de souscription d'actions au 31 décembre 2009

Type	Date d'autorisation	BSA ou BSCPE autorisés	BSA ou BSCPE attribués	Bénéficiaires	BSA ou BSPCE en circulation au 31/12/08
BSA-B	17/03/04 Résolution # 3	15 000	15 000	Membres du CS	11 100
BCE-F	19/07/04 Résolution #5	5 420	5 420	Fondateurs	5 420
BCE-G	19/07/04 Résolution #7	114 157	114 157	Cadres dirigeants	69 188
BCE & BSA -J	07/11/05 Résolution #10	161 000	137 394 <sup>(1)</sup>	Dirigeants Salariés Membres du CS	78 500 dont 73 387 vestés
BSA-K	16/05/06 Résolution #10	90 000	90 000	Membres du CS et du Conseil scientifique	70 000 dont 34 000 vestés
BSA-L	29/04/08 Résolution #21	150 000	68 000 <sup>(5)</sup>	Membres du CS et du Conseil scientifique	54 000 dont 0 vestés
<b>TOTAL BONS</b>					<b>288 208</b>
					<b>dont 159 095 + 34 000 vestés<sup>(6)</sup></b>

**TOTAL ACTIONS**

(1) Après déduction de 23 606 bons non attribués et annulés par le Directoire du 24 mars 2006.

(2) Après déduction des annulations (23 606 + 31 350 post attribution du fait de départs de salariés).

(4) Après déduction de 20 000 BSA-K1 (Directoire du 31 décembre 2008) et de de 3 500 BSA-K2 (Directoire du 31 décembre 2009).

(5) Après déduction de 82 000 bons non attribués et annulés par le Directoire du 22 octobre 2009.

(6) 159 095 bons donnant chacun droit à 4 actions et 34 000 bons donnant chacun droit à 1 action.

(7) 66 800 bons donnant chacun droit à 4 actions et 65 500 bons donnant chacun droit à 1 action.



BSA ou BSCPE exercés entre le 01/01/09 et le 31/12/09	BSA ou BSCPE en circulation au 31/12/09	Actions pouvant être souscrites en tenant compte des annulations et du vesting	Prix de souscription par action en euros	Date d'expiration
0	caducité le 16/03/09	0	4,09 €	16/03/09
0	caducité le 18/07/09	0	4,09 €	18/07/09
0	caducité le 18/07/09	0	4,09 €	18/07/09
0	66 800 <sup>(2)</sup> tous vestés	267 200	10,64 €	07/11/10
0	66 500 <sup>(4)</sup> dont 51 500 vestés	26 000 10 500 15 000	12,51€ 11,80 € 11,18 €	09/06/11 13/12/11 10/10/12
1 500	57 500 dont 14 000 vestés	12 000 2 000 0	2,95 € 2,41 € 5,34 €	17/12/13 05/04/14 21/10/14
<b>1 500</b>	<b>190 800</b>  dont 66 800 + 65 500 vestés <sup>(7)</sup>	<b>267 200 +</b>  <b>65 500</b>		
<b>1 500 actions créées</b>		<b>332 700</b>		

## Récapitulatif des options de souscription d'actions au 31 décembre 2009

Désignation du plan	Date d'attribution (Directoire)	Nombre d'options autorisées	Nombre d'options attribuées	Bénéficiaires	Acquisition par tranche de 25 % à compter du
SO (2006) 1	30/10/06	-	352 000	Dirigeants et salariés	30/10/07
SO (2006) 2	05/04/07	-	114 000	Salariés	05/04/08
SO (2006) 3	10/10/07	-	55 000	Salariés	10/10/08
SO (2006) 4	25/04/08	-	74 000	Salariés	25/04/09
<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 du Directoire du 31 décembre 2009. (2) Le Directoire du 25 avril 2008 a annulé 35 000 options non attribuées.

## Récapitulatif des attributions gratuites d'actions au 31 décembre 2009

Désignation du plan	Date d'attribution (Directoire)	Nombre d'actions gratuites autorisées	Nombre d'actions gratuites attribuées	Bénéficiaires	Date d'acquisition définitive sous réserve de conditions présence + performance
AGA (2008) 1	01/08/08	-	148 500	Dirigeants et salariés	01/08/10
AGA (2008) 2	01/04/09	-	94 000	Dirigeants et salariés	01/04/11
<b>TOTAL</b>		<b>260 000</b>	<b>242 500<sup>(2)</sup></b>		

(1) Récapitulatif des annulations pour cause de départ de salarié, PV du Directoire du 31 décembre 2009. (2) Le Directoire du 6 avril 2009 a annulé 17 500 Droits à actions gratuites non attribués.

## Note 15 : Rémunérations des mandataires sociaux

Le tableau ci-dessous récapitule les rémunérations comptabilisées au titre de l'exercice 2009 pour les mandataires sociaux comprenant les trois membres du Directoire ainsi que les membres du Conseil de surveillance. Comme précisé au paragraphe 1.1, M. Pierre Morgon, troisième membre du Directoire, a quitté la société fin mai 2009.

Mandataires (quelle que soit la durée du mandat pendant l'exercice)	Rémunérations et avantages de toute nature					Total en euros
	Rémunérations brutes en euros			BSA-BCE SO Actions gratuites Attribution	Avantages en nature en euros	
	Fixe	Variabile	Exceptionnelle			
<b>TOTAL</b>	<b>637 535</b>	<b>24 500</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>17 292</b>	<b>679 327</b>

BioAlliance Pharma a mis en place un mode de rémunération des membres du Conseil de surveillance par jetons de présence. L'assemblée générale du 29 avril 2009 a fixé le montant des jetons de présence à répartir entre les membres indépendants du Conseil de surveillance pour l'exercice en cours à 148 250 euros.

Le montant des indemnités retraites des mandataires sociaux s'élèvent à 193 418 euros.

Nombre d'options annulées <sup>(1)</sup>	Options en circulation au 31/12/09	Options pouvant être souscrites en tenant compte des annulations et du vesting	Prix de souscription par action en euros	Date d'expiration
97 000	255 000	191 250	12,74	30/10/11
35 000	79 000	39 500	12,55	05/04/12
15 000	40 000	20 000	11,18	10/10/12
5 000	69 000	17 250	7,06	25/04/13
<b>152 000</b>	<b>443 000</b>	<b>268 000</b>		

Nombre de droits à actions gratuites annulés <sup>(1)</sup>	Droits à actions gratuites en circulation au 31/12/08	Nombre d'actions gratuites définitivement acquises en tenant compte des annulations
20 400	128 100	0
22 400	71 600	0
<b>42 800</b>	<b>199 700</b>	<b>0</b>

### 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)	31/12/09	31/12/08
Actif	1 668 198	10 809 347
Passif	652 484	17 621
Produits	1 469 107	6 010 647
Charges	1 190	11 342

## 4.2. Comptes sociaux 2009 de BioAlliance Pharma SA

### Bilan actif

	31/12/09			31/12/08
	Brut	Amort. dépréciat.	Net	Net
Capital souscrit non appelé	-	-	-	-
<b>ACTIF IMMOBILISÉ</b>				
<b>Immobilisations incorporelles</b>				
Frais d'établissement	-	-	-	-
Frais de recherche et développement	-	-	-	-
Concessions, brvts, licences, logiciels, drts & val, similaires	243 979	236 119	7 861	88 263
Fonds commercial <sup>(1)</sup>	-	-	-	-
Autres immobilisations incorporelles	287 555	222 616	64 940	914
Immobilisations incorporelles en cours	57 100	57 100	-	-
Avances et acomptes	-	-	-	-
<b>Immobilisations corporelles</b>				
Terrains	-	-	-	-
Constructions	-	-	-	-
Installations techniques, matériel et outillage industriels	661 440	393 405	268 034	283 659
Autres immobilisations corporelles	2 695 627	842 965	1 852 662	2 083 501
Immobilisations corporelles en cours	-	-	-	-
Avances et acomptes	-	-	-	-
<b>Immobilisations financières<sup>(2)</sup></b>				
Participations	14 651 918	14 620 000	31 918	131 918
Créances rattachées à des participations	-	-	-	-
Titres immobilisés de l'activité de portefeuille	-	-	-	197 470
Autres titres immobilisés	174 023	-	174 023	-
Prêts	-	-	-	-
Autres immobilisations financières	300 542	-	300 542	229 613
	<b>19 072 185</b>	<b>16 315 104</b>	<b>2 757 080</b>	<b>3 015 337</b>
<b>ACTIF CIRCULANT</b>				
<b>Stocks et en-cours</b>				
Matières premières et autres approvisionnements	824	-	824	824
En-cours de production (biens et services)	-	-	-	-
Produits intermédiaires et finis	-	-	-	-
Marchandises	65 504	65 504	-	-
<b>Avances et acomptes versés sur commandes</b>	-	-	-	-
<b>Créances<sup>(3)</sup></b>				
Clients et comptes rattachés	278 077	15 058	263 009	306 876
Autres créances	4 550 111	1 475 000	3 075 111	16 216 108
Capital souscrit-appelé, non versé	-	-	-	-
<b>Valeurs mobilières de placement</b>				
Actions propres	-	-	-	-
Autres titres	13 352 833	-	13 352 833	29 893 448
Instruments de trésorerie	-	-	-	-
<b>Disponibilités</b>	<b>793 321</b>	-	<b>793 321</b>	<b>332 652</b>
Charges constatées d'avance <sup>(3)</sup>	272 575	-	272 575	575 702
	<b>19 313 244</b>	<b>1 555 572</b>	<b>17 757 672</b>	<b>47 325 609</b>
Charges à répartir sur plusieurs exercices	-	-	-	-
Primes de remboursement des emprunts	-	-	-	-
Écarts de conversion actif	6 070	-	6 070	401
<b>TOTAL GÉNÉRAL</b>	<b>38 391 499</b>	<b>17 870 676</b>	<b>20 520 822</b>	<b>50 341 347</b>

(1) Dont droit au bail. (2) Dont à moins d'un an (brut). (3) Dont à plus d'un an (brut).

## Bilan passif

	31/12/09 Net	31/12/08 Net
<b>Capitaux propres</b>		
Capital (dont versé : 3 224 584)	3 224 584	3 224 209
Primes d'émission, de fusion, d'apport	97 948 490	97 944 440
Écarts de réévaluation	-	-
Écart d'équivalence	-	-
Réserves :	-	-
- Réserve légale	-	-
- Réserves statutaires ou contractuelles	-	-
- Réserves réglementées	-	-
- Autres réserves	-	-
Report à nouveau	(66 282 749)	(51 721 752)
Résultat de l'exercice (bénéfice ou perte)	(22 398 410)	(14 560 997)
Subventions d'investissement	299 717	336 417
Provisions réglementées	-	-
	<b>12 791 631</b>	<b>35 222 316</b>
<b>Autres fonds propres</b>		
Produits des émissions de titres participatifs	-	-
Avances conditionnées	1 066 789	350 000
Autres fonds propres	-	-
	<b>1 066 789</b>	<b>350 000</b>
<b>Provisions</b>		
Provisions pour risques	6 070	401
Provisions pour charges	238 000	160 000
	<b>244 070</b>	<b>160 401</b>
<b>Dettes<sup>(1)</sup></b>		
Emprunts obligataires convertibles	-	-
Autres emprunts obligataires	-	-
Emprunts et dettes auprès d'établissements de crédit <sup>(2)</sup>	21 773	75 199
Emprunts et dettes financières <sup>(3)</sup>	612 083	-
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours	-	-
Fournisseurs et comptes rattachés	2 500 819	4 729 641
Dettes fiscales et sociales	1 840 852	1 984 881
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	-	-
Autres dettes	3 431	47 618
Instruments de trésorerie	-	-
Produits constatés d'avance <sup>(1)</sup>	1 439 374	7 761 534
	<b>6 418 332</b>	<b>14 598 872</b>
Écarts de conversion passif	-	9 758
<b>TOTAL GÉNÉRAL</b>	<b>20 520 822</b>	<b>50 341 347</b>
(1) Dont à plus d'un an <sup>(a)</sup>	-	2 567 056
(1) Dont à moins d'un an <sup>(a)</sup>	6 418 332	12 031 816
(2) Dont concours bancaires courants et soldes créditeurs de banque	15 581	66 839
(3) Dont emprunts participatifs	-	-

(a) À l'exception des avances et acomptes reçus sur commandes en cours.

## Compte de résultat

	31/12/09		31/12/08	
	France	Exportation	Total	Total
<b>Produits d'exploitation<sup>(1)</sup></b>				
Ventes de marchandises	232 296	-	232 296	4 600
Production vendue (biens)	-	(67 553)	(67 553)	149 992
Production vendue (services)	748 258	-	748 258	929 471
<b>Chiffre d'affaires net</b>	<b>980 554</b>	<b>(67 553)</b>	<b>913 000</b>	<b>1 084 062</b>
Production stockée	-	-	58 107	(40 466)
Production immobilisée	-	-	-	-
Produits nets partiels sur opérations à long terme	-	-	-	-
Subventions d'exploitation	-	-	410 877	19 216
Reprises sur provisions et transfert de charges	-	-	203 653	96 133
Autres produits	-	-	6 807 090	9 575 182
	-	-	<b>8 392 727</b>	<b>10 734 128</b>
<b>Charges d'exploitation<sup>(2)</sup></b>				
Achats de marchandises	-	-	31 500	-
Variation de stocks	-	-	(7 397)	-
Achat de matières premières et autres approvisionnements	-	-	315 807	199 235
Variation de stocks	-	-	-	26 117
Autres achats et charges externes <sup>(a)</sup>	-	-	11 003 423	15 940 126
Impôts, taxes et versements assimilés	-	-	347 425	814 116
Salaires et traitements	-	-	4 308 010	4 788 434
Charges sociales	-	-	2 063 429	2 384 799
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions :				
- Sur immobilisations : dotations aux amortissements	-	-	512 811	442 578
- Sur immobilisations : dotations aux dépréciations	-	-	-	-
- Sur actif circulant : dotations aux dépréciations	-	-	330 572	1 338 583
- Pour risques et charges : dotations aux provisions	-	-	-	-
Autres charges	-	-	135 773	3 107 323
	-	-	<b>19 041 353</b>	<b>29 041 312</b>
<b>RÉSULTAT D'EXPLOITATION</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>(10 648 626)</b>	<b>(18 307 184)</b>
<b>Quotes-parts de résultat sur opérations faites en commun</b>				
Bénéfice attribué ou perte transférée	-	-	-	-
Perte supportée ou bénéfice transféré	-	-	-	-
<b>Produits financiers</b>				
De participations <sup>(3)</sup>	-	-	150 076	385 912
D'autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé <sup>(3)</sup>	-	-	-	13 823
Autres intérêts et produits assimilés <sup>(3)</sup>	-	-	3 107	9 745
Reprises sur dépréciations, provisions et transfert de charges	-	-	401	7 235
Différences positives de change	-	-	106 923	182 767
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement	-	-	907 517	1 145 169
	-	-	<b>1 168 025</b>	<b>1 744 650</b>
<b>Charges financières</b>				
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions	-	-	14 606 070	20 401
Intérêts et charges assimilées <sup>(4)</sup>	-	-	167	0
Différences négatives de change	-	-	150 878	105 837
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement	-	-	-	-
	-	-	<b>14 757 116</b>	<b>126 238</b>
<b>RÉSULTAT FINANCIER</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>(13 589 091)</b>	<b>1 618 412</b>
<b>RÉSULTAT COURANT AVANT IMPÔTS</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>(24 237 716)</b>	<b>(16 688 771)</b>

## Compte de résultat (suite)

	31/12/09 Total	31/12/08 Total
<b>Produits exceptionnels</b>		
Sur opérations de gestion	5 982	8 656
Sur opérations en capital	148 441	35 669
Reprises sur dépréciations, provisions et transferts de charges	-	180 618
	<b>154 423</b>	<b>224 943</b>
<b>Charges exceptionnelles</b>		
Sur opérations de gestion	7 988	96 694
Sur opérations en capital	59 051	194 049
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions	78 000	60 000
	<b>145 039</b>	<b>350 743</b>
<b>RÉSULTAT EXCEPTIONNEL</b>	<b>9 384</b>	<b>(125 801)</b>
Participation des salariés aux résultats	-	-
Impôts sur les bénéfices	(1 829 922)	(2 253 575)
<b>Total des produits</b>	<b>9 715 175</b>	<b>12 703 721</b>
<b>Total des charges</b>	<b>32 113 585</b>	<b>27 264 718</b>
<b>BÉNÉFICE OU PERTE</b>	<b>(22 398 410)</b>	<b>(14 560 997)</b>
[a] Y compris :		
- Redevances de crédit-bail mobilier	10 121	-
- Redevances 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	-	385 912
(4) Dont intérêts concernant les entités liées	-	-

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

## 1. Principes et méthodes comptables

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2009 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 présupposant la continuité de l'exploitation. La continuité d'exploitation est établie par des ressources financières suffisantes pour financer l'exploitation, prenant en compte les paiements prévus en 2010 dans les contrats de licence signés avec les sociétés Therabel (voir § 2.2) et Par Pharmaceutical (20 millions de dollars à l'AMM du Loramyc® aux États-Unis).

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 PEPS.

### 1.7. Disponibilités

Les liquidités disponibles en caisse ou en banque sont évaluées à leur valeur nominale.

### 1.8. Accords de licence

#### 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.

#### 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. Information concernant l'activité de l'exercice 2009

#### Dépôt des dossiers d'enregistrement du Loramyc® aux États-Unis et de l'ondansétron RapidFilm™ en Europe

Mi juin, BioAlliance Pharma a déposé son dossier d'enregistrement auprès de la *US Food and Drug Administration* (FDA) pour l'approbation de Loramyc®, comprimé gingival muco-adhésif destiné au traitement de la candidose oropharyngée. Ce dossier inclut des données de marquage du comprimé demandées spécifiquement par la FDA au mois d'avril et sa recevabilité a été confirmée par la FDA au mois d'août. Si cette demande est approuvée, Loramyc® pourrait être lancé sur le marché américain au cours du second semestre 2010 par Strativa Pharmaceuticals, la branche *proprietary products* de Par Pharmaceutical, Inc.

(NYSE : PRX), partenaire commercial de BioAlliance Pharma aux États-Unis. Afin de tenir compte de ce calendrier, BioAlliance Pharma a étendu la période de reconnaissance en chiffre d'affaires du paiement de 15 millions de dollars US reçu à la signature de l'accord avec Par Pharmaceutical, cette durée passant de 30 à 33 mois.

Préalablement, au mois de février 2009, BioAlliance Pharma avait entamé la procédure d'enregistrement européenne du dossier du « film orodispersible » d'ondansétron (ondansétron RapidFilm™) acquis en licence pour l'Europe des sociétés Applied Pharma Research SA (Suisse) et Labtech GmbH (Allemagne) en 2008. Cette innovation est destinée à la prévention et au traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie. Elle facilite la prise, l'efficacité et l'observance du traitement.

### Résultats positifs de l'essai clinique de phase III avec acyclovir Lauriad®

Au mois de décembre, BioAlliance Pharma a annoncé les résultats définitifs de son essai clinique pivot de phase III dans l'herpès labial récurrent chez les patients immunocompétents. Le critère principal et les critères secondaires ont été atteints, avec une efficacité marquée et une bonne tolérance. Cette étude internationale multicentrique, randomisée, en double-aveugle contre placebo, a comparé l'efficacité et la tolérance d'une dose unique d'acyclovir Lauriad® 50 mg comprimé gingival muco-adhésif à celles d'un placebo chez 775 patients traités parmi les 1 727 patients randomisés présentant un herpès labial récurrent.

Ces résultats importants constituent une base solide du dossier qui sera soumis aux autorités réglementaires.

### Entrée en phase clinique de trois nouveaux programmes

Au cours du second semestre 2009, BioAlliance Pharma a annoncé le passage en clinique de trois nouveaux produits :

- Fentanyl Lauriad®, destiné au traitement de la douleur chronique chez les patients cancéreux. Ce produit à libération prolongée capitalise sur la technologie mucoadhésive validée du Loramyc®. Un premier essai clinique de phase I a démarré avec un recrutement des premiers sujets fin 2009 ;
- Clonidine Lauriad®, quatrième produit utilisant la même technologie innovante développée dans le traitement de la mucite orale. L'essai de phase II a démarré avec un recrutement des premiers malades début 2010 ;
- AMEP™, biothérapie anti-invasive destinée au traitement du mélanome métastatique ou invasif, cancer avancé de la peau résistant à la plupart des traitements. L'essai de phase I se déroule à partir du début de l'année 2010. Ce projet est soutenu par OSEO au travers du programme Innovation Stratégique Industrielle qui soutient les projets de rupture technologique (voir ci-dessous).

### Reprise des droits du Loramyc® en Europe et litige avec la société SpePharm.

En date du 27 février 2009, BioAlliance Pharma a rompu la collaboration avec SpePharm et a repris à la *joint-venture* SpeBio les droits de commercialisation du Loramyc® en Europe.

