



**Société anonyme au capital de 1 472 336 euros réparti en
29 446 721 actions de 0,05 euro de valeur nominale chacune**

Siège social : 8 rue de la Croix Jarry

75013 Paris

428 859 052 RCS Paris

RAPPORT DE GESTION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

COMPTES CONSOLIDES ET COMPTES SOCIAUX

POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2014

COMPTES CONSOLIDES ANNUELS AU 31 DECEMBRE 2014

SOMMAIRE

Mesdames, Messieurs,

Nous vous présentons le rapport de gestion sur les activités de la Société et du groupe pendant l'exercice ouvert le 1^{er} janvier 2014 et clos le 31 décembre 2014 et soumettons à votre approbation les comptes annuels et consolidés de cet exercice.

Nous vous proposons en outre de procéder à l'affectation des résultats de l'exercice clos le 31 décembre 2014 et d'approuver les conventions visées aux articles L. 225-38 et suivants du Code de commerce conclues au cours de l'exercice écoulé.

Lors de l'assemblée, vous entendrez également la lecture des rapports des commissaires aux comptes.

Nous vous rappelons que les rapports des commissaires aux comptes, les rapports du conseil d'administration et les comptes annuels et consolidés ont été mis à votre disposition au siège social dans les conditions légales et réglementaires, afin que vous puissiez en prendre connaissance.

Les comptes au 31 décembre 2014, comportant le bilan, le compte de résultat et l'annexe, ont été établis suivant les normes, principes et méthodes du plan comptable.

RAPPORT DE GESTION

1. Situation de la Société et de ses filiales et activité au cours de l'exercice écoulé

Collectis S.A. (ci-après dénommée « Collectis » ou « nous ») est une société anonyme domiciliée en France dont le siège social est situé à Paris. Nous sommes une entreprise spécialisée dans l'ingénierie du génome et nous employons nos principales technologies brevetées afin de développer des produits dans le domaine émergent de l'immunoncologie. Nos produits candidats, fondés sur des cellules T aux gènes sélectivement modifiés, et qui expriment des récepteurs antigéniques chimériques, ou CARs, visent à exploiter la puissance du système immunitaire pour cibler et éradiquer les cancers. Nos technologies de ciblage génique nous permettent de créer des cellules CAR T allogéniques, ce qui signifie qu'elles proviennent de donneurs sains plutôt que des patients eux-mêmes. Outre notre activité en matière d'immuno-oncologie, nous explorons également l'utilisation de nos technologies de modification ciblée des gènes dans d'autres applications thérapeutiques, et cherchons, par ailleurs, à développer des produits alimentaires plus sains pour une population en croissance.

Collectis est cotée depuis 2007 sur le marché Alternext de NYSE Euronext.

Les états financiers consolidés de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2014 comprennent Collectis, nos deux filiales françaises, Collectis bioresearch S.A.S. et Ectycell S.A.S., nos deux filiales situées aux Etats-Unis d'Amérique, Collectis plant sciences Inc. et Collectis bioresearch Inc. et notre ancienne filiale suédoise, Collectis AB. Le 30 juin 2014, Collectis therapeutics a fusionné et a été absorbée par Collectis S.A. Nous avons finalisé la vente de Collectis AB le 29 août 2014.

Activité de l'ensemble du Groupe au cours de l'exercice 2014

Nous vous rappelons qu'à la fin de l'exercice social 2013 Collectis avait mis en place un plan de restructuration dont les principaux objectifs étaient les suivants :

- réduire drastiquement le périmètre et les opérations de ses filiales dédiées à la commercialisation d'outils et services ;
- se désengager de différents programmes de recherche dont les perspectives de mise sur le marché de produits commercialisables s'avèraient incompatibles avec le déploiement du plan stratégique de développement thérapeutique de Collectis ;
- refocaliser la dynamique de développement de sa filiale dédiée à l'agriculture biotechnologique, Collectis plant sciences, Inc., en concentrant ses efforts de développement sur ses produits propriétaires, la pomme de terre, le soja, le colza et le blé.

Ce plan a été mis en œuvre en 2014 et s'est notamment traduit par l'arrêt de l'activité du pôle Outils et Services dont le point final a été la cession de la filiale suédoise Collectis AB effective le 29 août 2014.

Alors que l'effectif moyen du Groupe était de 203 personnes au cours de l'année 2013, il a été de 123 personnes en 2014 et de 91 personnes en décembre 2014.

Aujourd'hui, Collectis a achevé cette phase de recentrage et est désormais focalisée sur les deux pôles Thérapeutique (immunothérapies fondées sur les cellules CAR T ingénierées) et Plantes.

Cette restructuration importante a permis de réduire significativement les pertes puisque la perte opérationnelle du Groupe est passée de -26.528 milliers d'euros pour l'exercice 2013 à -5.245 milliers d'euros pour l'exercice 2014.

Au 31 décembre 2014, la trésorerie s'élève à 112.347 milliers d'euros ce qui nous donne une visibilité au-delà de 2017. De plus, les produits financiers et les bénéfices de change potentiels générés par cette trésorerie nous permettent de dégager un résultat financier positif de 7.095 milliers d'euros et d'afficher un résultat net proche de l'équilibre.

L'année 2014 a été marquée par les événements suivants :

- 17 février 2014 : signature d'un accord de collaboration avec Servier. Ce partenariat comprend le développement et la potentielle commercialisation de UCART19, le premier candidat médicament en développement chez Collectis. L'accord inclut également un programme de recherche, de développement et de potentielle commercialisation pour cinq autres candidats médicaments ciblant le traitement de tumeurs solides. Les conditions financières de cet accord prévoient le paiement d'un

montant de 7,55 millions d'euros à la signature, et jusqu'à 813,3 millions d'euros au titre de potentiels exercices d'options, paiements de jalons cliniques et commerciaux. De plus, Collectis recevra des redevances sur les ventes des médicaments commercialisés.

- 24 mars 2014 : réalisation d'une augmentation de capital de 20,5 millions euros souscrite par des investisseurs institutionnels spécialisés basés aux Etats-Unis d'Amérique.
- 30 mai 2014 : conclusion d'une série d'accords avec Life Technologies Corporation (une filiale de Thermo Fisher Scientific) portant sur les applications de TALEN™. Life Technologies Corporation obtient une licence mondiale au titre des droits de propriété intellectuelle détenus en propre ou en licence par Collectis sur les TALEN™, dans certains domaines. Collectis obtient une licence mondiale au titre des droits de propriété intellectuelle détenus par Life Technologies Corporation sur les TALEN™, dans le domaine thérapeutique, ainsi que pour la commercialisation des produits et services TALEN™ de sa filiale Collectis bioresearch, et dans le domaine de la biotechnologie végétale pour la R&D.
- 18 juin 2014 : signature avec Pfizer d'un accord de collaboration dans le domaine de l'oncologie pour développer des produits d'immunothérapie fondés sur des lymphocytes T ingénierés avec des Récepteurs Antigéniques Chimériques (CAR-T) dirigés contre des cibles choisies. Cet accord prévoit un paiement initial d'un montant de 80 millions de dollars ainsi que des fonds pour couvrir les coûts de recherche et développement liés aux cibles choisies par Pfizer ainsi qu'aux quatre cibles sélectionnées par Collectis qui feront l'objet d'un travail conjoint. Collectis est susceptible de percevoir des paiements de Pfizer pouvant atteindre jusqu'à 2,8 milliards de dollars au titre de paiements potentiels de jalons cliniques et commerciaux. Dans le cadre de cette collaboration, Pfizer a également acheté 10 % de nos actions ordinaires pour 25,8 millions d'euros.
- Un contrat de rachat de la filiale Collectis AB par la société japonaise Takara Bio Inc. a été signé fin juillet 2014. Cette cession, définitivement réalisée le 29 août 2014, marque la fin du processus de restructuration du pôle Outils et Services.
- Le 31 juillet 2014, les actionnaires ont été réunis en Assemblée Générale Extraordinaire pour statuer sur le projet d'une augmentation de capital d'un montant nominal de 139.346,20 euros par l'émission de 2.786.924 actions ordinaires nouvelles avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de Pfizer OTC BV, pour un montant global de 25.779.047 euros. Ce projet de prise de participation – pour 10% environ du capital de Collectis S.A. – par Pfizer OTC BV a été signé le 18 juin 2014 entre Collectis S.A. et Pfizer OTC BV, formant ainsi le cadre de la collaboration stratégique des deux groupes dans le domaine de l'immunothérapie contre le cancer.
- Le 28 octobre 2014, les bons de souscription d'actions (BSA) émis en octobre 2011 sont arrivés à échéance. Sur les 12.195.113 bons émis, 7.354.180 ont été exercés

soit 60,3 % de la totalité des bons existants. Suite à cet exercice, 1.470.836 actions nouvelles ont été émises correspondant à une levée de fonds de 13.237.524 euros.

Stratégie et perspectives d'avenir

Notre stratégie consiste à exploiter le potentiel transformant de nos technologies de modification génique ciblée et de notre expertise, par le biais de deux plateformes de produits : notre plateforme d'ingénierie cellulaire conçue pour délivrer des produits thérapeutiques et notre plate-forme d'ingénierie de plantes conçue pour fournir des aliments plus sains à une population croissante.

Les éléments clés de notre stratégie consistent à :

- Faire entrer en essais cliniques le développement de notre produit candidat d'immunothérapie allogénique, UCART19. En 2015, nous prévoyons de déposer une demande d'autorisation d'essai clinique au Royaume-Uni (Clinical Trial Authorization ou CTA, qui est l'équivalent au Royaume Uni d'une Investigational New Drug aux États-Unis, afin de démarrer un essai ouvert de Phase I monogroupe à doses multiples ascendantes pour UCART 19 avec des patients atteints de CLL ou ALL. Nous envisageons de présenter des données préliminaires en 2016.
- Faire entrer en essais cliniques le développement d'autres produits candidats UCART. Nous avons un portefeuille important de produits candidats prometteurs en immunothérapie à différents stades de développement, que nous prévoyons de développer et de faire entrer en essais cliniques. Sur la base des résultats précliniques obtenus jusqu'à présent, nous nous attendons à ce que plusieurs de nos produits candidats fassent l'objet d'essais cliniques au cours des années à venir.
- Tirer parti de nos alliances existantes et potentielles futures pour faire avancer notre recherche et commercialiser nos produits. Nos alliances stratégiques avec Pfizer et Servier pour le développement d'applications de cellules CAR T en oncologie nous apportent un financement pour les travaux de recherche et développement, et peuvent apporter des paiements à la complétion de jalons et des redevances sur les ventes. Nous pouvons instaurer des alliances stratégiques supplémentaires pour faciliter notre développement et la commercialisation d'autres produits d'immunothérapie par cellules CAR T.
- Étendre notre portefeuille de produits à d'autres indications thérapeutiques aux besoins médicaux non satisfaits. Nous entendons continuer d'utiliser nos technologies de modification génique ciblée dans des applications thérapeutiques au-delà de l'immuno-oncologie, telles que le traitement de maladies infectieuses chroniques, de maladies auto-immunes et de maladies allergiques.
- Développer des produits végétaux pour le marché de plusieurs milliards de dollars des biotechnologies agricoles en utilisant notre plate-forme de modification génique ciblée. Nous appliquons nos technologies de modification génique ciblée pour créer des produits alimentaires offrant des avantages pour la santé du consommateur, une capacité d'adaptation aux changements climatiques ou des améliorations

nutritionnelles qui répondent aux besoins d'une population croissante. En sélectionnant et en inactivant les gènes cibles dans certaines cultures agricoles, nous pensons être en mesure de produire des variantes uniques avec des avantages pour le consommateur. Par exemple, nous développons une pomme de terre qui pourrait être stockée de manière sûre dans des conditions froides, de nouvelles variétés de soja avec une qualité d'huile et une teneur en protéine améliorés, et un blé à teneur réduite en gluten. Nous avons également l'intention d'intégrer des cultures supplémentaires dans notre portefeuille de produits, tels que le colza, le maïs et le riz.

2. Examen des comptes et résultats

a. Comptes annuels de Collectis

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2014 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.

Compte de résultat

Notre chiffre d'affaires net s'est élevé à 22.706.204 euros, soit une hausse de 94.3% par rapport au montant de 11.683.480 euros enregistré en 2013.

Il convient d'ajouter à cette somme :

- 1.309.270 euros de subventions d'exploitation ; et
- 637.936 euros de reprises sur provisions et transfert de charges ; et
- 910 euros d'autres produits

En conséquence, nos produits d'exploitation s'élèvent à la somme globale de 24.654.321 euros contre 15.078.681 euros pour l'exercice précédent, soit une hausse de 63.5%.

Nos charges d'exploitation se sont élevées à 27.886.173 euros, contre 28.261.666 euros pour l'exercice précédent, et comprennent les postes suivants :

• Achats de matières premières et autres approvisionnements :	955.284 €
• Variation de stocks	39.963 €
• Autres achats et charges externes :	12.709.869 €
• Impôts et taxes :	533.980 €
• Salaires et traitements :	6.725.824 €
• Charges sociales :	3.557.626 €
• Dotations aux amortissements et aux provisions:	667.490 €
• Dotations aux provisions d'exploitation :	-
• Dotations aux provisions pour risques et charges :	-
• Autres charges :	2.696.136 €

Le résultat d'exploitation est déficitaire de 3.231.853 euros contre un résultat déficitaire de 13.182.985 euros pour l'exercice précédent.

Nos produits financiers et nos charges financières se sont élevés respectivement à la somme de 44.755.770 euros et de 169.625 euros, soit un résultat financier de 44.586.146 euros contre – 55.273.828 euros pour l'exercice précédent.

En conséquence le résultat courant avant impôts s'élève à 41.354.293 euros contre – 68.456.813 euros pour l'exercice précédent.

