transgene

Document de référence 2018

Incluant le rapport financier annuel

L'IMMUNOTHÉRAPIE APPLIQUÉE AUX CANCERS ET AUX MALADIES INFECTIEUSES

SOMMAIRE

NOTRE STRATÉGIE 3

LE MOT DU PRÉSIDENT 6

1 PRÉSENTATION DE TRANSGENE ET SES ACTIVITÉS 9

1.1 Informations financières sélectionnées 10

1.2 Présentation de la Société et de ses activités 11

1.3 Analyses et commentaires sur les activités de l'exercice 31

1.4 Facteurs de risques 37

2 GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE 47

2.1 Organes d'administration et de Direction 48

2.2 Rémunérations et avantages des dirigeants et des administrateurs 57

2.3 Rapport sur le gouvernement d'entreprise 62

3 INFORMATIONS EN MATIÈRE SOCIALE, ENVIRONNEMENTALE ET SOCIÉTALE 71

3.1 Note métodologique 72

3.2 Informations sociales 74

3.3 Informations environnementales 79

3.4 Informations sociétales : informations relatives aux engagements sociétaux en faveur du développement durable 81

4 COMPTES ANNUELS AU 31 DÉCEMBRE 2018 83

4.1 Comptes consolidés et annexes 84

4.2 Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés 121

4.3 Comptes annuels et annexes 127

4.4 Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels 148

4.5 Informations financières pro forma 153

5 INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET SON CAPITAL 155

5.1 Capital social 156

5.2 Principaux actionnaires 159

5.3 Acte constitutif et statuts 161

5.4 Histoire et informations sur la Société au cours de l'exercice 164

5.5 Informations sur les participations 165

5.6 Programme de rachat d'actions 166

5.7 Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés 169

5.8 Salariés 173

6 INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES 175

6.1 Personnes responsables 176

6.2 Responsables du contrôle des comptes 177

6.3 Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts 179

6.4 Documents accessibles au public 180

6.5 Tables de concordance 181

6.6 Glossaire 186

6.7 Annexe : rapport de gestion de l'exercice clos le 31 décembre 2018 188

DOCUMENT DE RÉFÉRENCE 2018

Transgene est une société de biotechnologie qui conçoit et développe des vaccins thérapeutiques et des virus oncolytiques pour le traitement des cancers et des maladies infectieuses. Nos immunothérapies stimulent les réactions immunitaires des patients afin que ces dernières s'attaquent spécifiquement aux cellules infectées ou cancéreuses. Pour y parvenir, nous intégrons dans des vecteurs viraux, un véritable arsenal thérapeutique dont chaque composante joue un rôle clé dans l'activation du traitement.

Nos immunothérapies peuvent être administrées seules et être combinées avec d'autres traitements approuvés ou en développement, tels que les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (*immune checkpoint inhibitors*, ou ICIs).

Transgene a trois produits en développement clinique à un stade avancé : TG4010, un vaccin thérapeutique contre le cancer du poumon non à petites cellules, Pexa-Vec, un virus oncolytique contre le cancer du foie, et TG4001, un vaccin thérapeutique contre les cancers positifs au HPV. La Société a également plusieurs autres programmes en recherche et en développement préclinique et clinique basés sur sa technologie de vecteurs viraux (dont TG1050 et TG6002 actuellement en clinique). Avec sa plateforme Invir.IO™, Transgene capitalise sur son expertise en ingénierie des vecteurs viraux pour concevoir une nouvelle génération de virus oncolytiques multifonctionnels. De plus, avec *myvac* ™, Transgene dispose d'une plateforme innovante pour développer une immunothérapie personnalisée visant les néoantigènes, des mutations propres aux tumeurs de chaque patient.

Transgene est basé à Strasbourg et a des activités opérationnelles à Lyon.

Transgene est coté sur le marché réglementé d'Euronext, à Paris (compartiment B).

www.transgene.fr

En application de l'article 28 du règlement (CE) n° 809/2004 de la Commission européenne, sont incorporés par référence dans le présent document de référence, les comptes consolidés 2016 et le rapport d'audit correspondant, figurant aux pages 81 à 143 du document de référence de l'exercice 2016 déposé auprès de l'AMF le 13 avril 2017 sous le n° D.17-0385, ainsi que les comptes consolidés 2017 et le rapport d'audit correspondant figurant aux pages 83 à 156 du document de référence de l'exercice 2017 déposé auprès de l'AMF le 6 avril 2018 sous le n° D.18-0283.

AUTORITÉ DES MARCHÉS FINANCIERS
AMF

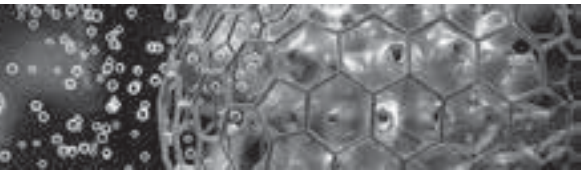
Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le mercredi 3 avril 2019, conformément à l'article 212-13 de son règlement général. Il pourra être utilisé à l'appui d'une opération financière s'il est complété par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers. Ce document a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviations	Signification
ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BMS	Bristol-Myers Squibb
CIR	Crédit d'impôt recherche
CRO	*Contract Research Organization*
EMA	Agence européenne des médicaments
FDA	*Food and Drug administration*
HBsAg	Antigène de surface du VHB
HCC	*Hepatocellular carcinoma,* carcinome hépatocellulaire
HPV	Virus du papillome humain
ICI	*Immune checkpoint inhibitor*, inhibiteur de points de contrôle immunitaire
IL-2	Interleukine 2
IV	Intraveineuse
MVA	*Modified Vaccinia Ankara*
NSCLC	*Non-small cell lung cancer*, cancer du poumon non à petites cellules
OEB	Office européen des brevets
PD-L1 ou PD-1	*Programmed death-ligand 1, Programmed cell death 1*
SC	Sous-cutané
SCCHN	*Squamous cell carcinoma of the head and neck,* carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou
SdAbs	*Single-domain antibody*, anticorps à domaine unique
SPA	*Special protocol assessment*
TAA	*Tumor associated antigen*
TK	Thymidine kinase
VHB	Virus de l'hépatite B

NOTRE STRATÉGIE

TRANSGENE, ACTEUR CLÉ DES IMMUNOTHÉRAPIES ACTIVES ET CIBLÉES



Le saviez-vous ?

Dès le XIXème siècle, les médecins ont remarqué une stabilisation, voire une diminution de la taille des tumeurs chez des patients atteints de certaines infections virales ou bactériennes. Jusqu'à l'avènement du génie génétique moderne et de la science des protéines, ces constats n'avaient pu se transformer en axe thérapeutique car il était impossible d'optimiser ces virus pour les diriger contre la maladie.

Une nouvelle approche de l'immunothérapie

Transgene conçoit et développe des vaccins thérapeutiques et des virus oncolytiques pour le traitement des cancers et des maladies infectieuses.

Nos immunothérapies stimulent les réactions immunitaires des patients et s'attaquent spécifiquement aux cellules infectées ou cancéreuses. Pour y parvenir, nous intégrons, dans des virus optimisés (aussi appelés vecteurs viraux), un véritable arsenal thérapeutique dont chaque composante joue un rôle dans l'activation du traitement. Nos candidats traitements reposent sur des souches de virus hautement atténuées, incapables de se répliquer dans des cellules saines et dont le profil de sécurité est reconnu. Nos immunothérapies peuvent être administrées seules et peuvent aussi être combinées avec d'autres traitements tels que les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICIs) et la chimiothérapie.

Deux classes d'immunothérapies déjà en clinique

Vaccins thérapeutiques : Induire des réponses innées et adaptatives

Les vaccins thérapeutiques ont pour objectif de restaurer la capacité du système immunitaire du patient à lutter contre la maladie. Ils vont initier une cascade de réactions immunitaires, qui aboutit à la production de lymphocytes T détruisant spécifiquement ces cellules anormales. Cette réponse est large, robuste, durable et spécifique des cellules malades.

Transgene utilise plusieurs vecteurs, dont le MVA (*Modified Vaccinia Ankara*). Nous avons la capacité d'intégrer de nombreuses protéines dans le génome de nos vecteurs viraux, codant notamment pour des antigènes tumoraux (MUC1 pour TG4010) ou associés à des virus comme le virus du papillome humain (HPV pour TG4001).

Avec *myvac*™, Transgene dispose d'une plateforme innovante pour développer une immunothérapie personnalisée visant les néoantigènes, des mutations propres aux tumeurs de chaque patient.

Virus oncolytiques : Cibler et détruire directement les cellules anormales

Les virus oncolytiques forment une classe thérapeutique particulièrement innovante, qui offre des perspectives prometteuses pour lutter plus efficacement contre le cancer.

Ils se multiplient sélectivement dans les cellules cancéreuses (on parle de lyse cellulaire) et déclenchent indirectement une activation du système immunitaire contre les cellules cancéreuses.

Les virus oncolytiques peuvent être dotés d'un véritable arsenal thérapeutique, composé de plusieurs armements anticancer complémentaires (cytokines, anticorps, enzymes) : on parle de virus oncolytiques multifonctionnels. Transgene dispose d'une plateforme brevetée pour développer cette nouvelle génération d'immunothérapies virales : Invir.IO™.

UN PORTEFEUILLE D'IMMUNOTHÉRAPIES DIVERSIFIÉ

TG4010

TG4010 est un vaccin thérapeutique qui induit une réponse immunitaire contre les tumeurs exprimant MUC1, telles que les cancers du poumon non à petites cellules (NSCLC). Son mécanisme d'action et son excellent profil de sécurité en font un candidat de choix pour les combinaisons avec d'autres thérapies, notamment les ICIs (nivolumab) et la chimiothérapie.

TG4001

TG4001 est un vaccin thérapeutique qui a montré une bonne sécurité, une élimination significative du virus HPV et des résultats d'efficacité prometteurs.

Son mécanisme d'action et son excellent profil de sécurité permettent un développement clinique en combinaison avec d'autres thérapies dont les ICIs.

TG1050

TG1050 est un vaccin thérapeutique pour le traitement de l'hépatite B chronique.

Une première étude clinique chez l'homme en a confirmé la sécurité chez des patients atteints d'infection à VHB chronique, en cours de traitement antiviral.

Pexa-Vec

Pexa-Vec est un virus oncolytique armé du gène codant pour GM-CSF. Il a été conçu pour cibler et détruire sélectivement les cellules cancéreuses. De plus, il stimule la réponse antitumorale.

Son mécanisme d'action et son profil de sécurité permettent d'envisager plusieurs types de combinaisons, notamment avec des ICIs, dans les tumeurs solides.

Pexa-Vec est développé pour le traitement du cancer du foie (essais de Phase 3 et de Phase 2). Transgene détient les droits exclusifs de développement et de commercialisation en Europe. Notre partenaire SillaJen mène aussi plusieurs essais cliniques en Amérique du Nord et en Asie.

TG6002

Nouvelle génération d'immunothérapie oncolytique, TG6002 a été conçu pour combiner le mécanisme oncolytique à celui d'une chimiothérapie localisée par l'expression du gène FCU1.

L'expression de ce gène permet de produire localement une chimiothérapie couramment utilisée, le 5-FU.

TG4050

TG4050 est une immunothérapie conçue pour stimuler le système immunitaire des patients afin d'induire une réponse capable de reconnaître et détruire les cellules tumorales de manière spécifique. Cette immunothérapie personnalisée est conçue pour chaque patient, sur la base des mutations identifiées par séquençage du tissu tumoral en utilisant la plateforme technologique *myvac*™.