BioAlliance Pharma a saisi la Cour Internationale d'Arbitrage de la Chambre de Commerce Internationale

à l'encontre des sociétés SpePharm et SpeBio pour obtenir réparation du préjudice subi en raison des violations contractuelles commises par ces sociétés au titre du partenariat qui avait été convenu pour le lancement commercial du Loramyc®. Cette action s'inscrit dans la continuité de l'assignation qui avait été délivrée par BioAlliance Pharma à SpeBio devant le Tribunal de Commerce de Paris le 27 février 2009, en ce qu'elle confirme la volonté de BioAlliance Pharma de globaliser le litige avec ses anciens partenaires commerciaux devant la juridiction arbitrale et de se désister de sa précédente assignation.

SpePharm a par ailleurs introduit un référé aux Pays-Bas contre BioAlliance Pharma pour éviter la liquidation de la société SpeBio.

SpePharm et SpeBio ont présenté des demandes de dommages et intérêts dans les procédures les opposant à BioAlliance Pharma.

Comme au 31 décembre 2008, le risque dans le cadre de ce litige ne peut pas être évalué de manière fiable, aussi aucune provision n'a été constituée au 31 décembre 2009.

### 2.2. Événements postérieurs au 31 décembre 2009

En date du 31 mars 2010, BioAlliance Pharma a signé un accord de partenariat stratégique avec le Groupe Therabel pour la commercialisation du Loramyc® et du Setofilm® en Europe, incluant le territoire français. Therabel est un groupe privé implanté en Europe depuis 1945 et développe depuis plusieurs années une stratégie de croissance externe et de développement à l'hôpital, notamment dans le domaine des soins de support. L'accord pourra atteindre un montant de 48,5 millions d'euros, qui se décompose comme suit :

- un paiement de 6,5 millions d'euros, dont 4,5 millions d'euros versés à la signature suivis de deux paiements complémentaires de 1 million d'euros chacun au plus tard le 31 décembre 2011 et le 31 décembre 2012 ;
- des paiements en fonctions d'étapes d'obtention de prix et remboursement ou de l'atteinte d'objectifs de chiffre d'affaires pour un montant maximum de 36 millions d'euros ;
- des redevances calculées sur le chiffre d'affaires des produits ;
- une entrée au capital de BioAlliance Pharma pour un montant total 6 millions d'euros : une première tranche de 3 millions d'euros sera soumise au vote des actionnaires lors de l'assemblée générale extraordinaire prévue le 22 avril 2010 et pourra intervenir immédiatement. Elle est assortie de

conditions de *lock-up*. Une deuxième tranche est prévue 18 mois après la première soit au plus tôt le 22 octobre 2011, sous réserve de l'approbation des actionnaires à l'occasion d'une nouvelle assemblée générale, à tenir en 2011.

BioAlliance Pharma recevra donc au titre de l'exercice 2010 un montant minimum de 7,5 millions d'euros.

L'accord de partenariat européen incluant la France, BioAlliance Pharma a résilié en date du 31 mars le contrat de licence exclusif conclu avec la filiale

Laboratoires BioAlliance Pharma pour la commercialisation du Loramyc®. En application de l'article L.1224-1 du Code du Travail, la force de ventes hospitalière de la filiale a été automatiquement transférée au sein d'une entité française du groupe Therabel nouvellement créée, la société Therabel Hôpital Pharma. Laboratoires BioAlliance Pharma n'ayant plus d'activité à compter du 1<sup>er</sup> avril 2010, les titres de participation détenus par BioAlliance Pharma ont été dépréciés à hauteur de la situation nette de la filiale.

## 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 2009, aucune dépense de R&D n'a été immobilisée.

Au 31 décembre 2009, le compte d'immobilisations incorporelles en cours correspond au projet de changement du système comptable.

### 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 14 600 000 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.

Les titres détenus dans la *joint-venture* SpeBio sont dépréciés pour 20 000 euros.

Les titres détenus dans la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma sont dépréciés pour 14 600 000 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. Suite à la résiliation du bail en 2008, ce nantissement a été levé.

Dans le cadre du contrat de liquidité avec CM-CIC Securities, le montant des actions propres détenues était de 174 022,85 euros correspondant à 35 881 actions et les espèces non investies se montaient à 145 297,06 euros, après déduction des malis de cession depuis le début du contrat.

Sur l'année 2009 : 948 097 actions propres ont été achetées et 974 505 ont été vendues.

### 3.4. Stocks et encours

Les stocks de marchandises sont liés au rachat des stocks périmés de Spebio, conformément au contrat de licence résilié le 27 février 2009.

Les stocks ont été dépréciés en totalité suite à l'échéance des dates de péremption.

### 3.5. Clients

Les créances clients représentent un montant de 263 009 euros au 31 décembre 2009 et se décomposent comme suit :

- créance sur la société Eurofins-VirAlliance : 107 988 euros ;
- créance sur la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma : 146 516 euros ;
- autres : 8 505 euros.

Le montant des créances douteuses est de 15 067,94 euros, une provision pour dépréciation est constatée pour un montant de 15 067,94 euros et concerne la créance de la *joint-venture* SpeBio.

### 3.6. Autres créances

Les autres créances représentent un montant de 3 075 111 euros au 31 décembre 2009 et se décomposent comme suit :

- créance sur l'État-Crédit d'impôt recherche : 1 829 394 euros ;
- créance sur l'État-Remboursement de TVA demandé : 345 694 euros ;
- avances de trésorerie accordées à la filiale BioAlliance Pharma Switzerland : 34 960 euros ;
- avances de trésorerie accordées à la filiale Spebio : 1 475 000 euros ;
- TVA déductible et sur FNP : 230 204 euros ;
- autres : 634 859 euros.

Au cours de l'exercice 2009, la provision pour dépréciation du compte courant de la *joint-venture* SpeBio a été augmentée pour un montant de 250 000 euros, portant la provision à un total de 1 475 000 euros.

La créance relative au crédit d'impôt recherche (CIR) couvre l'exercice 2009.

### 3.7. Charges constatées d'avance

Les charges constatées d'avance au 31 décembre 2009 se montent à 272 575 euros et correspondent pour l'essentiel à des prestations de sous-traitance, 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 13 352 833 euros, valorisés au 31 décembre 2009 à 13 898 788 euros.

### 3.9. Capitaux propres

Entre le 31 décembre 2008 et le 31 décembre 2009, le capital social évolue de 3 224 208,50 euros à 3 224 583,50 euros et les primes passent de 97 944 440 à 97 948 490 euros. Ceci est la conséquence d'une augmentation de capital de 375 euros constatée par le Directoire du 31 décembre 2009, correspondant à l'émission de 1 500 actions à 0,25 euro chacune.

### 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 2009 est de 67 283 euros.

### 3.11. Provisions pour risques et charges

Les provisions pour risques et charges représentent un montant de 238 000 euros correspondant à des litiges avec des fournisseurs et d'anciens salariés.

### 3.12. Autres fonds propres

La Société a bénéficié de subventions d'OSEO, remboursables en plusieurs échéances jusqu'au 31 mars 2010 et dont le solde au 31 décembre 2009 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.

La Société a également bénéficié de deux subventions d'OSEO. Une subvention dans le cadre du programme Clonidine, remboursable en plusieurs échéances jusqu'en 2014 et dont le solde au 31 décembre 2009 est de 150 000 euros. La seconde subvention versée par OSEO-ISI concerne les programmes anti-invasifs dans le cancer AMEP™ et Zyxine, et son solde se monte à 566 789 euros.

### 3.13. Dettes

Les dettes fournisseurs évoluent de 4 729 641 euros au 31 décembre 2008 à 2 500 819 euros au 31 décembre 2009.

### 3.14. Produits constatés d'avance

Les produits constatés d'avance se composent essentiellement de paiements reçus à la signature des accords de licence du Loramyc avec Par Pharmaceutical, Handok et Novamed, dont la constatation en résultat est étalée sur plusieurs exercices.

Le solde au 31 décembre 2009 s'explique comme suit :

- Par Pharmaceutical : 827 939 euros ;
- Handok : 210 810 euros ;
- NovaMed : 256 246 euros ;
- autres : 144 379 euros.

## 4. Notes sur le résultat

### 4.1. Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires de l'exercice 2009 d'un montant de 913 000 euros se décompose comme suit :

- vente de marchandises à la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma : 232 296 euros ;
- vente de produits finis à la filiale Spebio (rachat du stock de Loramyc® à Spebio) : (67 553) euros ;
- refacturations à la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma : 733 363 euros ;
- refacturations à la filiale Spebio : 4 000 euros ;
- autres : 10 895 euros.

### 4.2. Subventions d'exploitation

Les subventions d'exploitation s'élèvent à 410 877 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 : 2 400 000 euros ;
- quote part du paiement à la signature de l'accord de licence Par Pharmaceutical : 3 311 739 euros ;
- quote part du paiement à la signature de l'accord de licence Handok : 421 621 euros ;
- quote part du paiement à la signature de l'accord de licence Novamed : 256 246 euros ;
- autres : 416 925 euros.

### 4.4. Charges d'exploitation

Les charges d'exploitation évoluent de 29 041 311 euros au 31 décembre 2008 à 19 041 353 euros au 31 décembre 2009. Cette diminution significative provient pour l'essentiel de la fin des programmes cliniques de phase III (moindre recours à la sous-traitance) ainsi que d'un montant moins important de dotations aux provisions d'exploitation (- 1 million d'euros) et d'une diminution des autres charges (paiement à la signature d'accords de licences en 2008 pour 2,9 millions d'euros).

### 4.5. Résultat d'exploitation

Le résultat d'exploitation est une perte de 10 648 626 euros, à comparer à une perte de 18 307 184 euros au titre du 31 décembre 2008.

### 4.6. Résultat financier

Les produits financiers correspondent 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 106 923 euros et des intérêts créditeurs pour 3 107 euros.

Les produits financiers concernant les avances court terme aux filiales représentent 150 076 euros.

Les charges financières correspondent essentiellement à une dépréciation des titres de participation de la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma à hauteur de 14 600 000 euros et incluent des pertes de change pour 150 878 euros.

### 4.7. Résultat exceptionnel

Le résultat exceptionnel est un profit de 9 384 euros et correspond principalement à des bonis sur le contrat de liquidité pour un montant de 95 642 euros et à une dotation aux provisions pour un montant de 78 000 euros.

### 4.8. Impôts sur les bénéfices

La créance d'impôt de 1 829 922 euros correspond au montant du crédit d'impôt recherche.

Le report du déficit au 31 décembre 2009 est de 29 187 059 euros et se décompose comme suit :

- (25 070 640) euros pour BioAlliance Pharma ;
- (4 116 419) euros pour Laboratoires BioAlliance Pharma.

### 4.9. Résultat net

Le résultat de 2009 est une perte de 22 398 410 euros.

## 5. Engagements hors bilan

### 5.1. BSA BCE et stock-options

#### Récapitulatif des bons de souscription d'actions au 31 décembre 2009

Type	Date d'autorisation	BSA ou BSCPE autorisés	BSA ou BSCPE attribués	Bénéficiaires	BSA ou BSPCE en circulation au 31/12/08
BSA-B	17/03/04 Résolution # 3	15 000	15 000	Membres du CS	11 100
BCE-F	19/07/04 Résolution #5	5 420	5 420	Fondateurs	5 420
BCE-G	19/07/04 Résolution#7	114 157	114 157	Cadres dirigeants	69 188
BCE & BSA-J	07/11/05 Résolution #10	161 000	137 394 <sup>(1)</sup>	Dirigeants Salariés Membres du CS	78 500 dont 73 387 vestés
BSA-K	16/05/06 Résolution #10	90 000	90 000	Membres du CS et du Conseil scientifique	70 000 dont 34 000 vestés
BSA-L	29/04/08 Résolution #21	150 000	68 000 <sup>(5)</sup>	Membres du CS et du Conseil scientifique	54 000 dont 0 vestés
<b>TOTAL BONS</b>					<b>288 208 dont 159 095 + 34 000 vestés<sup>(6)</sup></b>
<b>TOTAL ACTIONS</b>					

(1) Après déduction de 23 606 bons non attribués et annulés par le Directoire du 24 mars 2006.

(2) Après déduction des annulations (23 606 + 31 350 post attribution du fait de départs de salariés).

(4) Après déduction de 20 000 BSA-K1 (Directoire du 31 décembre 2008) et de de 3 500 BSA-K2 (Directoire du 31 décembre 2009).

(5) Après déduction de 82 000 bons non attribués et annulés par le Directoire du 22 octobre 2009.

(6) 159 095 bons donnant chacun droit à 4 actions et 34 000 bons donnant chacun droit à 1 action.

(7) 66 800 bons donnant chacun droit à 4 actions et 65 500 bons donnant chacun droit à 1 action.

BSA ou BSCPE exercés entre le 01/01/09 et le 31/12/09	BSA ou BSCPE en circulation au 31/12/09	Actions pouvant être souscrites en tenant compte des annulations et du <i>vesting</i>	Prix de souscription par action en euros	Date d'expiration
0	caducité le 16/03/09	0	4,09 €	16/03/09
0	caducité le 18/07/09	0	4,09 €	18/07/09
0	caducité le 18/07/09	0	4,09 €	18/07/09
0	66 800 <sup>(2)</sup> tous vestés	267 200	10,64 €	07/11/10
0	66 500 <sup>(4)</sup> dont 51 500 vestés	26 000 10 500 15 000	12,51€ 11,80 € 11,18 €	09/06/11 13/12/11 10/10/12
1 500	57 500 dont 14 000 vestés	12 000 2 000 0	2,95 € 2,41 € 5,34 €	17/12/13 05/04/14 21/10/14
<b>1 500</b>	<b>190 800</b> dont <b>66 800 +</b> <b>65 500 vestés<sup>(7)</sup></b>	<b>267 200 +</b> <b>65 500</b>		
<b>1 500 actions créées</b>		<b>332 700</b>		

## Récapitulatif des options de souscription d'actions au 31 décembre 2009

Désignation du plan	Date d'attribution (Directoire)	Nombre d'options autorisées	Nombre d'options attribuées	Bénéficiaires	Acquisition par tranche de 25 % à compter du
SO (2006) 1	30/10/06	-	352 000	Dirigeants et salariés	30/10/07
SO (2006) 2	05/04/07	-	114 000	Salariés	05/04/08
SO (2006) 3	10/10/07	-	55 000	Salariés	10/10/08
SO (2006) 4	25/04/08	-	74 000	Salariés	25/04/09
<b>TOTAL</b>		<b>630 000</b> <sup>(2)</sup>	<b>595 000</b>		

(1) Récapitulatif des annulations pour cause de départ de salarié, PV du Directoire du 31 décembre 2009.

(2) Le Directoire du 25 avril 2008 a annulé 35 000 options non attribuées.

## Récapitulatif des attributions gratuites d'actions au 31 décembre 2009

Désignation du plan	Date d'attribution (Directoire)	Nombre d'actions gratuites autorisées	Nombre d'actions gratuites attribuées	Bénéficiaires	Date d'acquisition définitive sous réserve de conditions présence + performance
AGA (2008) 1	01/08/08	-	148 500	Dirigeants et salariés	01/08/10
AGA (2008) 2	01/04/09	-	94 000	Dirigeants et salariés	01/04/11
<b>TOTAL</b>		<b>260 000</b>	<b>242 500</b> <sup>(2)</sup>		

(1) Récapitulatif des annulations pour cause de départ de salarié, PV du Directoire du 31 décembre 2009.

(2) Le Directoire du 6 avril 2009 a annulé 17 500 droits à actions gratuites non attribués.



Nombre d'options annulées <sup>(1)</sup>	Options en circulation au 31/12/09	Options pouvant être souscrites en tenant compte des annulations et du vesting	Prix de souscription par action en euros	Date d'expiration
97 000	255 000	191 250	12,74	30/10/11
35 000	79 000	39 500	12,55	05/04/12
15 000	40 000	20 000	11,18	10/10/12
5 000	69 000	17 250	7,06	25/04/13
<b>152 000</b>	<b>443 000</b>	<b>268 000</b>	-	

Nombre de droits à actions gratuites annulés <sup>(1)</sup>	Droits à actions gratuites en circulation au 31/12/08	Nombre d'actions gratuites définitivement acquises en tenant compte des annulations
20 400	128 100	0
22 400	71 600	0
<b>42 800</b>	<b>199 700</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 décembre 2009.

Table de mortalité : INSEE 2002-2004 H/F.

Taux d'actualisation : 5,09 %.

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 24 ans : 0,50 % ;
- pour les salariés de 25 à 34 ans : 3,48 % ;
- pour les salariés de 35 à 44 ans : 3 % ;
- pour les salariés de 45 à 54 ans : 2 % ;
- pour les salariés de 55 ans et plus : 0,50 %.

Taux de charges sociales : 46 %.

Au 31 décembre 2009, les engagements de retraite s'élèvent à 379 572 euros.

## 5.3. Options de souscription d'actions au bénéfice des salaires

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 16 mai 2006 a conféré au Directoire l'autorisation de consentir un nombre maximum de 630 000 options, donnant droit chacune à une action, aux salariés de BioAlliance Pharma et de sa filiale Laboratoires BioAlliance Pharma.

Au total, 595 000 options ont été attribuées sur les 630 000 initialement autorisées. Au 31 décembre 2008, 486 500 options restaient en circulation dont 441 500 pour les seuls salariés de BioAlliance Pharma.

Au cours de l'exercice 2009, aucune levée d'option n'a eu lieu et 43 500 options ont été annulées de plein droit pour cause de départ de salariés.

Au 31 décembre 2009, 44 300 options restent en circulation, dont 403 000 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 ou de toute filiale détenue à 100 %, et soumis l'attribution de ces actions à des conditions de performance arrêtées par le Directoire.

Au 31 décembre 2008, 148 500 droits à actions gratuites avaient été attribués et, du fait des annulations pour cause de départ de salariés, 135 100 restaient en circulation dont 129 100 pour les seuls salariés de BioAlliance Pharma.

Au cours de l'exercice 2009, le Directoire du 1<sup>er</sup> avril 2009 a attribué 94 000 droits à actions gratuites, dont 72 500 au bénéfice des seuls salariés de BioAlliance Pharma. Par ailleurs, 29 400 droits à actions gratuites ont été annulés de plein droit pour cause de départ de salariés.

Au 31 décembre 2009, 199 700 droits à actions gratuites restent en circulation, dont 173 400 pour les seuls salariés de BioAlliance Pharma.

## 5.5. Attribution de BCE et BSA

Au 31 décembre 2008, le total des bons de souscription d'actions (BSA) et des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) en circulation s'élève à 288 208 bons représentant 780 832 actions susceptibles d'être souscrites, dans l'hypothèse d'un vesting total.

Au cours de l'exercice 2009 :

- les BSA-B, BCE-F et BCE-G, autorisés par les assemblées générales des 17 mars et 19 juillet 2004, sont devenus caducs sans avoir été exercés, du fait d'un coût d'exercice inférieur à la valeur de l'action ;
- les BCE-J et BSA-J, autorisés par l'assemblée générale du 7 novembre 2005, n'ont fait l'objet d'aucun exercice et 11 700 BCE-J ont été annulés du fait du départ de salariés, ce qui porte le nombre de BCE-J et BSA-J en circulation au 31 décembre à 66 800 bons, donnant chacun droit à 4 actions ;
- les BSA-K, autorisés par l'assemblée générale du 16 mai 2006, n'ont fait l'objet d'aucun exercice et 3 500 BSA-K2 ont été annulés du fait du départ de leur titulaire, ce qui porte le nombre de BSA-K en circulation au 31 décembre à 66 500 bons, donnant chacun droit à l'action ;
- en ce qui concerne les BSA-L autorisés par l'assemblée générale du 29 avril 2008 :

- les directoires des 6 avril 2009 et 22 octobre 2009 ont respectivement attribués 8 000 BSA-L2 et 6 000 BSA-L3, assortis de règles de vesting sur 4 ans, à des membres du Comité scientifique et du Conseil de surveillance ;
- un exercice de 1 500 BSA-L1 a eu lieu en novembre 2009 ;
- 9 000 BSA-L1 ont été annulés du fait du départ de leur titulaire, portant le nombre BSA-L en circulation au 31 décembre 2009 à 57 500 bons, donnant chacun droit à 1 action.

Au total au 31 décembre 2009, le montant des bons de souscription d'actions (BSA) et des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) en circulation s'élève à 190 800 bons représentant 391 200 actions susceptibles d'être souscrites, dans l'hypothèse d'un vesting total.

#### 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 s'est vue octroyer des stocks options EVI exerçables entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juin 2009.

Au 31 décembre 2009, la société BioAlliance Pharma n'a pas exercé ces options qui sont devenues caduques.

#### 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 2009, le montant de cet engagement était égal à 253 341 euros.

#### 5.8. Droit individuel à la formation (DIF)

Les droits acquis par les salariés sont de 2 884 heures et la valorisation de cet engagement s'élève à 237 416 euros.

#### 5.9. Contrat de location simple

Cet engagement concerne les baux de la Société.

