

Compte Rendu de la Conférence Erytech
Organisée par Biotech Agora
23 Mai 2017, Paris

Présentation d'Erytech Pharma, société cotée sur Euronext (Paris) à la capitalisation boursière de 289 millions d'euros au jour de cette conférence.

Avec la participation de :

- M. Gil BEYEN (Président Directeur Général)
- M. Éric SOYER (Directeur Financier et Directeur des Opérations)
- M. Jean-Sébastien CLEIFTIE (Directeur Business Development)

Cette rencontre a permis des échanges de qualité entre le management d'Erytech et une communauté d'investisseurs divers et variés ainsi que des professionnels du milieu des biotechs.

AVERTISSEMENT

Aucune information privilégiée n'a été communiquée lors de cette rencontre et ce compte rendu ne représente en aucun cas un conseil à l'achat ou à la vente de valeurs mobilières de la société Erytech. Il vous est communiqué exclusivement à titre d'information.

Ce document est la propriété de Biotech Agora. Il ne peut être reproduit, publié, transmis ou distribué sans le consentement explicite de Biotech Agora. Les informations et avis contenus dans ce document ont été rédigés en toute bonne foi sur la base des éléments connus au 23 mai 2017 et ne reflètent donc pas les événements qui surviendraient à une date postérieure. Biotech Agora n'est pas tenue d'effectuer la mise à jour de ces informations. Les informations contenues dans ce document n'ont pas été soumises à une vérification indépendante. Aucune déclaration, garantie ou engagement, exprès ou implicite, n'est fait et ne pourra servir de fondement à une réclamation quant à l'exactitude, l'exhaustivité ou le caractère adéquat des informations ou avis contenus dans le présent document.

Ce document contient des informations relatives au marché de la société ainsi qu'à ses positions concurrentielles, notamment la taille de ses marchés. Ces informations proviennent de différentes sources. Les investisseurs ne doivent pas se fonder sur ces informations pour prendre leur décision d'investissement.

Certaines déclarations contenues dans ce document sont prospectives. Elles ne constituent pas des garanties quant à la performance future de la société Erytech. Par nature, les informations prospectives comportent des risques et des incertitudes car elles sont relatives à des événements et dépendent de circonstances qui peuvent ou non se réaliser dans le futur.

Sommaire

Table des matières

1	Présentation	- 3 -
2	Equipe managériale	- 3 -
3	Aspects scientifiques et techniques	- 4 -
3.1	La technologie d'encapsulation d'Erytech	- 4 -
3.2	Approche novatrice de la plateforme ERYCAPS.....	- 4 -
3.3	Procédé d'encapsulation industrialisé, automatisé et robuste.....	- 5 -
3.4	Plateforme ERYCAPS, un process industriel tourné vers la phase commerciale	- 5 -
3.5	Avantages offerts par la plateforme ERYCAPS	- 5 -
3.6	Unité de production d'Erytech à Lyon et à Philadelphie.....	- 6 -
4	Traitements développés par Erytech	- 6 -
4.1	Premier produit.....	- 7 -
4.2	Les leucémies aigües : un besoin médical insatisfait important.....	- 8 -
4.3	Renouvellement de la demande d'AMM	- 9 -
5	Obtention du statut de médicament orphelin et ses avantages	- 9 -
6	Mise sur le marché d'eryaspase/GRASPA	- 10 -
7	Commercialisation de GRASPA® en Europe et en Israël	- 10 -
8	Processus industriel à l'échelle commerciale et un approvisionnement sécurisé.....	- 11 -
9	Développement d'eryaspase dans les leucémies aux Etats-Unis.....	- 11 -
10	Nouvelles indications potentielles d'eryaspase : les tumeurs solides.....	- 12 -
11	Études cliniques de Phase I et Phase IIb, dans le cancer du pancréas	- 12 -
12	Autres projets de développement ERYCAPS, phases précoces et précliniques	- 13 -
12.1	Métabolisme du cancer (ery-methionase et eryminase)	- 13 -
12.2	Thérapies enzymatiques	- 13 -
12.3	Immunothérapies	- 14 -
13	Brevets.....	- 14 -
14	Business model.....	- 15 -
15	Aspects financiers.....	- 15 -

Pour obtenir davantage de documents, n'hésitez pas à nous contacter.

1 Présentation

Erytech Pharma, créée à Lyon en 2004, est une **société biopharmaceutique** qui développe des thérapies innovantes pour lutter contre des formes rares de cancers et des maladies orphelines. La société dispose du statut encadré d'établissement pharmaceutique et développe ses activités en collaboration étroite avec les professionnels du secteur de la santé. Cette biotechnologie en stade clinique avancé s'appuie sur une technologie innovante, une plateforme propriétaire d'encapsulation de médicaments dans les globules rouges (érythrocytes), laquelle ouvre de nouvelles perspectives pour les patients atteints de différents types de cancers (tumeurs liquides « leucémies aiguës », tumeurs solides etc...). A cela s'ajoute le fait qu'Erytech a l'ambition de devenir un leader international en médecine personnalisée dans le domaine du cancer.