Nos produits exceptionnels et nos charges exceptionnelles se sont élevés respectivement à 2.369.820 euros et à 44.664.845 euros, le résultat exceptionnel s'élève à – 42.295.025 euros contre – 2.998.997 euros pour l'exercice précédent. Ces très fortes variations (produits financiers et charges exceptionnelles) sont la conséquence de la comptabilisation de l'absorption-fusion avec Collectis Therapeutics.

Compte tenu du Crédit d'Impôt Recherche qui s'élève à la somme de 3.772.262 euros, le résultat de l'exercice est un bénéfice de 2.831.531 euros contre une perte de 68.475.619 euros pour l'exercice 2013.

Bilan

Actif

Les immobilisations incorporelles s'élèvent à la somme nette de 11.323.703 euros.

Les immobilisations corporelles s'élèvent à la somme nette de 1.439.135 euros.

Le poste « immobilisations financières » s'élève au 31 décembre 2014 à la somme nette de 670.826 euros correspondant aux participations dans les filiales pour 9.907 euros et au contrat de liquidité pour 126.975 euros.

- L'actif circulant s'élève à la somme nette de 138.750.102 euros,
- Les disponibilités s'élèvent à la somme de 109.149.341 euros,
- Les charges constatées d'avance s'élèvent à 884.967 euros,
- Les écarts de conversion actif s'élèvent à 61.729 euros.

Passif :

Le capital social s'élève à la somme 1.472.336 euros au 31 décembre 2014, contre 1.054.116 euros au terme de l'exercice précédent, et les primes d'émission et de fusion s'élèvent à la somme totale de 195.416.216 euros au 31 décembre 2014.

Le compte de report à nouveau est débiteur de 118.576.227 euros.

Le poste Autres fonds propres s'élève à la somme de 1.781.299 euros, contre 2.576.350 euros pour l'exercice précédent

Les provisions pour risques et charges s'élèvent à 775.410 euros contre 1.039.380 euros au 31 décembre 2013.

Les postes Dettes et Divers s'élèvent à la somme de 69.366.002 euros contre 13.912.820 euros pour l'exercice précédent), constitué principalement :

• d'emprunt et dettes financières pour :	-
• de dettes fournisseurs et comptes rattachés pour :	6.303.007 €
• de dettes fiscales et sociales pour :	3.439.396 €
• de dettes sur immobilisations et comptes rattachés pour :	-
• d'autres dettes pour :	514.546 €
• de produits constatés d'avance pour :	58.694.910 €
• écarts de conversion passif pour :	414.143 €

En application de l'article L. 441-6-1 du code de commerce, nous vous précisons que les dettes fournisseurs d'un montant total de 6.303.007 euros se décomposent selon les dates d'échéances comme suit :

	<u>31-déc-2014</u>	<u>31-déc-2013</u>
- non parvenues:	3.605.212 €	3.533.887 €
- moins de 30 jours:	1.995.678 €	3.644.291 €
- de 30 à 60 jours:	162.923 €	365.843 €
- de 60 à 90 jours:	9.749 €	89.888 €
- plus de 90 jours:	529.445 €	713.020 €

b. Comptes consolidés du groupe

Les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2014 que nous soumettons à votre approbation ont été établis conformément aux règles de présentation et aux méthodes d'évaluation prévues par les normes IFRS.

Dans le cadre de sa demande d'introduction en bourse aux Etats-Unis, la Société a entrepris une revue de certaines méthodes comptables qu'elle avait utilisées au cours de l'exercice 2013 et des exercices antérieurs. Cette revue a conduit à modifier l'application de ces méthodes à compter du 1er janvier 2014, à enregistrer rétrospectivement une correction des comptes antérieurement publiés pour les exercices 2013 et 2012 et à établir un bilan au 1er janvier 2013, en application des dispositions d'IAS 8. Le détail de ces changements et de leur impact est présenté dans l'annexe des comptes consolidés de l'exercice 2014.

Toutes ces modifications ont été approuvées par le Conseil d'Administration lors de sa réunion du 11 décembre 2014.

Etat du résultat global

Le chiffre d'affaires consolidé s'est élevé à la somme de 21.627 K€ contre 5.362 K€ pour l'exercice précédent. Cette augmentation de 303% s'explique par les revenus liés à Pfizer (9 millions d'euros), Servier (2.9 millions d'euros) et les revenus de licences (Genoway, Lonza et autres 4.9 millions d'euros).

Il convient d'ajouter à cette somme :

- 3.330 K€ de subventions d'exploitation,
- 1.496 K€ de crédit d'impôt recherche,

Les autres produits d'exploitation ont diminué de 2.5 millions d'euros, passant de 7.4 millions d'euros à 4.8 millions d'euros. Cet écart est dû à l'abandon de plusieurs subventions au cours de l'année 2014 (1.7 millions d'euros).

En conséquence, les produits d'exploitation du groupe s'élèvent à la somme globale de 26.453 K€ euros contre 12.724 K€ pour l'exercice précédent, soit une hausse de 108%.

Les charges d'exploitation se sont élevées à 31.698 K€, contre 39.252 K€ pour l'exercice précédent, et comprennent les postes suivants :

- *Coût des redevances.* Sur 2013 et 2014, les dépenses de coût des redevances ont augmenté de 2,5 millions d'euros passant de 0,5 million d'euros à 3,0 millions d'euros. Cette augmentation est liée aux accords signés avec Life Technologies et aux coûts des redevances de l'Institut Pasteur.
- *Frais de recherche et développement.* Entre 2013 et 2014 les frais de recherche et développement sont passés de 17,8 millions d'euros à 14,4 millions d'euros. Cet écart de 3,4 millions d'euros est en majorité dû à la diminution des frais externes de 9,8 millions d'euros en 2013 à 6,8 millions d'euros en 2014. Cela s'explique par la réduction du portefeuille de brevets liés au secteur Outils et Services (0,4 millions d'euros) et l'activité réduite de ce secteur après le plan de licenciement (2,2 millions d'euros).
- *Frais administratifs et commerciaux.* Pour 2013 et 2014 les frais administratifs et commerciaux s'élevaient à 19,0 millions d'euros et 13,1 millions d'euros respectivement. La diminution de ces coûts s'explique par : (1) le plan de licenciement qui a entraîné une diminution de 2,4 millions d'euros en frais de personnels, (2) des frais non récurrents liés à des litiges à hauteur de 2,6 millions d'euros en 2013, (3) les coûts non récurrents liés au lancement de Scéil pour 1,7 millions d'euros en 2013. Ces montants sont en partie compensés par une provision d'1,1 millions d'euros pour la subvention Cellmill
- *Plan de sauvegarde de l'emploi.* En 2013 la décision de réduire le secteur Outils et Services ainsi que l'arrêt de certains programmes de recherche nous a conduit à reconnaître 1,9 millions d'euros de charges. En 2014 les dépenses pour le plan de sauvegarde de l'emploi s'élevaient à 491.000 euros, et comprenaient essentiellement les dépenses du plan initié en 2014.
- *Autres charges d'exploitation.* En 2013 et 2014 nous avons reconnu 445.000 euros et 651.000 euros en autres charges d'exploitation.

Le résultat opérationnel est déficitaire de 5.245 K€ contre un résultat déficitaire de 26.528 K€ pour l'exercice précédent.

Les produits financiers et les charges financières se sont élevés respectivement à la somme de 7.622 K€ et de -527 K€, soit un résultat financier de 7.095 K€ contre -312 K€ pour

l'exercice précédent. L'écart est dû au gain de change induit par le paiement de l'upfront Pfizer de 80 millions de dollars.

Le résultat des activités destinées à être cédées est une perte de 2.822 K€ pour 2014 contre une perte de 29.580 K€ pour 2013.

En conséquence le résultat de la période s'élève à -972 K€ contre – 56.419 K€ pour l'exercice précédent.

Le résultat par action s'établit à 0 euro contre -2.68 euros pour l'exercice précédent.

Bilan

Actif

Les immobilisations incorporelles s'élèvent à la somme nette de 1.026 K€ contre 3.531 K€ au 31 décembre 2013.

Les immobilisations corporelles s'élèvent à la somme nette de 2.610 K€.

L'actif circulant s'élève à la somme nette de 132.001K€, dont 112.347 K€ de trésorerie et équivalent de trésorerie.

Passif :

Le capital et les primes d'émission s'élèvent à la somme de 194.315 K€ 31 décembre 2014, contre 134.962 K€ au terme de l'exercice précédent, cette augmentation résultant principalement des augmentations de capital souscrites en mars et Juin 2014. Les réserves s'élèvent à – 132.536 K€, contre – 77.236 K€ à fin 2013. Les capitaux propres s'élèvent à 59.527 K€ dont 60.786 K€ attribuables aux propriétaires de la Société.

Situation d'endettement du Groupe

Le poste « Emprunt et dettes financières non courants » s'élève à la somme de 2.824 K€ (contre 3.375 K€ pour l'exercice précédent), constitué exclusivement d'avances remboursables et de dettes liées au retraitement des crédits-baux.

Les dettes d'exploitation s'élèvent à 9.802 K€ au 31 décembre 2014, contre 9.700 K€ l'année précédente.

3. Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée – Utilisation des instruments financiers par la Société

Les risques liés à l'activité de la Société, la couverture de ces risques et les assurances y afférentes sont décrits en Annexe 3 du présent rapport de gestion.

4. Activité en matière de recherche et développement

La politique de la Société en matière de recherche développement figure en Annexe 4 du présent rapport de gestion.

5. Evénements importants survenus depuis la clôture de l'exercice social

- 20 février 2015 : Collectis a annoncé le dépôt d'un document d'enregistrement "Form F-1" en vue de son projet d'introduction en bourse au Nasdaq aux États-Unis auprès de la Securities and Exchange Commission (SEC) des États-Unis d'Amérique. Collectis envisage de solliciter l'admission de ses actions sous la forme d'American Depositary Shares (ADS) sur le Nasdaq Global Market rendant ainsi nécessaire le dépôt d'un F-1. Une offre d'ADS serait réalisée à cette occasion, par voie d'offre au public exclusivement aux États-Unis d'Amérique et de placement institutionnel dans certains autres pays.

6. Participation des salariés au capital

Au dernier jour de l'exercice, la participation des salariés de la Société au capital social, calculée conformément aux dispositions de l'article L. 225-102 du Code de commerce, était de 0 %.

7. Direction générale de la Société

Aucun changement n'est intervenu en 2014 au niveau de la direction générale de la société. André Choulika cumule les fonctions de Président et de Directeur Général, depuis sa nomination à la présidence de la Société le 21 juin 2011.

8. Informations concernant les mandataires sociaux

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce, nous vous rendons compte ci-après de la rémunération totale et des avantages de toute nature versés durant l'exercice écoulé à chaque mandataire social, tant par la Société que par des sociétés contrôlées par la Société au sens de l'article L. 233-16 du Code de commerce :

Administrateur	Salaire (Brut)	Rémunération	Honoraires (TTC)	Remboursement de frais ¹	Actions gratuites attribuées en 2014	Autres BSA et actions détenues au 31 décembre 2014
<i>Administrateurs Dirigeants</i>						
A. Choulika Déc-1999	NA	Total: 352.437	0	0	0	Actions : 1.007.074 BSPCE: 0
D. Sourdive Déc-2000	Total: 184.000	0	0	0	0	Actions: 1.004.208 BSPCE: 0
<i>Indépendants non-exécutifs</i>						
A. Godard Nov-2007	na.	0	30.000	2.403	0	Actions : 0 BSA ² : 40.000
L. Arthaud Oct-2011	0	0	0	0	0	Actions : 0
A. Schwebig Oct-2011	0	0	0	0	0	Actions : 1.940
P. Bastid Oct-2011	0	0	0	0	0	Actions : 3.298.944

1 Frais de déplacement et autres dépenses en lien direct avec la société et son objet social.

2 Bons de Souscription d'Action, donnant droit à une action par bon

Nous vous précisons que la Société n'a pas mis en œuvre d'indemnités de départ au titre du mandat social de ses dirigeants ni de régimes de retraites supplémentaires.

Par ailleurs, vous trouverez ci-après la liste des mandats et fonctions exercés par ces mandataires sociaux dans toute(s) société(s) :

Nom	Autres mandats actuellement en cours	
	Société	Mandat
André Choulika Président du conseil d'administration et directeur général	Cellectis plant sciences, Inc.	Administrateur
	Cellectis, Inc.	Administrateur
David Sourdive Administrateur et Directeur Général Délégué	/	/
Alain Godard Administrateur	SARL Godard et CO	Gérant
	Fermentalg S.A.	Administrateur
Laurent Arthaud Administrateur	Adocia S.A.S.	Administrateur
	Emertec Gestion SA	Membre du conseil de surveillance
	TxCeIl	Administrateur
	Kurma Life Sciences	Membre du conseil de surveillance
	Scynexis Inc	Administrateur

Nom	Autres mandats actuellement en cours	
	Société	Mandat
Annick Schwebig Administrateur depuis le 28 octobre 2011	Actelion Pharmaceuticals France S.A.S.	Président
Pierre Bastid Administrateur depuis le 28 octobre 2011	Société Hougou	Administrateur

9. Prises de participations significatives dans des sociétés ayant leur siège en France, ou prises de contrôle de telles sociétés ; cessions de telles participations

Conformément aux dispositions de l'article L. 233-6 du Code du commerce, nous vous informons que la Société n'a acquis, ni cédé, au cours de l'exercice, aucune participation.