La valorisation de l'engagement s'élève à :

- à moins d'un an : 755 585 euros ;
- entre 1 et 5 ans : 3 022 340 euros ;
- à plus de 5 ans : 1 416 722 euros.

#### 5.10. Rémunérations des mandataires sociaux

Les rémunérations des mandataires sociaux s'élèvent à 679 327 euros. Le montant de leurs indemnités de retraite représente 193 418 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 début d'exercice	Augmentations	
		Réévaluations	Acquisitions
<b>Immobilisations incorporelles</b>			
Frais d'établissement, de recherche et développement	<b>Total I</b>	-	-
Autres postes d'immobilisations incorporelles	<b>Total II</b>	431 208	157 427
<b>Immobilisations corporelles</b>			
Installations techniques, matériel et outillage industriels	593 081	-	68 358
Installations générales, agencements et aménagements divers	2 062 006	-	66 264
Matériel de bureau et informatique, mobilier	563 289	-	21 279
Immobilisations corporelles en cours	-	-	-
	<b>Total III</b>	3 218 377	155 901
<b>Immobilisations financières</b>			
Autres participations	151 918	-	14 500 000
Autres titres immobilisés	197 470	-	18 300
Prêts et autres immobilisations financières	229 613	-	77 491
	<b>Total IV</b>	579 001	14 595 792
<b>TOTAL GÉNÉRAL (I + II + III + IV)</b>	<b>4 228 586</b>	<b>0</b>	<b>14 909 119</b>

Cadre B		Diminutions		Valeur brute fin d'exercice	Réévaluations valeur d'origine
		Par virement	Par cession		
<b>Immobilisations incorporelles</b>					
Frais d'établissement, de recherche et développement	<b>Total I</b>	-	-	0	-
Autres postes d'immobilisations incorporelles	<b>Total II</b>	-	-	588 635	-
<b>Immobilisations corporelles</b>					
Installations techniques, matériel et outillage industriels	-	-	-	661 440	-
Installations générales, agencements et aménagements divers	-	-	-	2 128 270	-
Matériel de bureau et informatique, mobilier	-	17 211	-	567 357	-
Immobilisations corporelles en cours	-	-	-	-	-
	<b>Total III</b>	-	17 211	3 357 067	-
<b>Immobilisations financières</b>					
Autres participations	-	-	-	14 651 918	-
Autres titres immobilisés	-	41 747	-	174 023	-
Prêts et autres immobilisations financières	-	6 562	-	300 542	-
	<b>Total IV</b>	0	48 309	15 126 483	-
<b>TOTAL GÉNÉRAL (I + II + III + IV)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>65 520</b>	<b>19 072 185</b>	<b>0</b>

## Amortissements

Cadre A	Situation et mouvements de l'exercice				
	Immobilisations amortissables	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	Total I	-	-	-	0
Autres postes d'immobilisations incorporelles	Total II	342 031	116 703	-	458 734
<b>Immobilisations corporelles</b>					
Installations techniques, matériel et outillage industriels		309 423	83 983	-	393 405
Installations générales, agencements et aménagements divers		310 183	203 749	-	513 932
Matériel de bureau et informatique, mobilier		231 612	108 377	10 955	329 033
	Total III	851 217	396 108	10 955	1 236 370
<b>TOTAL GÉNÉRAL (I + II + III)</b>		<b>1 193 249</b>	<b>512 811</b>	<b>10 955</b>	<b>1 695 104</b>

Cadre B	Ventilations des dotations aux amortissements de l'exercice			Cadre C	Prov. Amort. Dérogatoires	
	Immobilisations amortissables	Amortissements linéaires	Amortissements dégressifs			Amortissements exceptionnels
<b>Immobilisations incorporelles</b>						
Frais d'établissement, recherche et développement	Total I	-	-	-	-	-
Autres immobilisations incorporelles	Total II	116 703	-	-	-	-
<b>Immobilisations corporelles</b>						
Installation technique, matériel et outillage industriels		83 983	-	-	-	-
Installation générale, agencement et aménagement divers		203 749	-	-	-	-
Matériel de bureau et informatique, mobilier		108 377	-	-	-	-
	Total III	396 108	-	-	-	-
<b>TOTAL GÉNÉRAL (I + II + III)</b>		<b>512 811</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</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	401	6 070	401	6 070
Autres provisions pour risques et charges	160 000	78 000		238 000
<b>Total II</b>	<b>160 401</b>	<b>84 070</b>	<b>401</b>	<b>244 070</b>
<b>Provisions pour dépréciations</b>				
Sur titres de participation	20 000	14 600 000	-	14 620 000
Sur stocks et en-cours	-	65 504	-	65 504
Sur comptes clients	109 050	15 068	109 050	15 068
Autres provisions pour dépréciations	1 225 000	250 000	-	1 475 000
<b>Total III</b>	<b>1 354 050</b>	<b>14 930 572</b>	<b>109 050</b>	<b>16 175 572</b>
<b>TOTAL GÉNÉRAL (I + II + III + IV)</b>	<b>1 514 451</b>	<b>15 014 642</b>	<b>109 451</b>	<b>16 419 642</b>
Dont dotations et reprises :				
- d'exploitation	-	330 572	109 050	-
- financières	-	14 606 070	401	-
- exceptionnelles	-	78 000	-	-

Titres mis en équivalence : montant de la dépréciation de l'exercice (Art. 39-1-5 du CGI).

## États des créances et dettes

<b>Cadre A</b>				
État des créances	Montant brut	À 1 an au plus	À plus d'1 an	
<b>De l'actif immobilisé</b>				
Autres immobilisations financières	300 542	145 297	155 245	
<b>De l'actif circulant</b>				
Clients douteux ou litigieux	15 068	15 068	-	
Autres créances clients	263 009	263 009	-	
Personnel et comptes rattachés	5 000	5 000	-	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	(4 307)	(4 307)	-	
Impôts sur les bénéfices	1 829 394	1 829 394	-	
Taxe sur la valeur ajoutée	575 898	575 898	-	
Autres impôts taxes et versements assimilés	-	-	-	
Divers	50 000	50 000	-	
Groupes et associés <sup>(1)</sup>	1 509 960	1 509 960	-	
Débiteurs divers	584 165	584 165	-	
Charges constatées d'avance	272 575	272 575	-	
<b>TOTAL</b>	<b>5 401 304</b>	<b>5 246 059</b>	<b>155 245</b>	

<b>Cadre B</b>				
État des dettes	Montant brut	À 1 an au plus	De 1 à 5 ans	À plus de 5 ans
Emprunts et dettes auprès d'établissements de crédits : <sup>(2)</sup>				
- à un an maximum à l'origine	21 773	21 773	-	-
- à plus d'un an à l'origine	-	-	-	-
Fournisseurs et comptes rattachés	2 500 819	2 500 819	-	-
Personnel et comptes rattachés	901 105	901 105	-	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	748 298	748 298	-	-
Taxe sur la valeur ajoutée	23 837	23 837	-	-
Autres impôts, taxes et versements assimilés	167 611	167 611	-	-
Groupe et associés <sup>(3)</sup>	612 083	612 083	-	-
Autres dettes	3 431	3 431	-	-
Produits constatés d'avance	1 439 374	1 439 374	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>6 418 332</b>	<b>6 418 332</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

(1) Prêts et avances consentis aux associés.

(2) Emprunts souscrits en cours d'exercice.

(3) Emprunts, dettes contractés auprès des associés.

## Composition du capital social

[Articles R.123-195 et R.123-196 du Code de commerce]

Différentes catégories de titres	Valeur nominale	Au début de l'exercice	Créés pendant l'exercice	Nombres de titres	
				Remboursés pendant l'exercice	En fin d'exercice
Actions	0,25000	12 896 834	1 500	-	12 898 334

## 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	31/12/09	31/12/08
Créances rattachées à des participations	-	-
Créances clients et comptes rattachés	-	-
Autres créances	422 526	607 767
Subventions à recevoir	162 073	87 880
RRR à obtenir	264 760	521 916
Autres	(4 307)	(2029)
Disponibilités	-	3 152
<b>TOTAL</b>	<b>422 526</b>	<b>610 918</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	31/12/09	31/12/08
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	6 192	8 360
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 357 522	2 377 663
Dettes fiscales et sociales	1 473 898	1 382 613
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	-	-
Autres dettes	-	47 618
<b>TOTAL</b>	<b>2 837 613</b>	<b>3 816 254</b>

## Produits et charges constatés d'avance

[Articles R.123-195 et R.123-196 du Code de commerce]

Produits constatés d'avance	31/12/09	31/12/08
Produits d'exploitation	1 439 374	7 761 534
<b>TOTAL</b>	<b>1 439 374</b>	<b>7 761 534</b>
Charges constatées d'avance	31/12/09	31/12/08
Charges d'exploitation	272 575	575 702
<b>TOTAL</b>	<b>272 575</b>	<b>575 702</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	-	-	-
<b>Immobilisations financières</b>			
Participations	-	31 918	-
Créances rattachées à des participations	-	-	-
Prêts	-	-	-
Autres titres immobilisés	-	-	-
Autres immobilisations financières	-	-	-
<b>TOTAL IMMOBILISATIONS</b>	-	<b>31 918</b>	-
Avances et acomptes versés sur commandes	-	-	-
<b>Créances</b>			
Créances clients et comptes rattachés	-	146 601	-
Autres créances	-	1 509 960	-
Capital souscrit appelé, non versé	-	-	-
<b>TOTAL CRÉANCES</b>	-	<b>1 656 561</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	-	612 083	-
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours	-	-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	-	3 431	-
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	-	-	-
Autres dettes	-	-	-
<b>TOTAL DETTES</b>	-	<b>615 514</b>	-

## Ventilation du chiffre d'affaires net

[Articles R.123-195 et R.123-196 du Code de commerce]

	France	Étranger	Total
Ventes de produits finis	-	(67 553)	(67 553)
Prestations de services	-	-	-
Ventes de marchandises	232 296	-	232 296
Produits des activités annexes	748 258	-	748 258
<b>TOTAL</b>	<b>980 554</b>	<b>(67 553)</b>	<b>913 000</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	54	-
Agents de maîtrise et techniciens	-	-
Employés	11	-
Ouvriers	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>65</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
--	---------	------------------	--	-----------------------------------

### A. Renseignements détaillés concernant les filiales et participations

#### 1. Filiales (plus de 50 % du capital détenu)

Laboratoires BioAlliance Pharma	100 000	588 105	100 000	(4 184 136)
BioAlliance Pharma Switzerland	67 404	(404)	100 000	(38 034)

#### 2. Participations (de 10 à 50 % du capital détenu)

SPEBIO	40 000	(3 300 026)	50 000	(980 883)
--------	--------	-------------	--------	-----------

### B. Renseignements globaux sur les autres filiales et participations

#### 1. Filiales non reprise en A :

a) française	-	-	-	-
b) étrangères	-	-	-	-

#### 2. Participations non reprises en A :

a) française	-	-	-	-
b) étrangères	-	-	-	-

## Crédit bail

(Articles R.123-195 et R.123-196 du Code de commerce)

Postes du bilan	Valeur d'origine	Dotations théoriques aux amortissements		Valeur nette théorique	Redevances	
		Exercice	Cumulées		Exercice	Cumulées
Installations techniques, matériel et outillage industriels	74 130	8 649	8 649	65 482	10 121	10 121
<b>TOTAL</b>	<b>74 130</b>	<b>8 649</b>	<b>8 649</b>	<b>65 482</b>	<b>10 121</b>	<b>10 121</b>

Postes du bilan	Redevances restant à payer				Prix d'achat résiduel	Montant pris en charge dans l'exercice	
	À un an au plus	À plus d'un an et moins de cinq ans	À plus de cinq ans	Total			
Installations techniques, matériel et outillage industriels	17 307	46 703	-	64 009	741	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>17 307</b>	<b>46 703</b>	<b>-</b>	<b>64 009</b>	<b>741</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

## Résultat et autres éléments caractéristiques de la société au cours des cinq derniers exercices

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

	31/12/05	31/12/06	31/12/07	31/12/08	31/12/09
<b>Capital en fin d'exercice</b>					
Capital social	2 073 498	2 169 086	3 115 473	3 224 208	3 224 584
Nombre d'actions ordinaires	8 293 991	8 676 343	12 461 894	12 896 832	12 898 334
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 (HT)	211 833	826 676	1 153 066	1 084 063	913 000
Résultat avant, impôt, participation, dotations aux amortissements et provisions	(10 247 651)	(11 108 911)	(16 385 584)	(15 217 550)	(8 847 030)
Impôts sur les bénéfices	241 375	359 968	1 085 083	2 253 575	1 829 922
Participation des salariés	-	-	-	-	-
Résultat après impôt, participation, dotations aux amortissements et provisions	(7 705 221)	(11 022 461)	(15 721 589)	(14 560 997)	(22 398 410)
Résultat distribué	-	-	-	-	-
<b>Résultat par action</b>					
Résultat après impôt, participation, avant dotations aux amortissements et provisions	(1,21)	(1,24)	(1,23)	(1,01)	(0,54)
Résultat après impôt, participation, dotations aux amortissements et provisions	(0,93)	(1,27)	(1,26)	(1,13)	(0,60)
Dividende attribué	-	-	-	-	-
<b>Personnel</b>					
Effectif moyen des salariés	45	47	53	75	65
Montant de la masse salariale	1 971 463	2 978 149	3 275 570	4 788 434	4 308 010
Montant des sommes versées en avantages sociaux (Sécu. Soc. œuvres)	895 273	1 362 762	1 492 593	2 384 799	2 063 429

## 4.3. Autres informations financières

### Date des dernières informations financières

Publication du chiffre d'affaires du premier trimestre 2010 : communiqué de presse en date du 22 avril 2010 diffusé conformément aux dispositions relatives à la publication de l'information financière réglementée. Cette information trimestrielle n'a pas été audité.

### 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. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

### Exercice clos le 31 décembre 2009

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 2009, 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 suivants exposés dans :

- la note 2.1 « Base de préparation des états financiers » de l'annexe, à lire en étroite relation avec la note 1.2 « Événements postérieurs au 31 décembre 2009 » de l'annexe, présentant les éléments sous tendant la présomption du maintien du principe de présentation de comptes annuels en continuité d'exploitation ;
- la note 1.1 « Reprise des droits du Loramyc® en Europe et litige avec la société SpePharm » et la note 7.1 « Passifs non courants » de l'annexe aux états financiers concernant le litige en cours vis-à-vis des sociétés SpePharm et SpeBio, et avec la société Eurofins.

## II. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L.823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

- La note 9.1 de l'annexe présente le traitement comptable qui a été retenu, relatif à l'accord de licence SpeBio, ainsi que le poste des états financiers concerné. Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié de cette accélération de reconnaissance de revenu.
- Votre société a réalisé, conformément à la norme IFRS 2, une évaluation en date d'attribution des bons de souscription d'actions et d'actions gratuites attribuées au personnel afin de donner lieu à la comptabilisation d'une charge au compte de résultat, tel que cela est décrit dans la note 6.2 « Paiements en actions » de l'annexe. Nous avons apprécié les hypothèses retenues et le caractère raisonnable 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, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi des informations données dans le rapport sur la gestion du Groupe.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Paris et Paris-La Défense, le 6 avril 2010

Les commissaires aux comptes

**GRANT THORNTON**

Membre français de Grant Thornton International  
Olivier Bochet

**ERNST & YOUNG Audit**

Franck Sebag

## 4.5. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux

### Exercice clos le 31 décembre 2009

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 2009, 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.

### I. Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur les points suivants exposés dans :

- la note 1.1 « Principes et méthodes comptables » de l'annexe, à lire en étroite relation avec la note 1.2.2 « Événements postérieurs au 31 décembre 2009 » de l'annexe, présentant les éléments sous tendant la présomption du maintien du principe de présentation de comptes annuels en continuité d'exploitation ;
- ainsi que sur le point exposé dans la note 1.2.1 « Reprise des droits du Loramyc® en Europe et litige avec la société SpePharm » de l'annexe aux états financiers concernant le litige en cours vis-à-vis des sociétés SpePharm et SpeBio.

## II. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L.823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

La note 4.3 de l'annexe présente le traitement comptable qui a été retenu, relatif à l'accord de licence SpeBio, ainsi que le poste des états financiers concerné. Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié de cette accélération de reconnaissance de revenu.

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.

## III. Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Directoire et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L.225-102-1 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Paris et Paris-La Défense, le 6 avril 2010

Les commissaires aux comptes

### GRANT THORNTON

Membre français de Grant Thornton International  
Olivier Bochet

### ERNST & YOUNG Audit

Franck Sebag





# Chapitre 5

## Gouvernement d'entreprise

5.1. Modification de la gouvernance de la Société en avril 2010	128
5.2. Organes d'administration, de direction et de surveillance	128
5.2.1. Composition des organes de direction durant les exercices 2009 et 2010	129
5.2.2. Composition des organes d'administration et de surveillance durant les exercices 2009 et 2010	130
5.2.3. Composition des comités	131
5.2.4. Non condamnation et conflits d'intérêts éventuels	131
5.3. Rémunérations et avantages	132
5.3.1. Rémunérations et avantages de toute nature attribués aux mandataires sociaux	132
5.3.2. Intérêt des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société	139
5.4. Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés	140
5.5. Facteurs de risque et gestion des risques	141
5.5.1. Les risques liés à l'activité de la Société	142
5.5.2. Les risques juridiques	143
5.5.3. Les risques financiers	145
5.5.4. Assurance et couverture des risques	146
5.6. Contrôle interne : rapport du Président du Conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques	147
5.6.1. Gouvernement d'entreprise	147
5.6.2. Procédures de gestion des risques et de contrôle interne mises en place par la Société	152
5.7. 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	155

# Chapitre 5

## Gouvernement d'entreprise

### 5.1. Modification de la gouvernance de la Société en avril 2010

Créée en 1997 sous la forme d'une société anonyme de droit français à Conseil d'administration, BioAlliance Pharma a changé de mode d'administration et adopté la forme de société anonyme à Directoire et Conseil de surveillance en avril 2003, ce système étant plus adapté à la représentation des fonds d'investissement alors engagés dans la Société.

Dans un nouveau contexte actionnarial et après le retrait des principaux fonds historiques du Conseil de surveillance, la Société a souhaité accompagner l'évolution de son modèle économique et stratégique par une simplification de son mode de gouvernance. Dans l'objectif de renforcer la cohérence des décisions au sein d'une instance collégiale unique, l'assemblée générale du 22 avril 2010 a décidé de changer le mode d'administration de la Société et de revenir à la forme de société anonyme à Conseil d'administration.

L'assemblée a donc adopté de nouveaux statuts, identiques aux statuts précédents, sous réserve des dispositions afférentes au mode d'administration et de direction de la Société. Deux autres points ont fait l'objet d'un changement : la durée des mandats passe de trois à quatre ans et l'obligation pour les membres du Conseil d'administration de détenir des actions de la Société est supprimée conformément à la réglementation en vigueur.

Le Conseil d'administration qui s'est réuni à l'issue de l'assemblée a opté pour la dissociation des fonctions de Président du Conseil d'administration (non exécutif) et de Directeur général (pouvoir de direction), préservant ainsi la qualité de la gouvernance.

La Société déclare se conformer aux règles de gouvernance nationales et européennes en vigueur et plus particulièrement au code Middledex de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites<sup>[26]</sup> (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 5.6. du présent document de référence).

Le Conseil d'administration s'est engagé à poursuivre l'application des principes de ce code, repris dans le règlement intérieur qu'il a adopté. Celui-ci précise les règles de composition du Conseil d'administration ainsi que les critères d'indépendance de ses membres, il détermine les pouvoirs du Conseil d'administration et ceux des comités ainsi que les opérations soumises à son autorisation préalable, précise la nature des devoirs de ses membres et les règles de déontologie auxquelles ils sont soumis, détaille les modalités de fonctionnement du Conseil d'administration et des comités et précise les règles de détermination de la rémunération de leurs membres. Il est disponible sur le site de la Société ([www.bioalliancepharma.com](http://www.bioalliancepharma.com)).

### 5.2. Organes d'administration, de direction et de surveillance

Compte tenu du changement de mode d'administration de la Société intervenu le 22 avril 2010, deux types de gouvernance se sont succédé au cours de l'exercice 2010 :

- jusqu'au 22 avril 2010, BioAlliance Pharma, société anonyme à Directoire et Conseil de surveillance, a été dirigée par ses deux co-fondateurs, Dominique Costantini et Gilles Avenard, respectivement Président du Directoire et membre du Directoire. Pierre Morgon a également été membre du Directoire d'août 2008

à mai 2009. Le Conseil de surveillance de sept membres était présidé par Jean-Marie Zacharie ;

- depuis le 22 avril 2010, les mandats des membres du Directoire et du Conseil de surveillance ont pris fin de plein droit et BioAlliance Pharma SA est gérée par un Conseil d'administration de huit membres présidé par André Ulmann et dirigée par Dominique Costantini et Gilles Avenard, respectivement Directeur général et Directeur général délégué.

[26] Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites, publié en décembre 2009, consultable sur le site [www.middledex.com](http://www.middledex.com).