PRODUIT	INDICATION	PRÉCLINIQUE	CLINIQUE 1	CLINIQUE 2	CLINIQUE 3
VACCINS THÉRAPEUTIQUES					
TG4010	Cancer du poumon non à petites cellules - 1re ligne	+ nivolumab (ICI) + CT			*
TG4001	Cancers positifs au virus du papillome humain	+ avelumab (ICI)			*
TG1050	Hépatite B chronique	+ antiviral			**
TG4050	Cancer de l'ovaire				
	Cancer de la tête et du cou				
VIRUS ONCOLYTIQUES					
Pexa-Vec	Hépatocarcinome - 1re ligne (PHOCUS)	+ sorafenib			
	Hépatocarcinome - 1re ligne	+ nivolumab (ICI)			
TG6002	Cancer colorectal - Voie IV				**
	Cancer colorectal - Voie IAH				
Anti-CTLA-4	Tumeurs solides				

* Collaboration clinique ** Droits acquis par Tasly Biopharmaceuticals pour la Grande Chine

DE NOUVELLES GÉNÉRATIONS D'IMMUNOTHÉRAPIES

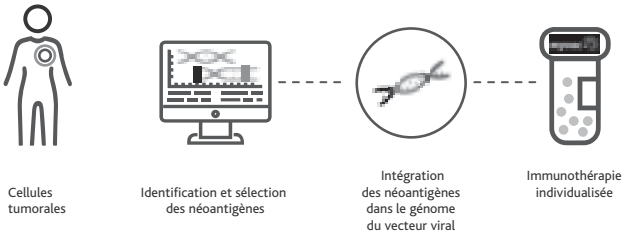
Invir.IO™, UNE NOUVELLE GÉNÉRATION DE VIRUS ONCOLYTIQUES POUR MIEUX LUTTER CONTRE LES TUMEURS

Avec Invir.IO™, Transgene conçoit **une nouvelle génération d'immunothérapie.** Ces virus oncolytiques combinent plusieurs mécanismes d'action. Ils sont dotés de **plusieurs armes anti-cancer complémentaires**, qui sont intégrées à leur patrimoine génétique : on parle de virus **oncolytiques multifonctionnels ou « multi-armés ».**

Un virus oncolytique se multiplie sélectivement dans les cellules tumorales. Tel un cheval de Troie, il va aussi permettre la production de son armement anticancer directement dans la tumeur. Il est ainsi possible d'obtenir de fortes concentrations de protéines thérapeutiques comme des anticorps monoclonaux dans la tumeur, sans exposer le patient aux effets secondaires de ces molécules lorsqu'elles sont administrées par voie systémique (orale ou perfusion).

Cette technologie brevetée a déjà généré **plusieurs candidats médicaments en cours d'évaluation préclinique. Le premier virus oncolytique issu de cette plateforme technologique devrait entrer en clinique en 2020.**

myvac™, UN PATIENT, UN CANCER, UN VACCIN



Avec la plateforme *myvac*™, Transgene entre dans le domaine de **l'immunothérapie individualisée.** Notre approche repose sur le vecteur viral MVA déjà validé en clinique. Les produits *myvac*™ sont conçus pour **stimuler et éduquer le système immunitaire contre le cancer d'un patient en utilisant les mutations génétiques propres à sa tumeur.** Une fois identifiées par séquençage et sélectionnées en utilisant des algorithmes d'intelligence artificielle, plusieurs mutations sont intégrées dans le génome du vecteur viral ; ainsi, lorsque *myvac*™ est administré au patient, il déclenche une cascade immunitaire contre un éventail de cibles présentes dans les cellules cancéreuses.

Pour créer ce traitement prometteur, Transgene a associé **son savoir-faire** en matière de vecteurs viraux avec des **technologies particulièrement innovantes.** Transgene et son réseau collaboratif ont relevé plusieurs défis scientifiques et techniques. NEC, l'Institut Curie, HalioDx et Traaser collaborent avec Transgene pour former un réseau dont les expertises couvrent l'ensemble des métiers requis, avec pour objectif de **traiter un premier patient dès 2019.**

LE MOT DU PRÉSIDENT

PHILIPPE ARCHINARD

> Nos priorités pour 2019 sont l'obtention des résultats cliniques sur nos produits les plus avancés et la préparation des premières études cliniques des candidats issus de nos plateformes technologiques *myvac*™ et Invir.IO™

Madame, Monsieur,

2018 a été une année intense pour Transgene, au cours de laquelle des progrès significatifs ont été réalisés dans tous les aspects de l'activité.

Nous avons continué de faire progresser nos actifs cliniques prometteurs durant l'année 2018 et sommes impatients d'annoncer les résultats des essais cliniques en cours au second semestre de 2019 : les vaccins thérapeutiques TG4010 dans le traitement de première intention du cancer du poumon et TG4001 dans le cancer de la tête et du cou, les virus oncolytique Pexa-Vec dans le cancer du foie et TG6002 dans le cancer du côlon.

Outre les résultats de TG1050 communiqués en fin d'année, nous avons pu valoriser cet actif tout comme TG6002 lors de la vente des droits chinois de ces produits à Tasly Biopharmaceuticals. En retour, Transgene a reçu 48 millions de dollars en actions Tasly. En mars 2019, nous avons obtenu auprès de Natixis une facilité de crédit de 20 millions d'euros garantie par les actions Tasly. Celle-ci a annoncé son intention de coter ses actions sur le marché de Hong Kong.

Une présentation lors du congrès ASCO en mai dernier sur nos virus oncolytiques ouvre la voie à leur administration aux patients par voie systémique et non plus uniquement par voie intra tumorale. C'est ce mode d'administration que nous avons retenu pour la dernière étude que nous avons lancée en fin d'année dernière avec TG6002 sur des patients atteints de cancer colorectaux.

En parallèle nous avons déployé nos efforts de recherche et développement sur nos deux plateformes technologiques innovantes pour de nouvelles générations de vaccins thérapeutiques et de virus oncolytiques.

Nous avons lancé *myvac*™, une immunothérapie individualisée innovante basée sur nos acquis en matière de vecteur viral MVA et qui, grâce aux récents progrès en matière de séquençage et d'Intelligence artificielle (IA), nous permet de construire des vaccins basés sur les néoantigènes tumoraux spécifiques d'un patient donné. Pour ce faire, nous avons signé un partenariat stratégique de développement avec NEC, qui nous amène son savoir-faire en IA et qui co-financera les deux premières études cliniques de TG4050, première déclinaison de cette approche de vaccins personnalisés. Transgene a pour objectif d'initier les deux études cliniques de TG4050 dès la fin de 2019 pour des patients atteints de cancer de la tête et du cou et des patientes atteintes de cancer des ovaires.

Au-delà du partenariat avec NEC nous avons mis en place un consortium avec l'Institut Curie, HalioDx et Traaser, dont les savoir-faire et expertises complémentent parfaitement celles de Transgene. Ce projet collaboratif, appelé Neoviva, a obtenu un financement d'environ 5 millions d'euros par Bpifrance, dont Transgene percevra 2,6 millions d'euros échelonnés sur 5 ans.

L'autre axe prioritaire de nos efforts de recherche est le développement d'une nouvelle génération de virus oncolytiques grâce à notre plate-forme Invir.IO™. Nous avons un ambitieux plan de développement pour un large portefeuille de nouveaux virus multifonctionnels qui, à notre avis, apporteront des réponses thérapeutiques pour des tumeurs qui actuellement ne répondent pas aux traitements existants. Notamment nous progressons dans la collaboration avec BioInvent pour le développement d'un nouveau virus oncolytique codant pour un anticorps anti-CTLA-4 avec des premières données qui ont été présentées au congrès SITC en novembre dernier à Washington. Nous évaluons plusieurs autres candidats pré-cliniques et prévoyons l'entrée en cliniques du premier candidat pour 2020.

Notre expertise en immunothérapie confirmée par nos écentes avancées, nous permet d'envisager l'année 2019 avec confiance. Nous vous remercions de votre intérêt et de votre confiance en Transgene.

PHILIPPE ARCHINARD
Président-Directeur général

1

PRÉSENTATION DE TRANSGENE ET SES ACTIVITÉS

1.1 INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES 10

1.2 PRÉSENTATION DE LA SOCIÉTÉ ET DE SES ACTIVITÉS 11

1.2.1 Présentation générale de l'activité 11
1.2.2 Présentation des produits 12
1.2.3 Principaux marchés et concurrence 21
1.2.4 Recherche et développement 23
1.2.5 Contrats importants 24
1.2.6 Avantages concurrentiels 27
1.2.7 Organigramme 29
1.2.8 Propriétés immobilières, usines et équipements 30

1.3 ANALYSES ET COMMENTAIRES SUR LES ACTIVITÉS DE L'EXERCICE 31

1.3.1 Principales activités de l'exercice 31
1.3.2 Présentation des comptes 31
1.3.3 Situation financière et affectation du résultat 33
1.3.4 Trésorerie, financement et capitaux 35
1.3.5 Investissements 36
1.3.6 Évolution prévisible, perspectives d'avenir et événements significatifs postérieurs à la clôture de l'exercice 36

1.4 FACTEURS DE RISQUES 37

1.4.1 Risques liés au développement des candidats-médicaments de la Société 37
1.4.2 Risques liés à la situation financière de la Société 39
1.4.3 Risques liés à certains tiers 40
1.4.4 Risques liés à la concurrence 41
1.4.5 Risques réglementaires 42
1.4.6 Risques financiers 43
1.4.7 Risques juridiques 45
1.4.8 Assurances et couverture des risques 46

1.1 INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES

(en milliers d'euros, excepté le nombre d'actions et les montants par action) *(Comptes consolidés, normes IAS/IFRS)*	**31/12/2018 IAS/IFRS**	31/12/2017 IAS/IFRS	31/12/2016 IAS/IFRS
ÉLÉMENTS DU COMPTE DE RÉSULTAT			
Produits opérationnels	**42 919**	**8 144**	**10 311**
Dépenses de recherche et développement	(27 349)	(30 359)	(26 419)
Frais généraux	(6 991)	(5 674)	(6 236)
Autres charges	(1 211)	(154)	(320)
Charges opérationnelles nettes	**(35 551)**	**(36 187)**	**(32 975)**
Résultat opérationnel	**7 368**	**(28 043)**	**(22 664)**
Produits financiers (charges), nets	(2 017)	(2 287)	(602)
Quote-part de résultat des sociétés mises en équivalence	2 675	(1 944)	(917)
Résultat avant impôt	**-**	**(32 274)**	**(24 182)**
Charge d'impôt sur le résultat	-	-	-
Résultat net	**8 026**	**(32 274)**	**(24 182)**
Résultat net sur activités abandonnées	**-**	**-**	**(1 024)**
Résultat net global	**8 026**	**(32 274)**	**(25 206)**
Résultat net de base et dilué par action	0,13	(0,52)	(0,45)
Nombre d'actions en circulation	62 275 923	62 075 190	56 431 991
Trésorerie, équivalents de trésorerie et autres actifs financiers courants	16 900	41 405	56 207
Total de l'actif	108 543	100 873	122 950
Capitaux propres	36 701	28 089	46 503
Flux nets de trésorerie générés/(absorbés) par les opérations	(28 381)	(35 370)	(33 585)

1.2 PRÉSENTATION DE LA SOCIÉTÉ ET DE SES ACTIVITÉS

1.2.1 Présentation générale de l'activité

Transgene est une société de biotechnologie qui conçoit et développe des vaccins thérapeutiques et des virus oncolytiques pour le traitement des cancers et des maladies infectieuses. Nos immunothérapies stimulent les réactions immunitaires des patients afin que celles-ci s'attaquent spécifiquement aux cellules infectées ou cancéreuses. Pour y parvenir, nous intégrons dans des vecteurs viraux un véritable arsenal thérapeutique dont chaque composante joue un rôle clé dans l'activation du traitement.

Nos immunothérapies peuvent être administrées seules et être combinées avec d'autres traitements approuvés ou en développement, tels que les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (*immune checkpoint inhibitors*, ICIs).

Transgene a trois produits en développement clinique à un stade avancé : TG4010, un vaccin thérapeutique contre le cancer du poumon non à petites cellules, Pexa-Vec, un virus oncolytique contre le cancer du foie, et TG4001, un vaccin thérapeutique contre les cancers positifs au HPV. La Société a également plusieurs autres programmes en recherche et en développement clinique basés sur sa technologie de vecteurs viraux (dont TG1050 et TG6002, actuellement en clinique). Avec sa plateforme Invir.IO™, Transgene capitalise sur son expertise en ingénierie des vecteurs viraux pour concevoir une nouvelle génération de virus oncolytiques multifonctionnels. De plus, avec *myvac*™, Transgene dispose d'une plateforme innovante pour développer une immunothérapie personnalisée visant les néoantigènes, des mutations propres aux tumeurs de chaque patient.

Transgene est basé à Strasbourg et a des activités opérationnelles à Lyon.

Transgene est coté sur le marché réglementé d'Euronext, à Paris (compartiment B).

1.2.1.1 Caractéristiques essentielles de l'activité

En tant que société de biotechnologie, Transgene conçoit et développe des produits d'immunothérapie (candidats-médicaments) pour le traitement des cancers et des maladies infectieuses.