10. Activités des filiales et des sociétés contrôlées

- i. **Collectis bioresearch S.A.S.**, filiale à 75% de Collectis SA créée en 2008 a pour vocation le développement et la commercialisation de kits de recherche et de lignées cellulaires à l'ensemble de la communauté scientifique mondiale, tant publique que privée. Sur l'exercice clôturé le 31 décembre 2014, Collectis Bioresearch a réalisé un chiffre d'affaires de 1.493 milliers d'euros et une perte de 1.578 milliers d'euros.
- ii. **Ectycell S.A.S**, filiale à 100% de Collectis bioresearch a été créée en 2009 et a pour objet la recherche et le développement dans le domaine des cellules souches. Sur l'exercice clôturé le 31 décembre 2014, Ectycell a réalisé un chiffre d'affaires de 235 milliers d'euros et une perte de 2.963 milliers d'euros.
- iii. **Collectis plant sciences Inc.**, filiale à 100% de Collectis SA a été créée en mars 2010 dans le Delaware, et est située dans le Minnesota (Etats-Unis) et a pour objet d'exploiter et d'adapter la technologie du Groupe dans le domaine des plantes. Sur l'exercice clôturé le 31 décembre 2014, **Collectis plant sciences Inc.** a réalisé un chiffre d'affaires de 1.156 milliers euros et une perte de 2.490 milliers d'euros.
- iv. **Collectis bioresearch Inc**, filiale à 100% de Collectis bioresearch S.A.S. a été créée en décembre 2010 dans le Delaware (Etats-Unis) et a pour objet de commercialiser l'offre produit de Collectis bioresearch sur le marché américain. Sur l'exercice clôturé

le 31 décembre 2014, Collectis bioresearch, Inc. a réalisé un chiffre d'affaires de 416 millions euros et un bénéfice de 291 millions d'euros.

11. Renseignements relatifs à la répartition du capital et à l'autocontrôle – Programme de rachat d'actions

Conformément aux dispositions de l'article L. 233-13 du Code de commerce et compte tenu des informations reçues en application des articles L. 233-7 et L. 233-12 dudit code, nous vous indiquons ci-après l'identité des actionnaires détenant directement ou indirectement 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 social ou des droits de vote aux assemblées générales de la Société :

M. André Choulika : 3,3 % du capital social et 5,1% des droits de vote

M. David Sourdivé (foyer fiscal) : 3,3 % du capital social et 5,1% des droits de vote

Pierre Bastid : 11,2% du capital et 16,9% des droits de vote

Fonds Stratégique d'Investissement : 10,7% du capital et 16,5% des droits de vote

Dans le cadre du contrat de liquidité conclu en 2008 avec la société Natixis, Collectis détenait, au 31 décembre 2014, 10 820 actions propres, soit 0,04% du capital de la Société.

14. Modifications intervenues au cours de l'exercice dans la composition du capital

	Nombre	Valeur nominale (euros)	Capital social (euros) (après modification)
Actions composant le capital social au début de l'exercice	21.082.320	0,05	1.054.115.85
Actions émises au cours de l'exercice			
Conseil d'administration du 24 mars 2014 : Augmentation de capital d'un montant nominal de 200.000 euros par l'émission de 4.000.000 actions d'une valeur nominale de 5 centimes chacune, assortie d'une prime d'émission de 20.320.000 euros, pour un placement privé.	4.000.000	0,05	1.254.115.85
AGE du 31 juillet 2014 : Augmentation de capital d'un montant nominal de 139.346,20 euros par l'émission de 2.786.924 actions d'une valeur nominale de 5 centimes chacune, assortie d'une prime d'émission de 25.639.700,80 euros, pour un placement réservé à Pfizer.	2.786.924	0,05	1.393.462,05
AGE du 31 juillet 2014 : Augmentation de capital d'un montant nominal de 139.346,20 euros par l'émission de 2.786.924 actions d'une valeur nominale de 5 centimes chacune, assortie d'une prime d'émission de 25.639.700,80 euros, pour un placement réservé à Pfizer.	82.123	0,05	1.397.568,20
Conseil d'administration du 29 septembre 2014 : Augmentation de capital d'un montant nominal de 4.106,15 euros par l'émission de 82.123 actions d'une valeur nominale de 5 centimes chacune correspondant à l'acquisition définitive d'actions gratuites..	1.495.357	0,05	1.472.336.05
Conseil d'administration du 13 novembre 2014 : Augmentation de capital d'un montant nominal de 74.767,85 euros par l'émission de 1.495.357 actions d'une valeur nominale de 5 centimes chacune, assortie d'une prime d'émission de 13.308.394,15 correspondant à l'exercice de bons de souscription.			
Actions composant le capital social en fin d'exercice	29.446.721	0,05	1.472.336,05

15. Evolution du titre – Risque de variation de cours

Le titre a débuté l'année 2014 à 2,30 € par action et a atteint un plus haut cours de 14,58 € le 8 juillet et un plus bas cours de 2,30 € le 2 janvier. Le titre a fini l'année 2014 à 12,23 € par action.

Durant l'exercice, il s'est échangé en moyenne 220.804 titres par jour contre environ 96.000 en 2013.

16. Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du code monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice

Aucune opération de cession ou d'acquisition de titres n'a été réalisée au cours de l'exercice par les dirigeants.

AFFECTATION DU RESULTAT

Nous vous proposons d'affecter le bénéfice de l'exercice clos le 31 décembre 2014, soit la somme de 2.831.531 euros, au compte « report à nouveau » débiteur qui sera ainsi porté à 115.744.696 euros.

RAPPEL DES DIVIDENDES DISTRIBUES

Conformément à la loi, nous vous rappelons que la Société n'a pas versé de dividende au cours des trois derniers exercices.

DEPENSES NON DEDUCTIBLES FISCALEMENT

Aucune dépense somptuaire et charge non déductible, visées à l'article 39-4 du Code monétaire et financier, n'ont été constatées sur l'exercice 2014.

CONVENTIONS REGLEMENTEES

Vous entendrez lecture du rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions visées aux articles L. 225-38 et suivants du Code de commerce.

TABLEAU DES RESULTATS DES CINQ DERNIERS EXERCICES

Au présent rapport est joint, en annexe 1, le tableau visé à l'article R. 225-102 du code de commerce faisant apparaître les résultats de la Société au cours des cinq derniers exercices.

DELEGATIONS EN MATIERE D'AUGMENTATION DE CAPITAL

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-100, alinéa 4, du Code de commerce, vous trouverez joint au présent rapport en annexe 2 un tableau récapitulatif des délégations de compétence et de pouvoirs accordées par l'assemblée générale au conseil d'administration en matière d'augmentation de capital par application des dispositions des articles L. 225-129-1 et L. 225-129-2 dudit code.

Les rapports complémentaires établis par le conseil d'administration et les commissaires aux comptes, lors de l'utilisation par le conseil des délégations qui lui ont été consenties, ont été mis à votre disposition en application des dispositions légales.

Le Conseil d'administration

ANNEXE 1

TABLEAU DES RESULTATS DES CINQ DERNIERS EXERCICES - COLLECTIS SA

	31/12/2010	31/12/2011	31/12/2012	31/12/2013	31/12/2014
Capital en fin d'exercice					
Capital Social	583 697	706 490	1 023 851	1 054 116	1 472 336
Nombre d'actions ordinaire	11 673 936	14 129 790	20 477 024	21 082 320	29 446 721
Nombre d'actions à dividende prioritaire sans droit de vote	-	-	-	-	-
Nombre d'actions créé :					
- par conversion d'obligations	-	-	-	-	-
- par droit de souscription	-	-	-	-	-
Opérations et résultat					
Chiffres d'affaires (H.T.)	10 590 879	13 330 850	13 572 995	11 683 480	22 706 204
Résultat avant impôts, participation, dotations nettes aux amortissements et provisions	-10 952 786	-15 209 322	-8 364 794	-11 552 344	-38 568 313
Impôts sur les bénéfices (CIR)	-4 952 079	-3 918 698	-3 078 102	-2 980 191	-3 772 262
Participations des salariés	-	-	-	-	-
Résultats après impôts, participation, dotations aux amortissements et provisions	-5 909 710	-11 908 643	-7 059 502	-68 475 619	2 831 531
Résultat distribué	-	-	-	-	-
Résultat par action					
Résultat après impôts, participation, avant dotations aux amortissements et provisions	-0,47	-0,8	-0,26	-0,41	-1,18
Résultat après impôts, participation, dotations aux amortissements et provisions	-0,51	-0,84	-0,34	-3,25	0,10
Dividende attribué	-	-	-	-	-
Personnel					
Effectif moyen des salariés	69	78	84	76	67
Montant de la masse salariale	3 717 225	4 659 403	4 983 864	4 994 514	6 725 824
Montant des sommes versées en avantages sociaux (Sécu. Soc. œuvres sociales)	-	-	-	-	3 362 441

ANNEXE 2

Tableau des délégations consenties au conseil d'administration en matière d'augmentation de capital

	Durée de validité / date d'expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix d'émission
Délégations consenties par l'assemblée générale du 14 juin 2013			
<p><i>Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec maintien du droit préférentiel de souscription.</i></p> <p><i>Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 22 juin 2012.</i></p>	26 mois / 14 août 2015	500.000 €	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé
<p><i>Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'émettre des actions ou toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par une offre au public.</i></p> <p><i>Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 22 juin 2012.</i></p>	26 mois / 14 août 2015	200.000 €	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé
<p><i>Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'émettre des actions ou toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de</i></p>	26 mois / 14 août 2015	200.000 € Dans la limite de 20 % du capital par an	Le conseil d'administration lors de sa séance du 24 mars 2014 a fait usage de cette délégation et décidé de procéder à une augmentation de capital d'un montant nominal de 200.000 euros par l'émission, au prix de

	Durée de validité / date d'expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix d'émission
<p>souscription des actionnaires, par offre à des investisseurs qualifiés ou à un cercle restreint d'investisseurs au sens du paragraphe II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier.</p> <p>Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 22 juin 2012.</p>			5,13 euros l'une, prime d'émission incluse, de 4.000.000 d'actions d'une valeur nominale de 0,05 euro chacune, représentant une souscription d'un montant total, prime d'émission incluse, de 20.520.000 euros.
<p>Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, dans la limite d'un montant nominal global de 95.700 euros avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de la catégorie de personnes suivante : fonds d'investissement investissant à titre principal dans des sociétés dites de croissance (c'est-à-dire non cotées ou dont la capitalisation n'excède pas, lorsqu'elles sont cotées, 500 millions d'euros) ayant leur siège social ou leur société de gestion sur le territoire de l'Union Européenne ou en Suisse (en ce compris, notamment, tout FCPR, FCPI ou FIP), dans la limite d'un maximum de 20 souscripteurs et pour un montant de souscription individuel minimum de 500.000 euros (prime d'émission incluse)</p>	18 mois / 14 décembre 2014	200.000 € ou sa contrevaletur en monnaie étrangère	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé
<p>Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le montant de chacune des émissions avec ou sans droit préférentiel de souscription qui seraient décidées en vertu des 4 délégations ci-dessus</p> <p>Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même</p>	26 mois / 14 août 2015	15 % de l'émission initiale	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice en cours

	Durée de validité / date d'expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix d'émission
<i>objet consentie le 22 juin 2012</i>			
<p><i>Délégation de compétence consentie au conseil d'administration d'augmenter le capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres</i></p> <p><i>Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 22 juin 2012</i></p>	26 mois / 14 août 2015	50.000 €	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice en cours
<p><i>Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration à l'effet d'émettre un nombre maximum de 400.000 bons de souscription d'actions au profit des administrateurs non salariés ou dirigeants de la Société et des membres indépendants des comités mis en place par le conseil d'administration et personnes physiques ou morales liées à la Société par un contrat de consultant.</i></p> <p><i>Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 22 juin 2012.</i></p>	18 mois / 14 décembre 2014	400.000 BSA donnant droit à 400.000 actions ordinaires	Le conseil d'administration a fait usage de cette délégation le 24 mars 2014 et décidé l'émission, au prix unitaire de 0,60 euro l'un, de 50.000 BSA au profit de la société Trout Capital LLC. Chaque BSA permet la souscription d'une action d'une valeur nominale de 0,05 euro l'une, au prix de 6 euros l'une, prime d'émission incluse.
<p><i>Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration à l'effet d'émettre un nombre maximum de 400.000 bons de souscription d'actions ou bons de souscription et/ou d'acquisition d'actions ordinaires remboursables (BSAAR) au profit des salariés et mandataires sociaux de la Société et de ses filiales.</i></p> <p><i>Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 22 juin 2012.</i></p>	18 mois / 14 décembre 2014	400.000 BSA donnant droit à 400.000 actions ordinaires	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé

	Durée de validité / date d'expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix d'émission
Délégations consenties par l'assemblée générale du 27 juin 2014			
<i>Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec maintien du droit préférentiel de souscription. Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 14 juin 2013.</i>	26 mois / 27 août 2016	625.000 €	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé
<i>Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'émettre des actions ou toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par une offre au public. Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 14 juin 2013.</i>	26 mois / 27 août 2016	200.000 €	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé
<i>Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'émettre des actions ou toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par offre à des investisseurs qualifiés ou à un cercle restreint d'investisseurs au sens du paragraphe II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier. Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 14 juin 2013.</i>	26 mois / 27 août 2016	200.000 € Dans la limite de 20 % du capital par an	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé
<i>Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, dans la limite d'un montant nominal global de 95.700 euros</i>	18 mois / 27 décembre 2015	200.000 € ou sa contrevaletur en monnaie étrangère	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé

	Durée de validité / date d'expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix d'émission
<i>avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de la catégorie de personnes suivante : fonds d'investissement investissant à titre principal dans des sociétés dites de croissance (c'est-à-dire non cotées ou dont la capitalisation n'excède pas, lorsqu'elles sont cotées, 500 millions d'euros) ayant leur siège social ou leur société de gestion sur le territoire de l'Union Européenne ou en Suisse (en ce compris, notamment, tout FCPR, FCPI ou FIP), dans la limite d'un maximum de 20 souscripteurs et pour un montant de souscription individuel minimum de 500.000 euros (prime d'émission incluse)</i>			
<i>Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le montant de chacune des émissions avec ou sans droit préférentiel de souscription qui seraient décidées en vertu des 4 délégations ci-dessus. Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 14 juin 2013</i>	26 mois / 27 août 2016	15 % de l'émission initiale	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice en cours
<i>Délégation de compétence consentie au conseil d'administration d'augmenter le capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres. Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 14 juin 2013</i>	26 mois / 27 août 2016	50.000 €	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice en cours
<i>Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration à l'effet d'émettre un nombre maximum de 600.000 bons de souscription d'actions au profit des administrateurs non salariés ou dirigeants de la Société et des membres indépendants des comités mis en place par le conseil d'administration et personnes physiques ou morales liées à la Société par un contrat de consultant. Cette</i>	18 mois / 27 décembre 2015	600.000 BSA donnant droit à 400.000 actions ordinaires	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé

	Durée de validité / date d'expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix d'émission
<i>délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 14 juin 2013.</i>			
<i>Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration à l'effet d'émettre un nombre maximum de 600.000 bons de souscription d'actions ou bons de souscription et/ou d'acquisition d'actions ordinaires remboursables (BSAAR) au profit des salariés et mandataires sociaux de la Société et de ses filiales. Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 14 juin 2013.</i>	18 mois / 27 décembre 2015	600.000 BSA donnant droit à 400.000 actions ordinaires	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé

ANNEXE 3

Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée – Utilisation des instruments financiers par la Société

FACTEURS DE RISQUE

La Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière et ses résultats (ou sur sa capacité à réaliser ses objectifs) et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés ci-après.