### 5.2.1. Composition des organes de direction durant les exercices 2009 et 2010

Mandat dans la Société	Exercice 2009	Du 01/01 au 22/04/10	À compter du 22/04/10
Anne-Marie Dominique Costantini 1 <sup>ère</sup> nomination : 19/12/97	Président du Directoire	-	Directeur général et administrateur Échéance du mandat de DG : assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/13
Gilles Avenard 1 <sup>ère</sup> nomination : 19/12/97	Directeur général et membre du Directoire	-	Directeur général délégué et administrateur Échéance du mandat de DGD : assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/13
Pierre Morgon 1 <sup>ère</sup> nomination : 27/08/08 Démission : 29/05/09	Directeur général et membre du Directoire	-	-

**Dominique Costantini, Co-fondatrice, administrateur et Directeur général de BioAlliance Pharma SA depuis le 22 avril 2010, auparavant Président du Directoire de la Société.**

55 ans - À la tête de la Société, Dominique Costantini a présidé à son développement et à sa croissance, notamment à la mise en place d'alliances stratégiques et à la création d'un portefeuille de brevets. Auparavant, elle a exercé des fonctions managériales au sein de Hoechst Marion Roussel devenu Sanofi Aventis en recherche, développement préclinique et clinique et marketing. Elle a collaboré à de nombreux enregistrements et lancements de produits pour les spécialistes, notamment en cancérologie, endocrinologie, immunologie et dans les pathologies infectieuses (antibiotiques-antifongiques).

Dominique Costantini est diplômée de Médecine et d'Immunologie à l'Université Paris V.

Mandats au sein du Groupe : Président des filiales Laboratoires BioAlliance Pharma (depuis mars 2006) et BioAlliance Pharma Switzerland (depuis avril 2008) ; administrateur de la filiale SpeBio BV depuis mai 2007.

Autres mandats et fonctions : N/A.

**Gilles Avenard, Co-fondateur, administrateur et Directeur général délégué de BioAlliance Pharma SA depuis le 22 avril 2010, auparavant Directeur général membre du Directoire.**

58 ans - Gilles Avenard, impliqué dans toutes les étapes de croissance de la Société, est plus particulièrement responsable de l'exploitation. Il a été antérieurement Président et Directeur général de VIRalliance, société spécialisée dans les tests de diagnostic du VIH. Son parcours inclut trente ans d'expérience dans le domaine du management, de la recherche et du développement. Il a notamment été membre du Centre National de Transfusion Sanguine (Directeur médical de Bio-Transfusion devenu LFB) et Directeur du développement pré-clinique au sein d'une filiale de Hoechst Marion Roussel - devenu Sanofi Aventis.

Gilles Avenard est diplômé de Médecine et d'hématologie à l'Université Paris V, auteur et co-auteur de plus de 80 présentations et publications dans le domaine des sciences et de la médecine. Il est Vice-Président de l'association France Biotech et de l'Association des Médecins des Industries des Produits de Santé (AMIPS).

Mandats au sein du Groupe : administrateur de la filiale BioAlliance Pharma Switzerland depuis avril 2008.

Autres mandats en cours : administrateur des sociétés Hemarina SA depuis octobre 2007 et InnaVirvax SAS depuis juin 2009.

Mandats échus occupés précédemment au cours des cinq dernières années :

- au sein du Groupe, administrateur de la filiale SpeBio BV de mai 2007 à novembre 2008 et d'EVI Inc. de décembre 2005 à mars 2010 ;
- administrateur d'Hemosystem SA jusqu'en novembre 2006 et membre du Conseil de surveillance de Gemac SA de janvier 2006 à septembre 2007.

Le Conseil d'administration qui s'est réuni à l'issue de l'assemblée a nommé les deux dirigeants pour la durée de leur mandat d'administrateur (quatre années conformément à l'article 14 des statuts), soit jusqu'à l'issue de l'assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

Leur adresse professionnelle est celle du siège social de la Société.

### 5.2.2. Composition des organes d'administration et de surveillance durant les exercices 2009 et 2010

Les informations relatives à la composition et au fonctionnement du Conseil de surveillance au cours de l'exercice 2009 sont décrites d'une part dans le rapport

de gestion, à la section 3.1.9 du présent document de référence, et d'autre part, dans le rapport du Président sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques, à la section 5.6 du présent document de référence.

Le tableau ci-dessous décrit la composition du Conseil de surveillance et du Conseil d'administration depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2010. Dans une perspective de continuité et d'équilibre de la gouvernance, l'assemblée générale du 22 avril 2010 a nommé cinq membres du Conseil de surveillance au nouveau Conseil d'administration ainsi que les deux membres du Directoire et un nouvel administrateur indépendant. Il en résulte un Conseil d'administration composé de huit membres choisis pour leur expertise dans l'industrie pharmaceutique ou leur expérience en matière de gestion : quatre indépendants, deux personnes morales représentant les actionnaires, le Directeur général et le Directeur général délégué.

Les administrateurs sont nommés pour un mandat d'une durée de quatre années renouvelable.

Les mandats des huit membres nommés par l'assemblée générale des actionnaires du 22 avril 2010 arriveront à échéance lors de l'assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

En cas de vacance, les administrateurs peuvent être cooptés dans les conditions prévues par la loi et les règlements applicables.

Nom ou dénomination sociale	Conseil de surveillance du 01/01 au 22/04/10	Conseil d'administration à compter du 22/04/10
Jean-Marie Zacharie	Président, membre indépendant	-
François Sarkozy	Vice président, membre indépendant	-
André Ulmann	Membre indépendant	Président du Conseil d'administration
Michel Arié	Membre indépendant	Administrateur indépendant
Gilles Marrache	Membre indépendant	Administrateur indépendant
Catherine Dunand	-	Administrateur indépendant
ING Belgique, représentée par Denis Biju-Duval	Membre	Administrateur
AGF Private Equity représentée par Rémi Droller	Membre	Administrateur
Dominique Costantini	(Président du Directoire)	Administrateur et Directeur général
Gilles Avenard	(Directeur général membre du Directoire)	Administrateur et Directeur général délégué

Les informations relatives à Jean-Marie Zacharie, François Sarkozy, André Ulmann, Michel Arié, Gilles Marrache, Denis Biju-Duval et Rémi Droller figurent dans le rapport du Président sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques, à la section 5.6 du présent document de référence.

#### **Madame Catherine Dunand, membre indépendant**

48 ans - Catherine Dunand est administrateur du groupe Altavia (groupe de communication et de marketing) après avoir occupé des fonctions de Direction marketing France et international et de Direction de centre de profit au sein de grands groupes de l'industrie pharmaceutique (Servier, Hoechst Roussel). Elle dirige des PME depuis dix ans, notamment aux côtés de fonds dans un contexte de LBO. Catherine Dunand a mené de nombreux projets dans les domaines de la santé et de la communication. Catherine Dunand est diplômée de l'École Centrale de Lyon et titulaire d'un MBA de l'Insead.

Autres mandats en cours : Présidente du Comité de surveillance de Gemology et administrateur des sociétés Kalibox et Yxene.

Mandats échus occupés précédemment au cours des cinq dernières années : Présidente de « Thermes de Bagnoles de l'Orne », « Thalie Spa », Directeur général de « France Thermes » et « Financière de Millepertuis », Administrateur du CNETh, syndicat professionnel du thermalisme.

L'adresse professionnelle des administrateurs est celle du siège social de la Société.

#### **5.2.3. Composition des comités**

Le Conseil de surveillance puis le Conseil d'administration ont constitué un Comité d'audit et un Comité des rémunérations et des nominations. Leurs missions et leurs modalités de fonctionnement sont définies par le règlement intérieur du Conseil d'administration ; leur composition et leurs travaux au cours de l'exercice 2009 sont décrits dans le rapport du Président sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques, à la section 5.6 du présent document de référence.

Le Conseil d'administration réuni à l'issue de l'assemblée générale du 22 avril 2010 a nommé, conformément au règlement intérieur, les membres de ces comités :

- le Comité d'audit reste présidé par Michel Arié, membre indépendant présentant des compétences particulières en matière financière et comptable et comprend également Catherine Dunand.
- le Comité des rémunérations et des nominations est présidé par André Ulmann, membre indépendant et Président du Conseil d'administration et comprend également Rémi Droller.

#### **5.2.4. Non condamnation et conflits d'intérêts éventuels**

À la connaissance de la Société, aucun des membres du Conseil d'administration ni de la Direction générale 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.

Aucun lien familial n'existe entre les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance.

À la connaissance de la Société, les membres du Conseil d'administration et de la Direction générale ne sont pas en conflit d'intérêts avec la Société.

Il n'existe pas, à la connaissance de la Société, d'arrangement ou d'accord conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou autres en vertu duquel l'un des membres du Conseil d'administration ou de la Direction générale a été nommée en cette qualité.

Les actions des membres du Conseil d'administration et de la Direction générale ne font l'objet d'aucune restriction de cession.

À la connaissance de la Société, il n'existe pas de contrat de service conclu entre la Société ou l'une de ses filiales et un membre du Conseil d'administration ou de la Direction générale.

## 5.3. Rémunérations et avantages

### 5.3.1. Rémunérations et avantages de toute nature attribués aux mandataires sociaux

Les rémunérations et avantages de toute nature attribués aux mandataires sociaux au cours de l'exercice 2009 s'établissent comme indiqué ci-après, selon la présentation précisée par la Recommandation AMF du 22 décembre 2008 (rémunérations brutes avant impôt).

D'autre part, conformément aux dispositions de l'article L.225-68 du Code de commerce, il est rendu compte des principes et règles arrêtés par le Conseil de surveillance pour déterminer les rémunérations et avantages des mandataires sociaux dans le rapport du Président sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques, à la section 5.6.1.7 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 2008	Exercice 2009
<b>Dominique Costantini</b> , Président du Directoire		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détail au Tableau 2)	260 911	233 798
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice	100 000	N/A
<b>TOTAL</b>	<b>360 911</b>	<b>233 798</b>
<b>Gilles Avenard</b> , membre du Directoire et Directeur général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détail au Tableau 2)	242 782	230 708
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice	100 000	N/A
<b>TOTAL</b>	<b>342 782</b>	<b>230 708</b>
<b>Pierre Morgon</b> , membre du Directoire et Directeur général du 27/08/8 au 29/05/09		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détail au Tableau 2)	78 833	103 071
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
<b>TOTAL</b>	<b>78 833</b>	<b>103 071</b>

**Tableau 2**  
Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social en euros

	Montants au titre de l'exercice 2008		Montants au titre de l'exercice 2009	
	dus	versés	dus	versés
<b>Dominique Costantini</b> , Président du Directoire				
- rémunération fixe	202 731	202 731	226 929	226 929
- rémunération variable	48 001	48 001	0	24 000
- rémunération exceptionnelle	5 000	5 000	0	0
- jetons de présence	N/A	N/A	N/A	N/A
- avantages en nature	5 179	5 179	6 869	6 869
<b>TOTAL</b>	<b>260 911</b>	<b>260 911</b>	<b>233 798</b>	<b>257 799</b>
<b>Gilles Avenard</b> , membre du Directoire et Directeur général				
- rémunération fixe	192 399	192 399	221 085	221 085
- rémunération variable	45 602	45 602	0	22 801
- rémunération exceptionnelle	0	0	0	0
- jetons de présence	N/A	N/A	N/A	N/A
- avantages en nature	4 781	4 781	9 623	9 623
<b>TOTAL</b>	<b>242 785</b>	<b>242 785</b>	<b>230 708</b>	<b>253 509</b>
<b>Pierre Morgon</b> , membre du Directoire et Directeur général du 27/08/08 au 29/05/09				
- rémunération fixe	78 833	78 833	102 271	102 271
- rémunération variable	17 600	0	0	17 600
- rémunération exceptionnelle	0	0	0	0
- jetons de présence	N/A	N/A	N/A	N/A
- avantages en nature	0	0	801	801
<b>TOTAL</b>	<b>96 443</b>	<b>78 833</b>	<b>103 071</b>	<b>120 671</b>

**Note Tableau 2 - Récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social**

Les membres du Directoire ne perçoivent pas de rémunération au titre de leur mandat social. Leur rémunération salariale comprend une part fixe et une part variable, dont le Conseil de surveillance, sur proposition du Comité des rémunérations, a fixé la cible à 40 % de leur salaire annuel brut, en fonction de l'atteinte de leurs objectifs.

Pour l'exercice 2009, ces objectifs se décomposaient de la manière suivante : objectifs stratégiques, objectifs liés aux processus réglementaires d'accès au marché des produits de la Société, objectifs liés à l'activité de recherche et développement et objectifs liés à la structuration de la Société. Leur réalisation a été

évaluée en février 2010. Il a été décidé par le Conseil de surveillance, sur proposition du Comité des rémunérations et en accord avec le Directoire, de ne pas verser de part variable aux dirigeants au titre de l'exercice 2009.

La rémunération exceptionnelle des membres du Directoire correspond, le cas échéant, à la rétribution des inventeurs salariés mise en place dans la Société au bénéfice de l'ensemble des salariés concernés. Leurs avantages en nature consistent en une assurance perte d'emploi (GSC) pour Dominique Costantini et Gilles Avenard et, pour l'exercice 2009, à l'usage d'un véhicule de fonction pour Gilles Avenard et Pierre Morgon.

**Tableau 3**

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

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants au titre de l'exercice 2008		Montants au titre de l'exercice 2009	
	Jetons de présence en euros	Autres rémunérations	Jetons de présence en euros	Autres rémunérations
Jean-Claude Deschamps mandat expiré le 29/04/08	34 500	0	N/A	N/A
Jean-Marie Zacharie nomination en avril 2008	41 000	18 000 BSA	43 500	N/A
François Sarkozy	34 000	12 000 BSA	19 500	N/A
Michel Arié nomination en décembre 2008	0	6 000 BSA	18 500	N/A
Christophe de Backer avril 2008 à décembre 2008	4 000	0	N/A	N/A
Georges Hibon démission en septembre 2009	19 000	6 000 BSA	7 000	N/A
Gilles Marrache nomination en avril 2008	8 000	6 000 BSA	8 750	N/A
Philippe Taranto avril 2008 à septembre 2009	6 000	6 000 BSA	8 250	N/A
André Ulmann nomination en septembre 2009	N/A	N/A	6 250	6 000 BSA
AGF Private Equity représentée par T. Laugel puis R. Droller	N/A	N/A	N/A	N/A
ING Belgique représenté par D. Biju-Duval	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>TOTAL</b>	<b>146 500</b>	<b>54 000 BSA</b>	<b>111 750</b>	<b>6 000 BSA</b>



**Note Tableau 3 - Jetons de présence et autres rémunérations perçus par les mandataires sociaux non dirigeants**

L'assemblée générale des actionnaires en date 29 avril 2009 a fixé le montant global des jetons de présence à verser au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2009 à 148 500 euros. La répartition des jetons entre ses membres a été décidée par le Conseil de surveillance sur proposition du Comité des rémunérations, sur la base d'un montant forfaitaire par présence effective aux réunions du Conseil et des comités. Il en résulte un montant total de jetons versé de 111 750 euros pour l'exercice 2009.

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

Non applicable. Aucune option de souscription ou d'achat d'actions n'a été attribuée aux mandataires sociaux au cours l'exercice 2009.

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

Non applicable. Aucune option de souscription ou d'achat d'actions n'a été levée par les mandataires sociaux au cours de l'exercice 2009.

**Tableau 6 - Actions de performance attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social**

Non applicable. Aucune action de performance n'a été attribuée aux mandataires sociaux au cours de l'exercice 2009.

**Tableau 7 - Actions de performance devenues disponibles durant l'exercice pour chaque dirigeant mandataire social**

Non applicable. Aucune action de performance n'est devenue disponible au cours de l'exercice 2009.

**Tableau 9 - Options de souscription ou d'achat d'actions consenties pendant l'exercice aux dix premiers salariés non mandataires sociaux ou levées par ces derniers**

Non applicable. Aucune option n'a été consentie par la Société aux salariés non mandataires sociaux au cours de l'exercice 2009 ; aucune option précédemment consentie aux salariés non mandataires sociaux n'a été levée au cours de l'exercice.

### Tableau 8 - Historique des attributions de bons et d'options de souscription d'action

Dans le cadre de sa politique de rémunération et de motivation de ses dirigeants et de ses salariés, BioAlliance Pharma a mis en place des plans d'octroi de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE) de 2003 à 2005. À ce dispositif ont succédé en 2006 l'attribution de *stock-options* et en 2008 l'octroi d'actions gratuites. Dans chacun des cas, les plans ont bénéficié aux dirigeants et à l'ensemble des salariés du Groupe.

Les membres indépendants du Conseil ont également bénéficié de plans successifs d'attribution de bons de souscription d'actions (BSA) de 2003 à 2008.

Au cours de l'exercice 2009, les dirigeants, n'ayant pas exercé leurs bons des Plans 2004 (catégories F et G) depuis leur attribution, ont dû renoncer à les exercer lors de leur arrivée à expiration, compte tenu du cours de l'action.

### Tableau 8 Historique des attributions d'instruments financiers donnant accès au capital

Information sur les BSPCE et les SO attribués aux membres du Directoire

	BCE-F	BCE-G	BCE-J3	SO 2006 (1)
Date d'assemblée	AG 19/07/04	AG 19/07/04	AG 07/11/05	Ag 16/05/06
Date du Directoire	19/07/04	19/07/04	30/01/06	30/10/06
Actions pouvant être souscrites par	1 bon/4 actions	1 bon/4 actions	1 bon/4 actions	1 SO/1 action
Les membres du Directoire	21 680	276 752	120 000	120 000
Dominique Costantini	10 840	138 376	60 000	60 000
Gilles Avenard	10 840	138 376	60 000	60 000
Pierre Morgon	N/A	N/A	N/A	N/A
Point de départ d'exercice	19/07/04	19/07/04	30/01/06	30/10/07
Date d'expiration	18/07/09	18/07/09	07/11/10	30/10/11
Prix de souscription	4,093	4,093	10,64	12,74
Modalités d'exercice	N/A	N/A	<i>Vesting/4 ans</i>	<i>Vesting/4 ans</i>
Actions souscrites au 31/12/09	0	0	0	0
BCE/options annulés-caduques	5 420	69 188	0	0
<b>BCE/options restants fin 2009</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>30 000</b>	<b>120 000</b>

**Tableau 8**  
**Historique des attributions d'instruments financiers donnant accès au capital**

Information sur les BSA attribués aux membres du Conseil de surveillance

	BSA-B	BSA-J1 et J5	BSA-K	BSA-L
Date d'assemblée	AG 17/03/04	AG 07/11/05	AG 16/05/06	AG 29/04/08
Date du Directoire	17/03/04	30/01/06	09/06/06 <sup>(1)</sup> 13/12/06 <sup>(2)</sup>	17/12/08 <sup>(1)</sup> 22/10/09 <sup>(2)</sup>
Actions pouvant être souscrites par	1 bon/4 actions	1 bon/4 actions	1 bon/1 action	1 bon/1 action
Les mandataires sociaux	36 000	60 000	54 000	60 000
Jean-Claude Deschamps	36 000	40 000	20 000 <sup>(1)</sup>	-
Jean-Marie Zacharie	-	-	-	18 000 <sup>(1)</sup>
François Sarkozy	-	20 000	20 000 <sup>(1)</sup>	12 000 <sup>(1)</sup>
Georges Hibon	-	-	14 000 <sup>(2)</sup>	6 000 <sup>(1)</sup>
Gilles Marrache	-	-	-	6 000 <sup>(1)</sup>
Philippe Taranto	-	-	-	6 000 <sup>(1)</sup>
Michel Arié	-	-	-	6 000 <sup>(1)</sup>
André Ulmann	-	-	-	6 000 <sup>(2)</sup>
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 <sup>(1)</sup> 22/04/10 <sup>(2)</sup>
Date d'expiration	16/03/09	07/11/10	08/06/11 <sup>(1)</sup> 12/12/11 <sup>(2)</sup>	16/12/13 <sup>(1)</sup> 21/10/14 <sup>(2)</sup>
Prix de souscription	4,093	10,64	12,51€ <sup>(1)</sup> 11,80 € <sup>(2)</sup>	2,95 € <sup>(1)</sup> 5,34 € <sup>(2)</sup>
Modalités d'exercice	N/A	N/A	<i>Vesting/4 ans</i>	<i>Vesting/4 ans</i>
Actions souscrites au 31/12/09	0	0	0	1 500
<b>Total des BSA annulés ou caduques</b>	<b>9 000</b>	<b>0</b>	<b>23 500</b>	<b>9 000</b>
<b>BSA restants en fin d'exercice</b>	<b>0</b>	<b>15 000</b>	<b>30 500</b>	<b>49 500</b>

### Tableau 10 - Récapitulatif des éléments concernant la rémunération des dirigeants mandataires sociaux

Comme mentionné ci-dessus, la conformité de la Société au Code Middledex de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites est précisée dans le rapport du Président sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques, à la section 5.6.1.7 du présent document de référence : la Société applique l'ensemble des recommandations du Code Middledex relatives aux dirigeants mandataires sociaux.