La Société dispose de deux plateformes technologiques reposant sur l'ingénierie des vecteurs viraux (vaccins thérapeutiques et virus oncolytiques). Ces vecteurs viraux stimulent les défenses immunitaires du patient pour mieux lutter contre la maladie.

Technologie des vecteurs viraux et conception de candidats-médicaments

Transgene conçoit des vecteurs viraux en intégrant des séquences génétiques dans le génome d'un virus. Le virus joue le rôle de vecteur pour les amener dans les tissus où s'amorce la réponse immunitaire et où vont s'exprimer les modalités thérapeutiques désirées (antigènes, anticorps, enzyme…). Transgene utilise des souches virales hautement atténuées, incapables de se répliquer dans des cellules saines et dont le profil de sécurité est reconnu.

Cette technologie et le savoir-faire associé, issus de plusieurs décennies de recherche, sont aujourd'hui parfaitement maîtrisés. Ils constituent un avantage concurrentiel clé de Transgene. Ce processus de recherche et développement permet également la conception de nouveaux candidats-médicaments, ayant le potentiel d'entrer en développement préclinique et clinique.

À ce titre, Transgene a lancé Invir.IO™ en 2017. Cette plateforme technologique permet de développer, en interne et avec des partenaires, une nouvelle génération de virus oncolytiques multifonctionnels ciblant le microenvironnement tumoral. Cette plateforme repose notamment sur une souche brevetée de *Vaccinia* virus (VV_{COP} TK-RR-) à laquelle de multiples transgènes fonctionnels peuvent être intégrés. La plateforme Invir.IO™ a déjà généré des produits qui bénéficient d'armements multifonctionnels (enzyme, anticorps, cytokine, etc.) en cours d'évaluation préclinique.

Fort de cette réussite, Transgene a lancé *myvac*™ en 2018. Avec cette plateforme, Transgene entre dans le domaine de l'immunothérapie individualisée. Notre approche repose sur le vecteur viral MVA déjà validé en clinique. Les produits *myvac*™ sont conçus pour stimuler et éduquer le système immunitaire contre le cancer d'un patient en utilisant les mutations génétiques propres à sa tumeur. Une fois identifiées par séquençage et sélectionnées en utilisant des algorithmes d'intelligence artificielle, plusieurs mutations sont intégrées dans le génome du vecteur viral.

Par ailleurs, Transgene dispose d'un portefeuille étendu de droits de propriété intellectuelle couvrant ses activités de recherche et développement.

Capacité à mener le développement préclinique et clinique

Le portefeuille de Transgene se compose de plusieurs produits en développement clinique. Ils sont évalués pour le traitement de cancers au stade avancé ou de maladies infectieuses chroniques, constituant un important besoin médical (voir section 1.2.2).

Transgene dispose des capacités permettant de mener à bien les étapes du développement préclinique et clinique de ses candidats-médicaments, dans le respect de la réglementation.

Les tests précliniques ont pour vocation d'évaluer, *in vitro* et dans des modèles animaux, la sécurité et le potentiel d'efficacité des produits. Ils sont réalisés soit directement par Transgene soit en collaboration avec des partenaires ou sous-traitants. Les tests (essais) cliniques ont pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité du produit chez le patient (essais dits de phase 1, phase 2 et phase 3).

Par ailleurs, Transgene dispose d'une nouvelle unité de production, appelée Pilotclin. Cette unité permet de fournir une installation pilote pour la fabrication de petits lots cliniques (notamment lors des essais dits de phase 1). De plus, *Pilotclin* permet d'offrir une réponse efficace aux différents besoins personnalisés ou spécifiques des projets internes (*myvac*™, Invir.IO™, ...).

Ouverture et travail collaboratif

Transgene participe à plusieurs programmes collaboratifs avec des partenaires publics et privés, en France comme à l'international. Ces collaborations entre ses équipes et la communauté scientifique et médicale ont pour but de développer les expertises de R&D, le portefeuille de produits et les procédés, tout en accroissant leur visibilité. Ces accords de collaboration constituent également des validations de nos approches et sont, à ce titre, cruciaux pour augmenter l'attractivité des produits pour des partenaires commerciaux potentiels.

Activité fortement réglementée

Le développement pharmaceutique, préclinique et clinique, ainsi que la fabrication incluant les locaux et équipements, et la commercialisation sont soumis à une réglementation très complète élaborée par de nombreuses autorités gouvernementales au niveau national, comme en France, et au niveau européen et aux États-Unis. L'Agence européenne des médicaments (EMA), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), la *Food and Drug administration* (FDA) aux États-Unis et d'autres régulateurs imposent le respect de conditions rigoureuses pour la fabrication, le développement et la commercialisation des produits comme ceux que Transgene développe, notamment pour leur évaluation préclinique et clinique.

Le niveau d'information requis pour l'autorisation d'essais cliniques ou de mise sur le marché est harmonisé pour l'ensemble des médicaments ; ces informations doivent répondre aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité.

Dans l'Union européenne, les produits de biotechnologie relèvent de la procédure dite « centralisée » qui permet d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché, évitant la demande d'autorisation dans chaque État membre. Aux États-Unis et dans l'Union européenne, le temps moyen nécessaire à l'obtention d'une telle autorisation est d'environ un an à compter de la date du dépôt de la demande.

1.2.2 Présentation des produits

Le tableau ci-dessous résume l'état du portefeuille clinique de Transgene à la date du présent document de référence :

PRODUIT	INDICATION	PRÉCLINIQUE	CLINIQUE 1	CLINIQUE 2	CLINIQUE 3
VACCINS THÉRAPEUTIQUES					
TG4010	Cancer du poumon non à petites cellules - 1re ligne	+ nivolumab (ICI) + CT			Bristol-Myers Squibb *
TG4001	Cancers positifs au virus du papillome humain	+ avelumab (ICI)			Pfizer MERCK *
TG1050	Hépatite B chronique	+ antiviral			**
TG4050	Cancer de l'ovaire				NEC
	Cancer de la tête et du cou				
VIRUS ONCOLYTIQUES					
Pexa-Vec	Hépatocarcinome - 1re ligne (PHOCUS)	+ sorafenib			
	Hépatocarcinome - 1re ligne	+ nivolumab (ICI)			SILLAJEN
TG6002	Cancer colorectal - Voie IV				**
	Cancer colorectal - Voie IAH				
Anti-CTLA-4	Tumeurs solides				BioInvent

1.2.2.1 Produits en développement clinique

Les produits développés par Transgene se répartissent entre vaccins thérapeutiques et virus oncolytiques. Les principaux marchés cibles de ces candidats-produits sont détaillés à la section 1.2.3 du présent document.

Vaccins thérapeutiques : induire des réponses innées et adaptatives

Les vaccins thérapeutiques sont des immunothérapies actives, qui détruisent indirectement les cellules malades. Ils induisent une cascade de réactions immunitaires et stimulent la production de lymphocytes T « tueurs » qui détruisent spécifiquement les cellules tumorales/infectées.

Transgene utilise actuellement comme vecteurs le MVA *(Modified Vaccinia Ankara)* et des adénovirus. Il s'agit de souches reconnues pour leur bon profil d'innocuité. Transgene a la capacité d'intégrer au génome de ses vecteurs viraux de nombreuses séquences génétiques, codant notamment pour des antigènes tumoraux (MUC1 pour TG4010) ou associées à des virus (hépatite B pour TG1050).

Transgene dispose de trois vaccins thérapeutiques au stade clinique : TG4010, TG4001 et TG1050.

TG4010 : vaccin thérapeutique contre le cancer du poumon au stade avancé – phase 2

*TG4010 est une immunothérapie active conçue pour induire une réponse immunitaire contre les cellules tumorales exprimant MUC1. Il est développé dans le cancer du poumon non à petites cellules (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) non épidermoïde (cancer du poumon le plus fréquent chez les fumeurs et les non-fumeurs). Le mécanisme d'action de TG4010 et son excellent profil de sécurité en font un candidat de choix pour les combinaisons avec d'autres thérapies, dont les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICIs) et la chimiothérapie.*

La combinaison de l'immunothérapie TG4010 et de la chimiothérapie a montré une efficacité significative en termes de survie sans progression et de survie globale chez des patients ayant un NSCLC au stade avancé (Quoix et al., The Lancet Oncology, 2015).

TG4010 est actuellement développé en combinaison avec nivolumab (ICI) en première ligne de traitement du NSCLC en association avec la chimiothérapie chez des patients, dont les tumeurs expriment PD-L1 à des niveaux faibles ou indétectables.

Accords de collaboration

Collaborations cliniques avec Bristol-Myers Squibb (voir section 1.2.5).

Descriptif et mécanisme d'action

TG4010 est un vaccin thérapeutique constitué d'un vecteur, le virus *Modified Vaccinia Ankara* (MVA) non réplicatif, exprimant l'antigène MUC1 et l'interleukine 2 (IL-2), une cytokine qui stimule le système immunitaire.

L'antigène MUC1 est normalement exprimé dans un grand nombre de cellules saines dans le corps humain. Toutefois, MUC1 est exprimé sous une forme biochimique anormale dans les cellules cancéreuses, faisant de MUC1 un antigène associé à une tumeur (TAA : *tumor associated antigen*), soit une cible de choix pour l'immunothérapie.

L'objectif de TG4010 est de stimuler le système immunitaire de l'organisme afin de développer une réponse plus puissante contre les cellules portant le TAA MUC1 et ainsi de contribuer à les détruire. La séquence codant pour la cytokine interleukine 2 (IL-2) est aussi intégrée dans le génome du MVA, pour sa capacité d'immuno-stimulation. Outre dans le cancer du poumon, le TAA MUC1 est exprimé dans d'autres types de tumeurs solides dont les cancers du sein, du rein, de la prostate et les cancers colorectaux.

Le gène MUC1 a été obtenu sous licence de l'Imperial Cancer Technology Ltd., la structure de transfert de technologies de l'Imperial Cancer Research Fund. Cette licence est mondiale et exclusive pour l'utilisation du gène MUC1 dans les applications de transfert de gènes utilisant les vecteurs viraux.

TG4010 est administré par injection sous-cutanée (SC).

Principale indication thérapeutique : cancer du poumon non à petites cellules (non-small cell lung cancer, NSCLC) métastatique en combinaison avec les standards de soin actuels et futurs

Les approches de Transgene sont très complémentaires et possiblement synergiques avec d'autres traitements, notamment les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et la chimiothérapie. Le plan de développement de TG4010 a pour but de positionner Transgene en première ligne de traitement du NSCLC en combinaison.

Principaux résultats cliniques obtenus

La bonne tolérance au produit en association avec la chimiothérapie a été confirmée lors de plusieurs essais de phase 1 et de phase 2. Les effets secondaires principaux liés à TG4010 consistent en des réactions classiques après vaccination (réactions au site d'injection et fatigue).

Transgene a annoncé en 2014 et 2015 des résultats positifs dans une phase 2b de l'étude dite TIME, un essai randomisé et contrôlé de phase 2b évaluant l'immunothérapie ciblée TG4010 contre placebo, en combinaison avec la chimiothérapie de première ligne chez des patients atteints de NSCLC au stade métastatique. L'objectif principal de la partie 2b de TIME était la confirmation des résultats positifs obtenus dans une étude précédente, dont les résultats avaient été publiés dans la revue *Lancet Oncology*, en octobre 2011.

Les résultats de la partie 2b de l'étude TIME ont été publiés en décembre 2015 dans la revue *Lancet Oncology*, après avoir été présentés lors de conférences médicales internationales de premier rang en oncologie, comme en juin 2015 à l'ASCO, le congrès annuel de référence dans ce domaine.

Ils montrent une amélioration significative sur le plan médical de la survie sans progression et de la survie globale. Cette amélioration est mesurée par une réduction importante du risque de progression ou de décès chez les patients du groupe ayant reçu la combinaison TG4010 + chimiothérapie en comparaison au groupe placebo + chimiothérapie. L'effet bénéfique de l'addition de TG4010 est encore plus marqué dans le sous-groupe de patients présentant une histologie non épidermoïde – 88 % des patients de l'étude – associée à une surexpression de l'antigène MUC1. C'est cette population qui a été retenue pour les essais cliniques en cours dans le NSCLC.

Ces résultats sont cohérents avec les résultats obtenus précédemment. Ils soutiennent l'activité de TG4010 dans le cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde. Des développements dans d'autres indications pourraient être envisagés en cas de résultats positifs des essais en cours.