Risques liés à l'activité du Groupe

Risques liés à la recherche, au développement et à la commercialisation des produits candidats de la Société

Nos programmes de développement des produits candidats thérapeutiques sont toujours en phase de découverte ou en phase de preuve de concept préclinique et peuvent échouer.

Nos produits candidats sont fondés sur une technologie nouvelle, ce qui rend difficile la prédiction du délai et du coût du développement du produit candidat et de l'obtention de l'approbation réglementaire. Actuellement, aucun produit de thérapie génique n'a été approuvé aux États-Unis et seulement un produit de ce type a été approuvé en Europe.

Le paysage réglementaire qui va s'appliquer à nos produits candidats est encore incertain ; la réglementation relative à la thérapie génique et la thérapie cellulaire est encore en développement, et des changements de requis réglementaires pourrait entraîner des retards ou l'arrêt du développement de nos produits candidats, ou encore à des coûts inattendus liés à l'obtention de l'autorisation réglementaire.

Notre technologie d'ingénierie du génome est relativement nouvelle, et si nous ne sommes pas capables d'utiliser cette technologie dans toutes les applications souhaitées, nos opportunités de revenus pourraient être limitées.

Nous dépendons presque entièrement du succès de développement de nos produits candidats. Nous ne pouvons pas être certains que nous, ou nos collaborateurs, serons capables d'obtenir des autorisations réglementaires pour ces produits, ou de commercialiser avec succès ces produits.

Nous faisons face à une concurrence importante de la part de sociétés biotechnologiques et pharmaceutiques. Beaucoup d'entre elles ont considérablement plus de ressources et d'expérience que nous, ce qui pourraient les mener à faire d'autres découvertes, à développer, à obtenir des autorisations ou à commercialiser des produits avant nous ou avec plus de succès que nous.

Nous avons une expérience limitée dans la conduite ou la gestion d'essais cliniques nécessaires pour obtenir les autorisations réglementaires pour tout produit, et nous avons l'intention de confier ces tâches à nos collaborateurs ou d'autres tiers, tels que des prestataires de services cliniques (Clinical Research Organisation, ou « CRO »), des institutions médicales ou des investigateurs cliniques. Notre dépendance à ces tiers pour les

activités de développement cliniques réduit notre contrôle sur ces activités. Ces tiers pourraient ne pas conduire les activités qui leur sont confiées dans les temps ou pourraient ne pas conduire les essais cliniques en conformité avec les requis réglementaires ou l'essai clinique. Si ces tiers n'exécutent pas leurs obligations contractuelles avec succès ou ne répondent pas aux standards de performance requis ou ne respectent pas les délais, nous pourrions devoir les remplacer ou les données qu'ils ont produites pourraient être rejetées par les autorités réglementaires compétentes. .

Nous pouvons rencontrer d'importants retards dans nos études cliniques ou nous pouvons échouer à démontrer l'innocuité et l'efficacité suffisante pour les autorités réglementaires. A ce jour, nous n'avons pas réalisé de tests précliniques sur nos produits candidats, excepté pour UCART19, qui ne fait pas encore l'objet d'essais cliniques. Les tests précliniques et les essais cliniques sont long, coûteux et sont des processus imprévisibles, qui peuvent être sujets à des retards considérables. Nous ne pouvons pas garantir que toutes les études précliniques ou les essais cliniques seront conduits comme prévu ou terminés dans les temps, s'ils le sont. Cela peut prendre plusieurs années à terminer le test pré clinique et le développement clinique nécessaire pour commercialiser un produit candidats, et les délais et les échecs peuvent apparaître à toutes les étapes. Les résultats intermédiaires des essais cliniques ne prédisent pas nécessairement les résultats finaux et le succès des tests pré cliniques et les premières phases des essais cliniques n'assurent pas que la suite des essais cliniques sera performante. Un certain nombre de sociétés dans l'industrie pharmaceutique, biopharmaceutique et biotechnologique ont subi des échecs importants dans leurs essais cliniques avancés, même après des résultats prometteurs dans les essais précédents, et nous ne pouvons pas être certains que nos produits candidats ne seront pas confrontés à des échecs similaires. En outre, la conception d'une clinique peut déterminer si ses résultats supporteront l'approbation d'un produit et les défauts dans la conception d'un essai clinique peuvent n'apparaître que l'essai clinique bien avancé. Une issue défavorable dans un ou plusieurs essais cliniques serait un échec majeur pour nos produits candidats et pour nous et peuvent nous obliger ou obliger nos collaborateurs à réduire la portée de, ou éliminer un ou plusieurs programmes de développement de produits candidats, ce qui pourrait avoir un effet défavorable important sur notre entreprise. Dans le cadre de tests et d'essais cliniques sur les produits candidats que nous développons pour nous-mêmes ou pour nos collaborateurs, nous pouvons faire face à un certain nombre de risques, y compris:

- les résultats pré-cliniques peuvent ne pas être représentatifs des résultats cliniques;
- un produit candidat peut être inefficace, inférieure aux médicaments ou des thérapies existantes approuvées, trop toxiques, ou peuvent avoir des effets secondaires inacceptables;
- des patients peuvent mourir ou souffrir d'autres effets indésirables pour des raisons qui peuvent ou peuvent ne pas être liés au produit candidat en cours de tests;
- les résultats peuvent ne pas confirmer les résultats favorables des tests ou essais ayant eu lieu plus tôt; et
- les résultats peuvent ne pas atteindre le niveau de signification statistique nécessaire par les autorités réglementaires compétentes pour établir l'innocuité et l'efficacité de nos produits candidats.

En outre, un certain nombre d'événements, notamment ceux qui suivent, pourrait retarder l'achèvement de nos futurs essais cliniques ou ceux de nos collaborateurs et nuire à la capacité d'obtenir l'approbation réglementaire pour commercialiser et vendre, un produit candidat particulier:

- les conditions qui nous sont imposées ou qui sont imposées à nos collaborateurs par les autorités réglementaires compétentes concernant la portée ou la conception des essais cliniques;
- les retards dans l'obtention, ou notre incapacité à obtenir les approbations nécessaires des comités d'examen éthiques chargés d'approuver les sites cliniques sélectionnés pour participer à nos essais cliniques;
- la fourniture insuffisante ou la qualité déficiente des produits candidats ou d'autres éléments nécessaires pour mener l'essais cliniques;
- les retards dans l'obtention des accords nécessaires pour la conduite des essais cliniques;
- un recrutement et un taux de sélection des patients dans les essais cliniques plus faibles qu'anticipés, pour une variété de raisons, incluant la taille de la population, la nature du protocole clinique, la disponibilité des traitement approuvés, et la compétition d'autres essais cliniques sur des indications similaires.
- des effets secondaires graves et inattendus liés au médicament, rencontrés sur les patients inclus dans les essais cliniques; ou
- l'échec de nos sous-traitants ou de ceux de nos collaborateurs à respecter leurs obligations contractuelles dans les délais opportuns.
- les essais cliniques peuvent également être retardés ou suspendus à la suite de résultats intermédiaires ambiguës ou négatifs. De plus, un essai clinique peut être suspendu ou arrêté par nous ou nos collaborateurs, la FDA, un comité d'examen éthique, ou d'un conseil de surveillance de la sécurité des données supervisant l'essai clinique, ou d'autres autorités de réglementation en raison d'un certain nombre de facteurs, notamment:
- l'échec de la conduite de l'essai clinique en conformité avec les exigences réglementaires ou nos protocoles cliniques;
- une inspection des opérations des essais cliniques ou sites cliniques par la FDA ou d'autres autorités réglementaires entraînant une suspension de l'essai clinique;
- des interprétations défavorables, par la FDA ou les autorités réglementaires étrangères similaires, des données, où les plans de l'étude clinique prévoient une analyse intermédiaire des données;
- la FDA ou les autorités réglementaires étrangères similaires déterminent que le plan ou le protocole pour l'investigation est clairement déficient dans sa conception pour répondre à ses objectifs déclarés;
- l'absence de, ou l'échec dans la démonstration de l'efficacité;
- des problèmes d'innocuité imprévus;ou
- le manque de financement nécessaire pour continuer l'essai clinique.

En outre, des changements dans les exigences réglementaires et les orientations peuvent se produire et nous ou nos collaborateurs pourraient devoir modifier les protocoles d'essais cliniques pour refléter ces changements. De tels changements peuvent nous obliger ou obliger nos collaborateurs à soumettre à nouveau nos protocoles d'essais cliniques aux comités d'examen éthiques pour réexamen, ce qui peut influencer sur le coût, le calendrier ou la réussite d'un essai clinique.

Même si des essais cliniques d'un produit candidat sont réussis, ces résultats ne sont pas nécessairement prédictifs des résultats des essais additionnels qui pourraient être nécessaires pour l'obtention de l'autorisation réglementaire. Bien qu'il existe un grand nombre de médicaments et produits biologiques en développement à l'échelle mondiale, seul un faible pourcentage obtiennent une autorisation réglementaire, encore moins sont approuvés pour la commercialisation, et seulement un petit nombre ont l'acceptation des médecins et des patients.

Si les résultats de nos essais cliniques ne sont pas concluants ou s'il y a des problèmes de sécurité ou des événements indésirables associés aux produits candidats que nous développons, nous pourrions:

- perdre les avantages compétitifs que de tels produits candidats pourraient avoir ;
- être retardés dans l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, s'il y en a ;
- obtenir une autorisations pour des indications pour des populations de patients qui n'est pas aussi large que prévu ou souhaité ;
- obtenir une autorisation qui incluerait des restrictions significatives de l'utilisation ou la distribution, des contre-indications ou des avertissements de sécurité ;
- être sujets à des changements sur la façon dont le produit est administré ;
- être contraints à conduire des essais cliniques additionnels pour supporter l'autorisation ou devoir mener des tests après commercialisation ;
- avoir les autorités réglementaires qui retirent leur autorisation sur le produit ou imposent des restrictions sur leur distribution ;
- être poursuivis en justice ;
- subir des dommages à notre réputation ;
- ne pas atteindre les échéances nous donnant droit à des paiements par nos collaborateurs.

Le processus d'approbation réglementaire de la FDA (Food and Drug Administration, autorité réglementaire aux Etats-Unis) est long et imprévisible, et si nous ne réussissons pas à obtenir des autorisations réglementaires pour nos produits candidats, notre activité en souffrira sensiblement.

Nous espérons que les produits candidats que nous développons seront disponibles en dernière ligne de traitement pour les patients qui n'ont plus d'autre option. Cela pourra limiter la taille initiale du marché pour ces produits candidats et nous ne pouvons pas prédire quand, si cela arrive, un produit candidat pourrait recevoir une autorisation réglementaire pour des indications visant une plus grande population de patients.

La fabrication des produits candidats que nous développons est extrêmement complexe. Tout problème qui pourrait arriver dans le processus de fabrication pourrait avoir des effets négatifs sur notre activité, notre situation financière ou nos perspectives financières.

Une opinion négative ou un contrôle réglementaire accru de la recherche génétique et les thérapies impliquant l'ingénierie génomique pourrait porter préjudice à la perception publique sur nos produits candidats ou avoir des effets négatifs sur notre capacité à conduire nos activités ou obtenir des autorisations réglementaires pour nos produits candidats

Nous pourrions ou nos collaborateurs pourraient trouver difficile de recruter des patients dans les études cliniques sur les produits candidats que nous développons, ce qui pourrait retarder ou empêcher les études cliniques sur les produits candidats.

Les études d'innocuité de nos produits candidats pourraient échouer, ou nos produits candidats pourraient causer des effets secondaires indésirables qui pourraient retarder ou empêcher leur autorisation réglementaire, limiter le bénéfice commercial, ou entraîner des conséquences négatives importantes suivant leur autorisation commerciale, le cas échéant.

Si les produits candidats que nous développons n'atteignent pas le développement espéré et la commercialisation dans les délais annoncés et espérés, le développement ou la commercialisation de nos produits candidats pourraient être retardés et notre activité pourrait en souffrir.

La poursuite du développement et de la commercialisation de nos produits candidats va dépendre, en partie, des alliances stratégiques avec nos collaborateurs. Si nos collaborateurs ne sont pas diligents dans la poursuite du développement des produits candidats, nos progrès pourraient être retardés et nos revenus différés.