Les deux membres du Directoire de BioAlliance Pharma, fondateurs de l'entreprise, cumulent leur mandat social avec un contrat de travail. Les circonstances qui ont présidé à cette décision tiennent à l'importance déterminante de leur savoir-faire et, corrélativement, de leur fonction de Direction technique, à leur niveau de rémunération longtemps significativement inférieur au marché et au fort niveau de risque inhérent au secteur des Biotechs, qui justifient le maintien des protections inhérentes au contrat de travail.

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 relative à une clause de non concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Dominique Costantini Président du Directoire 1 <sup>ère</sup> nomination : 19/12/97 Date fin Mandat : 24/04/10	Oui			Non		Non		Non
Gilles Avenard Membre du Directoire et Directeur général 1 <sup>ère</sup> nomination : 19/12/97 Date fin Mandat : 24/04/10	Oui			Non		Non		Non
Pierre Morgon Membre du Directoire et Directeur général Début mandat : 27/08/08 Date fin Mandat : 29/05/09	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.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009, la Société n'a pas attribué de titres de capital, de titres de créances ni de titres donnant accès au capital aux dirigeants.

Elle a attribué aux membres indépendants du Conseil de surveillance les BSA décrits dans le tableau 8 ci-dessus.

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 de 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, avec un plafond équivalent à un an de rémunération brute globale. Cette disposition s'applique aux options consenties et aux actions attribuées postérieurement au 31 décembre 2006.

Par ailleurs, l'engagement de retraite du Groupe BioAlliance Pharma au 31 décembre 2009 s'élève à 400 669 euros (comptes consolidés IFRS).

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

Compte tenu des changements intervenus en avril 2010, changement d'administrateurs à la suite du passage en Conseil d'administration et augmentation de capital également votée par l'assemblée générale du 22 avril 2010, l'intérêt des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société est présenté, d'une part, au 31 décembre 2009 et d'autre part, au 30 avril 2010 :

Intérêts des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société au 31/12/09	Nombre d'actions	% du capital social	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 bons et options
Dominique Costantini	384 555	2,98	60 000	60 000	20 000	4,07
Gilles Avenard	139 447	1,08	60 000	60 000	20 000	2,17
Jean-Marie Zacharie	30	-	18 000	-	-	0,14
François Sarkozy	30	-	52 000	-	-	0,40
André Ulmann	30	-	6 000	-	-	-
Michel Arié	100	-	6 000	-	-	-
Gilles Marrache	500	-	6 000	-	-	-
Intérêts des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société au 30/04/10	Nombre d'actions	% du capital social	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 bons et options
Dominique Costantini	384 555	2,87	60 000	60 000	20 000	3,91
Gilles Avenard	139 447	1,04	60 000	60 000	20 000	2,08
André Ulmann	30	-	6 000	-	-	-
Michel Arié	100	-	6 000	-	-	-
Gilles Marrache	500	-	6 000	-	-	-
Catherine Dunand	-	-	-	-	-	-

## 5.4. Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

### Exercice clos le 31 décembre 2009

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre Société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence de 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.

#### Absence d'avis de convention et d'engagement au cours de l'exercice

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement conclus au cours de l'exercice et soumis aux dispositions de l'article L.225-86 du Code de commerce.

#### 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.

#### 1. Avec la Société Laboratoires BioAlliance Pharma

##### Nature et objet

Convention de gestion de trésorerie entre votre Société et sa filiale Laboratoires BioAlliance Pharma, autorisée par le Conseil de surveillance le 4 septembre 2007.

##### Modalités

Cette convention permet de mettre en œuvre un système de gestion centralisée de trésorerie conformément aux dispositions de l'article L.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. Avec M. Gilles Avenard

##### Nature et objet

Prise en charge des frais correspondant à la défense de M. Gilles Avenard, membre du directoire, dans le cadre du litige opposant votre société à la société Eurofins Pharma US Holding Inc. et à la société Viralliance Inc. ou EVI (ci-après dénommée la « Procédure américaine »).

##### Modalités

M. 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 votre Société au sein du Conseil d'administration de la société EVI. Les faits qui lui sont reprochés ont donc pour origine ses fonctions au sein de votre Société.

Les frais de défense propres à M. Gilles Avenard n'étant pas individualisés dans le montant global de la procédure, ce montant ne peut vous être communiqué.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

Paris et Paris-La Défense, le 6 avril 2010

Les commissaires aux comptes

**GRANT THORNTON**

Membre français de Grant Thornton International  
Olivier Bochet

**ERNST & YOUNG Audit**

Franck Sebag

## 5.5. Facteurs de risque et gestion des risques

Le Groupe BioAlliance Pharma a initié au cours de l'exercice 2008 et poursuivi en 2009 la formalisation d'une démarche de gestion des risques qui vise à identifier l'ensemble des risques et facteurs de risque pouvant affecter les activités et processus de l'entreprise et à définir les moyens permettant de gérer ces risques, notamment par la mise en œuvre de mesures préventives. Cette démarche a vocation à englober toutes les typologies de risques et à s'appliquer à toutes les activités du Groupe, 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 5.6.2.5 du présent document de référence.

Le Groupe BioAlliance Pharma est exposé aux risques caractéristiques du secteur pharmaceutique. Néanmoins, du fait de ses spécificités et de ses choix stratégiques, un certain nombre de risques habituels à ce secteur peuvent être écartés, comme étant actuellement non significatifs pour le Groupe. Il s'agit en particulier des risques liés à la sécurité de ses produits commercialisés ou proches de la commercialisation (Loramyc®, Setofilm®) car ces produits innovants sont conçus à partir de principes actifs déjà reconnus sur le marché, avec des profils d'efficacité et de tolérance bien établis. Il s'agit également des risques environnementaux, notamment la remise en état des sites et les coûts de mise en conformité, qui n'affectent pas le Groupe dans la mesure où celui-ci sous-traite son activité de production.

Dans ce contexte, le Groupe a mis à jour sa cartographie des risques au 31 décembre 2009. Cette dernière recense quatre vingt dix-huit risques, répertoriés dans douze catégories couvrant tous les processus de l'entreprise : Recherche et

Développement, Affaires Réglementaires, Prix et Remboursement, Production, Exploitation et Marketing-ventes, Ressources humaines, Accords et licences, Finances, Stratégie actionnariale, Informatique, Juridique et propriété industrielle, Général.

15 % de ces risques ont été identifiés comme majeurs ou significatifs et sont présentés ci-dessous.

Par ailleurs, au cours de l'année 2009, le Groupe avait pris en compte le risque de pandémie grippale et s'était organisé en conséquence, aussi bien pour le fonctionnement général de l'entreprise que pour la continuité de son activité de promotion hospitalière. Ce risque a depuis été réévalué à la baisse.

BioAlliance Pharma considère qu'il n'y a pas d'autres risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière ou sa capacité à réaliser ses objectifs hormis les risques présentés.

### 5.5.1. Les risques liés à l'activité de la Société

#### 5.5.1.1. Risques liés à la recherche et au développement des médicaments

##### **Le risque d'un effet secondaire grave entraînant l'arrêt d'un essai clinique pourrait affecter la croissance de la Société**

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

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 (comme ce fut le cas

avec la suspension de l'essai doxorubicine Transdrug® en juillet 2008). 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.

Face à ce risque, une fraction du portefeuille de produits développé par la Société concerne des médicaments innovants conçus à partir de principes actifs déjà reconnus sur le marché, dont les profils d'efficacité et de tolérance sont déjà bien établis. Par ailleurs, la Société conduit ses essais en s'entourant du maximum de précautions, en particulier, dans la définition des protocoles, le recours aux experts associés et l'étude des produits concurrents.

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

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.

BioAlliance Pharma vient de faire entrer trois nouveaux produits en phase clinique à la fin de l'exercice 2009. Si pour des raisons liées à l'un ou plusieurs des paramètres cités ci-dessus, un retard important venait à se produire et que les temps de développement s'écartent significativement des estimations, ceci pourrait avoir un impact négatif sur la situation financière de la Société, ses résultats et son développement.

Ce risque diminue en criticité au fur et à mesure de l'avancée en développement des produits de la Société. Avec plusieurs produits déjà commercialisés ou proches de l'être, l'impact d'un décalage significatif dans le déroulement d'un essai d'un produit affectera moins l'équilibre de l'ensemble.

#### **5.5.1.2. Risques liés aux politiques de prix et de remboursement des médicaments**

##### **La Société pourrait se trouver confrontée à la nécessité de réaliser des études supplémentaires sur ses produits pour la soumission de dossiers pharmaco-économiques**

Une fois l'étape d'autorisation réglementaire terminée et l'autorisation de mise sur le marché délivrée, s'engage le processus de fixation du prix de vente des médicaments et de leur taux de remboursement. Ce processus dépend, sur beaucoup de marchés et notamment la France, de décisions prises par des commissions et organismes publics, sur la base des dossiers pharmaco-économiques constitués par les demandeurs. Dans ce cadre, il pourrait être demandé à BioAlliance Pharma de réaliser des études complémentaires sur ces produits, études qui entraîneraient des coûts supplémentaires et des retards de commercialisation qui pourraient affecter la situation financière de la Société et sa croissance.

##### **Risque lié à l'obtention de prix et taux de remboursement inférieurs aux prévisions**

Décidé par des commissions et organismes publics, le prix des médicaments échappe largement au contrôle de la Société et se trouve fixé par rapport à un tarif forfaitaire jugé acceptable par la collectivité.

Les gouvernements et autres tiers payeurs s'efforcent activement de contenir les coûts de santé en limitant à la fois la couverture et le taux de remboursement applicables aux nouvelles thérapies.

La capacité de BioAlliance Pharma à dégager des profits suffisants sur la vente de ses produits dépendra en partie du niveau de leur mise à disposition et de leur prise en charge par les autorités publiques de santé, les assurances privées de couverture maladie et les organisations de gestion des soins dans les différents pays où ils sont commercialisés. Si un produit de la Société n'obtenait pas un niveau de remboursement approprié, sa rentabilité s'en trouverait diminuée et la Société se trouverait confrontée au risque d'importations parallèles.

##### **Risque de déremboursement d'un produit commercialisé**

La Société anticipe une évolution croissante et constante des propositions législatives destinées à renforcer les contrôles des gouvernements sur les prix des médicaments. D'une manière générale dans le monde occidental, la pression sur les prix et le remboursement des médicaments s'intensifie et l'on assiste à un déremboursement croissant de certains produits.



La Société ne peut donc garantir qu'elle réussisse à maintenir dans le temps le niveau de prix de ses médicaments ni le taux de remboursement accepté. Dans ces conditions, son chiffre d'affaires et sa rentabilité pourraient s'en trouver significativement modifiés.

La Société travaille en réseau avec des consultants spécialisés et des experts médico-économiques internationaux afin d'anticiper les informations nécessaires, soutenir efficacement ses dossiers de prix dans les différents pays concernés et maintenir un niveau de publications qui permette de confirmer régulièrement le service médical rendu.

#### 5.5.1.3. Risques liés l'externalisation des capacités de production de la Société

**La Société se trouve dans une situation de dépendance à l'égard de tiers pour la fabrication de ses produits, ce qui pourrait affecter sa capacité à commercialiser ses produits dans des délais raisonnables et de manière compétitive**

Dans le cadre de sa stratégie, BioAlliance Pharma sous-traite la fabrication de ses produits en cours de développement comme la production à l'échelle industrielle de ses produits commercialisés.

Faisant appel à des sous-traitants pour la production de ses produits en cours de développement, la Société n'a développé qu'un savoir-faire limité pour certains d'entre eux. Bien qu'elle estime que le nombre de sous-traitants pouvant lui offrir des capacités 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, leurs délais de mise à disposition ou leur conformité, affectant de ce fait la conduite des essais qui les concernent.

Par ailleurs, la Société confie à des tiers la production de ses produits commercialisés. Ceci concerne le Loramyc® et le Setofilm®, pour lequel la Société a obtenu l'AMM dans seize pays européens en mars 2010 et dont la commercialisation pourrait débuter fin 2010. En cas de défaillance de leurs producteurs respectifs, d'interruption ou de problème de qualité dans la fourniture des produits, la Société pourrait se trouver provisoirement dans l'incapacité d'approvisionner le marché, ce qui porterait atteinte à sa réputation et à ses relations avec ses prescripteurs et avec ses clients et affecterait son chiffre d'affaires et sa rentabilité.

La Société a engagé le processus de sélection d'une source alternative de fabrication pour le Loramyc®, mais ceci implique la revalidation des procédures de fabrication de ce produit. Cette revalidation s'avère longue et coûteuse et n'est pas achevée à la date de dépôt du présent document de référence. La Société devra également démontrer par des études pharmaceutiques, que le Loramyc®, tel qu'il est produit par les nouveaux fabricants, est comparable à celui enregistré.

#### 5.5.1.4. Risques liés aux accords de partenariats

**Le risque de performances commerciales insuffisantes d'un partenaire en licence peut limiter le chiffre d'affaires des produits de la société et affecter significativement sa croissance**

Dans le cadre de sa stratégie, la Société est amenée à rechercher des partenaires pour la commercialisation de ses produits.

BioAlliance Pharma a signé en 2007 des accords pour la commercialisation du miconazole Lauriad® (Loramyc®) aux États-Unis et en Asie du Sud-Est. La société a également conclu en mars 2010 un accord de licence de commercialisation concernant Loramyc® et Setofilm® en Europe.

Loramyc® et Setofilm® ont été tous deux approuvés en Europe et Loramyc® a également reçu l'approbation en Corée en 2009 puis, sous le nom de marque Oravig™, aux États-Unis en avril 2010. BioAlliance Pharma ne peut garantir que l'enregistrement du miconazole Lauriad® sera obtenu dans les autres pays asiatiques, notamment en Chine, dans les délais estimés, ni que ses partenaires obtiendront un prix satisfaisant permettant le lancement du produit.

Par ailleurs, une fois les accords de prix obtenus et la commercialisation débutée, la Société pourrait être affectée par des performances commerciales insuffisantes de ses partenaires, comme ce fut le cas avec la société SpeBio en Europe au cours de l'exercice 2008, ce qui a conduit BioAlliance Pharma à reprendre, en février 2009, les droits de commercialisation du Loramyc® en Europe pour les confier à un nouveau partenaire, le groupe Therabel Pharma, en mars 2010.

Pour prévenir ce risque, la Société a prévu des clauses protectrices garantissant ses intérêts dans ses différents contrats de licence. Par ailleurs, elle assure un suivi de ses partenaires et conserve en interne les compétences nécessaires à leur coordination et au suivi de leur déploiement marketing et commercial.

## 5.5.2. Les risques juridiques

### 5.5.2.1. Enjeux et contraintes liés à l'environnement réglementaire

Un des enjeux majeurs de la Société consiste à réussir à développer des produits jusqu'à leur phase de commercialisation, dans le contexte d'un environnement réglementaire de plus en plus contraignant.

Des dispositions législatives et réglementaires définies par l'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 (voir la section 2.2.2 du présent document de référence). Dans le monde entier, l'industrie pharmaceutique est confrontée à un renforcement de cet environnement réglementaire. Les autorités de santé, et notamment la FDA et l'EMA, ont imposé des exigences de plus en plus lourdes, notamment en termes de volumes de données demandées, afin de démontrer l'efficacité et la sécurité des produits.

En conséquence, le processus réglementaire d'autorisation des nouveaux produits thérapeutiques est long et coûteux, il peut prendre de nombreuses années, chaque étape comportant de multiples incertitudes et son résultat est imprévisible. De plus, les exigences et les processus réglementaires varient largement d'un pays à l'autre.

Pour une société de croissance comme BioAlliance Pharma, dont la majeure partie du portefeuille de produits est encore en développement, les aléas liés, d'une part à la constitution d'un dossier de demande d'AMM et d'autre part, à sa phase d'instruction par les autorités réglementaires, constituent des risques majeurs dont les impacts financiers peuvent être significatifs.

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

- d'augmenter de manière significative les coûts liés au développement, aux essais, 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 ;
- de retarder de manière significative pour la Société la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, et donc le versement de paiements d'étapes liés à l'enregistrement des produits et la génération de revenus récurrents.

Pour faire face à ces aléas, la Société s'est dotée de compétences solides en matière clinique et réglementaire, coordonne étroitement ses sous-traitants pharmaceutiques et cliniques afin de s'assurer de la qualité et de la disponibilité des données des essais et maintient des liens actifs avec les agences réglementaires, tout au long des différentes étapes.

Les produits commercialisés font en outre l'objet d'un suivi après leur mise sur le marché et d'une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque. Les autorités réglementaires peuvent également demander des essais complémentaires concernant des populations particulières ou imposer des conditions susceptibles de limiter le développement commercial des produits (suspendre l'AMM ou la commercialisation). Enfin, elles réglementent l'étiquetage, la commercialisation et la distribution des produits thérapeutiques.

### 5.5.2.2. Limites de la protection par les brevets et autres droits de propriété industrielle

#### Risque que des brevets délivrés ou concédés en licence à la Société soient contestés par des tiers ou invalidés

BioAlliance Pharma dépose régulièrement des demandes de brevet afin de protéger ses systèmes technologiques, ses produits, ses procédés de préparation et ses compositions pharmaceutiques. Grâce à ses brevets et autres droits de propriété industrielle, BioAlliance Pharma détient l'exclusivité sur les produits issus de sa recherche ou acquis en licence : elle dispose des droits relatifs à trois cent vingt demandes de brevets publiés ou brevets, dont deux cent quinze ont fait l'objet de brevets délivrés dans plusieurs pays ou juridictions majeurs, notamment aux États-Unis, en Europe et au Japon.

La capacité de la Société à commercialiser avec succès ses produits dépendra donc notamment de son aptitude à obtenir, maintenir et protéger ses droits de propriété industrielle.

Dans le domaine pharmaceutique, le droit des brevets continue d'évoluer et présente des incertitudes. En particulier, 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. Des incertitudes résultent également de questions d'antériorité.

En ce qui concerne l'étendue des protections revendiquées, certains des brevets de la Société peuvent couvrir des produits dérivés de composés protégés par des brevets détenus par des tiers.

En ce qui concerne l'antériorité, les demandes de brevet ne sont généralement pas publiées avant

un délai de dix-huit mois à compter de leur premier dépôt et, aux États-Unis, certaines demandes ne sont pas publiées avant l'obtention du brevet. De ce fait, au moment du dépôt d'une demande de brevet, d'autres demandes de brevets non encore publiées, appartenant à des tiers, peuvent constituer une antériorité non décelable. Le dépôt d'une demande de brevet ou la délivrance d'un brevet ne garantit donc pas sa validité, ni son applicabilité, qui peuvent toutes deux être contestées par des tiers.

Dans le cas où des tiers revendiqueraient un droit de propriété sur les brevets ou autres droits de propriété industrielle de la Société, 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.

Une action en justice pourrait s'avérer nécessaire afin de faire respecter les droits de propriété industrielle, de protéger les secrets commerciaux ou de déterminer la validité et l'étendue des droits de propriété industrielle 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.

Face à ces risques, la Société met en œuvre une stratégie « Propriété industrielle » proactive, en lien direct avec ses projets de recherche et développement, aussi bien en ce qui concerne la détection des inventions, pour multiplier les protections, que s'agissant de la veille sur les publications et les procédures brevets de tiers.

### 5.5.3. Les risques financiers

Au cours de l'année 2009, la Société a considéré le risque de contrepartie ou défaillance d'un partenaire bancaire. À la date de dépôt du présent document de référence, ce risque a été mitigé et reclassé comme non significatif.

#### 5.5.3.1. Risques d'insuffisance de ressources financières

La Société a enregistré des pertes nettes d'exploitation depuis le début de ses activités en 1997.

Au 31 décembre 2009, les pertes cumulées de la Société s'élevaient à 88,7 millions d'euros en normes comptables françaises et atteignaient 88,3 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. À la date de dépôt du présent document de référence, seuls le Loramyc® et le Setofilm® génèrent des revenus provenant des accords de partenariat conclus pour ces produits depuis 2007.

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. Cependant, à partir de fin 2010, il prévoit de recevoir des revenus supplémentaires résultant d'une part de la commercialisation de ses produits - lancements de Loramyc® aux États-Unis et dans certains pays d'Europe et lancement de Setofilm® en Europe - et d'autre part, de la signature de nouveaux accords de licence.

La rentabilité du Groupe dépendra de sa capacité à commercialiser avec succès ses produits avec ses partenaires et à conclure de nouveaux accords de partenariat dans les délais envisagés. En cas de délai important dans l'identification et la négociation d'un partenariat ou de retard conséquent sur les lancements en Europe et aux États-Unis et sur les prises de part de marché, le Groupe pourrait ne pas atteindre l'équilibre avant plusieurs années.

D'autre part, les besoins de financement de la Société continueront à augmenter au fur et à mesure que la Société investira pour développer des produits existants et nouveaux. La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir. Toutefois, la Société pourrait avoir besoin de lever de façon anticipée des fonds supplémentaires en raison de facteurs tels que :

- des opportunités de développement de nouveaux produits prometteurs ou d'acquisition de produits, de technologies ou d'autres activités ;
- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux anticipés par la Société pour le développement de nouveaux produits et pour l'obtention des AMM indispensables à leur commercialisation.