Essais cliniques en cours

Deux essais cliniques de phase 2 ont été initiés en 2017 et se sont poursuivis en 2018:

- première ligne de traitement du cancer du poumon (NSCLC) au stade avancé : Essai clinique combinant TG4010, avec l'ICI Opdivo® (nivolumab), et la chimiothérapie chez des patients dont les cellules tumorales expriment PD-L1 à des niveaux faibles ou indétectables. Transgene a signé un accord de collaboration clinique avec Bristol-Myers Squibb en avril 2017 (mise à disposition de nivolumab). Le premier patient de cet essai clinique international (Europe, États-Unis) a été traité en janvier 2018 (NCT03353675). Le recrutement se poursuit avec l'ouverture de centres supplémentaires en Europe. La fin du recrutement est attendue pour la fin du premier semestre 2019. Transgene est le promoteur de cet essai et s'avère particulièrement bien positionné dans cette indication ;

- deuxième ligne de traitement du cancer du poumon (NSCLC) au stade avancé : Essai de TG4010 en combinaison avec l'ICI Opdivo® (nivolumab), mené par le *UC Davis Medical Center* (États-Unis), promoteur de l'essai, avec le soutien de Bristol-Myers Squibb (mise à disposition de nivolumab). Transgene n'a observé aucun problème inattendu de tolérance. Néanmoins, le recours prédominant aux ICIs en première ligne de traitement aux États-Unis a entraîné un ralentissement significatif du recrutement dans cette étude, car son protocole en exclut les patients préalablement traités avec un ICI. Ainsi, sur la recommandation du principal investigateur Dr Kelly, l'essai sera arrêté en raison d'un niveau d'inclusion de patients insatisfaisant.

Prochaines étapes de développement

Les résultats de l'étude de phase 2 en première ligne sont attendus à partir du deuxième semestre 2019. Les données recueillies permettront d'entamer des discussions avec des partenaires potentiels, pour signer un accord de partenariat structurant.

Perspectives de mise sur le marché

La Société ne fait pas de projection sur une date possible de mise sur le marché.

TG4001 : cancers positifs au HPV-16 incluant les cancers têtes et cou – phase 1b/2

TG4001 est un vaccin thérapeutique conçu pour exprimer des antigènes E6 et E7 du virus HPV-16 (virus du papillome humain de type 16), qui participe au développement d'une proportion significative de certains cancers. TG4001 a déjà été administré à plus de 300 sujets. Ce produit a montré une bonne sécurité, une élimination (clairance) du virus HPV significative et des résultats d'efficacité prometteurs. Son mécanisme d'action et son excellent profil de sécurité en font un candidat pertinent pour les combinaisons avec d'autres thérapies contre les tumeurs solides, notamment les ICIs.

TG4001 est développé en combinaison avec Avelumab dans les cancers récurrents ou métastatiques positifs au HPV-16, notamment le carcinome épidermoïde de la tête et du cou oropharyngé (SCCHN).

Accord de collaboration

Collaboration clinique avec l'alliance de Merck KGaA / EMD Serono et Pfizer pour un essai de phase 1 b/2 (voir section 1.2.5).

Descriptif et mécanisme d'action

TG4001 est un vaccin thérapeutique conçu à partir d'un *Vaccinia* virus (MVA) hautement atténué et non réplicatif, qui exprime les antigènes E6 et E7 du virus HPV-16 et un la cytokine immuno-stimulante, l'interleukine 2 (IL-2, cytokine présente également dans TG4010). TG4001 a été élaboré pour agir contre le virus HPV selon une double approche : alerter le système immunitaire spécifiquement contre les cellules infectées par le HPV-16 en cours de transformation en cellules précancéreuses (présentant les antigènes HPV-16 E6 et E7), et, grâce à l'interleukine 2 (IL-2), stimuler l'activité de clairance virale du système immunitaire.

Principale indication thérapeutique

TG4001 fait l'objet d'un développement dans les cancers récurrents / métastatiques positifs au HPV-16, y compris dans les carcinomes de la tête et du cou épidermoïdes (*Squamous cell carcinoma of the head and neck* - SCCHN).

Fort de la preuve de concept obtenue notamment lors d'un essai clinique de phase 1/2 dans des lésions précancéreuses du col de l'utérus (néoplasies intra-épithéliales CIN 2/3), la Société a décidé de focaliser son développement chez des patients atteints de cancer avancé, HPV-positifs, en particulier les cancers de la tête et du cou, en combinaison avec des ICIs.

Dans les études précédemment menées, TG4001 a montré un bon profil de sécurité. Aucun effet secondaire grave associé au vaccin thérapeutique n'a été signalé. En particulier, dans la dernière étude de phase 2b chez des patientes atteintes de CIN 2/3, ces données ont été obtenues avec seulement trois injections de TG4001 en monothérapie. Dans cette étude multicentrique, la résolution complète des lésions CIN/2/3 s'est produite significativement plus souvent que le placebo. Il s'agit donc d'une solide preuve de concept de l'activité du produit dans une pathologie HPV-positive et, à ce titre, ces résultats sont extrêmement encourageants pour TG4001 et l'ensemble de la plateforme MVA.

Essai clinique en cours

En 2017, Transgene a démarré un essai clinique de phase 1b/2 pour évaluer le potentiel du vaccin thérapeutique TG4001 en combinaison avec avelumab chez les patients atteints de tumeurs récurrentes ou métastatiques positives au HPV-16, y compris le carcinome oropharyngé de la tête et du cou (SCCHN).

Transgene est le promoteur de cet essai dont l'investigateur principal est le Pr Christophe Le Tourneau de l'Institut Curie (Paris). Le premier patient de cet essai multicentrique a été traité en septembre 2017 (NCT03260023).

Cet essai bénéficie d'un accord de collaboration, signé en 2016 avec l'Alliance de Merck KGaA/ EMD Serono et Pfizer, qui mettent à disposition leur ICI (avelumab).

En 2018, Transgene a atteint les objectifs de la phase 1b de l'étude et a confirmé la sécurité et la tolérabilité de TG4001 en combinaison avec avelumab, permettant la progression vers la partie phase 2.

Prochaines étapes de développement

Les premiers résultats de cet essai sont attendus au deuxième semestre 2019.

Perspectives de mise sur le marché

La Société ne fait pas de projection sur une date possible de mise sur le marché.

TG1050 : vaccin thérapeutique contre l'hépatite B chronique – phase 1/1b

TG1050 est un vaccin thérapeutique pour le traitement de l'hépatite B chronique. Ce produit est entré en développement clinique en 2015 chez des patients atteints d'infection à VHB (virus de l'hépatite B) chronique traitée par des antiviraux standards. Ce produit a montré un bon profil de sécurité et une immunogénicité après administration de doses uniques ou des doses multiples de TG1050.

Descriptif et mécanisme d'action

TG1050 est une immunothérapie basée sur un adénovirus humain de sérotype 5. Ce virus non réplicatif (il est incapable de se multiplier dans l'organisme du patient) exprime plusieurs antigènes du virus de l'hépatite B (VHB) : l'enzyme ADN polymérase responsable de la réplication du virus, la protéine de surface située à l'extérieur du virus et qui permet au VHB d'entrer dans les cellules qu'il infecte et enfin la protéine de la capside du VHB, c'est-à-dire la protéine composant la structure qui entoure le génome viral. Une fois produites dans l'organisme par le biais du vecteur adénovirus, ces protéines du VHB activent le système immunitaire du patient et induisent des lymphocytes T spécifiques du VHB capables de reconnaître les cellules infectées et de les éliminer.

Indication thérapeutique

TG1050 est destiné au traitement de l'hépatite B chronique.

Les traitements actuels de l'hépatite B permettent d'inhiber la multiplication du virus mais ne parviennent pas à l'éliminer. Moins de 5 % des patients traités parviennent à une guérison complète. L'injection de TG1050 a pour but d'induire une réponse immunitaire contre le VHB et d'augmenter ainsi le taux de séroconversion de l'HBsAg, le critère actuel de guérison.

Essais précliniques, étude clinique et premiers résultats obtenus

Des résultats précliniques ont montré la capacité de TG1050 à induire des réponses cellulaires T spécifiques du VHB, robustes, larges et soutenues dans le temps, présentant des caractéristiques similaires à celles observées chez des patients ayant éliminé l'infection. Des effets antiviraux de TG1050 ont également été montrés en préclinique.

Sur la base de ces données (principaux résultats publiés dans la revue scientifique *Gut*), Transgene a initié en 2015 une étude clinique de phase 1/1b visant à évaluer TG1050 chez des patients atteints d'hépatite B chronique traitée par des antiviraux standards. Cet essai multicentrique (Europe et Amérique du Nord) randomisé, en double aveugle contre placebo a permis de déterminer le profil de sécurité et la tolérance d'administration unique et répétée de 3 doses de TG1050 et d'appréhender l'activité antivirale et les réponses immunitaires induites par TG1050.

En novembre 2018, Transgene a présenté à l'*AASLD Liver Meeting* des résultats positifs et encourageants de cet essai clinique qui conclut à l'atteinte des objectifs :

- une bonne tolérance de TG1050 aux trois doses testées en dose unique et en doses multiples chez des patients atteints d'hépatite B chronique sous traitement antiviral standard.
- l'induction d'une réponse cellulaire spécifique du VHB Cette réponse immunitaire est principalement observée aux deux doses les plus élevées chez les patients présentant peu ou pas de pré-immunité contre les adénovirus.

Transgene a également présenté de nouvelles données précliniques encourageantes dans un modèle murin exprimant le VHB de façon chronique. Elles montrent que la combinaison de TG1050 avec des antiviraux ou des immunomodulateurs entraine une activité antivirale beaucoup plus importante et durable que les traitements administrés seuls. Ces données sont en faveur d'une évaluation clinique future de TG1050 en combinaison avec d'autres molécules, qu'elles soient ou non spécifiques au VHB.

T101 est une immunothérapie issue de la technologie de TG1050. Ce produit est actuellement développé en Chine par Tasly BioPharmaceutical Group Co, Ltd, qui détient l'ensemble des droits de recherche, développement et commercialisation de T101 pour la Grande Chine, suite à un accord conclu en juillet 2018.

L'étude clinique de phase 1 évaluant T101 en Chine est toujours en cours. Cette étude clinique évalue, entre autres, la tolérance et l'immunogénicité de ce vaccin thérapeutique dans une population de patients atteint d'hépatite B chronique mais dont les caractéristiques diffèrent des patients européens et nord-américains, notamment par les modes de contamination, les haplotypes et génotypes viraux.

Prochaines étapes de développement

L'essai clinique de phase 1/1b de TG1050 est terminé et les résultats ont été présentés au congrès *AALSD Liver Meeting* en novembre 2018.

Les options de développement de TG1050 sont actuellement en cours d'analyse.

Perspectives de mise sur le marché

La Société ne fait pas de projection sur une date possible de mise sur le marché.

TG4050 : la nouvelle génération de vaccin individualisé - phase 1

TG4050 est une immunothérapie conçue pour stimuler le système immunitaire des patients afin d'induire une réponse capable de reconnaître et détruire les cellules tumorales de manière spécifique. Cette immunothérapie personnalisée est conçue pour chaque patient, sur la base des mutations identifiées par séquençage du tissu tumoral en utilisant la plateforme technologique myvac™ *qui permet la conception et la fabrication d'un produit spécifique au patient dans des délais compatible avec la prise en charge clinique.*

Transgene sera responsable du développement clinique et sponsor de deux études cliniques qui démarreront en 2019 :

- Une étude portant sur les cancers de l'ovaire chez les patientes présentant une rechute asymptomatique après une chirurgie et une chimiothérapie,
- Une étude portant sur les cancers de la tête et du cou négatifs au HPV, après une chirurgie et une radiothérapie.

Descriptif et mécanisme d'action

TG4050 est un vaccin développé individuellement pour chaque patient, en fonction des mutations identifiées dans les tumeurs du patient. Ces mutations peuvent conduire à l'expression de néoantigènes tumoraux connus pour être des cibles particulièrement pertinentes pour la réponse immunitaire antitumorale. Ces néoantigènes sont connus pour susciter une réponse immunitaire plus forte et plus spécifique que les antigènes tumoraux « classiques » car leur expression est restreinte à la tumeur et ne sont donc pas l'objet de phénomènes de tolérance.

Une fois identifiés par séquençage et sélectionnés en utilisant des algorithmes d'intelligence artificielle, plusieurs néoantigènes sont intégrés dans le génome du vecteur viral (MVA) ; ainsi, lorsque TG4050 est administré au patient, il déclenche une cascade immunitaire contre un éventail de cibles présentes dans les cellules cancéreuses.