Même si nous ou nos collaborateurs achevons avec succès les essais cliniques sur nos produits candidats, ces candidats pourraient ne pas être commercialisés avec succès, pour plusieurs raisons notamment si nous ne recevons pas d'autorisation réglementaire nécessaire à la commercialisation desdits produits candidats, si les produits candidats sont sujets à des droits appartenant à des tiers, si nous échouons à être en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication (*Good Manufacturing Practices*, ou GMP), si la fabrication à échelle commerciale est trop difficile ou trop onéreuse, si des effets secondaires indésirables sur les produits candidats font leur utilisation moins désirable, si nous échouons à concurrencer efficacement avec les produits ou traitements existants ou nouveaux de nos concurrents, si nous échouons à démontrer sur le long terme des bénéfices suffisants pour compenser les risques associés.

Si nous obtenons une approbation réglementaire pour un produit candidat, nos produits resteront soumis à d'autres requis réglementaires.

Nous anticipons que les produits candidats que nous développons soit réglementés comme des produits biologiques, et par conséquent ils pourraient faire l'objet d'une concurrence plus tôt que prévu.

Même si nous ou nos collaborateurs obtiennent ou maintiennent une autorisation pour les produits candidats aux Etats-Unis d'Amérique ou sur d'autres territoires, nous ou nos collaborateurs pourraient ne jamais obtenir, pour le même produit candidat, une autorisation pour un autre territoire, ce qui pourrait limiter les opportunités de marché et affecter sensiblement nos activités.

Nous avons l'intention d'obtenir le statut de médicament orphelin pour tout ou partie de nos produits candidats, mais nous pourrions ne pas être capables de l'obtenir ou de maintenir les bénéfices associés au statut de médicament orphelin, à savoir notamment une exclusivité de marché, ce qui pourrait réduire nos revenus, le cas échéant.

Nous pourrions chercher à obtenir une désignation « fast-track » pour tout ou partie de nos produits candidats. Il n'y a aucune assurance que la FDA nous délivre une telle désignation et, même si elle le fait sur tous nos produits, une telle désignation pourrait ne pas mener à un développement, une revue réglementaire, ou un processus approuvé plus rapide, et cela

n'augmenterait pas les chances que nos produits candidats reçoivent une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis d'Amérique.

Nous pourrions chercher à obtenir une désignation « breakthrough » pour tout ou partie de nos produits. Si nous obtenons une telle désignation de la FDA ou de toute autre autorité réglementaire compétente dans les territoires où une telle désignation existe, une telle désignation pourrait ne pas mener à un développement, une revue réglementaire, ou un process approuvé plus rapide, et cela n'augmenterait pas les chances que nos produits candidats reçoivent une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis d'Amérique.

Même si nos produits candidats sont autorisés, ils pourraient ne pas être acceptés par les médecins ou la communauté médicale en général, et pourrait aussi devenir l'objet de conditions de marché qui pourraient porter préjudice à nos activités.

Les actions en justice sur la responsabilité du fait de nos produits pourraient détourner nos ressources, ce qui pourraient entraîner des passifs importants et réduire le potentiel commercial de nos produits candidats.

Les restrictions gouvernementales sur le prix et le remboursement peuvent impacter de façon négative notre capacité à générer des revenus si nous obtenons une autorisation réglementaire de commercialisation pour tout ou partie de nos produits candidats.

Notre rentabilité future, le cas échéant, dépend en partie de notre capacité à pénétrer les marchés globaux, où nous ne serions pas sujets à des obstacles réglementaires additionnels et autres risques et incertitudes.

Nous sommes soumis à des lois et réglementations de santé, qui nous exposent à de potentiels sanctions civiles, pénales, réglementaires, ou encore contractuelles.

Risques liés à notre dépendance envers les tiers.

Nous anticipons dépendre de tiers pour conduire tout ou certains aspects de la fabrication de nos produits candidats, du développement du protocole, de la recherche et du développement pré-clinique, des tests cliniques, de la distribution et ces tiers pourraient ne pas réaliser ces tâches de façon satisfaisante. De plus, dans certaines circonstances, ces tiers pourraient être autorisés à résilier leurs engagements avec nous. Si nous avons besoin d'entrer dans des relations contractuelles alternatives, cela pourrait retarder nos activités de développement des produits. Par ailleurs, nous anticipons contrôler uniquement certains aspects des activités qui seraient confiées à ces tiers. Notre dépendance vis-à-vis de ces tiers pour la fabrication de nos produits candidats, le développement du protocole, la recherche et le développement pré-clinique, les tests cliniques, et la distribution vont réduire notre contrôle sur ces activités, mais nous resteront responsables d'en assurer la conformité avec les réglementations et les protocoles d'études. Si ces tiers n'exécutent pas correctement leurs obligations contractuelles, ne respectent pas les délais impartis ou s'ils ne réalisent pas nos études en conformité avec les requis réglementaires, ou avec nos plans et protocoles cliniques, ou s'il y a des désaccords entre nous et ces tiers, nous pourrions ne pas être capables de réaliser ou nous pourrions être retardés dans la réalisation des études pré-cliniques ou cliniques requis pour les futures soumissions réglementaires et approbation des produits candidats que nous développons. Dans certains cas, nous pourrions avoir besoin d'établir une relation appropriée avec un tiers de remplacement, qui pourrait ne pas

être facilement disponible à des conditions acceptables, ce qui pourrait entraîner un retard supplémentaire de l'autorisation des produits candidats et ce qui pourrait entraîner des effets négatifs importants sur notre activité, la situation financière, les résultats d'exploitation et les perspectives.

En outre, le recours à des fabricants et/ou des distributeurs comporte des risques auxquels nous ne serions pas sujet si nous avions fabriqué et distribué les produits candidats nous-mêmes, y compris:

- l'incapacité de négocier des accords de fabrication et/ou de distribution avec des tiers selon des termes commercialement raisonnables, parce que le nombre de fabricants et de distributeurs potentiels est limité et chacun doit être approuvé par la FDA ou les autorités réglementaires étrangères comparables et auraient besoin de développer des procédés agréés pour la production ou la distribution de nos produits;
- que nos fabricants ou distributeurs peuvent avoir peu ou pas d'expérience avec nos produits et peuvent donc avoir besoin d'un important soutien de notre part afin de mettre en œuvre, maintenir l'infrastructure et les process nécessaires à la fabrication ou la distribution de nos produits candidats;
- le contrôle réduit sur les activités de fabrication et de distribution et les process de contrôle qualité et la possibilité que nos fabricants et distributeurs ne soient pas en mesure d'exécuter notre process de fabrication ou de distribution et d'autres besoins de soutien logistique appropriés;
- que nos fabricants ne réalisent pas leurs obligations comme initialement convenu, qu'ils ne consacrent pas suffisamment de ressources à nos produits ou ne peuvent pas rester dans l'activité de fabrication pour le temps nécessaire à la livraison des produits pour nos essais cliniques ou de produire avec succès, stocker et fournir à nos produits une fois approuvés;
- que nous ne possédions pas ou n'ayons pas de droits équivalents nécessaires, dans les améliorations faites par nos fabricants dans le process de fabrication de nos produits ;
- la violation, la résiliation ou le non renouvellement de nos accords par les fabricants ou distributeurs à tout moment, ce qui est peut nous être coûteux ou dommageable; et
- les interruptions de l'exploitation de nos sous-traitants ou fournisseurs causées par des conditions extérieures à nos activités ou opérations, notamment la faillite du fabricant, distributeur ou fournisseur.

Un de ces événements pourrait entraîner des retards sur les études cliniques, l'impossibilité d'obtenir les autorisations réglementaires, ou impacter notre capacité à commercialiser avec succès les futurs produits.

Nous et nos fabricants sommes soumis à d'importantes réglementations liées à la fabrication de nos produits. Les sites de fabrication dont nous dépendons peuvent ne pas être capables de remplir les requis réglementaires et avoir des capacités limitées.

L'accès à la matière première et aux produits nécessaires à la conduite des essais cliniques et de la fabrication de nos produits candidats n'est pas garanti. Nous sommes dépendants de tiers pour la fourniture de divers matériels biologiques – tel que les cellules, les cytokines, ou les anticorps- qui sont nécessaires pour fabriquer nos produits candidats. La fourniture de

ces matériels pourrait être réduites ou interrompues à tout moment. Dans un tel cas, nous pourrions ne pas être capables de trouver d'autres fournisseurs satisfaisants ou de trouver des conditions acceptables. Si nous perdons nos fournisseurs ou fabricants clés ou si la fourniture des matériels est diminuée ou interrompue, nous pourrions ne pas être capables de développer, fabriquer, et commercialiser nos produits candidats dans les temps et d'une façon concurrentielle. De plus, ces matériels sont soumis à un processus de fabrication contraignant et à des tests rigoureux. Des retards dans la réalisation et la validation des sites de fabrication et du processus de fabrication de ces matériels pourraient affecter significativement notre capacité à réaliser les essais et commercialiser nos produits candidats.

Nous anticipons dépendre de tiers pour conduire, superviser and gérer nos études cliniques, et si ces tiers n'exécutent pas leurs obligations de façon satisfaisante, cela pourra porter préjudice à nos activités.

Nous pourrions entrer en relation contractuelle avec des tiers pour vendre, commercialiser les produits candidats que nous développons en propre et pour lesquels nous avons obtenu une autorisation réglementaire, ce qui pourrait affecter les ventes de nos propres produits et notre capacité à générer des revenus. Compte tenu de notre stade précoce de nos développements, nous n'avons pas d'expérience dans les ventes, le marketing et la distribution de produits biopharmaceutique. Cependant, si tout ou partie de nos produits candidats obtiennent une autorisation de mise sur le marché, nous avons l'intention de développer nos capacités de vente et de marketing, soit seul soit avec nos partenaires, en contractant avec eux ou en leur concédons une licence commerciale sur nos produits candidats. L'externalisation de nos ventes et de notre marketing pourraient nous confronter à une série de risques, tels que :

- notre incapacité à exercer un contrôle direct sur nos ventes et nos activités de marketing ;
- l'échec ou l'incapacité de la force de vente externalisée à obtenir l'accès à un nombre suffisant de médecins,
- les potentiels différends avec les tiers concernant les dépenses liées aux ventes et au marketing, le calcul des redevances, et les stratégies de ventes et de marketing, et
- les coûts et dépenses imprévisibles liées aux ventes et au marketing.

Si nous sommes incapables d'établir un partenariat avec un tiers qui possède les capacités adéquates de ventes, de marketing et de distribution, nous aurions des difficultés à commercialiser nos produits candidats, ce qui pourrait affecter nos activités, notre situation financière, et notre capacité à générer des revenus.

Notre dépendance vis-à-vis des tiers nous contraint à partager nos secrets d'affaires, ce qui augmente la possibilité qu'un concurrent les découvre ou que nos secrets d'affaires soient détournés ou divulgués.

Les risques liés à nos activités sur les plantes

Le développement des produits végétaux requiert des plateformes intégrées de technologies complexes, et requiert beaucoup de temps et de ressources. Ces efforts peuvent ne pas être fructueux ou le taux d'amélioration du produit pourrait être plus lent que prévu.

Nos produits végétaux ne sont pas encore disponibles pour une utilisation commerciale. Nos produits végétaux sont à un stade précoce de développement et il n'existe pas encore de marché établi pour eux. Si nous ne sommes pas capables de commercialiser nos produits existants ou nos nouveaux produits à une échelle significative, nous pourrions ne pas réussir à construire une activité de sciences végétales durable et profitable. En outre, nous prévoyons que le prix de nos produits soit indexé sur notre évaluation de la valeur qu'ils apporteraient aux consommateurs, plus que sur le prix de production du produit. Si nos consommateurs attribuent une valeur plus faible à nos produits que nous, ils pourraient ne pas être prêts à payer un prix plus élevé que ce qu'ils seraient prêts à payer. Les niveaux de prix peuvent aussi être négativement affectés si nos produits ne parviennent pas à produire les rendements que nous attendons.

Le succès de la commercialisation de nos produits végétaux dépend de notre capacité à produire des plantes de haute qualité et des graines de façon rentable à grande échelle, et de prévoir avec précision la demande sur nos produits végétaux et nous pourrions être incapables de le faire.

Nous faisons face à une importante concurrence dans le domaine de la biotechnologie végétale et nombre de nos concurrents ont des moyens financiers, techniques et d'autres ressources bien plus importants que les nôtres.

Notre activité de sciences végétales est très saisonnière et est sujette aux conditions de temps et d'autres facteurs au-delà de notre contrôle, ce qui pourrait causer une fluctuation significative de nos résultats d'exploitation.

Le succès de la commercialisation de nos produits végétaux pourrait être remis en cause par la perception publique sur les produits génétiquement modifiés et des obstacles étiques, légaux, environnementaux et sociaux. De plus, nos produits pourraient devenir sujets à des réglementations gouvernementales.

Nous pourrions être poursuivis en responsabilité du fait de nos produits et si ces actions en justice n'étaient pas en notre faveur, nous pourrions devoir payer d'importants dommages et intérêts.

Certains de nos produits végétaux peuvent se retrouver dans des marchés ou des pays dans lesquels ils n'ont pas reçu de autorisation, ce qui peut entraîner des poursuites réglementaires ou judiciaires.

Nos activités de sciences végétales sont actuellement menées dans un nombre limité d'endroits, ce qui nous rend susceptibles de subir des dommages causés par des catastrophes naturelles.

Risques liés à la propriété intellectuelle.

Notre capacité à être compétitifs pourrait décliner si nous ne nous protégeons pas de façon adéquate nos droits de propriété intellectuelle.

Les brevets et demandes de brevets impliquent des questions juridiques et factuelle complexe qui, si cela était déterminé de façon défavorable pour nous, pourrait avoir des impacts négatifs sur notre situation brevetaire.

Les développements réglementaires et légaux dans le domaine des brevets pourrait avoir un impact négatif sur notre activité.