Depuis la création d'Erytech, l'équipe investit de manière soutenue en recherche et développement afin de répondre aux enjeux de santé publique et proposer des solutions thérapeutiques innovantes dans le domaine du cancer et des maladies rares. En 2004, deux co-fondateurs, M. Pierre-Olivier Goineau et Dr Yann Godfrin, ont initié le projet basé sur un concept novateur, l'encapsulation de traitements dans les érythrocytes (ou globules rouges) afin d'affamer les tumeurs. En effet, l'approche innovante d'Erytech consiste à agir sur l'environnement de la tumeur et à «affamer» les tumeurs de sorte que les cellules cancéreuses ne puissent plus avoir accès aux facteurs de croissance qui leur sont nécessaires pour vivre et proliférer. Dr Yann Godfrin a été l'inventeur de la technologie ERYCAPS ; et depuis son départ en 2016, il demeure néanmoins toujours impliqué sur le projet et continue de soutenir le développement d'Erytech.

2 Equipe managériale

L'équipe dirigeante est constituée de :

- M. Gil BEYEN (Président Directeur Général)
- M. Éric SOYER (Directeur Financier et Directeur des Opérations)
- M. Jean-Sébastien CLEIFTIE (Directeur Business Development)
- M. Jérôme BAILLY (Pharmacien Responsable et Directeur des Opérations Pharmaceutiques),
- Mme Iman EL-HARIRY (Directrice Médicale)
- M. Alexander SCHEER (Directeur Scientifique).

L'ensemble de l'équipe comprend 92 employés dont 30% de docteurs PhD / MD /PharmD. Au total, 22 chercheurs travaillent en interne. Des travaux de collaborations externes sont également menés.

Question/réponse : des accords de collaborations en R&D avec le *MD Anderson Cancer Center* de Houston sont déjà établis afin de détecter les patients atteints de cancer qui pourraient être traités avec GRASPA®.

Dans le cadre de l'homocystinurie (maladie métabolique rare et gravissime, due à un trouble du métabolisme de la méthionine), Erytech et le Fox Chase Cancer Center (FCCC) de Philadelphie ont conclu un accord de recherche dans le but de conduire le développement préclinique d'erymethionase pour le traitement de cette maladie. A ce titre, il est question de les rémunérer pour ne pas céder de droits.

3 Aspects scientifiques et techniques

3.1 La technologie d'encapsulation d'Erytech

La technologie propriétaire d'Erytech repose sur l'encapsulation de molécules thérapeutiques dans les globules rouges (plateforme ERYCAPS). Ces derniers sont des cellules sanguines contenant de l'hémoglobine et détruits dans la rate, le foie et la moelle osseuse.

L'équipe d'Erytech utilise l'encapsulation des médicaments dans des globules rouges qui sont des « véhicules biocompatibles » ayant une demi-vie d'environ 28 jours dans l'organisme.

Ce procédé d'encapsulation offre de nombreux avantages par rapport à des composés thérapeutiques sous forme libre. En protégeant le composé thérapeutique contre une détection par le système immunitaire de l'organisme, l'encapsulation vise à réduire les réactions allergiques potentielles et à permettre au composé thérapeutique de rester plus longtemps dans l'organisme. La membrane cellulaire protège aussi l'organisme contre la toxicité directe du principe actif, ce qui devrait avoir pour effet de réduire l'incidence d'effets secondaires. En protégeant le composé thérapeutique contre une détection par le système immunitaire de l'organisme, l'encapsulation vise à réduire les réactions immunitaires et allergiques potentielles et à permettre au composé thérapeutique de rester plus longtemps dans l'organisme.

3.2 Approche novatrice de la plateforme ERYCAPS

Cette technologie a pour objectif de capter des molécules actives à l'intérieur des globules rouges grâce à la mesure brevetée de la « fragilité osmotique » en utilisant des principes de lyse tels que des stress hypotonique et hypertonique. Afin de permettre aux composés thérapeutiques d'entrer dans les globules rouges, ces derniers sont soumis à un milieu à faibles forces ioniques (en milieu hypotonique), causant un gonflement et une dilatation des pores de la membrane cellulaire jusqu'à atteindre un volume critique où la membrane est distendue au point de devenir perméable aux molécules de type peptides, enzymes et antigènes (de 1 à 500 kDa). Des pores se forment à la surface de la membrane permettant le passage de ces molécules à l'intérieur du globule rouge. Dès que le niveau de concentration de molécules souhaité est atteint à l'intérieur des globules rouges, ces derniers sont plongés dans une solution hypertonique et reprennent leur forme initiale. Cette procédure entraîne

la fermeture des pores rendant ainsi la membrane imperméable. Le principe actif est alors définitivement encapsulé.

Question/réponse : la difficulté principale réside dans le fait que ce processus doit se réaliser de manière contrôlée, reproductible et pharmaceutique. Quand Erytech reçoit un lot de globules rouges d'une banque du sang, elle identifie des paramètres hématologiques tels que la fragilité osmotique de l'échantillon sanguin. Selon la fragilité osmotique mesurée, l'équipe est en mesure de calculer le degré spécifique de pression osmotique à appliquer afin d'obtenir le niveau souhaité de concentration de substances actives devant être encapsulées. Cette procédure lui permet de contrôler la teneur en médicament de chaque dose de globules rouges et réduire les variations dans le niveau de substances actives dans chaque lot de production.

3.3 Procédé d'encapsulation industrialisé, automatisé et robuste

Erytech a industrialisé avec succès ce procédé d'encapsulation afin de produire des globules rouges contenant des molécules actives de manière reproductible et fiable à grande échelle.