#### 5.5.3.2. 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 États-Unis, pour un montant total de 65 millions de dollars. 35 millions de dollars ont été reçus à par la Société à la date de dépôt du présent document de référence et convertis en euros pour une contrevaletur globale de 26 millions d'euros. 30 millions de dollars restent à recevoir et seront payés lors de

l'atteinte de paliers de chiffre d'affaires. 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.

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.

#### 5.5.3.3. Risque de taux

La Société n'ayant pas contracté d'emprunts, ce point n'est pas applicable.

#### 5.5.3.4. Risque sur actions

La trésorerie disponible de la Société est exclusivement investie en OPCVM monétaires sur lesquels le risque sur actions est inexistant. Ces placements sont immédiatement disponibles et à volatilité très faible, ils ne présentent donc pas de risque de liquidité. Une information sur la valeur de marché du portefeuille de valeurs mobilières de placement est incluse dans l'annexe aux comptes consolidés à la section 4.1. du présent document de référence.

### 5.5.4. 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 États-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 États-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 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 2009 s'élevèrent à un total de 146 230 euros, nettement inférieur au total de 2008 en raison de l'achèvement d'essais cliniques conséquents.

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.

## 5.6. 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 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 2009, 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 2009.

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 3 mars 2010.

### 5.6.1. 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 Middlednext pour les valeurs moyennes et petites<sup>[27]</sup>.

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)).

#### 5.6.1.1. 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.

Conformément à son règlement intérieur, le Conseil de surveillance s'engage à compter en son sein au moins un tiers de membres indépendants.

Pour qualifier l'indépendance des membres, qui se caractérise par l'absence de relation financière, contractuelle ou familiale significative susceptible d'altérer l'indépendance du 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 2009, la composition du Conseil de surveillance a été modifiée à deux reprises.

Du début de l'exercice au 29 avril 2009, le Conseil était composé de six membres, tous indépendants.

L'assemblée générale en date du 29 avril 2009 a nommé au Conseil la société AGF Private Equity, actionnaire de la Société à hauteur de 5,8 %, représentée par Monsieur Thierry Laugel. Puis, lors de sa réunion en date du 21 octobre 2009, le Conseil de surveillance a coopté la société ING Belgique, représentée Monsieur Denis Biju Duval, ainsi que Monsieur André Ulmann, en remplacement de Messieurs Hibon et Taranto. La société ING Belgique, 1<sup>er</sup> actionnaire de BioAlliance Pharma (à hauteur de 8,8 %), renforce ainsi la représentation des actionnaires au sein du Conseil, aux côtés de la société AGF Private Equity représentée par monsieur Rémi Droller depuis septembre 2009.

[27] Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites, publié en décembre 2009, consultable sur le site [www.middlednext.com](http://www.middlednext.com).

Au 31 décembre 2009, le Conseil de surveillance de la Société est constitué de sept membres<sup>[28]</sup>, dont cinq indépendants :

- Jean-Marie Zacharie, membre indépendant, Président du Conseil ;
- François Sarkozy, membre indépendant Vice-président ;
- Michel Arié, membre indépendant ;
- Gilles Marrache, membre indépendant ;
- André Ulmann, membre indépendant ;
- la société ING Belgique représentée par Denis Biju-Duval ;
- la société AGF Private Equity représentée par Rémi Droller.

#### **Jean-Marie Zacharie, Président du Conseil de surveillance**

68 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>[29]\*</sup> à l'international, en Espagne et en Amérique du Sud. Il avait acquis son expérience précédente au sein du groupe Sandoz où il a été Directeur général de la filiale Belge et Vice Président de la zone Moyen Orient-Afrique. Il a démarré sa carrière au marketing au sein de Sandoz Japon.

Autres mandats en cours : Jean-Marie Zacharie est également Président de ShigaMediX depuis octobre 2006 et administrateur de Lundbeck France\* depuis mars 2008.

#### **François Sarkozy, vice président**

50 ans - Président du cabinet 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. Il a débuté sa carrière à l'AP-HP où il a réalisé son internat en pédiatrie.

Autres mandats en cours : François Sarkozy est également membre du Conseil de surveillance de Progna AG (Allemagne) et gérant de la société FSNB Conseil (France).

#### **Michel Arié, membre indépendant**

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), Michel Arié 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. Il est Ingénieur Supelec, diplômé de l'IAE Dauphine.

Autres mandats en cours : Michel Arié est également administrateur de diverses filiales du Groupe CNIM et membre du Directoire de CNIM SA depuis septembre 2009.

#### **Gilles Marrache, membre indépendant**

41 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 différents postes chez Novartis, dans la BU oncologie où il a eu l'opportunité de lancer le Glivec et le Zometa, et a assuré les fonctions de Directeur du marketing. Il a commencé sa carrière chez le distributeur CERP. Gilles Marrache est docteur en pharmacie de Paris XI et est titulaire d'un MBA de l'ISC Paris.

Autres mandats en cours : Membre du Bureau et du Conseil d'administration du LEEM et de l'Agipharm.

#### **André Ulmann, membre indépendant**

61 ans - Fondateur et Président du Conseil de surveillance du Laboratoire HRA Pharma créé en 1996, société pharmaceutique européenne qui développe et commercialise des médicaments dans le domaine de la santé reproductive et de l'endocrinologie, André Ulmann a débuté sa carrière comme médecin hospitalier et rejoint l'industrie pharmaceutique où il a exercé des fonctions de Responsable de projet international, de Directeur médical et de Responsable R&D en endocrinologie au sein du Groupe Hoechst Roussel. André Ulmann est Docteur en médecine, docteur ès sciences, spécialiste en néphrologie et médecine interne.

Autres mandats en cours : Il est également Président du Directoire de Celogos depuis 1996, Président du Conseil de surveillance d'Advicenne Pharma depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2009, Gérant d'AmmTek depuis 1<sup>er</sup> janvier 2009 et Administrateur de Biofront depuis 1<sup>er</sup> janvier 2010.

[28] Par rapport au Rapport du Président sur le contrôle interne qui a été publié au sein du rapport financier annuel le 6 avril 2010, ce même Rapport, ici inséré dans le document de référence, comprend une mise à jour des mandats des membres du Conseil de surveillance.

[29] Les sociétés suivies d'un astérisque sont des sociétés cotées.

#### Denis Biju-Duval, représentant permanent d'ING Belgique

53 ans, Denis Biju-Duval est responsable de l'équipe *Private Equity* d'ING Belgique depuis 2001. Il a débuté sa carrière au sein du Boston Consulting Group. Il a ensuite été Directeur à l'Institut de Développement Industriel, Responsable du *Business Development* chez Chargeurs, Directeur chez Marceau Investments exploitant des activités industrielles, Directeur général d'Investop SA et Directeur chez ING Investment Management France. Denis Biju-Duval est ingénieur de formation, titulaire d'un MBA (HEC/ISA-Paris).

La société ING Belgique, entrée au capital de BioAlliance Pharma en 2003, est restée le principal actionnaire de BioAlliance Pharma et a été membre du Conseil de surveillance de la Société de 2003 à 2008, représentée par Denis Biju-Duval. Celui-ci a rejoint de nouveau le Conseil en octobre 2009.

Autres mandats en cours : la liste des mandats de la société ING Belgique figure à la section 3.1.9.2. du présent document de référence.

#### Rémi Droller, représentant permanent d'AGF Private Equity

34 ans - Rémi Droller a rejoint AGF Private Equity en 2003 en tant que Partner en charge des investissements dans le domaine de la santé. Il a précédemment passé 3 ans chez CDC Ixis Innovation (actuellement CDC Entreprise Innovation) où il était en charge de l'analyse et du suivi des investissements dans le domaine de la santé. Rémi Droller est titulaire d'un DEA de biologie moléculaire et d'un Mastère en management de l'innovation.

AGF Private Equity a franchi le seuil de 5 % du capital de la Société au cours de l'exercice 2008 et a été nommée membre du Conseil de surveillance de BioAlliance Pharma en avril 2009.

Autres mandats en cours : la liste des mandats de la société AGF Private Equity figure à la section 3.1.9.2. du présent document de référence.

#### 5.6.1.2. 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 relatives aux comptes communiquées aux actionnaires et au marché ;

De plus, certaines décisions du Directoire ne peuvent être adoptées et certains actes ou engagements ne peuvent être conclus par le Directoire ou le Président du Directoire, s'ils n'ont pas fait l'objet d'une autorisation préalable du Conseil de surveillance. Outre les opérations prévues par la loi, il s'agit principalement de décisions d'acquisition ou de disposition d'actifs, pour un montant supérieur à 200 000 euros par an, autres que celles visées dans le budget annuel de la Société.

#### 5.6.1.3. 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. L'ordre du jour est préparé par le Directoire en concertation avec le Président du Conseil et communiqué aux membres du Conseil au moins une semaine avant la réunion. Un dossier détaillant le contenu des sujets à l'ordre du jour, préparé par la Direction générale, est remis à chaque membre en séance.

Chaque réunion fait l'objet d'un procès-verbal dont le projet est transmis aux membres du Conseil pour recueillir leurs observations. Le procès-verbal définitif est approuvé lors de la séance suivante 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. Assistent également aux réunions les représentants du Comité d'entreprise ainsi que les commissaires aux comptes de la Société à l'occasion des Conseils d'arrêté semestriel et annuel des comptes.

Le Conseil d'administration est assisté de deux comités permanents dont les attributions et le mode de fonctionnement sont précisés par le règlement intérieur : le Comité d'audit et le Comité des rémunérations. Le règlement intérieur prévoit également la possibilité de nommer d'autres comités spécialisés, qui exercent leur activité sous la responsabilité du Conseil. Au cours du second semestre 2009, le Conseil a constitué un Comité de réflexion stratégique comprenant André Ulmann et Rémi Droller (représentant de la société AGF), qui s'est réuni à trois reprises avec le Directoire et a régulièrement rendu compte de ses travaux au Conseil.

Par ailleurs, le règlement intérieur prévoit l'existence d'un Comité scientifique 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.

Le règlement intérieur fixe les modalités selon lesquelles le Conseil de surveillance procède à l'évaluation de son propre fonctionnement. Il consacre, 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.

#### 5.6.1.4. Compte-rendu de l'activité du Conseil au cours de l'exercice 2009

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 de l'ensemble des membres étant de 89 %.

À chacune des réunions, une analyse détaillée des principaux faits marquants, un point sur l'avancement des projets de recherche et développement, 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. Les questions d'orientation stratégique et de recherche de partenariats ont été discutées. 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 4 mars et 26 août 2009, le Conseil de surveillance a procédé à l'examen des comptes consolidés et sociaux de l'exercice 2008 et des comptes consolidés du premier semestre 2009, en présence des commissaires aux comptes. En février, avril, juillet et octobre 2009, il a également examiné le chiffre d'affaires trimestriel consolidé ainsi que le rapport trimestriel d'activité présenté par le Directoire. Il a régulièrement pris connaissance des éléments de la communication financière sur laquelle il a exprimé son avis.

Le Conseil de surveillance a examiné début 2010 le Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites publié en décembre 2009 par Middelnext et décidé, lors de sa séance du 9 février 2010, d'adopter ce code comme référence pour la mise en œuvre de sa gouvernance, compte tenu de son adaptation à la taille et aux problématiques de l'entreprise.

Lors de cette même séance, le Conseil de surveillance a pris connaissance des éléments présentés dans la rubrique « points de vigilance » du Code.

S'agissant des recommandations, la Société applique la quasi-totalité de celles relatives au Conseil et ne s'en écarte que sur la disposition qui prévoit la signature du règlement intérieur par les membres du Conseil. Actuellement, l'acceptation de ses fonctions par un membre du Conseil emporte de sa part adhésion pleine et entière au règlement et à la charte qu'il comprend. La Société se mettra en conformité avec cette recommandation lors de la prochaine mise à jour de son règlement intérieur.

#### 5.6.1.5. Travaux du Comité d'audit

Présidé par Michel Arié, membre indépendant présentant des compétences particulières en matière financière et comptable, le Comité d'audit comprenait également le Président du Conseil, Jean-Marie Zacharie, et Philippe Taranto, jusqu'à la démission de ce dernier en septembre 2009. Monsieur Taranto n'a pas été remplacé au cours de l'exercice 2009.

Le Conseil de surveillance a pris en compte dans son règlement intérieur 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. En conséquence, le Comité



d'audit assure l'ensemble des missions qui lui sont dévolues par la loi. En outre, aux termes du règlement intérieur, le Comité peut étudier toute question portée à sa connaissance et dispose d'un droit de consultation directe, indépendant et confidentiel des commissaires aux comptes, des dirigeants et du personnel de la Société ainsi que de l'ensemble des documents de gestion, des livres et registres de la Société.

Le Comité s'est réuni quatre fois au siège de la Société au cours de l'année 2009, dont une réunion consacrée spécifiquement à sa mission de suivi des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques mis en place par la Société. Son activité a porté notamment sur l'examen des comptes de l'exercice 2008 et des comptes intermédiaires 2009 et la revue des problématiques comptables y afférentes, le bilan de la mission des commissaires aux comptes, la présentation du nouveau processus de gestion des risques mis en place par la Société et la revue du projet du rapport du Président sur le contrôle interne.

À 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 au Conseil un rapport sur les travaux du comité à la suite de chacune de ses réunions.

#### 5.6.1.6. 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 qui préside le Comité, Dominique Jolivet.

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 ainsi que la fixation d'éventuelles rémunérations exceptionnelles des membres du Conseil. Conformément au principe d'exhaustivité, il se prononce également sur les projets d'attribution de *stock-options* et d'actions gratuites aux dirigeants et sur les conditions de performance qui y sont attachées.

Ce comité s'est réuni une fois au siège de la Société au cours de l'année 2009. Il s'était prononcé en décembre 2008 sur l'évaluation de l'atteinte de leurs objectifs 2008 par les membres du Directoire et sur la proposition de

répartition des jetons de présence 2009 aux membres du Conseil de surveillance. Début 2009, il a examiné la rémunération des membres du Directoire et défini leurs objectifs 2009, qui ont été évalués en février 2010.

Toutes les recommandations du Comité des rémunérations ont été approuvées par le Conseil de surveillance.

#### 5.6.1.7. Principes et règles qui déterminent la rémunération des mandataires sociaux

La Société applique l'ensemble des recommandations du code Middledex de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites relatives aux dirigeants mandataires sociaux.

Les deux membres du Directoire de BioAlliance Pharma, fondateurs de l'entreprise, cumulent leur mandat social avec un contrat de travail. Les circonstances qui ont présidé à cette décision tiennent à l'importance déterminante de leur savoir-faire et, corrélativement, de leur fonction de Direction technique, à leur niveau de rémunération longtemps significativement inférieur au marché et au fort niveau de risque inhérent au secteur des Biotechs, qui justifient le maintien des protections inhérentes au contrat de travail.

Les membres du Directoire ne perçoivent pas de rémunération au titre de leur mandat social. Leur rémunération salariale comprend une part fixe et une part variable, dont le Conseil de surveillance, sur proposition du Comité des rémunérations, a fixé la cible à 40 % de leur salaire annuel brut, en fonction de l'atteinte de leurs objectifs. Pour l'exercice 2009, ces objectifs se décomposaient de la manière suivante : objectifs stratégiques, objectifs liés aux processus réglementaires d'accès au marché des produits de la Société, objectifs liés à l'activité de recherche et développement et objectifs liés à la structuration de la Société.

La rémunération exceptionnelle des membres du Directoire correspond, le cas échéant, à la rétribution des inventeurs salariés mise en place dans la Société au bénéfice de l'ensemble des salariés concernés. Leurs avantages en nature consistent en une assurance perte d'emploi (GSC) et, pour l'exercice 2009, à l'usage d'un véhicule de fonction pour deux membres du Directoire.

La Société ne met pas en œuvre d'indemnités de départ ni de régimes de retraites supplémentaires.

Dans le cadre de sa politique de rémunération et de motivation de ses dirigeants et de ses salariés, BioAlliance Pharma a mis en place des plans d'octroi de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE) de 2003 à 2005. À ce dispositif ont succédé en 2006 l'attribution de *stock-options* et en 2008 l'octroi d'actions gratuites.

Dans chacun des cas, les plans ont bénéficié aux dirigeants et à l'ensemble des salariés du Groupe. L'acquisition définitive des actions gratuites attribuées en 2008 est soumise à la réalisation de conditions de performance validées par le Conseil.

Par ailleurs, le Conseil de surveillance, dans sa décision du 30 janvier 2008, a fixé à 50 % le pourcentage de chaque attribution de titres donnant accès au capital que les dirigeants doivent conserver au nominatif jusqu'à la fin de leurs fonctions dans la Société, et ce avec un plafond équivalent à un an de rémunération brute globale.

Les membres indépendants du Conseil de surveillance perçoivent des jetons de présence. Ceux-ci sont alloués par l'assemblée générale et répartis par le Conseil sur proposition du Comité des rémunérations, sur la base d'un montant forfaitaire par présence effective aux réunions du Conseil et des comités. Les membres indépendants du Conseil ont également bénéficié de plans successifs d'attribution de bons de souscription d'actions (BSA) de 2003 à 2008.

#### 5.6.1.8. 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 informations visées à l'article L.225-100-3 du Code de commerce, susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique, sont détaillées dans le rapport de gestion, à la section 3.1.8 du présent document de référence.

### 5.6.2. Procédures de gestion des risques et de contrôle interne mises en place par la Société

#### 5.6.2.1. Définition du contrôle interne

Le Groupe BioAlliance Pharma adopte la définition du contrôle interne proposée par l'Autorité des Marchés Financiers<sup>[30]</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 œuvre 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 ».

#### 5.6.2.2. Périmètre

Les dispositifs de gestion des risques et 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 SA.

#### 5.6.2.3. Référentiels

En qualité de société admise sur un marché réglementée, la société BioAlliance Pharma adopte le cadre de référence de l'Autorité des Marchés financiers. Au cours de l'exercice 2009, 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'EMEA, 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.

#### 5.6.2.4. 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.

[30] Guide de mise en œuvre du cadre de référence sur le contrôle interne adapté aux valeurs moyennes et petites publié le 9 janvier 2008.

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.

Enfin, les salariés sont responsables au quotidien du respect des normes et orientations qui concernent leur domaine ainsi que de la fiabilité et de la pertinence des informations qu'ils génèrent ou transmettent. À 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.

#### 5.6.2.5. Politique de gestion des risques

Le Groupe BioAlliance Pharma a initié au cours de l'exercice 2008 et poursuivi en 2009 la formalisation de sa démarche de gestion des risques. Elle vise à identifier l'ensemble des risques et facteurs de risque pouvant affecter les activités et processus de l'entreprise et à définir les moyens permettant de gérer ces risques, notamment par la mise en œuvre de mesures préventives. 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 met à jour et valide chaque année une cartographie des risques. À 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 douze catégories suivantes : Recherche et Développement, Affaires réglementaires, Prix et remboursement, Production, Exploitation et Marketing-ventes, Ressources humaines, Accords et licences, Finances, Stratégie actionnariale, Informatique, Juridique et propriété industrielle, Général.

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 est mise à jour chaque année afin de prendre en compte les évolutions de l'entreprise, de ses activités et de sa situation financière, ainsi que celles de son environnement.

La description des facteurs de risque présentée au chapitre 5 du Document de Référence 2009 de BioAlliance Pharma est organisée en cohérence avec cette 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, ce *reporting* au Comité d'audit est élargi au suivi des risques majeurs, conformément aux dispositions de l'ordonnance du 8 décembre 2008.

### 5.6.2.6. 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 présentés 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'arrêté 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 les commissaires aux comptes puis présenté au Comité d'audit et débattu avec ce dernier. Ceci permet d'assurer une parfaite conformité des pratiques de la Société avec les normes françaises et internationales (IFRS) ainsi qu'une cohérence dans la présentation des comptes.

En fin de chaque année, un budget détaillé est préparé pour l'exercice suivant par le Directeur financier et validé avec le Directoire. Ce budget est présenté au Conseil de surveillance. À 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.

#### 5.6.2.7. Limites du contrôle interne et pistes d'amélioration

En 2010, 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.

Le Conseil de surveillance approuve les termes du présent rapport qui sera présenté à l'assemblée générale des actionnaires en date du 22 avril 2010.

Le Président du Conseil de surveillance

## 5.7. 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

### Exercice clos le 31 décembre 2009

Aux actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la Société BioAlliance Pharma et en application des dispositions de l'article L.225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le Président de votre société conformément aux dispositions de l'article L.225-68 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

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 et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, et ;
- d'attester que le rapport comporte les autres informations requises par l'article L.225-68 du Code de commerce, étant précisé qu'il ne nous appartient pas de vérifier la sincérité de ces autres informations.

Nous avons effectué nos travaux conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France.