Cette approche diffère des traitements autologues puisqu'aucun matériel biologique du patient n'est utilisé comme ingrédient dans la fabrication du produit pharmaceutique, la rendant plus facile à fabriquer et à standardiser. Elle est aussi véritablement individualisée, car nous utilisons l'information propre aux caractéristiques de sa tumeur.

Partenariat avec NEC

TG4050 est un produit conçu en utilisant la plateforme de vaccination *myvac*™ et intégrant des néoantigènes sélectionnés parmi les mutations présentes dans la tumeur en utilisant un système d'intelligence artificielle développé par NEC « NEC the WISE ». Cet algorithme a été mis au point pour sélectionner les mutations les plus pertinentes pour servir de cible au vaccin. Cette technologie se base sur plus de 10 ans de recherche dans le domaine de l'apprentissage machine appliqué à l'immunothérapie et sur de larges jeux de données propriétaires utilisés pour l'apprentissage. NEC co-finance le développement de TG4050 et fournit les logicielles et l'infrastructure informatique pour la réalisation des prédictions.

Prochaines étapes de développement

Deux études cliniques seront menées dès 2019 chez des patients atteints de cancer de l'ovaire et de cancer de la tête et du cou. Ces deux études, qui seront cofinancées par Transgene et NEC, permettront d'évaluer l'innocuité et les activités biologiques du TG4050, de valider et d'entraîner l'algorithme de NEC et d'ouvrir la voie à des études combinées avec différentes classes de thérapies.

Perspectives de mise sur le marché

La Société ne fait pas de projection sur une date possible de mise sur le marché.

Virus oncolytiques : détruire de manière ciblée les cellules cancéreuses

Les virus oncolytiques sont une classe thérapeutique particulièrement innovante, qui offre des perspectives prometteuses pour lutter contre le cancer.

Ils se répliquent de manière ciblée dans les cellules malades et déclenchent directement (on parle de lyse cellulaire ou oncolyse) et indirectement une activation spécifique du système immunitaire contre ces cellules.

Les virus oncolytiques peuvent être dotés d'un véritable « arsenal » thérapeutique, composé de plusieurs « armes » anticancer complémentaires, intégrées à leur patrimoine génétique : on parle de virus oncolytiques multifonctionnels ou « armés ».

En attaquant la tumeur avec plusieurs mécanismes d'action, Transgene développe des approches thérapeutiques pouvant mener à une thérapie efficace contre le cancer.

Immunothérapie oncolytique Pexa-Vec : cancer du foie et autres tumeurs solides – phase 3

Pexa-Vec (JX594/TG6006 – pexastimogene devacirepvec) est un virus oncolytique conçu pour cibler et détruire directement et sélectivement les cellules cancéreuses par la réplication intracellulaire du virus (oncolyse) et la stimulation de la réponse immunitaire antitumorale. Son mécanisme d'action et son profil de sécurité en font un candidat de choix pour les combinaisons avec d'autres thérapies, dont les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Pexa-Vec est principalement testé dans le cancer du foie au stade avancé (carcinome hépatocellulaire, hepatocellular carcinoma - HCC) ; il est également évalué dans d'autres tumeurs solides.

Descriptif et mécanisme d'action

Pexa-Vec est basé sur un poxvirus (virus de la vaccine) modifié ayant la capacité de se répliquer sélectivement dans les cellules tumorales. Ce profil de sécurité et cette sélectivité pour les cellules cancéreuses sont obtenus en supprimant le gène de la thymidine kinase (TK), rendant ainsi le virus dépendant de la TK exprimée constamment à des niveaux élevés par les cellules cancéreuses. Pour encore améliorer son

efficacité, Pexa-Vec a également été modifié pour exprimer la protéine GM-CSF, un ajout qui vise à amplifier la cascade immunologique causée par le produit. Pexa-Vec « attaque » les tumeurs *via* trois mécanismes d'action : la lyse cellulaire par la réplication sélective du virus dans les cellules tumorales, le blocage de la vascularisation de la tumeur et la stimulation de la réponse immunitaire contre la tumeur (immunothérapie active).

Transgene détient les droits de développement et de commercialisation de Pexa-Vec pour l'Europe (voir section 1.2.5).

Principale indication thérapeutique : cancer du foie

Les essais cliniques de phases 1 et 2 dans différents types de tumeurs ont montré que Pexa-Vec, injecté directement dans les tumeurs ou administré en perfusion (voie intraveineuse), est bien toléré par les patients et a une activité biologique. Pexa-Vec présente un profil de tolérance acceptable avec des effets secondaires connus et gérables.

Une étude néo-adjuvant (translationnel), avec administration de Pexa-Vec dans des tumeurs solides avant intervention chirurgicale (indication néo-adjuvante) a visé à encore mieux documenter le mécanisme d'action de Pexa-Vec dans l'environnement réel des tumeurs. L'Université de Leeds est promoteur de cet essai dont l'investigateur principal est le Pr Anthoney. Huit patients ont été traités. Transgene a présenté des premiers résultats positifs à l'ASCO en juin 2018, confirmant que Pexa-Vec stimule l'immunité antitumorale après administration intraveineuse. Une réponse pathologique complète a été observée lors de la résection chirurgicale chez un des quatre patients.

L'indication principale retenue dans le plan de développement du produit est le cancer du foie (HCC). Pexa-Vec fait aussi l'objet de développements dans d'autres tumeurs solides.

Principaux résultats cliniques obtenus dans le cancer du foie avancé en première ligne de traitement

Des résultats d'une étude de phase 2 (publiés dans la revue *Nature Medicine* en février 2013) chez des patients atteints de cancer du foie avancé ont montré que les patients ayant reçu la dose élevée ont eu un bénéfice clinique statistiquement significatif en termes de survie globale par rapport à ceux du groupe ayant reçu la dose faible. Le risque de décès des patients ayant reçu la dose élevée de Pexa-Vec était diminué de façon très marquée par rapport au risque pour les patients inclus dans le groupe contrôle recevant la dose faible (1/10e de la dose élevée). La survie globale médiane était de 14,1 mois dans le groupe ayant reçu la dose élevée et 6,7 mois dans le groupe ayant reçu la faible dose, ce qui se compare favorablement au traitement actuel.

Essais cliniques en cours

Cancer du foie (HCC)

Pexa-Vec est principalement développé pour le traitement du cancer du foie, en première ligne de traitement. Le plan de développement clinique vise à positionner le produit en association avec le traitement de référence actuel (sorafenib – Nexavar®), et en combinaison avec nivolumab (ICI).

Deux essais cliniques sont en cours pour le traitement du HCC :

- essai clinique de phase 3 (PHOCUS). Cet essai évalue Pexa-Vec en combinaison avec le sorafenib dans le traitement en première ligne de patients atteints d'un HCC avancé. Cette étude, lancée fin 2015, est conduite en Europe, en Asie et en Amérique du Nord par notre partenaire SillaJen, et devrait recruter environ 600 patients. Les patients sont randomisés dans deux bras pour recevoir soit Pexa-Vec immédiatement suivi de sorafenib, soit sorafenib seul. Sorafenib (Nexavar®) était jusqu'à peu le seul produit approuvé pour le traitement en première ligne du HCC avancé. Cette étude bénéficie d'un *Special protocol assessment* (SPA) auprès de la FDA, qui permettra une revue accélérée des données une fois celles-ci obtenues ;

- essai clinique de phase 1/2. Cet essai multicentrique (Europe) a démarré en juillet 2017. Il associe Pexa-Vec et nivolumab (Opdivo®) en première ligne de traitement du HCC avancé. L'investigateur principal de l'essai est le Pr Olivier Rosmorduc (Hôpital de La Pitié Salpêtrière, Paris). Cet essai a pour but de confirmer les synergies de la combinaison d'un virus oncolytique et d'un ICI. Les résultats attendus sont notamment l'amélioration du taux de réponse objective, de la qualité et de la durée de la réponse aux traitements standards actuels ou futurs. Les résultats de cet essai permettront de positionner Pexa-Vec en association avec nivolumab, développé par Bristol-Myers Squibb dans cette indication. Transgene est le promoteur de cette étude.

Pexa-Vec a reçu le statut de médicament orphelin dans cette indication, en Europe et aux États-Unis.

Autres tumeurs solides

Pexa-Vec est actuellement développé dans d'autres indications que le cancer du foie, dans des études pour lesquelles Transgene n'est pas le promotteur. Ces études de phase 1/2 combinent notamment Pexa-Vec avec d'autres thérapies.

En parallèle, SillaJen et Lee's Pharma conduisent plusieurs essais cliniques de phases 1 et 2 sur leurs territoires respectifs (Amérique du Nord + Asie, Chine). Ces essais associent notamment Pexa-Vec avec des ICIs pour le traitement de différentes tumeurs solides.

Prochaines étapes de développement

L'étude associant Pexa-Vec et nivolumab dans le HCC, produiront des premiers résultats au cours du second semestre de 2019, avec une analyse intérimaire sur 15 patients, avec pour critère d'évaluation principal le taux de réponse globale.

Une analyse de futilité de l'essai clinique de phase 3 (PHOCUS) est attendue en mi-2019.

Perspectives de mise sur le marché

Selon le plan de développement actuel du produit en première ligne de traitement du cancer du foie avancé, Pexa-Vec pourrait faire l'objet d'un premier dépôt de demande de mise sur le marché en 2022.

TG6002 : tumeurs solides – phase 1/2a

Nouvelle génération de virus oncolytique multifonctionnel, TG6002 a été conçu pour combiner le mécanisme d'oncolyse (destruction ciblée de la cellule cancéreuse) avec la production ciblée de chimiothérapie (5-FU), directement dans la tumeur. De plus, la destruction des cellules tumorales entraînent la libération d'antigènes tumoraux qui favorisent l'augmentation de la réponse immunitaire. Ces approches permettent d'attaquer les tumeurs solides sur plusieurs fronts tout en évitant les effets secondaires de la chimiothérapie.

Descriptif et mécanisme d'action

TG6002 est basé sur un poxvirus (virus de la vaccine) génétiquement modifié, ayant la capacité de se répliquer sélectivement dans les cellules tumorales. Cette sélectivité pour les cellules cancéreuses a été obtenue en lui enlevant deux gènes nécessaire à la réplication du virus (thymidine kinase (TK) et de la ribonucléotide réductase (RR)), qui sont fortement exprimées par les cellules cancéreuses. TG6002 exprime également le gène breveté FCU1 dont l'expression dans la cellule tumorale infectée conduit à la conversion locale de la pro-drogue 5-FC (flucytosine) en 5-FU (fluouracile), une chimiothérapie couramment utilisée. Ainsi lorsque TG6002 est administré en combinaison avec le 5-FC, il permet la production d'une chimiothérapie au cœur de la tumeur.

TG6002 associe plusieurs mécanismes d'action pour :

- détruire directement et sélectivement les cellules cancéreuses (oncolyse) en provoquant une mort cellulaire immunogène ;
- permettre la production d'une chimiothérapie (5-FU), directement dans la tumeur;
- induire une réponse immunitaire, suite à la libération d'antigènes lors de l'oncolyse.

TG6002 a la capacité de potentialiser les traitements conventionnels et pourrait être utilisé en combinaison (chimiothérapie, anticorps monoclonaux ou radiothérapie et inhibiteurs de points de contrôle immunitaire), ou bien seul dans le cadre de cancers résistants à ces traitements.

Principale indication thérapeutique

Transgene développe TG6002 pour le traitement de plusieurs tumeurs solides, comme les adénocarcinomes gastro-intestinaux (estomac, pancréas, côlon).

Principaux résultats obtenus

Transgene s'appuie sur un ensemble de données précliniques robustes, ayant notamment démontré son bon profil de tolérance et d'efficacité dans plusieurs modèles précliniques *in vitro* (lignées cellulaires) et *in vivo* (xénogreffes sur souris immunodéficientes). Dans certains modèles, des réponses partielles, voire complètes, ont pu être observées, ainsi qu'une efficacité « à distance » du virus oncolytique sur les métastases.

Essai clinique en cours

En octobre 2018, Transgene a annoncé le traitement du premier patient de l'essai de Phase 1/2 de TG6002 chez des patients atteints de tumeurs gastro-intestinales avancées telles que les cancers du côlon, au Centre Léon Bérard (Lyon). Le produit sera administré par voie intra-veineuse. Cet essai multicentrique est autorisé en France, en Belgique et en Espagne. Il inclura jusqu'à 59 patients.