Le traitement eryaspase (GRASPA) est le produit au stade de développement le plus avancé : dans le cas de la L-asparaginase, il a été démontré que l'encapsulation permet de rallonger la demi-vie de la L-asparaginase sous forme libre d'une période allant de 1 à 30 jours, ce qui devrait réduire le nombre d'injections nécessaires dans le cadre du traitement ainsi que le dosage global. Erytech considère que ces caractéristiques font d'eryaspase un traitement prometteur pour les patients qui pourraient ne pas tolérer l'administration des traitements actuels, à base de L-asparaginase sous forme libre.

3.4 Plateforme ERYCAPS, un process industriel tourné vers la phase commerciale

L'eryaspase (GRASPA®) est un produit au stade de développement clinique le plus avancé. La délivrance d'eryaspase aux patients (basée sur la technologie d'encapsulation de la L-asparaginase dans les globules rouges) prend généralement environ 24 heures suivant la fin de la production jusqu'à la livraison du produit à l'hôpital.

Plusieurs poches d'eryaspase ont déjà été produites et transfusées lors d'essais cliniques menés dans les indications thérapeutiques (leucémies aigües lymphoblastiques ou LAL chez l'enfant, leucémies aigües myéloïdes ou LAM chez l'adulte et les personnes âgées, cancer du pancréas).

3.5. Avantages offerts par la plateforme ERYCAPS

La plateforme technologique ERYCAPS est ainsi une approche innovante offrant de nombreux avantages clés :

- une durée d'activité prolongée et systémique;
- la préparation du produit entièrement automatisée en 3 h seulement (max. en 8h);
- une expédition rapide vers le patient ;

- un risque réduit de la toxicité et d'effets secondaires;
- une facilité d'administration;
- la reproductibilité avec des érythrocytes chargés de produits à qualité constante
- un large champ d'applications.

Par ailleurs, différentes étapes de contrôle permettent de s'assurer de la qualité du produit avant libération.

3.6 Unité de production d'Erytech à Lyon et à Philadelphie

En France, l'unité de production européenne de la biotech française Erytech est basée à Lyon. La production satisfait les normes les plus strictes de production pharmaceutique (cGMP). En particulier, les lots produits sont entièrement traçables depuis le prélèvement du sang et la séparation des globules rouges réalisés par les banques de sang qui fournissent ERYTECH jusqu'au patient.

Aux Etats-Unis, en anticipation des essais cliniques, Erytech a déployé une unité de production qualifiée à Philadelphie en partenariat avec l'*American Red Cross* (« ARC »).

► **Caractéristiques des globules rouges « chargés » de produits**

Cette plateforme technologique utilise des globules rouges de donneurs différents avec des groupes sanguins spécifiques et compatibles avec le groupe sanguin des patients devant recevoir le traitement. Erytech est approvisionnée par des banques du sang, en globules rouges de qualité transfusionnelle et conditionnés conformément aux normes en vigueur.

Question / réponse : Les globules rouges sont soumis à une pression osmotique afin d'ouvrir et refermer les pores à la surface des cellules et permettre ainsi aux composés thérapeutiques d'être ajoutés et piégés à l'intérieur de la cellule.

Les globules rouges sont capables d'absorber certains acides aminés circulant librement dans le sang. L'enzyme thérapeutique encapsulé dans le globule rouge peut ainsi interagir et dégrader l'acide aminé visé. C'est le cas de l'asparaginase qui détruit l'asparagine.

4 Traitements développés par Erytech

La plateforme technologique d'Erytech est polyvalente et ouvre de nombreuses possibilités pour développer de nouveaux médicaments. La démonstration de l'efficacité de la technologie a principalement été réalisée avec l'asparaginase mais il est possible d'encapsuler au sein du globule rouge d'autres enzymes, molécules ou protéines pour lesquelles une activité thérapeutique de longue durée ou un ciblage rapide ou précis est souhaité.

La biotech Erytech dispose d'un large portefeuille de projets à partir de la plateforme ERYCAPS (voir figure ci-dessous). Certains projets sont déjà très avancés en clinique et proches de la mise sur le marché (cas des LAL et LAM), d'autres sont à des stades précliniques (lymphomes non hodgkiniens,

maladies métaboliques rares) et certains projets à des stades très « early » (maladies métaboliques, immunothérapies...)

Mode of action	Product Candidate/ PROGRAM	Drug substance	Indication	Discovery	Pre-clinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3/ Pivotal	EMA/FDA review	Commercial Rights
Cancer metabolism Tumor starvation	eryaspase (GRASPA®(1))	Asparaginase	ALL	EU						  
			AML	US						
			Pancreatic cancer	EU then EU/US						
			NH-lymphoma	EU then EU/US						
	ery-methionase	Methionine-γ-lyase	Solid tumors						erytech 	
	eryminase	Arginine deiminase	Solid tumors							
Immuno-therapy	ERYMMUNE	Tumor antigens	TBD							
Enzyme therapies	ERYZYME	Therapeutic enzymes	Metabolic diseases							

Question/réponse sur le risque d’avoir un large portefeuille de projets sans avoir commercialisé un produit: il y a plusieurs projets en cours, et certains déjà aux portes de la commercialisation (LAL). Notons que les cinq premières indications concernent le même principe actif utilisant la technologie GRASPA® qui semble être validée (LAL en phase III, cancer du pancréas de phase IIb). L’équipe reste prudente et focalisée sur quelques produits-phares (le projet sur les lymphomes non hodgkiniens est actuellement mis de côté).