### **Informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière**

Les normes d'exercice professionnel requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du Président. Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière sous-tendant les informations présentées dans le rapport du Président ainsi que de la documentation existante ;
- prendre connaissance des travaux ayant permis d'élaborer ces informations et de la documentation existante ;
- déterminer si les déficiences majeures du contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière que nous aurions relevées dans le cadre de notre mission font l'objet d'une information appropriée dans le rapport du Président.

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques de la Société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du Président du Conseil de surveillance, établi en application des dispositions de l'article L.225 68 du Code de commerce.

### **Autres informations**

Nous attestons que ce rapport du Président du Conseil de surveillance comporte les autres informations requises à l'article L.225 68 du Code de commerce.

Paris-La Défense et Paris, le 6 avril 2010

Les commissaires aux comptes

#### **GRANT THORNTON**

Membre français de Grant Thornton International  
Olivier Bochet

#### **ERNST & YOUNG Audit**

Franck Sebag

# Chapitre 6

## Informations juridiques sur la Société

6.1. Informations relatives à l'actionnariat	159
6.2. Informations relatives au capital	160
6.2.1. Montant du capital	160
6.2.2. Actions détenues par la Société	160
6.2.3. Titres donnant accès au capital	160
6.2.4. Capital autorisé et non émis	164
6.2.5. Capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord	165
6.2.6. Évolution du capital social depuis le 1 <sup>er</sup> janvier 2007	165
6.3. Actes constitutifs et statuts	165
6.3.1. Objet social (article 2 des statuts)	165
6.3.2. Organes de direction et de surveillance (articles 14, 15, 16 et 17 des statuts)	166
6.3.3. Droits et obligations attachés aux actions - Catégories d'actions (articles 7 et 12 des statuts)	166
6.3.4. Actions nécessaires pour modifier les droits des actionnaires	166
6.3.5. Convocations et participation aux assemblées (articles 20 et 22 des statuts)	166
6.3.6. Clauses susceptibles d'avoir une incidence sur le changement de contrôle	166
6.3.7. Franchissements de seuils (article 8 des statuts)	166
6.3.8. Modifications du capital social (article 9 des statuts)	167
6.4. Autres informations	167
6.4.1. Propriétés immobilières, usines et équipements	167
6.4.2. Contrats importants et opérations avec des apparentés	167
6.4.3. Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêt	167
6.4.4. Documents accessibles au public	167
6.4.5. Index des informations publiées ou rendues publiques au cours des 12 derniers mois	168
6.5. Responsables du document de référence	173
6.6. Responsables du contrôle légal des comptes	174
6.7. Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux	175
6.8. Table de concordance	176

# Chapitre 6

## 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. 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 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

L'exercice social de la Société commence le 1<sup>er</sup> janvier et finit le 31 décembre de chaque année civile.



## 6.1. Informations relatives à l'actionnariat

La Société a demandé une étude sur les titres au porteur identifiables en décembre 2009, ce qui lui a permis de récapituler la composition du capital à fin décembre 2009. Les actionnaires de la Société ne disposent pas de droits de vote différents, le nombre de droits de vote est donc égal au nombre d'actions.

Le tableau ci-dessous indique les modifications intervenues dans la répartition du capital au cours des trois derniers exercices.

	31/12/09		31/12/08		31/12/07	
	Nombre d'actions	% du capital	Nombre d'actions	% du capital	Nombre d'actions	% du capital
<b>Actionnaires principaux</b>						
<b>Fondateurs</b>	<b>524 002</b>	<b>4,06</b>	<b>721 859</b>	<b>5,60</b>	<b>332 035</b>	<b>2,66</b>
Dominique Costantini	384 555	2,98	382 412	2,97	187 500	1,50
Gilles Avenard	139 447	1,08	339 447	2,63	144 535	1,16
<b>Principaux fonds d'investissements</b>	<b>3 393 568</b>	<b>26,31</b>	<b>4 542 567</b>	<b>35,22</b>	<b>3 608 490</b>	<b>28,96</b>
Groupe ING Belgique	1 129 553	8,76	1 127 559	8,74	1 076 175	8,64
Groupe Financière de la Montagne	1 000 000	7,75	783 193	6,07	-	-
AGF Private Equity	742 889	5,76	742 889	5,76	-	-
Groupe CDC	351 122	2,72	848 099	6,58	828 099	6,65
Auriga	-	-	601 945	4,67	1 211 607	9,72
Groupe Xange PE	170 004	1,32	438 882	3,40	492 609	3,95
<b>Autres</b>	<b>8 980 764</b>	<b>69,63</b>	<b>7 632 408</b>	<b>59,18</b>	<b>8 521 369</b>	<b>68,38</b>
Dont autocontrôle	35 881	0,28	62 289	0,48	11 157	0,09
<b>TOTAL</b>	<b>12 898 334</b>	<b>100</b>	<b>12 896 834</b>	<b>100</b>	<b>12 461 894</b>	<b>100</b>

L'actionnariat est toujours relativement concentré dans la mesure où les dix premiers actionnaires représentent 37 % du capital (contre 43,5 % à la clôture 2008), mais l'on observe que la dynamique d'ouverture du capital commencée au cours de l'année 2007 continue à s'amplifier. En effet, au cours de l'exercice 2009, certains actionnaires historiques ont poursuivi leur mouvement de sortie alors que le nombre d'actionnaires est passé de 6 260 à fin 2008 à 8 896 à fin 2009, soit une augmentation de plus de 40 %. Ce montant très important traduit l'augmentation significative du nombre d'actionnaires personnes physiques dont le pourcentage passe de 27,8 % fin 2008 à 43,6 % fin 2009 (fondateurs compris).

À la suite de l'augmentation de capital votée par l'assemblée générale du 22 avril 2010 au profit de

la société Therabel Pharma, partenaire de BioAlliance Pharma pour la commercialisation du Loramyc® et du Setofilm® en Europe, la répartition du capital et le nombre total d'actions ont été légèrement modifiés : au 30 avril 2010, sur un total de 13 407 672 actions, ING Belgique en détient 8,03 %, le groupe Financière de la Montagne 7,48 %, AGF Private Equity 5,54 %, les fondateurs 3,91 % et le groupe Therabel 3,80 %. Ces actionnaires de référence représentent près de 29 % du capital.

L'actionnariat au porteur est resté stable, à 78 % du capital de la Société.

Les déclarations de franchissement de seuils reçues par la Société sont mentionnées à la section 6.3.7 du présent document de référence.

### Contrôle de l'émetteur

À 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

À la connaissance de la Société, à la date d'enregistrement du présent document de référence, il n'existe pas de pacte d'actionnaires.

## 6.2. Informations relatives au capital

### 6.2.1. Montant du capital

À la date du 31 décembre 2009, le capital social était fixé à 3 224 208,50 euros divisé en 12 898 334 actions de 0,25 euro de valeur nominale chacune. À l'ouverture de l'exercice, le nombre d'actions en circulation était de 12 896 834.

À la date du 30 avril 2010, le capital social est fixé à 3 351 918 euros divisé en 13 407 672 actions de 0,25 euro de valeur nominale chacune.

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.

### 6.2.2. Actions détenues par la Société

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 2009, la Société détenait 35 881 actions en propre d'une valeur nominale de 8 970,25 euros et d'une valeur comptable de 172 600,23 euros.

### 6.2.3. 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 des exercices 2008 et 2009 à l'attribution gratuite d'actions 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, récapitulés dans le rapport de gestion à la section 3.1.7 du présent document de référence à la date du 31 décembre 2009, sont exposés ci-dessous à la date du 30 avril 2010.

**(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 30 avril 2010. À cette date, ils représentent un total de 156 300 bons permettant de souscrire 356 700 actions. La dilution globale correspondant à l'ensemble de ces plans (calculée comme étant le pourcentage des actions qui résulteraient de l'exercice de l'ensemble de ces BSA et BCE) s'élève à 2,66 % par rapport au capital au 30 avril 2010 (13 407 672 actions).

<sup>(1)</sup> <sup>(2)</sup> <sup>(3)</sup>	BCE & BSA J (i)	BSA K (ii)	BSA L (iii)
Date de l'assemblée	7/11/05	16/05/06	29/04/08
Nombre de bons autorisés	161 000	90 000	150 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	644 000	90 000	150 000
Nombre de bons attribués	137 394	90 000	68 000
Nombre de titulaires	23	7	8
Nombre de bons caducs <sup>(4)</sup>	54 956	34 000	115 000
Point de départ d'exercice des bons	07/11/05	09/12/06	17/06/09
Date ultime d'exercice	07/11/10	5 ans après l'attribution	5 ans après l'attribution
Prix d'exercice par action	120 097 à 10,64 € 17 297 à 6,14 €	46 000 à 12,51 € 14 000 à 11,80 € 30 000 à 11,18 €	54 000 à 2,95 € 8 000 à 2,41 € 6 000 à 5,34 €
Nombre de bons exercés au 30/04/10	39 244	0	1 500
Solde des bons pouvant être exercés au 30/05/10 <sup>(5)</sup>	66 800	56 000	33 500
Solde des actions pouvant être souscrites au 30/04/10	267 200	56 000	33 500
Dilution (%) <sup>(6)</sup>	1,99 %	0,42 %	0,25 %

(1) Pour les bons J, 1 bon donne droit à 4 actions, pour les bons K et L, 1 bon donne droit à 1 action.

(2) Les bénéficiaires des bons étaient (J) les dirigeants, les membres indépendants du Conseil de surveillance et des salariés ; (K) et (L) Les membres indépendants du Conseil de surveillance et des membres du Conseil scientifique.

(3) Les bons J, K et L font l'objet d'un vesting sur plusieurs années, les bons J sont désormais tous définitivement acquis.

(4) Le nombre de bons caducs ou annulés reflète (i) 23 606 BSA/BCE non attribués et annulés par le Directoire du 24 mars 2006 plus les bons annulés pour cause de départ de salariés de la Société (J) ; (ii) les 34 000 bons caducs du fait de la fin du mandat de leurs bénéficiaires (K) et (iii) 82 000 BSA non attribués et annulés par le Directoire du 22 octobre 2009 plus 33 000 BSA caducs du fait de la fin du mandat de leurs bénéficiaires (L).

(5) Sans tenir compte des règles de vesting, c'est-à-dire en faisant l'hypothèse que tous les bons attribués sont définitivement acquis et exercables.

(6) Calcul du pourcentage sur le montant du capital au 30 avril 2010 (13 407 672 actions).

**(b) Options de souscription d'actions**

Le tableau suivant présente les plans d'options de souscription d'actions mis en œuvre par la Société. Au 30 avril 2010, les options non levées représentent 408 500 actions. La dilution qui en résulte s'élève à 3,05 % par rapport au capital au 30 avril 2010 (13 407 672 actions).

Désignation du plan	Date d'attribution (Directoire)	Nombre d'options autorisées	Nombre d'options attribuées	Bénéficiaires	Acquisition par tranche de 25 % à compter du
SO (2006) 1	30/10/06	-	352 000	Dirigeants et salariés	30/10/07
SO (2006) 2	05/04/07	-	114 000	Salariés	05/04/08
SO (2006) 3	10/10/07	-	55 000	Salariés	10/10/08
SO (2006) 4	25/04/08	-	74 000	Salariés	25/04/09
<b>TOTAL</b>		<b>630 000<sup>(2)</sup></b>	<b>595 000</b>		

(1) Récapitulatif des annulations pour cause de départ des salariés, PV Directoire 31 décembre 2009 + constats d'annulation janvier et avril 2010.

(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 30 avril 2010, les droits attribués s'élèvent à 172 200 actions. La dilution qui en résulte s'élève à 1,28 % par rapport au capital au 30 avril 2010 (13 407 672 actions).

Désignation du plan	Date d'attribution (Directoire)	Nombre d'actions gratuites autorisées	Nombre d'actions gratuites attribuées	Bénéficiaires	Date d'acquisition définitive sous réserve de conditions présence + performance
AGA (2008) 1	01/08/08	-	148 500	Dirigeants et salariés	01/08/10
AGA (2008) 1	01/04/09	-	94 000	Salariés	01/04/11
<b>TOTAL</b>		<b>260 000<sup>(2)</sup></b>	<b>242 500</b>		

(1) Récapitulatif des annulations pour cause de départ de salarié, PV Directoire du 31 décembre 2009 + constats d'annulation janvier et avril 2010.

(2) Le Directoire du 6 avril 2009 a annulé 17.500 Droits à actions gratuites non attribués.

Nombre d'options annulées <sup>(1)</sup>	Options en circulation au 31/12/09	Options pouvant être souscrites en tenant compte des annulations et du <i>vesting</i>	Prix de souscription par action en euros	Date d'expiration
99 000	253 000	189 750	12,74	30/10/11
40 000	74 000	55 500	12,55	05/04/12
17 500	37 500	20 000	11,18	10/10/12
30 000	44 000	14 500	7,06	25/04/13
<b>186 500</b>	<b>408 500</b>	<b>289 750</b>		

Nombre de droits à actions gratuites annulés <sup>(1)</sup>	Droits à actions gratuites en circulation au 31/12/08	Nombre d'actions gratuites définitivement acquises en tenant compte des annulations
27 600	120 900	0
42 700	51 300	0
<b>70 300</b>	<b>172 200</b>	<b>0</b>

#### (d) Capital potentiel

Conformément à la norme IAS 33, le capital potentiel est calculé en prenant en compte l'ensemble des bons, options et actions gratuites attribués, quelles que soit leurs date d'acquisition définitives soit, au 30 avril 2010, 14 345 072 actions. Ce total résulte de l'addition du capital constaté au 30 avril 2010 (13 407 672), des actions pouvant être souscrites au titre des BSA/BCE (356 700), au titre des SO (408 500) et des droits à actions gratuites (172 200).

#### 6.2.4. 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 6.2.3 (a), (b) et (c) de la présente section.

Par ailleurs, l'assemblée générale extraordinaire du 22 avril 2010 a autorisé :

- le Conseil d'administration, 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 (résolution 17 de l'AGE du 22 avril 2010) ;
- le Conseil d'administration, conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur, à augmenter en une ou plusieurs fois le capital de la Société, 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- et ce pour une durée de 26 mois et dans la limite d'un plafond maximum de 500 000 euros, ce qui représente 2 millions d'actions soit 15 % du capital social au 31 décembre 2009 (résolution 18 de l'AGE du 22 avril 2010) ;
- le Conseil d'administration, conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur, à augmenter en une ou plusieurs fois, le capital de la Société, par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, par une offre visée au

paragraphe II de l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier, au profit d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs ; et ce pour une durée de 26 mois et dans la limite d'un plafond maximum de 325 000 euros, ce qui représente 1,3 million d'actions soit 10 % du capital social au 31 décembre 2009, étant précisé que ce montant s'imputera sur le plafond visé à la dix-huitième résolution ci-dessus. La somme devant revenir à la Société pour chacune des actions ordinaires émises sera déterminée par le Conseil d'administration conformément aux dispositions de l'article L. 225-136-1° du Code de commerce et sera en conséquence égale à la moyenne pondérée des cours des trois dernières séances de Bourse (sur le marché de Paris) précédant sa fixation, diminuée le cas échéant de la décote maximum de 5 % prévue à l'article R. 225-119 du Code de commerce (résolution 19 de l'AGE du 22 avril 2010) ;

- le Conseil d'administration, conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur, à consentir un nombre maximum de 150 500 options portant chacune sur une action, donnant droit à la souscription d'actions nouvelles à émettre par la Société à titre d'augmentation de son capital ou à l'achat d'actions existantes de la Société. Les options seraient attribuées à l'ensemble salariés de la Société et à au moins 90 % des salariés de ses filiales à l'exclusion des dirigeants mandataires sociaux de la Société et le nombre total d'options ainsi consenties représente un montant maximum nominal de 37 625 euros, soit un pourcentage maximum de dilution de 1,2 % par rapport au capital social de la Société à la clôture de l'exercice 2009 (résolution 20 de l'AGE du 22 avril 2010) ;
- le Conseil d'administration, conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur, à consentir un nombre maximum de 25 000 options portant chacune sur une action, donnant droit à la souscription d'actions nouvelles à émettre par la Société à titre d'augmentation de son capital ou à l'achat d'actions existantes de la Société. Les options seraient attribuées aux dirigeants mandataires sociaux de la Société et le nombre total d'options ainsi consenties représente un montant maximum nominal de 6 250 euros, soit un pourcentage maximum de dilution de 0,2 % par rapport au capital social de la Société à la clôture de l'exercice 2009 (résolution 21 de l'AGE du 22 avril 2010).

### 6.2.5. Capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

À la connaissance de la Société, à la date de dépôt du présent document de référence, aucune action de la Société ne fait l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de les placer sous option.

### 6.2.6. Évolution du capital social depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2007

Le tableau d'informations ci-dessous reflète l'évolution du capital au cours des trois derniers exercices.

Tableau d'évolution du capital depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2007

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 euros	Prime émission en euros	Montants successifs du capital en euros	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions
31/12/06	Exercice de BSA et BCE	320 412	80 103	1 182 244,64	2 169 085,75	8 676 343	0,25 €
30/04/07	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 € -
20/08/07	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 € -
31/12/07	Exercice de BSA et BCE	39 800	9 950	235 089	3 115 473,50	12 461 894	0,25 €
30/06/08	Exercice de BSA et BCE	434 940	108 735	959 042,70	3 224 208,50	12 896 834	0,25 €
31/12/09	Exercice de BSA	1 500	375	4 050	3 224 583,50	12 898 334	0,25 €
27/04/10	Augmentation de capital réservée	509 338	127 334,50	2 872 666,32	3 351 918	13 407 672	0,25 €

## 6.3. Actes constitutifs et statuts

Les principales dispositions statutaires ainsi que celles résultant des lois et règlements applicables sont décrites ci-dessous.

### 6.3.1. 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.

### **6.3.2. Organes de direction et de surveillance (articles 14, 15, 16 et 17 des statuts)**

Depuis le 22 avril 2010, date à laquelle l'assemblée générale des actionnaires a voté le changement de mode d'administration de la Société, BioAlliance Pharma est dirigée par un Conseil d'administration (voir section 5.1 du présent document de référence).

### **6.3.3. 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.

### **6.3.4. 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.

### **6.3.5. 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 Conseil d'administration le décide au moment de la convocation de l'assemblée, les actionnaires qui participent à l'assemblée par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification dans les conditions fixées par la réglementation applicable au moment de son utilisation.

### **6.3.6. 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.

### **6.3.7. 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 quatre jours de Bourse à compter du franchissement du seuil de participation, du nombre total d'actions ou de droits de vote qu'elle possède. Ces informations sont également transmises, dans les mêmes délais et conditions, lorsque la participation au capital ou en droits de vote devient inférieure aux seuils ci-dessus visés.

Les statuts de la Société ne prévoient plus de seuils additionnels [suppression par l'assemblée générale du 29 avril 2008].



Au cours de l'exercice 2009, la Société a reçu une déclaration 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	%	
Federal Finance Gestion le 11/11/09	1 %	Hausse	230 000 <sup>(1)</sup>	1,78 %	1 %	Hausse	230 000	1,78 %

(1) Nombre d'actions composant le capital de la Société ayant servi de base au calcul de seuils : 12 896 834.

### 6.3.8. Modifications du capital social (article 9 des statuts)

Le capital social peut être augmenté, réduit ou amorti dans les conditions prévues par la loi.

## 6.4. Autres informations

### 6.4.1. 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 Laboratoires BioAlliance Pharma occupe une partie de ces locaux.

Par ailleurs, en vertu d'une autorisation d'occupation temporaire du domaine public de l'État 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>.

### 6.4.2. Contrats importants et opérations avec des apparentés

Le Groupe n'a conclu aucun contrat autre que ceux conclus dans le cadre normal des affaires.

Les opérations avec des apparentés sont décrites d'une part à la section 5.3.1 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.

### 6.4.3. Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêt

La Société atteste que les informations provenant de tiers contenues dans le présent document de référence ont été, à sa connaissance, fidèlement reproduites et qu'aucun fait susceptible d'avoir une nature significative n'a été omis qui rendrait les informations reproduites inexacts ou trompeuses.

### 6.4.4. 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).

#### 6.4.5. Index des informations publiées ou rendues publiques au cours des 12 derniers mois

Le document d'information annuel tel que requis par l'article 222-7 du règlement général de l'AMF a été publié par la Société dans son rapport financier annuel 2009, dont le communiqué de mise à disposition a été diffusé le 6 avril 2010 et qui est disponible sur le site de la Société depuis cette date.

Le tableau ci-dessous reprend ce document d'information annuel et le met à jour à la date du 30 avril.