Prochaines étapes de développement

Les premiers résultats de l'essai de phase 1/2a par voie intra-veineuse sont attendus au deuxième semestre de 2019.

En 2019, Transgene prépare le lancement d'un essai clinique de Phase 1/2 chez des patients atteints de tumeurs gastro-intestinales avec des métastases hépatiques où TG6002 sera administré en loco-régionale par l'artère intra hépatique. Cet essai, multicentrique se déroulera en Grande Bretagne. L'inclusion du premier patient de cette étude est attendue en fin 2019.

T601 est une immunothérapie issue de la technologie de TG6002. Ce produit est actuellement développé en Chine par Tasly BioPharmaceutical Group Co, Ltd, qui détient l'ensemble des droits de recherche, développement et commercialisation de T601 pour la Grande Chine, suite à un accord conclu en juillet 2018. Un essai clinique évaluant T601 dans une phase 1 en Chine pourrait démarrer en 2019.

Perspectives de mise sur le marché

La Société ne fait pas de projection sur une date possible de mise sur le marché.

1.2.2.2 Autres programmes

Transgene fournit un effort important d'investissement pour la prochaine génération de produits. En effet, la Société a mis un point d'honneur dans le développement de deux principaux programmes de recherche.

Avec la plateforme Invir.IO™, Transgene développe de nouvelles thérapies contre le cancer associant plusieurs mécanismes d'action complémentaires, permettant de mieux contrôler le micro-environnement tumoral et attaquer plus efficacement les tumeurs.

En 2018, Transgene a lancé *myvac*™, une immunothérapie individualisée, propre à chaque patient, conçue pour stimuler et éduquer le système immunitaire des patients afin de reconnaître et détruire les cellules tumorales.

Nouvelle génération de virus oncolytiques – Invir.IO™

La plateforme Invir.IO™ repose sur une technologie brevetée à l'origine d'une nouvelle génération de virus oncolytiques multifonctionnels capables de moduler le micro-environnement tumoral et donc, d'exercer une activité antitumorale améliorée. Transgene a pour ambition de signer des accords de partenariat et/ou de licencier des candidats-médicaments issus de la plateforme Invir.IO™, y compris à des stades précoces de développement.

La capacité du génome des virus de la vaccine à intégrer de grandes quantités de matériel génétique fait d'Invir.IO™ la plateforme idéale pour développer un portefeuille de virus oncolytiques multifonctionnels.

La plateforme Invir.IO™ a déjà généré des candidats-produits intégrant plusieurs armements (enzyme, anticorps, cytokine, etc.). Ils sont en cours d'évaluation préclinique par Transgene.

Invir.IO™ Une plateforme pour développer un portefeuille d'immunothérapies associant des modes d'action complémentaires

Grâce au savoir-faire unique et à l'expertise de Transgene, la plateforme Invir.IO™ permet de générer, produire et caractériser, avec une grande efficacité, de nombreux candidats produits.

La prolifération aberrante de cellules cancéreuses est liée à des mécanismes d'immunosuppression, qui permettent à la tumeur d'échapper au système immunitaire. Ces mécanismes complexes, cellulaires et métaboliques, se développent dans le micro-environnement tumoral. Nos virus oncolytiques sont conçus pour détruire directement et sélectivement les cellules cancéreuses par un mécanisme d'oncolyse mais également par l'induction des réactions immunitaires contre les cellules tumorales. D'autre part, lors de sa réplication, le virus va exprimer les armements intégrés dans son génome et donc permettre l'expression d'immunomodulateurs et/ou de molécules thérapeutiques spécifiquement dans la tumeur.

Des virus oncolytiques optimisés pour attaquer la tumeur sur plusieurs fronts et améliorer le traitement du cancer

La plupart des molécules effectrices du système immunitaire sont très efficaces localement à faible concentration, mais elles peuvent s'avérer toxiques lorsqu'administrées par voie systémique. La réplication préférentielle du virus au sein de la tumeur permet l'expression locale de telles molécules additionnée à l'activité d'oncolyse. Ceci permet de moduler efficacement le micro-environnement tumoral et d'augmenter l'immunosensibilité de la tumeur tout en limitant l'exposition systémique.

Transgene a déjà démontré que les virus oncolytiques issus de la plateforme Invir.IO™ attaquent les tumeurs sur plusieurs fronts. En plus des remarquables propriétés lytiques des virus de la vaccine, nos virus oncolytiques :

- induisent une mort immunogène des cellules cancéreuses ; et
- permettent l'expression spécifiquement dans la tumeur de plusieurs armements tels que des cytokines, des chimiokines, des enzymes, et/ou des anticorps monoclonaux ou mini-anticorps (SdAbs - *single-domain antibody*, anticorps à domaine unique) qui vont avoir des actions anti-tumorale.

Accords de collaboration

En plus de ses développements en propre, Transgene a signé en 2017 deux accords collaboratifs de recherche (voir section 1.2.5). Ils prévoient de vectoriser les séquences de molécules d'intérêt développées par les partenaires dans un virus oncolytique de la plateforme Invir.IO™. Les virus oncolytiques armés résultant de ces collaborations devront être significativement plus efficaces et moins toxiques que la combinaison du virus oncolytique vide et de la molécule d'intérêt.

- Collaboration avec Randox (octobre 2017) : consiste en la vectorisation d'anticorps à domaine unique (SdAbs) immunomodulateurs générés par Randox dans des virus oncolytiques de la plateforme Invir.IO™. L'expression dans le microenvironnement tumoral des SdAbs immunomodulateurs, associée à l'activité immunogène et oncolytique des virus oncolytiques conduiront à la destruction des tumeurs.
- Collaboration avec BioInvent (décembre 2017) : consiste en la vectorisation d'anticorps anti-CTLA-4 (ICI). L'expression dans le micro-environnement tumoral d'anticorps anti-CTLA-4 permettra de concentrer son activité immunomodulatrice tout en diminuant ses effets secondaires. L'activité immunomodulatrice locale de l'anticorps anti-CTLA-4 associée à l'activité immunogène et oncolytique des virus conduiront à la destruction des tumeurs. En mars 2019, Transgene et BioInvent ont étendu leur collaboration afin de vectoriser d'autres séquences d'anticorps dirigées vers une cible non divulguée.

Prochaines étapes de développement

Une dizaine de candidats est en cours d'évaluation préclinique afin d'identifier les virus oncolytiques issus d'Invir.IO™ les plus prometteurs et susceptibles de faire l'objet d'un développement clinique dans des indications prioritaires.

Le produit issu de la collaboration avec BioInvent, le virus oncolytique encodant pour l'anti-CTLA-4, est notamment bien avancé dans son évaluation préclinique et pourrait entrer en développement clinique.

Le premier candidat-médicament issu de cette plateforme pourrait entrer en clinique en 2020.

Nouvelle génération d'immunothérapie individualisée : *myvac*™

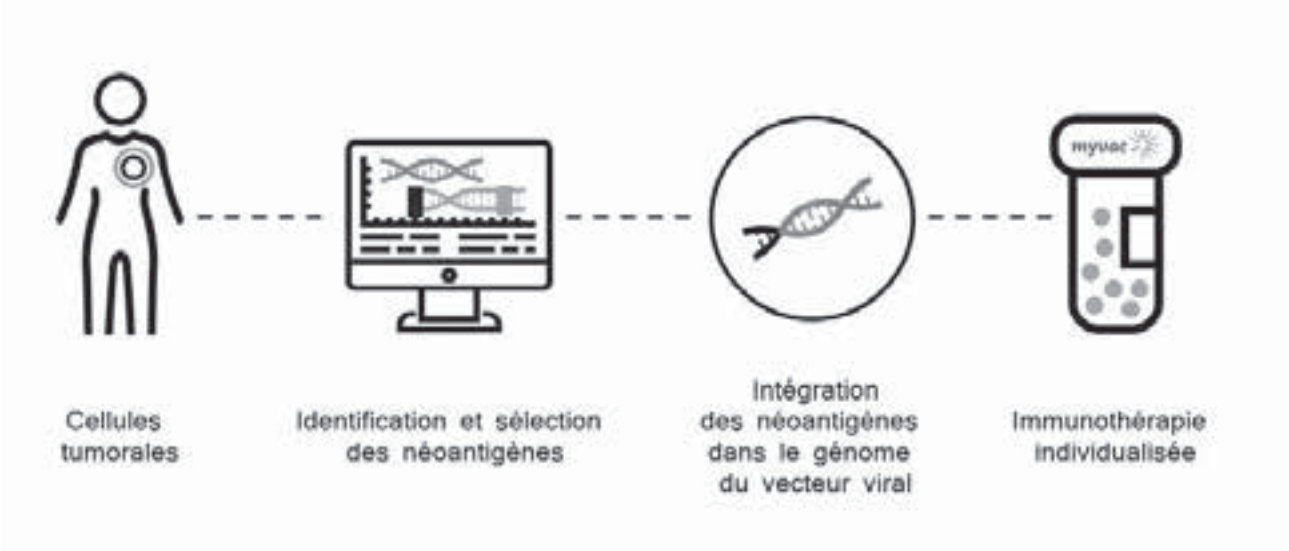
Avec la plateforme *myvac*™, Transgene entre dans le domaine de l'immunothérapie individualisée. Notre approche repose sur le vecteur viral MVA déjà validé en clinique. Les produits *myvac*™ sont conçus pour stimuler et éduquer le système immunitaire contre le cancer d'un patient en utilisant les mutations génétiques propres à sa tumeur. Une fois identifiées par séquençage et sélectionnées en utilisant des algorithmes d'intelligence artificielle, plusieurs mutations sont intégrées dans le génome du vecteur viral ; ainsi, lorsque *myvac™* est administré au patient, il déclenche une cascade immunitaire contre un éventail de cibles présentes dans les cellules cancéreuses.

Cette plateforme a pour objectif de générer plusieurs candidats médicaments pouvant être administré seul ou en combinaison d'autre approche. TG4050, se place aujourd'hui comme le premier produit issu de la plateforme *myvac*™.

Un vaccin individualisé et basée sur un MVA

Avec *myvac*™, Transgene dispose de nombreux atouts clés pour réussir ce projet ambitieux. En effet, la plateforme utilise des approches avec une souche virale (MVA) dont la sécurité, la tolérance, l'immuniogénicité et l'efficacité ont été démontrées par les essaies cliniques déjà conduits pour TG4010 et TG4001. De plus, le vecteur viral de *myvac*™ (MVA) a montré à plusieurs reprises qu'il induit une réponse immunitaire contre des antigènes tumoraux intégrés dans son génome. Ainsi, par sa nature virale et le ciblage de cibles multiples, il induit un élargissement du répertoire immunitaire antitumoral (*epitope spreading*).

Les différentes étapes de la fabrication de myvac™



Accords de consortium

La mise en œuvre de vaccin de nouvelle génération requiert l'existence d'un écosystème technologique à disposition des centres de soin pour sélectionner au mieux les patients les plus à même de bénéficier de ce type d'approche et de mettre en œuvre le processus permettant la caractérisation du patient et la mise à disposition du produit. Afin de préparer cet environnement, Transgene a mis en place un réseau collaboratif permettant la mise en place d'une filière technologique.

Un projet innovant, appelé NEOVIVA, a obtenu la labellisation de BioValley France, pôle de compétitivité santé du Grand Est, et d'Eurobiomed. Transgene détient la propriété intellectuelle de la plateforme virale *myvac*™, et travaille activement au développement translationnel de cette technologie innovante notamment dans la cadre du projet avec trois partenaires français : les sociétés HalioDx, à Marseille, Traaser, à Evry, et l'Institut Curie à Paris

- L'Institut Curie (Centre d'Immunothérapie des Cancers, dirigé par le Dr Amigorena) intervient sur la génération de données translationnelles et la caractérisation du mécanisme d'action ;
- HalioDx étudiera les biomarqueurs permettant de suivre et maximiser l'efficacité clinique de *myvac*™ grâce à Immunogram, une plateforme de recherche clinique de haute technologie qui renferme une suite de tests propriétaires dont Immunosign® et la gamme d'essais Immunoscore® ;
- Traaser automatise, sécurise et gère les données génomiques, en intégrant notamment des algorithmes prédictifs fournis par un partenaire reconnu en intelligence artificielle ;

Le projet NEOVIVA bénéficie d'une aide de 5,2 millions d'euros du Programme d'Investissements d'Avenir (PIA) opéré par Bpifrance, dont Transgene percevra 2,6 millions d'euros. Les versements seront échelonnés sur les 5 ans de la durée du programme.