4.1 Premier produit

Eryaspase/GRASPA® : traitement innovant sur la voie d’une commercialisation dans la LAL

Constatant un réel besoin pour un nouveau médicament à base de L-asparaginase, Erytech a développé le produit eryaspase/GRASPA®. Celui-ci consiste en une enzyme L-asparaginase encapsulée dans un globule rouge. La membrane du globule rouge protège la L-asparaginase des anticorps présents dans le sang du patient et qui seraient susceptibles de diminuer sensiblement voire de neutraliser complètement l’activité enzymatique ou d’entraîner une réaction d’hypersensibilité. De ce fait, la L-asparaginase demeure active au sein du globule rouge sans susciter de réactions immunitaires ou allergiques chez les patients.

Ainsi, l’encapsulation permet à la L-asparaginase de détruire l’asparagine à l’intérieur du globule rouge, tout en évitant les réactions allergiques et en réduisant les autres effets secondaires. Eryaspase/GRASPA® offre une efficacité thérapeutique prolongée par rapport aux autres formes et un profil de tolérance considérablement amélioré, permettant de traiter les patients fragiles.

Les globules rouges ont une demi-vie dans l'organisme d'environ un mois. Cette demi-vie, couplée avec la protection de la membrane cellulaire, permet aux substances actives thérapeutiques qui ont été encapsulées dans la cellule de rester plus longtemps dans l'organisme, augmentant ainsi la durée de leur effet thérapeutique et leur efficacité potentielle avec des dosages réduits et moins d'injections.

L'encapsulation de la L-asparaginase permet donc non seulement d'améliorer de manière importante le profil de tolérance du médicament mais également de préserver l'efficacité thérapeutique de l'enzyme sur une durée longue par rapport à l'administration directe de celle-ci aux patients. Pour cette raison, eryaspase/GRASPA® pourra être administrée aux patients fragiles qui ne peuvent recevoir les formes actuelles de L-asparaginase et offrir à tous les patients un traitement efficace avec moins d'injections et moins d'effets secondaires.

Question / réponse : L'idée de base était que les patients qui ont des tumeurs qui ne produisent pas ou peu d'asparagine (à **faible asparagine synthétase**) devraient être les plus répondeurs. Dans les résultats de Phase IIb dans le cancer du pancréas, nous constatons que ces tumeurs semblent bien être sensibles à l'asparaginase. Néanmoins, contre toute attente, les patients qui ont des tumeurs qui produisent de l'asparagine (asparagine synthétase élevée) répondent encore mieux.

Il a été suggéré que dans le cas d'un « cancer foudroyant » comme le cancer du pancréas, une tumeur très agressive devient aussi très dépendante de l'asparagine, et encore plus sensible à l'asparaginase. Le gain absolu en termes d'ajouts en nombre de semaines entre des patients à faible/forte asparagine synthétase est semblable, mais le gain relatif est plus élevé pour les patients avec des tumeurs à haute asparagine synthétase, pour qui le pronostic de survie est plus faible. L'asparagine synthétase n'est donc pas un facteur prédictif mais bien pronostique.

Pour le design de l'essai clinique en phase III, il ne sera pas question de faire une distinction entre les patients à faible/forte asparagine synthétase. Il n'est pas non plus nécessaire de faire un test compagnon (et donc moins de coûts engendrés)

4.2 Les leucémies aigües : un besoin médical insatisfait important

Il reste encore un grand nombre de cancers pour lesquels le pronostic est mauvais, tel que la LAL (surtout chez l'adulte) et la LAM (chez les adultes et personnes âgées) ainsi que d'autres formes de cancer tel que celui du pancréas. L'évolution des protocoles de traitement et les nouveaux médicaments ont permis une amélioration constante du taux de rémission et de la chance de survie à long terme. Ces protocoles et médicaments utilisés avec succès chez l'enfant, et notamment la L-asparaginase, ne sont souvent pas transposables chez les sujets plus âgés du fait de leur difficulté à supporter une chimiothérapie intensive en raison de leur état de santé général.

Pour ces patients en priorité, les cliniciens ont un besoin important de nouveaux traitements, avec un meilleur profil de tolérance. Erytech développe un nouveau produit, eryaspase/GRASPA® pour répondre à ce besoin.

Dans la LAM, en raison de la nature agressive du traitement, une portion significative des patients de plus de 65 ans optent pour les soins palliatifs seulement, ce qui souligne un besoin médical insatisfait pour des traitements efficaces et sans danger de la LAM.

4.3 Renouvellement de la demande d'AMM

Sur la base des études cliniques réalisées, Erytech renouvellera sa demande d'AMM par la procédure centralisée pour l'Europe d'ici le troisième trimestre de l'année 2017 pour la LAL.

La demande avait été soumise en septembre 2015 à l'agence européenne du médicament (EMA) concernant l'étude pivot de phase II/III qui compare eryaspase/GRASPA® à L-asparaginase native non encapsulée pour des patients atteints de LAL réfractaires ou en rechute (âge : 1 à 55 ans).

Les données supplémentaires à ajouter à la resoumission de la demande d'AMM en septembre 2017 sont :

- la comparabilité d'eryaspase utilisant de la L-asparaginase native encapsulée dans les globules rouges (dans les études menées jusqu'à ce jour) versus d'eryaspase utilisant de la L-asparaginase recombinante nouvellement approuvée (données en cours).
- l'immunogénicité (analyse des anticorps anti-asparaginase avec un nouveau test ; données en cours)
- les données de pharmacodynamie (activité de l'asparaginase encapsulée et non encapsulée, mesure de l'asparagine...), données en cours.