Si ne sommes pas capables de protéger suffisamment la confidentialité de nos secrets des affaires, notre activité et notre position compétitive pourraient être affectées. Nous ne chercherons pas à protéger nos droits de propriété intellectuelle dans tous les territoires du monde et nous pourrions ne pas être capables de faire respecter nos droits de propriété intellectuelle même dans les territoires où nous cherchons la protection.

Des tiers peuvent revendiquer la propriété ou des droits commerciaux sur des inventions que nous développons.

Des tiers pourraient soutenir que nos salariés ou consultants ont utilisé à tort ou divulgué des informations confidentielles ou détourné des secrets des affaires.

Une dispute concernant la contrefaçon ou le détournement de droits de propriété intellectuelle ou des droits propriétaires ou autres pourrait être consommateur de temps et coûteux et en cas d'issue défavorable pourrait être préjudiciable à nos activités. Il y a des litiges significatifs dans l'industrie biopharmaceutique au sujet des brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Même si nous ne sommes pas, à ce jour, impliqués dans de tels litiges, nous pourrions dans le futur être poursuivis par des tiers sur le fondement que nos produits candidats, technologies ou nos activités contrefont les droits de propriété intellectuelles de tiers. Nous pourrions avoir besoin de recourir aux tribunaux pour faire respecter un brevet qui nous a été délivré, pour protéger nos secrets commerciaux, ou pour déterminer la portée et la validité des tiers des droits de propriété. Par exemple, il y a d'autres entités qui essaient de protéger par le brevet des produits thérapeutiques qui ciblent l'antigène CD19. Nous ne pouvons pas assurer que ces tiers ne revendiqueront pas la contrefaçon de leur brevets ou le détournement de leur technologie sans autorisation, ou remettons en cause nos brevets relatifs à UCART19. Si de telles parties se voyaient confirmées dans leurs allégations, nos activités pourraient être significativement et défavorablement affectées. De temps en temps, nous pouvons embaucher du personnel ou des consultants anciennement employés par d'autres sociétés impliquées dans un plus plusieurs domaines similaires à nos activités. Soit nous soit ces personnes peuvent être sujets à des allégations de détournement de secret des affaires ou d'autres revendications qui résulteraient de leur ancienne affiliation. Si nous devenons impliqués dans un litige, cela pourrait être consommateur de temps et d'argent, au delà de savoir qui perd ou gagne. Nous pouvons ne pas être capables de supporter les coûts associés à ces litiges. Toute décision défavorable ou la perception d'une décision défavorable en nous défendant contre ces réclamations pourrait avoir une incidence défavorable importante sur notre situation de trésorerie. Toute action en justice contre nous ou nos collaborateurs pourrait conduire à:

- au paiement de dommages-intérêts, y compris des triples dommages-intérêts (« treble damages ») si nous sommes trouvés d'avoir volontairement violé les droits de brevet d'une partie;

- des injonctions ou ordonnances d'autres qui peuvent bloquer efficacement notre capacité à développer, commercialiser et vendre des produits; ou
- nous ou nos collaborateurs pourrions être contraints à prendre une licence sur de la propriété intellectuelle de tiers, et cette licence pourrait ne pas être disponible à des conditions commercialement acceptables, voire pas disponible du tout, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur notre situation de trésorerie et d'affaires et la situation financière. Par conséquent, nous pourrions être empêchés de commercialiser des produits candidats actuels ou futurs.

Nous pourrions contrefaire des droits de propriété intellectuelle ou autres, ce qui pourrait empêcher ou retarder le développement de produits et pourrait empêcher ou accroître les coûts de commercialisation de nos produits candidats, s'ils sont approuvés.

Les brevets délivrés couvrant nos produits candidats pourraient être considérés comme invalides ou non applicables s'ils sont remis en cause devant une cour de justice.

Nous pourrions ne pas être réussir obtenir ou maintenir les droits nécessaires liés aux composés de produits de thérapie génique et aux process de développement de notre portefeuille via des acquisitions ou des concessions de licences.

Si nous échouons à respecter nos obligations des contrats en vertu desquels nous sommes licenciés de tiers, sur des droits de propriété intellectuelle, ou si les relations commerciales avec nos donneurs de licence sont autrement interrompues, nous pourrions perdre les droits de licence qui sont importants pour notre activité.

Risques liés à notre organisation, structure et fonctionnement

Nous aurons besoin de développer et élargir notre société, et nous pouvons rencontrer des difficultés dans le cadre de ce développement et élargissement, ce qui pourrait interrompre nos activités.

Nous dépendons d'un personnel managérial clé, de l'attrait et la rétention d'autre personnel qualifié, et si nous perdons notre personnel managérial clé ou que nous ne puissions pas attirer ou retenir d'autres personnes qualifiées, cela pourrait porter atteinte à nos activités.

Nous pouvons utiliser des produits chimiques et biologiques dangereux dans le cadre de nos activités. Toute revendication relatives à la détention, le stockage ou la possession de tel matériel pourrait être consommateur de temps et coûteux.

Notre système informatique interne, ou ceux de nos cocontractants ou consultants, pourrait échouer ou être victime de violation de sécurité, ce qui pourrait résulter dans l'interruption de nos programmes de recherche et de développement.

Nous pouvons acquérir des activités ou des produits, ou former des alliances stratégiques, dans le futur, et nous pouvons ne pas réaliser les bénéfices de telles acquisitions.

Risques financiers

Historique de pertes d'exploitation et risques liés aux pertes provisionnelles

Depuis plusieurs années, la Société enregistre des pertes d'exploitation et n'a versé aucun dividende à ses actionnaires. Au 31 décembre 2014, son déficit cumulé s'élevait à 132,5 millions d'euros, résultant d'investissements importants dans les programmes de recherche et développement et de revenus limités. La Société ne peut garantir qu'elle dégagera le chiffre d'affaires nécessaire à l'atteinte de son seuil de rentabilité ou d'un seuil de rentabilité durable. La Société pourrait ainsi ne pas réussir à dégager des bénéfices à court, moyen ou long terme avec le risque de se trouver potentiellement dans l'impossibilité de poursuivre ses activités.

Il n'existe par ailleurs aucune garantie sur la possibilité pour la Société de procéder, à terme, à une distribution de dividendes.

Risques liés aux revenus du Groupe

En 2014, le Groupe a généré 21,6 millions d'euros de chiffre d'affaires. Ses sources de revenus comprennent:

- les produits de contrats commerciaux ou de licence signés avec des sociétés de biotechnologie et des laboratoires pharmaceutiques ;
- les produits de contrats signés avec des groupes du secteur de l'agronomie ; et
- les revenus liés aux litiges sur la propriété intellectuelle ;

En complément de ces quatre sources de revenus, le Groupe reçoit des aides publiques telles que des subventions du gouvernement français, d'organisations publiques ou privées françaises d'aide à la recherche ou de l'Union Européenne, et bénéficie par ailleurs du dispositif de Crédit d'Impôt Recherche. En 2014, ces « autres produits » se sont élevés globalement à 4.8 millions d'euros.

Les revenus commerciaux du Groupe sont susceptibles de variations significatives, tout particulièrement dans les domaines thérapeutiques et agronomiques. Ils sont en effet fonction de la validation des technologies développées par le Groupe ou par ses partenaires, puis de la conclusion de contrats et de l'atteinte d'objectifs et de jalons par les clients ou partenaires du Groupe, la Société ne disposant pas actuellement et n'ayant pas vocation à disposer à moyen terme, des moyens humains et matériels nécessaires au développement complet en interne de produits à partir de sa technologie à destination des marchés pharmaceutique et agronomique (voir la description ses risques ci-dessus).

Les contrats actuels que le Groupe a conclus avec des sociétés de biotechnologie, des sociétés d'agronomie et des laboratoires pharmaceutiques pourraient ne pas générer les revenus attendus. Ces contrats prévoient des paiements liés à l'atteinte de certains jalons . Les partenaires du Groupe pourraient ne pas atteindre les résultats attendus malgré l'assistance des équipes techniques et scientifiques du Groupe, limitant ainsi les revenus de ce dernier. Il en ira de même pour les contrats que le Groupe entend conclure dans les prochaines années avec ses clients ou partenaires industriels actuels ainsi qu'avec de nouveaux clients ou partenaires industriels.

Aucune étude clinique n'est actuellement en cours sur les produits candidats que nous développons, et cela peut prendre plusieurs années, le cas échéant, avant d'obtenir des autorisations réglementaires pour la mise sur le marché des produits candidats. Même si nous ou nos collaborateurs obtenons ces autorisations de mise sur le marché, tous futurs revenus dépendront de la taille des marchés pour lesquels l'autorisation a été accordée, ainsi que la part du marché capturé par ces produits candidats, l'acceptation du marché de ces produits candidats et le niveau de remboursement des tiers payeurs.

Nous anticipons continuer à engager des dépenses significatives et des pertes d'exploitation dans le futur. Nous anticipons l'augmentation de ces dépenses si :

- nous continuons la recherche et le développement sur nos produits candidats d'immun-oncologie, actuels ou futurs,
- nous continuons la recherche et le développement sur nos produits candidats dans le domaine agricole, actuels ou futurs,
- nous initiions des essais cliniques sur nos produits candidats d'immun-oncologie, actuels ou futurs,
- nous conduisons des essais en champs pour nos produits candidats dans le domaine agricole, actuels ou futurs,
- nous continuons à développer et améliorer le processus de fabrication de nos produits candidats d'immun-oncologie, actuels ou futurs,
- nous changeons ou ajoutons des fabricants ou fournisseurs de matériels biologiques,
- nous cherchons à obtenir les autorisations réglementaires pour nos produits candidats,
- nous établissons des infrastructures de vente, de marketing et de distribution pour commercialiser nos produits pour lesquels nous avons obtenu des autorisations de mise sur le marché,
- nous cherchons à identifier et valider des produits candidats supplémentaires,
- nous acquérons ou obtenons la concession en licence, d'autres produits candidats, technologies, germplasme, ou autre matériel biologique,
- nous atteignons des jalons en vertu des accords de licences qui nous ont été concédés,
- nous maintenons, protégeons et étendons notre portefeuille de propriété intellectuelle,
- nous sécurisons des accords de fabrication pour la production commerciale,

- nous cherchons à attirer de nouveaux personnels spécialisés ou retenir les existants,
- nous créons des infrastructures additionnelles pour supporter nos opérations, en tant que société cotée,
- nous constatons du retard, ou rencontrons des problèmes dans tout ce qui précède.

Nos pertes nettes peuvent varier considérablement d'une année à l'autre et d'un trimestre à l'autre, de telle sorte qu'une comparaison de période à période de nos résultats d'exploitation peut ne pas être une bonne indication de notre future performance. Dans une période ou plusieurs périodes données, nos résultats d'exploitation pourraient être inférieurs aux attentes des analystes financiers.

Risque de change

Une partie de nos dépenses ainsi que de nos revenus est libellée dans des devises autres que l'euro. Par conséquent, nous sommes exposés au risque de variation du cours des devises étrangères qui peuvent potentiellement avoir un impact sur notre résultat d'exploitation ainsi que sur nos flux de trésorerie. La politique de la Société, en l'état, étant de ne pas recourir à des instruments de couverture, nous sommes ainsi exposés à la variation des taux de change et plus particulièrement à celle de l'euro par rapport au dollar américain. Ainsi, par exemple, une appréciation du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourrait avoir un impact négatif sur l'évolution de notre chiffre d'affaires ainsi que sur le résultat. Nous ne pouvons exclure que d'un accroissement significatif de notre activité résulte une plus grande exposition au risque de change et que des variations significatives et durables des taux de change puissent avoir un impact défavorable significatif sur nos résultats, notre situation financière ou nos perspectives. Au 31 décembre 2014, 44% de la trésorerie de la Société était en euros.

Risques liés aux subventions reçues par le Groupe

Depuis sa création, la Société et ses filiales françaises ont obtenu des subventions et des avances remboursables du gouvernement français, d'organisations publiques ou privées françaises d'aide à la recherche et de l'Union européenne. La stratégie mise en place en 2013, de focalisation des travaux de R&D sur des développements thérapeutiques notamment dans le cadre des accords signés avec Servier et Pfizer, pourrait entraîner des demandes de remboursement de certaines subventions si la société ne pouvait renégocier des amendements sur les projets initiaux. La société évalue globalement ce risque à environ 2 m€.

Le montant et la date de versement des subventions et avances remboursables promises ou à venir dépendent de nombreux facteurs non maîtrisés par le Groupe, notamment d'éventuelles décisions de non distribution ou de gel des crédits. Le retard, voire la remise en cause de ces versements qui financent une partie de sa croissance pourrait significativement affecter l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives du Groupe.

Risques liés au crédit d'impôt recherche

Pour financer ses activités la Société a recours au Crédit d'Impôt Recherche (CIR). Le CIR consiste à concéder un crédit d'impôt aux entreprises investissant significativement en recherche et développement. Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent, notamment, les salaires et traitements du personnel affecté à des activités de recherche et développement, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les dépenses relatives à la protection de la propriété industrielle.

Concernant 2014 et les années à venir, il ne peut être exclu que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenus par la Société ou que le CIR soit remis en cause par un changement de réglementation ou par une contestation des services fiscaux alors même que la Société se conforme aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses correspondantes. Si une telle situation devait se produire, cela pourrait avoir un effet défavorable sur les résultats, la situation financière et les perspectives du Groupe.

Risque de liquidités

Historiquement, la Société a financé sa croissance en renforçant ses fonds propres, par augmentation de capital ou émission d'obligations remboursables en actions (ORA). La dernière émission d'ORA date du 3 octobre 2011 et elle a été remboursée le 3 février 2012. La société n'a jamais eu recours à des emprunts bancaires, elle bénéficie toutefois d'avances remboursables obtenues dans le cadre de ses projets de recherche, mais ces avances ne sont remboursables qu'en cas de succès commercial des projets financés. En conséquence, la Société n'est pas exposée à des risques de liquidité résultant de la mise en œuvre de clauses de remboursement anticipé d'emprunts bancaires.