Prochaines étapes de développement

Le premier candidat issu de *myvac*™, TG4050, fait l'objet d'un plan de développement clinique, cité en section 1.2.2.1.

Collaboration de recherche avec Servier

En juin 2017, Transgene et Servier ont annoncé une collaboration de recherche portant sur l'application des technologies de vectorisation virale pour la production de thérapies cellulaires CAR-T allogéniques (voir section 1.2.5). La collaboration entre les équipes scientifiques de Servier et de Transgene vise à évaluer et sélectionner des technologies de vectorisation innovantes basées sur la collection de vecteurs viraux de Transgene, et qui pourront être appliquées à l'ingénierie des thérapies cellulaires CAR-T.

Au-delà de la mise au point de technologies plus simples, rapides et efficaces, l'objectif est également d'obtenir un contrôle fin des zones du génome modifiées. Servier et Transgene visent ainsi à aboutir à un procédé original de préparation des CAR-T allogéniques avec de meilleurs rendements d'intégration des transgènes et un nombre réduit d'étapes.

Autres programmes

Transgene mène enfin d'autres programmes de recherche, capitalisant sur son expertise reconnue en ingénierie des vecteurs viraux, et visant à terme, à étendre le portefeuille de candidats-médicaments précliniques et cliniques de la Société.

1.2.3 Principaux marchés et concurrence

Transgene est une société de biotechnologie focalisée sur la R&D. Elle ne commercialise aucun produit.

1.2.3.1 Oncologie

Traitement des cancers

Le cancer constitue la deuxième cause de décès dans le monde avec 8,8 millions de morts en 2015. Près d'un décès sur 6 dans le monde est dû au cancer (source : OMS 2018). Il cause plus de morts que le SIDA, la tuberculose et la malaria réunis. La nouvelle version de la base de données en ligne de l'IARC (*International Agency for Research on Cancer*), GLOBOCAN 2018, donne les estimations les plus récentes pour 28 types de cancers dans 184 pays et offre un aperçu complet du fardeau mondial du cancer. En 2018, le fardeau mondial du cancer s'élève à 18,1 millions de nouveaux cas et à 9,6 millions de décès par cancer. Le nombre de décès la même année a été estimé à 9,5 millions (environ 26 000 décès par jour), dont 3,2 millions dans les pays développés et 4,0 millions dans les pays en développement. Une augmentation globale des nouveaux cas de cancer est attendue à l'horizon de 2040, avec 27,5 millions de cas et 16,3 millions de décès, des seuls faits de l'augmentation et du vieillissement de la population (source : *American Cancer Society's Global Cancer Facts and Figures, 4th edition*).

À l'heure actuelle, la chirurgie et la radiothérapie sont considérées comme les meilleurs traitements de la plupart des cancers. Mais les chances de survie des patients diminuent lorsque les tumeurs sont invasives et que des métastases apparaissent. Les principaux traitements des cancers à ces stades avancés sont la chimiothérapie et la thérapie hormonale. Toutefois, sauf pour certains cancers moins fréquents tels que la leucémie infantile aiguë, le lymphome de Hodgkin et le cancer des testicules, les guérisons dues à ces traitements sont rares et l'amélioration de la survie des patients reste un défi. Des nouveaux traitements anticancéreux – dits thérapies ciblées, qui incluent les ICIs – ont vu le jour ces dernières années et plusieurs d'entre elles sont déjà sur le marché. Ces thérapies utilisent des agents capables de cibler et d'attaquer spécifiquement les cellules cancéreuses sans causer de dommage notable sur les cellules saines.

Un autre nouvel axe thérapeutique dans le domaine des cancers est l'immunothérapie. L'immunothérapie utilise le système immunitaire du patient, soit en le stimulant contre les cellules cancéreuses, soit le dotant d'un armement supplémentaire, tel que des protéines issues de l'ingénierie biomoléculaire. Les approches de développement de produits contre le cancer de Transgene reposent principalement sur la stimulation du système immunitaire pour l'induire à rejeter les tumeurs ou sur la destruction des cellules cancéreuses par des virus dits oncolytiques.

L'impact économique croissant du cancer est considérable. On a estimé en 2015 à quelque 78,2 milliards de dollars (US$) le coût annuel total de la maladie (*World cancer report 2014 Lyon : International Agency for Research on Cancer ; 2014 ; Allied Market Research*). Le marché devrait atteindre 111,9 milliards de dollars (US$) en 2020 en tenant compte d'un taux de croissance annuel moyen de 7,1 %. La croissance du marché est soutenue par l'augmentation du nombre de cas ainsi que l'accès aux nouvelles thérapies ciblées (*Allied Market Research*).

1.2.3.1.1 Cancer du poumon non à petites cellules

D'après les statistiques et estimations de GLOBOCAN 2018, le cancer du poumon a une des incidences les plus élevées au monde, avec 2,09 millions de nouveaux cas diagnostiqués par an, et avec près de 1,7 million de décès. Les cancers du poumon non à petites cellules (NSCLC) représentent environ 85 % des cancers du poumon. Plus de 470 000 cas de cancer du poumon et plus de 388 000 décès ont été dénombrés en Europe. Pour l'*American Cancer Association*, le cancer du poumon serait le cancer le plus meurtrier en 2018 et représenterait 18,4 % des décès dus au cancer. On estime à plus de 252 000 nouveaux cas de cancer du poumon et à plus de 173 000 décès causés par cette maladie en 2018 aux États-Unis. Le cancer du poumon est l'un des cancers au pronostic le plus sombre (taux de survie à 5 ans inférieur à 19 % pour le cancer du poumon non à petites cellules avancé), soulignant l'important besoin médical dans cette indication.

Lorsque le cancer du poumon est diagnostiqué, la majorité des patients sont déjà à un stade avancé de la maladie (IIIb – localement avancé ou IV – métastatique). Les traitements classiques tels que la chimiothérapie à base de sels de platine parfois associée à la radiothérapie sont mis en œuvre ; ils ont peu de chances de parvenir à guérir ces patients, même s'ils peuvent prolonger leur survie et améliorer leur qualité de vie. Certains patients dont les tumeurs présentent des caractéristiques génétiques spécifiques (mutation du gène EGFR ou réarrangement du gène ALK) peuvent bénéficier de thérapies ciblées. Par exemple, erlotinib (Tarceva®), afatinib (Gilotrif®), et gefitinib (Iressa®) sont des molécules qui bloquent le signal EGFR responsable de la multiplication des cellules cancéreuses. En ce qui concerne le réarrangement du gène ALK, les traitements disponibles sont crizotinib (Xalkori®) ou encore ceritinib. D'autres thérapies, comme l'anticorps monoclonal Bevacizumab (Avastin®), ciblent le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), une protéine qui favorise l'augmentation du nombre de vaisseaux sanguins. Ainsi, l'anticorps prive la tumeur des nutriments apportés par le sang et ralentit sa croissance.

Depuis quelques années, la recherche clinique s'est portée sur l'immunothérapie et a démontré un bénéfice notable en termes d'efficacité, mais également une diminution des effets indésirables liés au traitement avec une meilleure tolérance que la chimiothérapie. Ces recherches ont changé les habitudes de prescription, car depuis 2015, plusieurs traitements d'immunothérapie ciblant l'interaction entre PD-1 et son ligand PD-L1 (ICIs), ont obtenu une autorisation de mise sur le marché dans le cancer du poumon soit en monothérapie, après échec de la chimiothérapie nivolumab (Opdivo®), pembrolizumab (Keytruda®) et atezolizumab (Tecentriq®), soit en première intention en cas de surexpression de ce marqueur par les cellules tumorales (pembrolizumab).

Toutefois, ces ICIs se révèlent insuffisamment efficaces en monothérapie chez de nombreux patients, dont les tumeurs n'expriment pas fortement PD-L1. Ils font donc l'objet d'une intense recherche clinique. De nombreuses associations de traitement (combinaison de traitements d'immunothérapie, y compris des vaccins ou des virus oncolytiques, ou avec de la chimiothérapie, ou de la radiothérapie par exemple) sont en cours d'évaluation.

1.2.3.1.2 Cancer avancé du foie

Plus de 840 000 nouveaux cas de cancer du foie ont été diagnostiqués et plus de 781 000 décès dus à cette maladie ont été recensés dans le monde en 2018 (source : GLOBOCAN 2018), dont 82 500 nouveaux cas en Europe et 77 000 décès. Selon la base GLOBOCAN 2018, plus de 40 000 cas de cancer du foie devraient être diagnostiqués aux États-Unis en 2020 avec 31 000 décès dus à cette maladie. 90 % des cancers primitifs du foie sont des hépatocarcinomes (HCC).

Au début de la maladie, ce cancer peut être opéré, si le foie du patient est en suffisamment bon état ; on peut aussi recourir à la transplantation. Les patients dont l'état ne permet d'envisager ni la chirurgie ni la transplantation représentent approximativement 85 % du total des HCC, environ 450 000 cas dans le monde. Dans le cas de tumeurs non opérables, d'autres thérapies localisées telles que l'ablation (la destruction de la tumeur) ou l'embolisation (blocage de la vascularisation de la tumeur) peuvent être employées. Dans les stades avancés de la maladie, les thérapies disponibles pour les HCC sont limitées. Un seul médicament, le sorafenib (Nexavar®) dispose d'une autorisation de mise sur le marché dans cette indication, pour des patients non opérables ou non éligibles à d'autres thérapies locorégionales.

En 2017, la FDA a autorisé le recours au nivolumab (Opdivo®) pour les patients dont le cancer a progressé après traitement avec sorafenib. L'autorisation de ce premier ICI est un signe encourageant pour les patients et plusieurs essais cliniques sont en cours notamment en première ligne de traitement.

Toutefois, en raison d'un taux de survie à cinq ans très faible et du nombre limité de traitements disponibles, en particulier pour les patients diagnostiqués à un stade avancé de la maladie, il est urgent de développer de nouvelles options de traitement.

1.2.3.1.3 Cancers de la tête et du cou positifs au virus du papillome humain (HPV)

Les cancers de la tête et du cou affectent environ 280 000 personnes en Europe et aux Etats-Unis (source : Globocan 2018). Ces cancers connaissent d'importants changements épidémiologiques depuis les années 80. Traditionnellement dus à la consommation excessive de tabac et d'alcool, ils tendent globalement à diminuer à la faveur des campagnes de lutte contre le tabac. Cette tendance n'est cependant pas uniforme car nous assistons ces dernières décennies à une nette augmentation de cancers localisés dans l'oropharynx, augmentation causée par un agent viral, les papillomavirus oncogènes (virus HPV) (source : Institut Gustave Roussy). Ainsi, 26 % des cancers de la tête et du cou sont liés aux HPVs. Bien qu'il existe plus de 100 sous-types de HPV, HPV-16 est à lui seul responsable de plus de 85 % des tumeurs oropharyngées (Kreimer et al., 2005).

D'après une étude récente de l'IARC (De Martel et al., 2017, *International Journal of Cancer*) utilisant la version 2012 de la base Globocan, trois sous-types de cancers de la tête et du cou sont particulièrement associés au virus HPV : l'oropharynx et dans une moindre mesure la cavité orale et le larynx. 38 000 cas sont attribuables aux virus HPV comprenant 29 000 cancers de l'oropharynx dont 85 % attribuables aux génotypes 16 et 18.

En 2016, les dépenses mondiales dans les différentes indications de cancers de la tête et du cou représentaient 580 millions de dollars.

Les traitements actuels comprennent la résection chirurgicale associée à la radiothérapie, à la radio-chimiothérapie, et/ou aux ICIs. Toutefois, de meilleures options thérapeutiques sont nécessaires, en particulier pour les stades avancés et métastatiques des cancers de la tête et du cou associés au HPV. La combinaison de l'immunothérapie avec des ICIs pourrait devenir une option thérapeutique potentielle prometteuse en réponse à cet important besoin médical.

1.2.3.1.4 Cancers gastro-intestinaux

Les cancers gastro-intestinaux regroupent plusieurs formes de cancers du système digestif. Ils comprennent les cancers de l'oesophage, de la vésicule biliaire, du foie, du pancréas, de l'estomac, de l'intestin grêle, du côlon, du rectum et de l'anus. Le cancer colorectal (CCR) est le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué en Europe et l'une des principales causes de décès en Europe et dans le monde.