Question/réponse : Erytech va repartir à zéro à partir du dépôt à la mi-septembre 2017. La procédure se déroule en 210 jours (7 mois) et une évaluation se fera en trois phases : la première dure 120 jours (3 mois), la deuxième 60 jours (2 mois) et la dernière un mois. Entre les phases, il y a des « clock stops » pendant lesquels la société doit répondre aux questions de l'agence. La durée des « clock stops » est variable, avec un standard de 4 mois, mais la plupart des sociétés demandent des « clock stops » plus longs.

5 Obtention du statut de médicament orphelin et ses avantages

Les autorités réglementaires en Europe (l'EMA) comme aux Etats-Unis (la FDA) ont mis en place des procédures d'AMM spécifiques pour les médicaments traitant des maladies orphelines

En particulier, les exigences en termes d'études cliniques requises sont adaptées pour tenir compte de la population restreinte de patients et les procédures d'obtention de l'AMM sont facilitées et souvent accélérées afin de répondre au besoin de santé publique.

L'EMA et la FDA ont accordé le statut de médicament orphelin à eryaspase/GRASPA® dans la LAL, la LAM et le cancer du pancréas.

6 Mise sur le marché d'eryaspase/GRASPA

Sur la base des résultats de l'étude clinique de phase II/III chez l'adulte et l'enfant en rechute dans la LAL, et en s'appuyant sur les études précédentes, Erytech renouvellera sa demande d'AMM d'ici septembre 2017.

La société sollicitera auprès des autorités de santé l'indication la plus large possible pour son AMM. Il reviendra ensuite aux autorités de l'accepter ou non et de préciser si des études supplémentaires sont nécessaires en vue de l'obtention de l'AMM.

➤ Positionnement d'eryaspase / GRASPA® sur le marché

GRASPA® sera commercialisé par Orphan Europe (Groupe Recordati) en Europe et par le Groupe Teva en Israël. Le positionnement du produit comme la stratégie de commercialisation seront établis en concertation avec Erytech.

Dans les leucémies, il est probable que la dynamique d'adoption commence par les populations fragiles comme les patients adultes et personnes âgées qui ne peuvent recevoir les formes actuelles de L-asparaginase, et les patients adultes et pédiatriques en rechute ou réfractaires également non traitables par L-asparaginase. L'utilisation de GRASPA® pourra s'étendre aux autres patients en capitalisant sur la sécurité d'emploi prouvée de GRASPA®.

L'absence de traitement à base de L-asparaginase approuvé et/ou utilisé dans la LAM pourra permettre à GRASPA® de se positionner pour un traitement en première ligne de ces patients.

7 Commercialisation de GRASPA® en Europe et en Israël

Erytech a conclu deux accords de partenariats majeurs pour la commercialisation de GRASPA® avec Orphan Europe (Groupe Recordati) et en Israël avec le Groupe Teva.

Ces deux partenaires disposent de capacités commerciales reconnues et pourront promouvoir efficacement GRASPA® sur leurs territoires respectifs.

➤ Partenariat européen avec Orphan Europe (Groupe Recordati) pour la commercialisation en Europe :

En 2012, Erytech a signé un accord de commercialisation avec Orphan Europe (Groupe Recordati), qui est un acteur de premier plan dans le domaine des maladies orphelines et possède l'expertise médicale, clinique, réglementaire et commerciale pour mettre sur le marché et commercialiser efficacement GRASPA® en Europe.

Orphan Europe (Groupe Recordati) commercialisera GRASPA® en Europe dans le traitement de la LAL et de la LAM. Erytech conserve la production de GRASPA® sur son site de Lyon et fournira Orphan Europe dans les différents pays européens où le médicament sera commercialisé.

➤Partenariat avec le Groupe Teva pour la commercialisation en Israël :

En 2011, Erytech a signé un partenariat avec le Groupe Teva, un acteur mondial de l'industrie pharmaceutique basé en Israël, pour distribuer GRASPA® dans ce pays dans le traitement de la LAL.

Le Groupe Teva est un groupe pharmaceutique diversifié avec une stratégie forte dans les produits de spécialité innovants et en particulier dans les domaines thérapeutiques (l'oncologie).

Question / réponse sur le choix du Groupe TEVA connu pour être spécialisé dans les médicaments génériques : le deal a été fait avec l'équipe TEVA locale en Israël. TEVA a l'ambition de se repositionner dans l'innovation. Le deal avec TEVA est pertinent, parfaitement approprié puisque (l'asparaginase = générique) et que (la technologie d'encapsulation dans les globules rouges = innovation).

8 Processus industriel à l'échelle commerciale et un approvisionnement sécurisé

Erytech dispose d'une unité de production d'une capacité suffisante pour couvrir les besoins du marché européen après la première mise sur le marché. Concernant les globules rouges : Erytech a signé deux contrats d'approvisionnement avec l'Etablissement Français du Sang (EFS) et l'*American Red Cross*, deux banques de sang reconnues, pour des globules rouges humains de qualité transfusionnelle.

9 Développement d'eryaspase dans les leucémies aux Etats-Unis

Erytech a pour objectif de développer eryaspase aux Etats-Unis, qui représentent un marché potentiel important pour la LAL et la LAM.

La biotech envisage de capitaliser sur les études cliniques déjà réalisées ou en cours en Europe et de répliquer le développement clinique d'eryaspase aux Etats-Unis.

Il a été mis en place un partenariat étroit avec l'*American Red Cross* de Philadelphie, lequel fournit les globules rouges et met à disposition une zone de production.