Les activités du Groupe ont été globalement déficitaires sur les 3 dernières années et pourraient continuer à l'être à court terme.

Au 31 décembre 2014, le Groupe disposait d'un montant de liquidités s'élevant à 112.3 millions d'euros.

Risque de dilution lié à l'émission de titres donnant accès, immédiatement ou à terme, au capital de la Société

La Société a émis des bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises ainsi que des bons de souscription d'actions, notamment lors de l'augmentation de capital de novembre 2011 au profit des actionnaires historiques et, en décembre 2012 lors de la mise en place d'une « Equity Line » au profit de la société Kepler. L'exercice de ces instruments donnant accès au capital, ainsi que toutes émissions ou attributions nouvelles de titres donnant accès au capital, entraîneraient une dilution, potentiellement significative, des actionnaires de la Société.

La participation des actionnaires de la Société serait également diluée si la Société devait lever des capitaux par émission de nouveaux titres de capital ou valeurs mobilières donnant accès au capital.

Risques de taux d'intérêt

A ce jour, le Groupe n'a contracté aucun emprunt, en dehors d'avances remboursables ne portant pas d'intérêt. Le Groupe n'est donc pas exposé au risque de taux en ce qui concerne son passif.

Il l'est en revanche davantage dans le cadre de la gestion de ses liquidités (112.347 milliers d'euros au 31 décembre 2014). La politique de placement du Groupe, très prudente, repose exclusivement sur des produits liquides, à capital garanti et donnant droit à une rémunération classique tels que les SICAV monétaires.

Risque de crédit

Le risque de crédit représente le risque de perte financière pour le Groupe dans le cas où l'un de ses clients ou autre partenaire viendrait à manquer à ses obligations contractuelles. Ce risque proviendrait essentiellement des créances clients, de la créance de Crédit d'Impôt Recherche, et des titres de placement.

Compte tenu de la qualité des partenaires concernés (banques et clients), le risque de crédit peut être considéré comme faible.

Risques de marché

- Risque de liquidité des actions sur le marché de NYSE Alternext

La Société est cotée sur Alternext depuis 2007 et le volume de transactions sur son titre fluctue de manière considérable et imprévisible. En raison de la taille de sa capitalisation boursière actuelle et de son flottant, le marché des actions de la Société est peu liquide mais néanmoins actif. La Société ne peut garantir que le marché de ses actions restera actif ou se développera.

Le défaut de marché actif sur Alternext pourrait affecter la valeur des actions de la Société et la possibilité pour les actionnaires de céder leurs titres au moment souhaité. Un marché peu actif pourrait en outre, dans le futur, affecter la capacité de la Société à lever des fonds par émission de nouvelles actions et à acquérir des sociétés, produits ou technologies par échange d'actions.

- Risque de volatilité du cours de l'action

Les actions des sociétés de biotechnologie sont particulièrement volatiles et il est possible que cette situation perdure. Les facteurs suivants, s'ajoutant aux autres facteurs décrits dans le présent document de référence, pourraient avoir une influence significative sur la volatilité et le cours de l'action de la Société :

- les communiqués de presse publiés par la Société ;
- les résultats des études précliniques et essais cliniques du Groupe ou ceux des sociétés partenaires ou concurrentes et plus généralement les résultats publiés concernant les produits de transfert de gènes ;
- la preuve de la sécurité et de l'efficacité des produits de la Société et/ou de ses concurrents ;

- l'annonce par le Groupe ou ses concurrents d'innovations technologiques ou de la commercialisation de nouveaux produits ;
 - les décisions réglementaires ;
 - les développements avec des sociétés partenaires ;
 - les développements concernant les brevets ou droits de propriété intellectuelle du Groupe ou ceux de ses concurrents, y compris sur le plan contentieux ;
 - les conditions de marché propres au secteur d'activité du Groupe et plus généralement celles des secteurs de la santé et des biotechnologies ; et
 - le contexte politique, économique et monétaire.
- Risques liés à la couverture par les analystes financiers

Le marché des actions de la Société est fortement influencé par la recherche et les rapports que le secteur ou les analystes financiers peuvent publier sur la Société, ses marchés ou ses concurrents. En particulier, si un ou plusieurs analystes financiers qui suivent ou suivront la Société revoyaient leur prix cible à la baisse ou abaissaient leur recommandation, le cours de l'action serait susceptible de baisser significativement et les volumes échangés pourraient également baisser. De même, si la publication de rapports de recherche était limitée et irrégulière ou si un ou plusieurs analystes cessaient de couvrir la Société, le cours et les volumes pourraient chuter et être durablement affectés.

- Risques liés à la volatilité des résultats

Les résultats opérationnels de la Société ont été volatiles dans le passé et pourraient continuer à l'être au cours des prochains exercices. Ces fluctuations sont susceptibles de faire varier significativement le cours de l'action, notamment à la baisse. Les facteurs qui pourraient avoir un impact importants sur les résultats opérationnels de la Société incluent, en plus des autres facteurs mentionnés dans le présent document de référence, la capacité du Groupe à :

- conclure de nouveaux accords commerciaux et partenariats ;
- transformer en succès commercial ses produits et innovations technologiques ; et
- maintenir ses avantages compétitifs en restant à la pointe de l'innovation.

Par ailleurs, les charges du Groupe sont majoritairement constituées de frais fixes et en particulier de frais de recherche et développement internes (charges de personnel) ou externalisés (autres charges opérationnelles). Il n'y a donc pas de lien direct entre la base de coûts et le niveau de revenus du Groupe. En conséquence, si ses revenus venaient à décliner brutalement ou à croître moins rapidement que prévu, le Groupe pourrait ne pas être en mesure de réduire ses coûts opérationnels avec pour conséquence d'accroître ses pertes opérationnelles.

- Risques liés à l'actionariat

Certains actionnaires détiennent une part significative du capital de la Société et il est donc possible que le cours de ses actions soit affecté de manière significative en cas de cession de leur participation. La possibilité pour ces actionnaires de céder librement tout ou partie de leur participation dans le capital de la Société est ainsi susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur le cours des actions de la Société.

- Risque de taux d'intérêt

A ce jour, le Groupe n'a pas contracté d'emprunts significatifs et n'est donc pas exposé à un risque de taux.

Assurances et couverture des risques

La Société a mis en place une politique de couverture de ses principaux risques avec des montants de garanties qu'elle estime compatibles avec ses impératifs de consommation de trésorerie.

Les polices d'assurance sont principalement les suivantes :

- Police dite « Dommages aux biens » qui couvre classiquement les risques d'incendie, explosion, foudres, dommages électriques, risques spéciaux, risques informatiques, vols, et bris de machine.
- Police d'assurance « Responsabilité Civile » qui couvre les risques liés à l'exploitation pour un montant de garantie maximum annuel, tous dommages confondus y compris corporels, de 6.000.000 euros par sinistre, et les risques liés aux produits, pour un montant de garantie maximum, tous dommages confondus, de 3.000.000 euros par an.
- Police d'assurance « Garantie Homme Clé » en cas de décès des deux fondateurs de la Société.
- Police d'assurance « Responsabilité des dirigeants et administrateurs sociaux » qui couvre la responsabilité civile des dirigeants de la Société, lorsque leur responsabilité est mise en cause dans l'exercice de leur fonction.

La responsabilité de la Société du fait des essais cliniques sera couverte par des contrats spécifiques, dont la tarification et les montants garantis dépendent de la réglementation locale applicable au centre d'investigation clinique concerné. Le montant global des primes et des garanties souscrites pour ces essais dépend notamment du nombre d'essais, de leur localisation et du nombre de patients à inclure dans l'essai.

La Société estime que les polices d'assurance mentionnées ci-dessus couvrent de manière adaptée les risques inhérents à ses activités et susceptibles d'être assurés et que sa politique d'assurance est cohérente avec les pratiques dans son secteur d'activité. La Société n'envisage pas de difficulté particulière pour conserver, à l'avenir, des niveaux d'assurance adaptés dans la limite des conditions du marché.

La Société ne peut, cependant, garantir qu'elle sera toujours en mesure de conserver, et le cas échéant d'obtenir, des couvertures d'assurances similaires à un coût acceptable, ce qui pourrait la conduire à accepter des polices d'assurances plus onéreuses et/ou à assumer un niveau de risque plus élevé. Ceci en particulier au fur et à mesure qu'elle développera son activité.

L'occurrence d'un ou de plusieurs sinistres importants, même s'ils étaient couverts par ses polices d'assurances, pourrait sérieusement affecter l'activité du Groupe et sa situation financière compte tenu de l'interruption de ses activités pouvant résulter d'un tel sinistre, des

délais de remboursements par les compagnies d'assurances, des dépassements de plafonds de garantie et enfin du renchérissement des primes qui s'en suivrait.

ANNEXE 4

Activité en matière de recherche et développement et positionnement du Groupe

Nous sommes une entreprise pionnière dans l'ingénierie du génome et nous employons nos principales technologies brevetées afin de développer les meilleurs produits dans leur catégorie, dans le domaine émergent de l'immuno-oncologie. Nos produits candidats, fondés sur des cellules T aux gènes sélectivement modifiés, et qui expriment des récepteurs antigéniques chimériques, ou CARs, visent à exploiter la puissance du système immunitaire pour cibler et éradiquer les cancers. Nous pensons que l'immunothérapie fondée sur les CARs est l'un des domaines les plus prometteurs de la recherche sur le cancer, et qu'elle représente un nouveau paradigme pour le traitement du cancer. Nous concevons la prochaine génération d'immunothérapies par cellules CAR T avec des gènes modifiés de façon ciblée. Nos technologies de ciblage génique nous permettent de créer des cellules CAR T allogéniques, ce qui signifie qu'elles proviennent de donneurs sains plutôt que des patients eux-mêmes. Nous pensons que la production allogénique de cellules CAR T nous permettra de développer des produits rentables « sur étagère » pouvant être stockés et distribués dans le monde entier. Notre expertise en matière de modification ciblée des gènes nous permet également de développer des produits candidats qui présentent des attributs supplémentaires en matière d'innocuité et d'efficacité, y compris des éléments de contrôle conçus pour empêcher les cellules CAR T d'attaquer les tissus sains, pour leur permettre de tolérer des traitements de référence en oncologie, et de les équiper pour résister aux mécanismes qui inhibent l'activité du système immunitaire. Outre notre activité en matière d'immuno-oncologie, nous explorons également l'utilisation de nos technologies de modification ciblée des gènes dans d'autres applications thérapeutiques, et cherchons, par ailleurs, à développer des produits alimentaires plus sains pour une population en croissance.

L'immuno-oncologie vise à exploiter la puissance du système immunitaire dans l'organisme pour cibler et détruire le cancer. Un élément-clé de cette démarche est un type particulier de cellules blanches du sang, appelées cellules T, qui joue un rôle important dans l'identification et la destruction des cellules cancéreuses. Malheureusement, les cellules cancéreuses développent souvent des mécanismes pour échapper au système immunitaire. Les CARs, récepteurs modifiés qui peuvent être exprimés sur la surface de la cellule T, lui confèrent un mécanisme de ciblage spécifique, ce qui augmente sa capacité à rechercher, identifier, interagir avec et détruire les cellules tumorales portant un antigène sélectionné. Les travaux de recherche et développement sur les immunothérapies par cellules CAR T se concentrent actuellement sur deux approches : les thérapies autologues et les thérapies allogéniques. Les immunothérapies par cellules CAR T autologues modifient les propres lymphocytes T d'un patient pour cibler des antigènes spécifiques qui sont situés sur les cellules cancéreuses. Ce type de traitement nécessite un produit d'immunothérapie personnalisé pour chaque patient. Il est actuellement testé dans des essais cliniques par plusieurs sociétés de biotechnologie et pharmaceutiques. En revanche, une immunothérapie par cellules CAR T allogéniques est une approche selon laquelle on administre au patient atteint de cancer un produit d'immunothérapie disponible « sur étagère », produit en masse à partir

de cellules T issues d'un donneur sain. Notre priorité initiale consiste à développer des traitements allogéniques, et nous pensons être leader sur cette approche.

La modification génique ciblée est un procédé d'ingénierie des génomes selon lequel l'ADN est inséré, effacé, réparé ou remplacé à un emplacement précis dans le génome. Le défi le plus fondamental de la modification génique est la nécessité de cibler spécifiquement et efficacement une séquence d'ADN précise dans un gène. Nos propres technologies de modification génique fondées sur des nucléases, combinées avec 15 ans d'expérience en ingénierie des génomes, nous permettent de modifier n'importe quel gène avec une insertion, une délétion, une réparation et un remplacement très précis des séquences d'ADN. Nos nucléases, comprenant une catégorie particulière de protéines dérivées d'effecteurs semblables aux activateurs de transcription, agissent comme des « ciseaux à ADN », pour modifier des gènes sur des sites cibles spécifiques et nous permettent de façonner des cellules CAR T allogéniques. Notre technologie brevetée d'électroporation, PulseAgile, nous permet d'introduire efficacement nos nucléases dans des cellules humaines tout en préservant la viabilité cellulaire, ce qui la rend particulièrement adaptée pour un processus de fabrication à grande échelle. Nous pensons que ces technologies permettront à nos produits d'être fabriqués, stockés, distribués largement et « sur étagère » pour être administrés aux patients

Nous développons actuellement des produits en propre et par le biais d'alliances stratégiques récemment conclues avec Pfizer Inc, ou Pfizer, et les Laboratoires Servier SAS, ou Servier. Outre nos trois programmes précliniques propres, nous poursuivons conjointement six programmes précliniques avec Pfizer et Servier, et nous pourrions poursuivre jusqu'à 24 cibles supplémentaires, dont 9 seraient détenus en totalité par nous. Notre objectif est de déposer une demande d'autorisation d'essai clinique (Investigational New Drug aux États-Unis ou tout autre équivalent étranger) par an. Notre produit candidat phare, UCART 19, est fondé sur des cellules T modifiées qui ciblent l'antigène CD19, situé sur les cellules cancéreuses dans la leucémie lymphoblastique aiguë, ou « ALL » et la leucémie lymphoïde chronique, ou « CLL ». En 2015, nous devrions déposer une demande d'autorisation d'étude clinique, au Royaume-Uni (Clinical Trial Authorization ou CTA) pour UCART19, et, aux termes du contrat de collaboration, Servier a une option pour acheter les droits exclusifs de développement ultérieur et de commercialisation d'UCART19. Nos alliances stratégiques prévoient d'éventuels paiements à Cellectis pouvant atteindre 3,9 milliards de dollars en fonction de l'atteinte d'étapes clés, ainsi que des redevances sur les futures ventes. Nous pensons que nos alliances avec Pfizer et Servier valident notre plateforme technologique, notre expertise dans le domaine des cellules CAR T et la force de notre portefeuille de propriété intellectuelle.