Date (par ordre antéchronologique)	Informations publiées ou rendues publiques	Support
30/04/10	BioAlliance Pharma annonce sa participation à trois conférences clés au mois de mai	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
26/04/10	BioAlliance Pharma annonce l'entrée au capital de Therabel et le passage à un Conseil d'administration à l'issue de son assemblée générale mixte	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
22/04/10	Le chiffre d'affaires du premier trimestre 2010 reflète le nouvel accord de partenariat Europe avec Therabel Des revenus récurrents attendus	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
16/04/10	BioAlliance Pharma obtient l'Autorisation de Mise sur le Marché de Oravig® (en Europe, Loramyc®) aux États-Unis	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
07/04/10	Publication de l'avis de convocation à l'assemblée générale mixte du 22/04/10	BALO N° 42 Petites Affiches N° 69
06/04/10	Communiqué de mise à disposition du rapport financier annuel au 31/12/09	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
06/04/10	BioAlliance Pharma établit sa stratégie de croissance sur des partenariats et licencie l'ensemble des droits européens de commercialisation de Loramyc® et Setofilm® au Groupe Therabel pour un montant total de 48,5 millions d'euros	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
25/03/10	BioAlliance Pharma annonce l'approbation de Loramyc® dans 13 nouveaux pays	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
23/03/10	BioAlliance Pharma annonce l'approbation en Europe de son deuxième produit innovant Setofilm®	Société, diffusion effective et intégrale

Date (par ordre antéchronologique)	Informations publiées ou rendues publiques	Support
17/03/10	Avis de réunion valant avis de convocation à l'assemblée générale mixte du 22/04/10	BALO N° 33
17/03/10	Assemblée générale mixte du 22/04/10 Modalités de mise à disposition des documents préparatoires	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
10/03/10	Résultats cliniques préliminaires positifs du premier essai de phase I de fentanyl Lauriad®	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
03/03/10	BioAlliance Pharma publie ses résultats annuels 2009	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
09/02/10	Chiffre d'affaires consolidé 2009 Un doublement des revenus récurrents	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
13/01/10	Publication de l'augmentation de capital intervenue au 31/12/09 dans un journal d'annonces légales	Petites Affiches N° 9
12/01/10	Publication du bilan du contrat de liquidité au 31/12/09	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
22/12/09	BioAlliance Pharma publie son calendrier financier pour l'année 2010	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
15/12/09	Entrée en phase clinique : clonidine Lauriad® en phase II et AMEPTM en phase I. Avec fentanyl Lauriad®, trois produits entrés en phase clinique en 2009	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
10/12/09	Acyclovir Lauriad® : succès de l'essai de phase III Objectifs principal et secondaires atteints Résultats finaux	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
08/12/09	Doxorubicine Transdrug® : Amélioration significative de la durée de survie des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé dans un essai clinique de phase II	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
23/11/09	BioAlliance Pharma présente les résultats précliniques d'efficacité et de tolérance de sa biothérapie anti-invasive AMEP™ au congrès annuel de l'ESGCT (Hanovre, 21-25/11/09)	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
19/11/09	BioAlliance Pharma remporte le palmarès de la croissance en France, selon le <i>Deloitte Technology Fast 50 2009</i>	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
12/11/09	BioAlliance présente les résultats de sa formulation orale innovante de nanoparticules dans le traitement du cancer au Congrès annuel de l'AAPS (Los Angeles, 8-12/11/09)	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale

Date (par ordre antéchronologique)	Informations publiées ou rendues publiques	Support
05/11/09	Présentation d'une étude épidémiologique sur la Candidose Oropharyngée et des résultats sur l'observance du traitement par miconazole MBT au 51 <sup>e</sup> Congrès Annuel de l'ASTRO	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
04/11/09	Présentation de BioAlliance Pharma à la 47 <sup>e</sup> Conférence annuelle de l'IDSA sur des résultats complémentaires de son essai pivot américain de phase III avec Loramyc <sup>TM</sup> (miconazole Lauriad <sup>®</sup> )	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
30/10/09	Publication des modifications intervenues au sein du Conseil de surveillance dans un journal d'annonces légales	Petites Affiches N° 120
21/10/09	Deux nouvelles nominations au Conseil de surveillance de BioAlliance Pharma en phase avec l'évolution de la Société	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
21/10/09	Chiffre d'affaires du troisième trimestre 2009 : Forte dynamique commerciale Avancées très significatives des projets en clinique	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
12/10/09	BioAlliance Pharma annonce l'entrée en phase I de Fentanyl Lauriad <sup>®</sup> et le dépôt d'une demande d'autorisation d'essai clinique de phase II pour Clonidine Lauriad <sup>®</sup>	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
22/09/09	BioAlliance Pharma annonce le rejet de l'action engagée par la société Eurofins aux États-Unis	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
15/09/09	Présentations de BioAlliance Pharma à la 49 <sup>e</sup> Conférence annuelle de l'ICAAC sur des résultats de trois essais de phase III avec Loramyc <sup>TM</sup> (miconazole Lauriad <sup>®</sup> ) et sur son anti-intégrase, nouvel anti-rétroviral dans le traitement du VIH-1	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
07/09/09	BioAlliance Pharma annonce sa participation au MidCap Event les 21-22/09/09	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
28/08/09	BioAlliance Pharma participera au Symposium interdisciplinaire Franco-Norvégien sur les nano et micro-médecines organisé du 31/08/09 au 02/09/09 <i>Nano and Micro Frontiers in Biology and Medicine</i>	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
26/08/09	Résultats du premier semestre 2009 : communiqué de presse et mise en ligne du rapport financier semestriel	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
26/08/09	BioAlliance Pharma annonce des résultats préliminaires positifs de l'essai pivot de phase III dans l'herpès labial avec acyclovir Lauriad <sup>®</sup>	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
24/08/09	Loramyc <sup>®</sup> obtient l'Autorisation de Mise sur le Marché en Suisse	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale

Date (par ordre antéchronologique)	Informations publiées ou rendues publiques	Support
19/08/09	Recevabilité par la FDA du dossier d'enregistrement de miconazole Lauriad® (Loramyc®) aux États-Unis	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
28/07/09	BioAlliance Pharma annonce le dépôt de demande d'autorisation d'essai clinique pour Fentanyl Lauriad® et les résultats de son assemblée générale du 27/07/09	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
22/07/09	Chiffre d'affaires du deuxième trimestre 2009 : une croissance soutenue, le dépôt du Loramyc® aux USA	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
21/07/09	BioAlliance Pharma conclut un accord avec les Laboratoires Lundbeck pour la co-promotion de leur antidépresseur à l'hôpital	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
10/07/09	Publication de l'avis de convocation à l'assemblée générale mixte du 27/07/09	BALO N° 82 Petites Affiches N° 137
09/07/09	BioAlliance Pharma obtient l'approbation européenne du marquage du comprimé Loramyc® et l'extension de sa durée de conservation à 36 mois	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
08/07/09	Publication du bilan du contrat de liquidité au 30/06/09	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
07/07/09	Assemblée générale mixte du 27/07/09 : Modalités de mise à disposition des documents préparatoires	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
22/06/09	Publication de l'avis de réunion d'une assemblée générale mixte	BALO N° 74
17/06/09	Publication des modifications intervenues au sein du directoire et du CS dans un journal d'annonces légales	Petites Affiches N° 120
15/06/09	BioAlliance Pharma soumet son dossier Loramyc® aux États-Unis auprès de la FDA et annonce une assemblée générale en vue de modifier ses statuts	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
12/06/09	Publication des comptes annuels approuvés sans modification par l'assemblée générale	BALO N° 70
19/05/09	Prochaines présentations de BioAlliance Pharma à l'occasion de congrès internationaux d'infectiologie et de cancérologie	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
15/05/09	Changement au sein du Directoire de BioAlliance Pharma	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
07/05/09	BioAlliance Pharma soumettra son dossier Loramyc® aux États-Unis au cours du deuxième trimestre 2009	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale

Date (par ordre antéchronologique)	Informations publiées ou rendues publiques	Support
29/04/09	Chiffre d'affaires du premier trimestre 2009 : Une croissance soutenue - Une trésorerie solide Des avancées notables du portefeuille	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
21/04/09	BioAlliance Pharma présente les résultats de sa nouvelle formulation orale de nanoparticules d'irinotecan dans le cancer colorectal à l'occasion du 100 <sup>e</sup> Congrès annuel de l'American Association for Cancer Research (AACR)	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
21/04/09	BioAlliance Pharma présente les résultats de la nouvelle biothérapie plasmid AMEP <sup>™</sup> dans le mélanome métastatique à l'occasion du 100 <sup>e</sup> Congrès annuel de l'American Association for Cancer Research	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
20/04/09	BioAlliance Pharma annonce sa participation au <i>SmallCap Event</i> les 27-28/04/09	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
13/04/09	Publication du rectificatif à l'avis de réunion valant avis de convocation au BALO Publication de l'avis de convocation à l'assemblée générale mixte du 22/04/09 dans un journal d'annonces légales	BALO N°44 Petites Affiches N°73-74 des 13-14/04
09/04/09	BioAlliance Pharma complétera son dossier Loramyc <sup>®</sup> aux États-Unis avec des données de marquage des comprimés mucoadhésifs	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
08/04/09	Publication du rapport annuel 2008 valant document de référence et comprenant le rapport financier annuel	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
01/04/09	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
25/03/09	Avis de réunion valant avis de convocation de l'assemblée générale mixte du 22/04/09	BALO N° 36
25/03/09	Assemblée générale mixte du 29/04/09 Modalités de mise à disposition des documents préparatoires	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale et publication dans « La Tribune »
16/03/09	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
05/03/09	BioAlliance Pharma publie ses résultats annuels 2008	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
27/02/09	BioAlliance Pharma reprend les droits du Loramyc <sup>®</sup> en Europe	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale

Date (par ordre antéchronologique)	Informations publiées ou rendues publiques	Support
16/02/09	BioAlliance Pharma dépose le dossier Européen ondanétron RapidFilm™ dans les soins d'accompagnement en oncologie	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
10/02/09	BioAlliance Pharma publie son chiffre d'affaires consolidé 2008 : + 134 % - Forte dynamique commerciale, Politique active de partenariats	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
06/02/09	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
15/01/09	BioAlliance Pharma publie son calendrier financier pour l'année 2009	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
06/01/09	Publication du bilan du contrat de liquidité au 31 décembre 2008	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.

## 6.5. Responsables du document de référence

### Responsables du document de référence

Madame Dominique Costantini, Président du Directoire de BioAlliance Pharma jusqu'à l'assemblée générale du 22 avril 2010, Directeur général de la Société à compter de cette date ;

Monsieur Gilles Avenard, membre du Directoire et Directeur général de BioAlliance Pharma Pharma jusqu'à l'assemblée générale du 22 avril 2010, Directeur général délégué de la Société à compter de cette date.

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

Les informations financières historiques présentées dans ce document ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux des comptes, figurant aux sections 4.4. et 4.5. du présent document de référence, qui contiennent des observations. Il est précisé que le rapport des contrôleurs légaux des comptes sur les comptes consolidés de l'exercice 2008 contient une observation (cf. document de référence - rapport annuel 2008 déposé le 07/04/09, page 120).

Madame Dominique Costantini - Directeur général  
Monsieur Gilles Avenard - Directeur général délégué

## 6.6. Responsables du contrôle légal des comptes

### 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 une première fois lors de l'assemblée générale du 17 novembre 2004 statuant sur les comptes de l'exercice clos le 30 juin 2004 puis une seconde fois lors de l'assemblée générale du 22 avril 2010 statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

Son mandat expirera à l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

#### 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

#### La société IGEC

Institut de gestion et d'expertise comptable  
3 rue Leon Jost  
75017 Paris

La société IGEC a été désignée par l'assemblée générale du 22 avril 2010 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 2015.

#### 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.



## 6.7. Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux

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 2009 :

(en euros)	Grant Thornton				Ernst & Young			
	Montant		%		Montant		%	
	2009	2008	2009	2008	2009	2008	2009	2008
Audit, Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes en normes françaises et IFRS								
Émetteur	79 900	116 990	88 %	89 %	102 467	94 810	100 %	100 %
Filiale intégrée globalement	10 544	15 043	12 %	11 %	0	0	0 %	0 %
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Sous-total</b>	<b>90 444</b>	<b>132 033</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>102 467</b>	<b>94 810</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Sous-total</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>TOTAL</b>	<b>90 444</b>	<b>132 033</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>102 467</b>	<b>94 810</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

## 6.8. Table de concordance

Figurent dans la présente table de concordance, en regard de chacune des rubriques prévues par l'annexe I du règlement (CE) numéro 809/2004 de la Commission européenne du 29 avril 2004, les numéros du ou des paragraphes du présent document de référence dans lesquels sont mentionnées les informations relatives à chacune des rubriques du règlement.

Annexe I du Règlement CE n° 809/2004		Document de référence	
		Chapitre(s)/Section(s)	Page(s)
<b>I.</b>	<b>Personnes responsables</b>	<b>6.5.</b>	<b>173</b>
<b>II.</b>	<b>Contrôleurs légaux des comptes</b>	<b>6.6.</b>	<b>175</b>
<b>III.</b>	<b>Informations financières sélectionnées</b>		
1.	Informations financières historiques sélectionnées	1.	4
2.	Informations financières sélectionnées pour des périodes intermédiaires et données comparatives couvrant les mêmes périodes de l'exercice précédent	N/A	
<b>IV.</b>	<b>Facteurs de risques</b>	<b>5.5.</b>	<b>141</b>
<b>V.</b>	<b>Informations concernant l'émetteur</b>		
1.	Histoire et évolution de la Société	2.1.1.	14
1.1.	Raison sociale et nom commercial	6.	158
1.2.	Lieu et numéro d'enregistrement de l'émetteur	6.	158
1.3.	Date de constitution et durée de vie de l'émetteur	6.	158
1.4.	Siège social et forme juridique de l'émetteur, législation régissant ses activités, pays d'origine, adresse et numéro de téléphone	6.	158
1.5.	Événements importants dans le développement l'activité de l'émetteur	2.1.1. et 3.1.1.	14 et 44
2.	Investissements	3.2.1.	66
<b>VI.</b>	<b>Aperçu des activités</b>		
1.	Principales activités	2.1.	14
1.1.	Nature des opérations effectuées par l'émetteur et ses principales activités	2.1.	14
1.2.	Nouveau produit ou service important lancé sur le marché	2.3.	25
2.	Principaux marchés	2.3.	25
3.	Événements ayant influencé les renseignements fournis conformément aux points VI. et VI.2	N/A	
4.	Degré de dépendance de l'émetteur à l'égard de brevets ou de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication	2.2.4.	22
5.	Éléments sur lesquels est fondée toute déclaration de l'émetteur concernant sa position concurrentielle	6.4.3.	167
<b>VII.</b>	<b>Organigramme</b>	<b>3.1.1.1.</b>	<b>44</b>
<b>VIII.</b>	<b>Propriétés immobilières, usines et équipements</b>	<b>6.4.1.</b>	<b>167</b>
<b>IX.</b>	<b>Examen de la situation financière et du résultat</b>	<b>3.</b>	<b>44</b>
<b>X.</b>	<b>Trésorerie et capitaux</b>	<b>3.2.2.</b>	<b>67</b>

	Chapitre(s)/Section(s)	Page(s)
<b>XI. Recherche et développement, brevets et licences</b>	<b>2.2. et 4.1. Note 2.5.1.</b>	<b>17 et 80</b>
<b>XII. Information sur les tendances</b>	<b>1. et 3.1.5.</b>	<b>7 et 51</b>
<b>XIII. Prévisions ou estimation du bénéfice</b>	<b>N/A</b>	
<b>XIV. Organes d'administration, de direction et de surveillance et Direction générale</b>		
1. Informations sur les activités, l'absence de condamnation et les mandats sociaux	3.1.9. ; 5.2.1. ; 5.2.2. et 5.2.4.	58; 128 à 131
2. Informations sur les conflits d'intérêts, les accords avec des tiers et les restrictions de cession d'actions	5.2.4.	131
<b>XV. Rémunération et avantages des personnes visées au point XIV.1</b>	<b>5.3.1.</b>	<b>132</b>
<b>XVI. Fonctionnement des organes d'administration et de direction</b>		
1. Date d'expiration du mandat actuel des membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance	5.2.	128
2. Informations sur les contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à l'émetteur ou à l'une de ses filiales	5.2.4.	131
3. Informations sur le Comité de l'audit et le Comité de rémunération de l'émetteur	5.2.3.	131
4. Conformité au régime de gouvernement d'entreprise en vigueur	5.1.	128
<b>XVII. Salariés</b>		
1. Nombre de salariés à la fin de la période couverte par les informations financières historiques ou nombre moyen durant chaque exercice de cette période et répartition des salariés	3.1.10.	62
2. Participations et <i>stock-options</i> : pour chacune des personnes visées au point XIV.1, informations concernant la participation qu'elle détient dans le capital social de l'émetteur et toute option existant sur ses actions	5.3.2.	139
3. Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur	3.1.7.	56
<b>XVIII. Principaux actionnaires</b>	<b>6.1.</b>	<b>159</b>
<b>XIX. Opérations avec des apparentés</b>	<b>6.4.2.</b>	<b>167</b>

	Chapitre(s)/Section(s)	Page(s)
<b>XX. Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de l'émetteur</b>		
1. Informations financières historiques	4.	70
2. Informations financières pro-forma et description de l'influence de la restructuration	N/A	
3. États financiers annuels (comptes sociaux et comptes consolidés)	4.1. et 4.2.	71 et 98
4. Vérification des informations financières historiques annuelles		
4.1. Déclaration attestant que les informations financières historiques ont été vérifiées	4.4. et 4.5.	123 et 124
4.2. Autres informations contenues dans le document de référence vérifiées par les contrôleurs légaux	5.4. et 5.7.	140 et 155
4.3. Lorsque des informations financières figurant dans le document de référence ne sont pas tirées des états financiers vérifiés par l'émetteur, en indiquer la source et préciser qu'elles n'ont pas été vérifiées	N/A	
5. Date des dernières informations financières vérifiées	4.3.	123
6. Informations financières intermédiaires et autres	4.3.	123
7. Politique de distribution de dividendes	4.3.	123
8. Procédures judiciaires et d'arbitrage	3.1.4.3.	50
9. Changement significatif de la situation financière ou commerciale survenu depuis la fin du dernier exercice	3.1.5.	51
<b>XXI. Informations complémentaires</b>		
1. Capital social	6.2.	160
1.1. Montant du capital souscrit, nombre d'actions émises, valeur nominale par action et rapprochement du nombre d'actions en circulation à la date d'ouverture et à la date de clôture de l'exercice	6.2.1.	160
1.2. Actions non représentatives du capital	N/A	
1.3. Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par l'émetteur ou par ses filiales	6.2.2.	160
1.4. Valeurs mobilières convertibles, échangeable ou assorties de bons de souscription	6.2.3.	160
1.5. Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition et obligation attaché(e) au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital	6.2.4.	164
1.6. Informations sur le capital de tout membre du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord prévoyant de le placer sous option	6.2.5.	165
1.7. Historique du capital social pour la période couverte par les informations financières historiques	6.2.6.	165
2. Acte constitutif et statuts	6.3.	165
<b>XXII. Contrats importants</b>	<b>6.4.2.</b>	<b>167</b>
<b>XXIII. Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts</b>	<b>6.4.3.</b>	<b>167</b>
<b>XXIV. Documents accessibles au public</b>	<b>6.4.4.</b>	<b>167</b>
<b>XXV. Informations sur les participations</b>	<b>3.1.1.1.</b>	<b>44</b>

# 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.
CMA	Cumul Mobile Annuel
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'Évaluation 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.
Étude pharmacocinétique	Paramètre de cinétique du médicament étudié dans différents compartiments (le sang, les tissus).

Termes en français	Définitions
Étude pharmacodynamique	Étude des doses efficaces et de la durée d'efficacité thérapeutique.
Étude randomisée	Étude dans laquelle les patients sélectionnés sont répartis de façon aléatoire entre les différents groupes étudiés.
Étude pivot	Étude 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.
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.

Termes en français	Définitions
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 DrugResistance</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.
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.

Termes en français	Définitions
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</i> - Options de souscription d'action ou option d'achat d'action.
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 a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 29 juin 2010 conformément à l'article 212.13 du 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.

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais au siège social de BioAlliance Pharma, 49 boulevard du général Martial Valin 75015 Paris ainsi que sur le site Internet de BioAlliance Pharma : [www.bioalliancepharma.com](http://www.bioalliancepharma.com) et sur le site internet de l'Autorité des marchés financiers : [www.amf-france.org](http://www.amf-france.org).



Ce document a été imprimé sur un papier couché 100 % recyclable et biodégradable, fabriqué à partir de pâtes blanchies ECF (*Elemental Chlorine Free*) dans une usine européenne certifiée ISO 9001 (pour sa gestion de la qualité), ISO 14001 (pour sa gestion de l'environnement), CoC PEFC (pour l'utilisation de papiers issus de forêts gérées durablement) et accréditée EMAS (pour ses performances environnementales).

Crédits photos : BioAlliance Pharma, Enguerran Ouvray, Masterfile et X.

Rédaction : BioAlliance Pharma

Conception et réalisation : Agence Marc Praquin

**BioAlliance**  
Pharma

Tél. + 33 1 45 58 76 00 - Fax + 33 1 45 58 08 81  
49 boulevard du général Martial Valin - 75015 Paris

[www.bioalliancepharma.com](http://www.bioalliancepharma.com)