En 2013, une étude clinique de Phase I a été lancée aux Etats-Unis chez le patient en premier traitement dans la LAL. Cet essai clinique a pour principal objet de valider le profil de toxicité, de sécurité et d'efficacité d'eryaspase, en combinaison avec la chimiothérapie de référence. Cette Phase I est une étude clinique de toxicité conduite par Erytech aux Etats-Unis.

Question / réponse sur l'indication LAL aux Etats-Unis : les globules rouges sont traités un peu différemment au sein de l'*American Red Cross* à Philadelphie (comparativement au traitement en France). Il faut alors démontrer la non - toxicité et faire ensuite une indication différente qu'en Europe. Erytech prépare déjà le terrain pour discuter auprès des autorités réglementaires d'une phase III en première ligne de traitement

10 Nouvelles indications potentielles d'eryaspase : les tumeurs solides

Le fait de traiter des cellules tumorales dépourvues en asparagine synthétase est également applicable aux tumeurs solides. Ainsi Erytech a mené une étude en collaboration avec le MD Anderson Cancer Center à Houston, un centre américain de renommée, afin d'évaluer la proportion de tumeurs potentiellement sensibles à l'asparaginase c'est-à-dire celles qui n'expriment pas ou peu d'asparagine synthétase.

- Une étude de Phase I a été menée dans le cancer du pancréas afin de démontrer la sécurité de l'emploi d'eryaspase. Cet essai clinique a démontré qu'eryaspase était bien toléré, même à des doses élevées.
- Fort de ces premiers résultats cliniques dans les tumeurs solides, Erytech a lancé une étude de Phase IIb dans le cancer du pancréas et envisage d'élargir ce développement dans d'autres tumeurs solides d'intérêt.

Erytech évaluera plus tard la possibilité de conduire des essais cliniques dans une ou plusieurs indications du lymphome non hodgkinien.

11 Études cliniques de Phase I et Phase IIb, dans le cancer du pancréas

En 2016, fort des premiers résultats cliniques dans les tumeurs solides, ERYTECH a continué le développement d'eryaspase dans le cancer du pancréas dans l'essai clinique de Phase IIb chez des patients en deuxième ligne de traitement. Le nombre de patients portait sur un total de 140 patients randomisés 2 à 1 entre le traitement de base (Gemcitabine ou FOLFOX) avec ou sans eryaspase.

Le critère principal d'évaluation de cet essai clinique est la survie globale et/ou survie sans progression de la maladie chez des patients dont les tumeurs sont déficientes en asparagine synthétase.

Aucun problème de sécurité n'a été identifié et des résultats positifs ont été obtenus en montrant des progrès significatifs à la fois en termes de survie sans progression (PFS) et de survie globale (OS) chez les patients traités avec eryaspase en combinaison avec une chimiothérapie. L'objectif prédéterminé de Rapport des Risques Instantanés («Hazard Ratio») dans la population totale est égale à 0.569 à la fois pour la PFS et l'OS (soit 43% de réduction du risque de décès). Le traitement avec eryaspase a été généralement bien toléré.

Question sur cet essai clinique de phase IIb sur le cancer du pancréas, le « Hazard ratio », la plus-value et les effets indésirables de grade 3 et 4 : le test enrôle 140 patients atteints de cancers du pancréas métastatique dans une étude de phase IIb randomisée comparée au standard (en deuxième ligne de traitement). Ce sont des données robustes et consistantes à travers les sous-groupes. Quant aux effets indésirables, toutes les données de « safety » n'ont pas encore été analysées. La « safety » globale est bonne.

12 Autres projets de développement ERYCAPS, phases précoces et précliniques

Sur la base des études précliniques et cliniques, une variété d'autres molécules thérapeutiques peuvent être encapsulées dans des globules rouges afin d'affamer les cellules cancéreuses, à la fois dans le cas de cancers du sang ou de tumeurs solides, et de développer des vaccins contre le cancer et des traitements de substitution enzymatique

La plateforme technologique d'Erytech est polyvalente et il est possible d'encapsuler au sein du globule rouge d'autres enzymes, molécules ou protéines dotées d'une activité thérapeutique de longue durée et d'un ciblage rapide ou précis.

12.1 Métabolisme du cancer (ery-methionase et eryminase)

Erytech a identifié deux autres acides aminés et leurs enzymes respectives, la **méthionine- γ -lyase (MGL)** et l'**arginine deiminase (ADI)**, qui selon la société pourraient se révéler être des traitements prometteurs une fois encapsulés dans des globules rouges.

-Ery-methionase, le candidat médicament qui est composé de méthionine- γ -lyase encapsulée dans des globules rouges est en fin de développement préclinique. La Société a poursuivi le développement préclinique de ce produit en 2016 et son passage en phase de développement clinique initialement envisagé d'ici la fin 2016 est aujourd'hui attendu dans le **courant de l'année 2018**.

Par ailleurs, la société et le Fox Chase Cancer Center (FCCC) de Philadelphie ont conclu un accord de recherche dans le but de conduire le développement préclinique d'ery-methionase pour le traitement de l'homocystinurie (maladie métabolique grave et rare, due à un trouble du métabolisme de la méthionine).

- Erytech devrait poursuivre les développements précliniques de son candidat médicament eryminase pour le traitement de certaines maladies métaboliques graves et rares.