Nous avons l'ambition d'exploiter le potentiel de la modification génique pour proposer des produits révolutionnaires qui répondent à des besoins médicaux non satisfaits, ainsi que pour fournir des aliments plus sains à une population croissante dans le monde entier. Notre objectif initial consiste à utiliser notre position de leader dans l'ingénierie ciblée des génomes afin de développer et de commercialiser les meilleures cellules CAR T allogéniques dans leur catégorie, dans le domaine de l'immuno-oncologie.

Immunothérapie

La promesse de l'immuno-oncologie repose sur la capacité à entraîner le système immunitaire à reconnaître et détruire les cellules tumorales qui, sinon, échappent à la surveillance immunitaire. De récentes avancées en immuno-oncologie ont montré que l'exploitation de la capacité du système immunitaire à combattre des cellules tumorales pouvait potentiellement guérir certains cancers. Par exemple :

- dans une étude récente de l'Ecole de Médecine Perelman à l'Université de Pennsylvanie, 27 patients sur 30 (soit 90 %), enfants et adultes atteints d'une leucémie lymphoblastique aiguë, qui ont fait plusieurs rechutes ou qui n'ont pas répondu aux traitements de référence, ont connu une rémission après avoir reçu une immunothérapie par CAR, et 78 % de ces patients étaient en vie 6 mois après le traitement ;
- en février 2014, un essai clinique mené au Memorial Sloan Kettering Cancer Center et au National Cancer Institute a conclu que 14 patients sur 16, à un stade avancé de lymphome à grandes cellules B, ayant reçu une immunothérapie par CAR, ont fait l'objet d'une réponse complète.

En se fondant sur ces avancées, l'immuno-oncologie est devenue une nouvelle frontière pour les traitements, et nous pensons qu'elle constitue l'un des domaines de développement les plus prometteurs en oncologie.

Nos plateformes et portefeuilles de technologies propriétaires

TALEN™ – Technologie propriétaire de modification génique ciblée

La structure de nucléase phare que nous utilisons pour la modification génique ciblée est fondée sur une catégorie de protéines tirées d'effecteurs de type activateur de transcription, ou « TALE ». Les produits TALEN sont conçus en fusionnant le domaine de coupure de l'ADN d'une nucléase aux domaines des TALE, qui peuvent être façonnés sur mesure pour reconnaître spécifiquement une séquence d'ADN unique. Ces protéines de fusion servent de « ciseaux à ADN » faciles à cibler pour les applications d'ingénierie des génomes et nous permettent de réaliser des modifications génomiques ciblées comme l'insertion, la délétion, la réparation et le remplacement de séquences dans les cellules vivantes.

Nous pensons que les avantages clefs de la technologie TALEN sont :

- *La précision.* Il est possible de concevoir un TALEN qui coupera spécifiquement l'ADN dans n'importe quelle région sélectionnée au sein de n'importe quel gène choisi, pour obtenir le résultat génétique souhaité sur n'importe quel gène de n'importe quelle espèce vivante.
- *La spécificité et la sélectivité.* Les TALEN peuvent être conçus pour limiter leur clivage d'ADN à la seule séquence souhaitée et pour éviter de couper ailleurs dans le génome. Ce paramètre est essentiel, en particulier pour des applications thérapeutiques, car des modifications génomiques indésirables pourraient potentiellement provoquer des effets dommageables pour le patient. En outre, la modification génique ciblée nécessite uniquement une présence transitoire de TALEN, préservant ainsi l'intégrité et la fonctionnalité du génome des cellules T.

- *L'efficacité.* Un grand pourcentage de cellules T traitées par TALEN porte la modification génomique souhaitée. Par exemple, plus de 75 % des cellules traitées par TALEN pour inactiver un gène portent la modification génomique souhaitée. Nous pensons que la très grande efficacité de TALEN sera importante pour la rentabilité d'un processus de fabrication impliquant la génération de cellules T génétiquement modifiées.

PulseAgile – Technologie d'électroporation

Afin de procéder à des modifications géniques ciblées, nous utilisons notre propre technologie d'électroporation, PulseAgile, pour introduire des nucléases à l'intérieur de cellules T où elles peuvent accéder à l'ADN de la cellule. L'électroporation permet aux molécules d'ARN messager, ou « ARNm », codant la nucléase, d'entrer dans la cellule, où elles sont traduites en protéine nucléase qui peut couper dans l'ADN cellulaire. Les molécules d'ARNm sont rapidement dégradées par la cellule, ce qui signifie que la nucléase est exprimée uniquement pendant un court laps de temps.

L'électroporation PulseAgile utilise une forme unique d'onde de champ électrique qui, en combinaison avec une solution tampon propriétaire, permet aux molécules, comme les nucléases, d'entrer efficacement dans la cellule tout en maintenant un pourcentage élevé de cellules viables. La technologie PulseAgile est particulièrement efficace du fait de la forme du champ électrique qui inclut des pics à haute tension qui sont optimisés pour créer des ouvertures transitoires dans la membrane cellulaire, suivis d'impulsions à tension plus basses qui aident l'ARNm à migrer vers l'intérieur des cellules. En outre, PulseAgile est optimisée pour préserver une viabilité cellulaire élevée et est donc adaptée à une fabrication à grande échelle. Par exemple, les cellules T qui subissent une électroporation d'ARNm codant des TALEN conservent une viabilité cellulaire d'approximativement 90 %.

Notre portefeuille en immuno-oncologie

Nos principaux produits candidats en immuno-oncologie, que nous appelons « UCARTs », sont tous des cellules CAR T allogéniques modifiées afin d'être utilisées pour le traitement de n'importe quel patient souffrant d'un type particulier de cancer. Chaque produit candidat UCART cible un antigène tumoral sélectionné et porte des attributs spécifiquement façonnés, comme la compatibilité avec des traitements spécifiques que les patients souffrant de cancer peuvent recevoir. UCART est la première ligne de produits thérapeutiques que nous développons avec notre plateforme de modification génique ciblée pour répondre à des besoins médicaux non satisfaits dans le domaine de l'oncologie. Tous nos produits candidats sont actuellement en phase de découverte ou en phase de preuve de concept préclinique. En cas de succès des essais cliniques, un produit candidat peut atteindre le marché 5 ans après le début de la Phase I. Le tableau suivant met en lumière certains de ces produits candidats qui devraient faire l'objet d'une demande d'essai clinique ou entrer en phase précliniques en 2015 :

Nom du produit	Indication ciblée	Découverte	Conception des CAR T	Essais in vitro	Sur animaux	Dépôt CTA/IND	Alliance
UCART19	Leucémie lymphoblastique aiguë (ALL) Leucémie lymphoïde chronique (CLL)	✓	✓	✓	✓	2015	Servier
UCART123	Leucémie myéloïde aigue (AML)	✓	✓	✓	✓		Détenu à 100%
UCART38	Myélome multiple (MM)	✓	✓		Q4 2015		Détenu à 100%
UCARTCS1	Myélome multiple (MM)	✓			Q4 2015		Détenu à 100%

Collectis Plant Sciences

Notre filiale américaine, Collectis Plant Sciences, ou CPS, a été fondée en 2010 et met actuellement l'accent sur le développement et la commercialisation de produits végétaux. Alors que la population mondiale continue d'augmenter, le marché alimentaire mondial suit la même tendance. En exploitant notre plateforme d'ingénierie dédiée aux plantes et le potentiel transformant de la modification génique ciblée, nous visons à créer des produits alimentaires présentant des avantages pour la santé du consommateur, pour l'adaptation aux changements climatiques ou portant des améliorations nutritionnelles qui répondent aux besoins d'une population croissante. Nous pensons avoir l'opportunité unique de développer des produits à un coût bien inférieur à celui des plantes transgéniques actuellement développées et dans des délais plus courts.

Nos forces

Nous pensons que notre position de leader dans le domaine de la modification génique ciblée est fondée sur les atouts concurrentiels suivants :

- **Une technologie propriétaire de modification génique ciblée offrant une précision et une efficacité élevées.** Associés à 15 ans d'expérience dans le domaine de l'ingénierie des génomes, nos outils phares, TALEN et PulseAgile, nous permettent de modifier ou d'inactiver efficacement n'importe quel gène cible de manière très efficace, spécifique et précise.
- **Une nouvelle approche des CAR T : Des traitements par cellules CAR T allogéniques, « sur étagère », et portant des modifications géniques ciblées.** Nous concevons nos produits candidats pour leur conférer des attributs cliniques souhaités. À travers la modification et l'ingénierie des génomes des cellules T, nous avons pu développer des cellules CAR T intelligentes qui peuvent posséder les propriétés suivantes :
 - *Allogéniques et non-alloréactifs avec un gène suicide.* Nous pensons être capables d'inhiber le mécanisme qui provoque l'attaque, par les cellules T dérivées de donneur, des tissus sains d'un patient receveur, tout en préservant leur capacité à attaquer les cellules tumorales. Nous modifions également des

produits candidats fondés sur des cellules T pour inclure un gène suicide qui nous permet de provoquer leur élimination en administrant un médicament au patient.

- *Compatibilité avec les traitements oncologiques simultanés.* Nous concevons nos produits candidats fondés sur des cellules T pour qu'ils soient compatibles avec les traitements de référence en oncologie, y compris les stéroïdes et des médicaments comme l'alemtuzumab, la fludarabine et la clofarabine, qui, sans cette ingénierie, altèrent ou détruisent les fonctions des cellules T ou agissent comme des agents lympho-déplétant ciblant les cellules cancéreuses du patient et affaiblissant le système immunitaire.
- *Capacité à contourner les régulateurs de contrôles immunologiques.* Nos produits candidats fondés sur des cellules CAR T sont conçus pour contourner certains éléments du système immunitaire qui limitent son activité, autrement connus sous le nom de régulateurs de checkpoints immunologiques. Les régulateurs de checkpoints immunologiques peuvent protéger la tumeur du système immunitaire et restreindre de façon excessive – ou réguler négativement – la réponse immunitaire.
- *Nouvelle architecture CAR multi-chaîne.* Nous développons actuellement une nouvelle architecture de CAR qui ajoute de multiples domaines fonctionnels extracellulaires ou intracellulaires. Cette approche multi-chaîne est destinée à créer des CARs ayant une activité et une spécificité améliorées et donc une gamme d'applications étendue.
- *Production commercialement extensible selon un processus de fabrication compatible avec les normes cGMP.* Nous développons actuellement un processus de fabrication très rentable et robuste. Nos produits candidats sont conçus pour être congelés, « sur étagère », et destinés à faire l'objet d'une production commercialement extensible selon de bonnes pratiques de fabrication, qui sont compatibles avec les réglementations de la *Food and Drug Administration* américaine, ou « FDA », ou avec des normes comparables dans d'autres juridictions.
- *Validation à travers des alliances stratégiques avec Pfizer et Servier en oncologie.* Nous avons conclu une alliance avec Servier pour le développement de UCART19, notre produit candidat phare, et d'autres candidats produits visant cinq cibles moléculaires concernant les tumeurs solides. Nous pouvons recevoir des paiements de Servier pouvant atteindre 820,8 millions d'euros (1,12 milliard de dollars), conformément aux dispositions de cette alliance stratégique, incluant un paiement initial de 7,55 millions d'euros (10,3 millions de dollars) et jusqu'à 813,3 millions d'euros (1,11 milliard de dollars) au titre de potentiels exercices d'options, paiements de jalons cliniques et commerciaux. Notre alliance avec Pfizer vise à développer d'autres immunothérapies par cellules CAR T dans le domaine de l'oncologie. Conformément aux dispositions de cette alliance stratégique, nous pouvons recevoir des paiements de Pfizer pouvant atteindre 2,9 milliards de dollars, incluant un paiement initial de 80,0 millions de dollars et jusqu'à 2,8 milliards de dollars au titre de paiements potentiels de jalons cliniques et commerciaux. Dans le cadre de cette collaboration, Pfizer a également acheté 10 % de nos actions ordinaires pour 25,8 millions d'euros (35,3 millions de dollars). Nous pensons que ces deux opérations stratégiques nous confèrent un bon positionnement concurrentiel dans le domaine prometteur de l'immuno-

oncologie et ajoutent des ressources financières et cliniques supplémentaires à nos programmes.

- **Vaste portefeuille de brevets.** Nous possédons 87 familles de brevets (qui comprennent environ 51 brevets délivrés et 155 demandes de brevets supplémentaires), et avons des licences sur 29 familles de brevets supplémentaires. Notre portefeuille de propriété intellectuelle protège de façon significative nos produits candidats et les plateformes technologiques dont nous sommes propriétaires.