12.2 Thérapies enzymatiques

La thérapie enzymatique est un traitement qui vise à remplacer une enzyme déficiente ou absente chez un patient. Une classe importante de maladies génétiques aussi appelées maladies héréditaires du métabolisme sont causées par le défaut de gènes codant pour des enzymes impliquées dans la conversion de substances (les substrats) en d'autres (les produits). Dans la plupart de ces pathologies, les symptômes liés à la déficience en enzyme vont être causés soit par une accumulation toxique des substrats, soit par une diminution de la capacité à synthétiser des produits essentiels. Le potentiel de nouveaux médicaments dans ce domaine est important car un nombre limité de maladies lysosomales et plus largement de maladies héréditaires du métabolisme disposent de traitements, d'autant plus que les thérapies existantes font face à d'importantes difficultés.

ERYZYME est une stratégie médicale qu'Erytech a développée récemment et qui consiste à administrer des enzymes aux patients chez qui celles-ci sont absentes ou insuffisantes. Il est encore au stade de développement préclinique. La plupart des maladies issues d'enzymes insuffisantes sont liées

Ce document est la propriété exclusive de Biotech Agora et ne saurait être utilisé, reproduit, publié, représenté, transmis ou divulgué sans son accord préalable et explicite.

à des maladies génétiques; les thérapies enzymatiques sont administrées tout au long de la vie du patient ce qui peut éventuellement provoquer des réactions immunitaires diminuant l'efficacité du traitement. L'encapsulation des enzymes dans les globules rouges devrait prolonger leur durée de vie dans la circulation sanguine, réduisant tant la fréquence d'administration que la possibilité de réactions immunitaires.

12.3 Immunothérapies

Erytech estime qu'elle est en mesure d'étendre l'utilisation de sa plateforme ERYCAPS pour développer des vaccins contre le cancer. Il s'agit du développement d'un nouveau traitement d'immuno-oncologie grâce à la technologie d'immunothérapie ou ERYMMUNE par encapsulation dans les globules rouges d'antigènes tumoraux pour activer des cellules de l'immunité et générer une réponse immunitaire. Erytech devrait être en mesure d'apporter des données de preuve de concept de ce traitement durant le 3e trimestre 2017.

En chargeant des globules rouges avec des antigènes spécifiques puis en modifiant la membrane des cellules afin de les diriger spécifiquement vers les cellules présentatrices d'antigènes du foie ou de la rate, Erytech estime avoir une recherche clinique prometteuse dans des applications de la vaccination contre le cancer. L'utilisation de globules rouges comme véhicules d'antigène spécifiques de tumeur permet leur délivrance spécifique et simultanée aux cellules dendritiques, les cellules de l'immunité. Les globules rouges sont traités pour se diriger vers ces dernières qui les captent, les phagocytent et ainsi incorporent les antigènes associés aux cellules tumorales. Il s'en suit une réponse immunitaire classique, c'est-à-dire que les cellules de l'immunité présentent ces antigènes aux lymphocytes cytotoxiques qui sont stimulés pour devenir spécifiquement des cellules chargées de détruire la tumeur.

Dans le cadre d'études précliniques, Erytech a observé des données prometteuses de preuve du concept sur des modèles de mélanomes chez la souris, avec une augmentation significative des réponses des Lymphocytes T spécifiques aux antigènes et des ralentissements dans le développement des tumeurs, quand des antigènes encapsulés et modifiés pour cibler les cellules présentatrices d'antigènes dans le foie ou la rate ont été injectés dans des tumeurs de souris, en comparaison avec des injections d'antigènes sous forme libre.

13 Brevets

Le portefeuille de brevets d'Erytech se compose de 164 brevets en 13 familles détenues en nom propre. La stratégie de propriété intellectuelle de la société vise à garantir et à pérenniser son exclusivité d'exploitation par le dépôt et l'obtention de brevets portant sur son procédé de production, ses produits et leurs utilisations thérapeutiques...

➤ **Brevets portant sur le procédé de production : il s'agit du brevet princeps** de la société qui couvre sa technologie d'encapsulation de molécules thérapeutiques. L'innovation développée repose sur la prise en compte de paramètres physiologiques clés des globules rouges permettant l'obtention d'un produit reproductible. Puis viennent aussi les brevets portant sur des produits et/ou leurs utilisations thérapeutiques.

➤ **Accords de partenariats**

Erytech / Groupe Teva : conformément aux termes de cet accord, ERYTECH a accordé au Groupe Teva une licence exclusive pour soumettre la demande d'autorisation du produit candidat en Israël et en assurer la commercialisation et la distribution à long terme dans ce pays. ERYTECH est responsable de la fabrication et du transport du produit directement auprès du consommateur.

Erytech/ Orphan Europe (Groupe Recordati) : aux termes de cet accord, Erytech est responsable de l'obtention de l'approbation réglementaire de GRASPA® pour le traitement de la LAL au sein de l'Union Européenne et Orphan Europe est responsable des démarches réglementaires et demandera l'AMM de GRASPA® pour le traitement de la LAM. Si cette AMM est obtenue, Orphan Europe sera responsable avec l'aide de la société de l'obtention des approbations réglementaires en matière de prix et de remboursement.

Par ailleurs, le groupe Recordati a souscrit des obligations qui ont été converties en une participation au capital d'Erytech à l'occasion de l'introduction en bourse sur le marché réglementé d'Euronext Paris.

14 Business model

Le modèle d'affaires du groupe Erytech est de développer ses produits jusqu'à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché en Europe et en Israël, puis dans un second temps aux Etats-Unis. Les partenariats commerciaux noués par Erytech permettront d'assurer la distribution de GRASPA® en Europe et en Israël. Différentes options de distribution aux Etats-Unis et dans le reste du monde sont à l'étude. Erytech a les capacités d'assurer les premières années de vente de GRASPA® en Europe grâce à son unité de production de Lyon.

15 Aspects financiers

L'activité principale d'Erytech est la recherche et développement dans les domaines du traitement des leucémies aiguës et d'autres maladies orphelines, en s'appuyant sur sa plateforme technologique d'encapsulation de principes actifs dans les globules rouges.

Résultats financiers au premier trimestre 2017 en comparaison avec l'année 2016 (T1) : il n'y a pas de produits commercialisés, les premières ventes étant prévues pour 2019.

Les activités R&D sont éligibles au crédit impôt recherche, dispositif fiscal propre aux développements scientifiques et techniques réalisés au sein d'Erytech. De très fortes dépenses en R&D reflètent l'intensification des recherches sur les programmes entrepris. Les dépenses générales et administratives sont également importantes. Elles témoignent d'un fort investissement sur l'expertise réglementaire et l'assurance qualité afin de consolider la société autour des métiers du développement clinique et des expertises réglementaires, de l'assurance qualité pour aller en mode commercial.

Au début de l'année 2017, la position de trésorerie avoisinait les 37,7 millions d'euros. Au cours du premier trimestre 2017, l'utilisation nette de trésorerie a été de 7,1 millions d'euros :

- **6,9 millions d'euros** dans les activités d'exploitation reflétant la perte d'exploitation de la société
- **600 000 euros** dans les activités d'investissement essentiellement sur le développement de la nouvelle génération d'équipements industriels pour avoir un outil qui adresse l'ensemble des indications en Europe et aux Etats-Unis.
- **400 000 euros** de financements reçus qui sont opérationnels de type « crédit-bail »

Ces montants de trésorerie sont antérieurs à la levée de fonds récente de mi-avril (70,5 millions d'euros levés par placement privé).

Question / réponse sur les placements : Erytech a réalisé avec succès en avril 2017 un placement privé auprès d'investisseurs américains (2/3) et européens (1/3), soit 3 millions d'actions nouvelles. La dilution est de 20%. Les nouvelles actions ont été émises à une valeur de 23,50 euros (en dessous du cours actuel).

Le produit net de la levée de fonds (64,5 millions d'euros) va servir à préparer la société à conduire les étapes cliniques de phase 3. Il s'agit de financer les étapes préparatoires au lancement d'études de phase 3 dans le cancer du pancréas notamment. Mais, cela ne financera pas l'étude clinique estimée entre 40 et 60 millions d'euros. Il sera nécessaire de faire appel à des financements *ad hoc* ou à des partenariats

Préparer la société en développant son outil de production car les tumeurs solides sont des facteurs de mutation pour la société. Ceci peut ouvrir d'autres opportunités pour Erytech avec des populations de patients bien supérieures à celles connues pour les leucémies.

Questions sur la levée de fonds en bourse : Erytech a levé des fonds sur Euronext. En avril 2017, 3 millions d'actions nouvelles ont été émises dans le cadre d'une augmentation de capital, sous forme de placement privé auprès d'investisseurs de premier plan aux Etats-Unis et en Europe. L'intention du Groupe de s'introduire en bourse au Nasdaq US reste d'actualité.

Question sur les systèmes anti-OPA (Offre publique d'achat) : les mesures anti-OPA constituent l'un des moyens défensifs de contrôle d'un actionnariat. Elles peuvent se répartir en 4 catégories : séparer le pouvoir du capital, contrôler les changements d'actionnariat, renforcer les actionnariats fidèles et utiliser des dispositions juridiques. L'équipe d'Erytech précise que les OPA ne sont pas nécessairement mauvaises et font partie du destin de beaucoup de sociétés de biotechnologies. 98% du capital est en Bourse, Erytech est bien soumise à la loi du marché. La société est cotée à Paris. Erytech a aussi un programme ADR1 aux Etats-Unis depuis janvier 2015, ce qui permet aux investisseurs de payer en dollars quand ils ne peuvent le faire en euros.

Structure du capital (à la date du 23/05/2017) :

Baker Brothers (USA): **15,4%**. C'est le principal actionnaire d'Erytech. Ils ont participé à la levée de fonds et ont aussi augmenté leur participation. Ils investissent beaucoup en connaissances et se tiennent à jour régulièrement des avancées d'Erytech. C'est un actionnaire de référence qui est connu pour être de grande renommée et expert (groupe composé de médecins et PhD), ce qui est un atout considérable pour la visibilité d'Erytech envers d'autres investisseurs.

Auriga Partners (FR) : **9,8%**. C'est un fonds VC présent à l'origine de la société depuis 2004 et accompagne encore aujourd'hui Erytech.

JP Morgan (anglais et américain) : **6,8%**.

Recordati (Italie) : **3,7%**. C'est aussi un partenaire commercial dans les pays européens. Ils s'occupent de la commercialisation du produit (contact avec les médecins, communautés, market access). Ils sont au capital et ont financé toutes les études sur la LAM.

Flottant (**64,3%**) : actionnaires institutionnels et individuels, américains et européens. Tous sont en-dessous de la barre du seuil de 5%.

Les employés d'Erytech interviennent à travers un plan d'intéressement au capital sous forme de stocks options ou leurs équivalents qui sont des fonds d'investissement concernant l'ensemble des employés. Aujourd'hui, c'est sous la forme de stock options, lesquels pèsent pour 4 à 5% du capital (non visibles sur l'illustration de la structure du capital).