En 2012, 447 000 nouveaux cas de CCR ont été recensés en Europe, avec 215 000 décès. Dans le monde, cela représentait 1,4 million de nouveaux cas et 694 000 décès (Ferlay J. et al., 2013, Ferlay J. et al., 2015). Au cours de la dernière décennie, le pronostic des patients atteints de CCR métastatique s'est amélioré, avec une survie globale médiane de patients d'environ 30 mois.

1.2.3.2 Maladie infectieuse

Infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB)

L'hépatite B est une infection du foie par le virus de l'hépatite B (VHB) qui peut être mortelle. Le VHB peut entraîner une infection chronique et conduire, en cas de non-traitement, à des cirrhoses et des cancers du foie mortels. Des estimations récentes situent le nombre total de patients traités contre une hépatite B chronique à environ 450 000 aux États-Unis, en Allemagne, France, Italie, Espagne et au Royaume-Uni et environ 185 600 au Japon. La prévalence totale, dans ces sept marchés principaux, de cas d'hépatite B chronique traités devrait atteindre 770 000 patients par an à l'horizon de 2050 (source : ECDC-Incidence of Hepatitis B, Decision Resources : opinions d'expert). Le marché chinois est estimé actuellement à 775 000 patients. Ces chiffres devraient croître avec l'augmentation du nombre de patients diagnostiqués et traités.

De nouveaux médicaments ont été introduits au cours des dix dernières années. Ils permettent de maintenir à un faible niveau la charge virale des patients atteints d'hépatite B chronique : les analogues de nucléosides (« NUCs ») et l'interféron alpha pégylé (PEG-IFN), dont le ténofovir (Viread®) de Gilead et l'entécavir (Baraclude) de Bristol-Myers Squibb. Toutefois, moins de 5 % des patients sous traitement parviennent à une guérison complète, c'est-à-dire à la disparition de l'antigène de surface du VHB (HBsAg) en même temps qu'une réponse anticorps mesurable contre ce même antigène, ou séroconversion contre l'HBsAg. Ces médicaments doivent être pris à vie ou sur de longues durées (en moyenne quinze ans dans les pays développés), avec un risque important pour les patients, de développer à terme une cirrhose hépatique pouvant évoluer en cancer du foie. L'enjeu actuel porte donc sur le développement de nouvelles approches thérapeutiques avec un taux de guérison supérieur à ce qui est actuellement possible.

1.2.3.3 Concurrence

La Société évolue dans un environnement de sociétés concurrentes qui, pour beaucoup d'entre elles, disposent de ressources financières et humaines supérieures aux siennes. Ces concurrents pourraient déployer des technologies similaires aux plateformes virales de la Société, développer ou commercialiser des thérapies dans les mêmes indications que la Société.

À titre d'exemple, Bavarian Nordic AS, Oncothyreon, Oxford BioMedica, NovaRX concernant les vaccins thérapeutiques, et Amgen, Replimmune, Psioxus et Oncolytics Biotech concernant les virus oncolytiques, cherchent tous à développer des immunothérapies virales.

Dans le domaine du cancer du poumon à non petites cellules, l'indication principale de TG4010, des sociétés telles Bristol-Myers Squibb (BMS), Merck et Roche ont obtenu des autorisations de mise sur le marché pour leurs immunothérapies (ICI) en seconde ligne puis plus récemment en première ligne. D'autres sociétés, dont Astra Zeneca, poursuivent le développement de leurs propres immunothérapies contre cette maladie.

Dans le cas du cancer du foie, l'indication principale de Pexa-Vec, des immunothérapies sont actuellement en étude clinique, dont le produit d'immunothérapie de Bristol-Myers Squibb, nivolumab, le plus avancé (phase 3). La présentation de ces résultats cliniques en première ligne est attendue en 2019 lors de congrès médicaux de référence.

Quant au traitement de l'hépatite B chronique (indication de TG1050), le traitement standard est une classe d'antiviraux, les nucléosides. L'un des traitements, entécavir, est désormais disponible en médicament générique, et l'autre, ténofovir (Viread®), est commercialisé par Gilead. Il existe d'autres produits à différents stades de développement, dont des programmes de Gilead, Arbutus et Alnylam.

Bien qu'il n'y ait actuellement pas de traitement efficace pour guérir tous les cancers, en particulier les tumeurs solides. Certains traitements capables de prolonger la survie, tels que la chimiothérapie, sont reconnus. D'autres approches de thérapies ciblées, des anticorps monoclonaux, des petites molécules chimiques ou encore les immunothérapies (dont des ICIs), ont depuis quelques années permis d'améliorer les perspectives des patients. Ces médicaments sont donc des produits concurrents ou complémentaires selon leur mécanisme d'action. Grâce à leur mécanisme d'action qui stimule les défenses immunitaires du patient, les immunothérapies de Transgene (vaccins thérapeutiques et virus oncolytiques) peuvent notamment être associées à des ICIs ou à des chimiothérapies.

Cependant, malgré les avancées dans le traitement des cancers, la nécessité de concevoir des thérapies innovantes et capables de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie des patients reste essentielle.

1.2.4 Recherche et développement

La totalité des activités de la Société porte sur la recherche et le développement de thérapies innovantes.

La plateforme technologique : vecteurs et transfert de gènes

Les gènes sont des segments d'acide désoxyribonucléique (ADN) présents dans chaque cellule qui fournissent les informations nécessaires pour produire les protéines. La production de la protéine commence dans le noyau de la cellule lorsque le gène est copié. Le procédé dont le résultat est la production de la protéine par les cellules est appelé « expression du gène ».

Le développement de méthodes de transfert de gènes, sûres, fiables et modulables, est un élément clé de la mise au point de thérapies efficaces. Un gène thérapeutique doit être intégré dans un système de délivrance (ou « vecteur ») qui, associé à ce gène, transportera celui-ci dans les cellules du patient. Les thérapies par transfert de gènes sont actuellement divisées en deux approches distinctes :

- l'approche *in vivo* (à l'intérieur du corps) consiste à administrer directement au patient une composition pharmaceutique contenant le gène thérapeutique et un « vecteur » chargé de convoyer ce gène vers des cellules cibles du patient soit à des fins de thérapie génique soit à des fins d'induction d'une réponse immunitaire. Les produits de Transgene entrent dans cette catégorie ;
- la thérapie cellulaire, ou *ex vivo* (à l'extérieur du corps), consiste à prélever les cellules d'un patient, à les cultiver dans des conditions de laboratoire appropriées, en utilisant un vecteur pour introduire le gène fonctionnel dans les cellules et à réimplanter les cellules ainsi modifiées au patient. Transgene ne développe pas aujourd'hui de produits de thérapie cellulaire, mais possède néanmoins tout le savoir-faire nécessaire et ne s'interdit pas d'envisager des développements dans ce domaine dans le futur. Le contrat de recherche avec Servier porte notamment sur ce type de thérapie et vise à améliorer le procédé de fabrication de ces cellules modifiées.

La recherche de techniques de biologie moléculaire pour le transfert de gènes menée par Transgene a conduit au développement de multiples technologies de vecteurs. Les efforts sont à présent concentrés sur la famille des virus de la vaccine (*Poxvirus*) pour l'administration *in vivo* : MVA *(Modified Vaccinia virus Ankara)* et VV oncolytique *(Vaccinia Virus)*, ainsi que les adénovirus. L'importante capacité du génome du virus de la vaccine en fait une plateforme particulièrement intéressante, puisqu'il est possible d'y insérer de nombreux transgènes tout en assurant la stabilité de son patrimoine génétique.

Pour être efficace, un vecteur doit avoir la capacité de :

- transporter le transgène désiré ;
- transférer le gène dans un nombre suffisant de cellules cibles ; et

- permettre l'expression du transgène pour produire la protéine thérapeutique sur une période suffisamment longue afin d'assurer le succès du traitement ou de la stimulation du système immunitaire.

Un tel vecteur doit également être sûr. L'approche de délivrance de gènes la plus utilisée jusqu'à aujourd'hui repose sur les transferts de gènes par les vecteurs viraux dans lesquels des virus modifiés de différents types sont utilisés pour transférer le matériel génétique dans les cellules des patients.

Les programmes de recherche de Transgene portant sur sa technologie de vecteurs visent à doter ceux-ci de caractéristiques permettant d'en optimiser les performances et la sécurité par :

- la recherche d'interactions potentielles en combinant différents vecteurs, pour des protocoles de vaccination plus efficaces ;
- la capacité d'insertion du gène d'intérêt dans le site du génome du vecteur le plus approprié ;
- la génération de vecteurs viraux capables de se multiplier sélectivement dans les tumeurs, accroissant ainsi localement le niveau de protéine thérapeutique délivrée par le gène, et la capacité d'être administré à plusieurs reprises par voie systémique, et non plus seulement en intratumoral ; et
- la capacité de moduler le microenvironnement de la tumeur afin de maximiser l'efficacité de la réponse immunitaire.

Les poxvirus sont une famille de virus comprenant le virus de la vaccine qui a été largement utilisé en vaccination antivariolique. Ils répondent de manière très satisfaisante aux critères indiqués précédemment.

Immunothérapie vaccinale

Transgene a développé des vecteurs basés sur une souche de virus de la vaccine Ankara atténuée (MVA) qui ne se propage pas dans les cellules de l'homme ou d'autres mammifères et est ainsi incapable de provoquer une infection chez les humains. Cette souche est de ce fait particulièrement sûre, ainsi que l'a démontré son utilisation intensive comme vaccin antivariolique chez l'homme. Le vecteur MVA a été testé en phase 2 d'essais cliniques de vaccins anticancer (TG4010, TG4001). Il a démontré une très bonne tolérabilité et une capacité à induire une réponse forte et large.

Immunothérapie oncolytique

L'immunothérapie oncolytique est une nouvelle classe de traitements anticancéreux. À la différence des produits utilisant MVA, les produits oncolytiques se répliquent dans les cellules cancéreuses, conduisant à la destruction de celles-ci, et ne se répliquent pas dans les cellules saines. Ce mécanisme est différent de celui des traitements conventionnels tels que la chimiothérapie, les inhibiteurs de la tyrosine kinase, les anticorps et la radiothérapie et de ce fait les produits oncolytiques pourraient être utilisés en combinaison avec ces traitements ou bien seuls dans le cadre de cancers résistants.

Le programme de vecteurs oncolytiques de Transgene porte sur de nouvelles générations de virus de la vaccine « délétés » de certains gènes afin d'en augmenter la tolérance tout en maintenant leur efficacité et leur capacité à stimuler le système immunitaire. La plateforme Invir.IO™ (voir section 1.2.2.2) s'inscrit notamment dans le cadre de ces recherches.

De plus, ces virus pourraient être armés avec de multiples fonctionnalités qui permettent d'envisager de moduler l'efficacité de la réponse immunitaire dans le microenvironnement tumoral.

Transgene a été pionnier dans le développement de virus réplicatifs, avec en particulier un virus de la vaccine portant un gène du virus rabique capable de vacciner par voie orale (distribution d'appâts contenant le vaccin) des animaux sauvages, notamment le renard, préventivement contre la rage, commercialisé par la société Mérial, l'un des leaders de la santé animale dans le monde (acquis en 2017 par Boehringer Ingelheim).

1.2.5 Contrats importants

Accord de collaboration avec Bristol-Myers Squibb sur une étude de phase 2

En avril 2017, Transgene et Bristol-Myers Squibb ont conclu un accord de collaboration pour évaluer le potentiel du vaccin thérapeutique TG4010 en association avec Opdivo® (nivolumab) et la chimiothérapie pour le traitement en première ligne du cancer du poumon non à petites cellules (*non-small cell lung cancer* - NSCLC) au stade avancé, chez des patients dont l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales est faible ou indétectable. Bristol-Myers Squibb apporte nivolumab et des prestations techniques à la collaboration, et Transgene apporte TG4010 et assume le rôle de promoteur de l'étude. Le premier patient a été traité en janvier 2018 et l'étude est en cours.

Accords de collaboration entre University of California, Bristol-Myers Squibb et Transgene sur une étude de phase 2

En décembre 2016, Transgene d'une part et Bristol-Myers Squibb d'autre part, ont conclu des accords de collaboration avec l'Université de Californie afin de permettre à ce dernier de mettre en place un essai clinique de phase 2 visant à évaluer TG4010 en combinaison avec Opdivo® (nivolumab) pour le traitement en deuxième ligne du cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) au stade métastatique. Le UC Davis Medical Center est le promoteur de cet essai clinique (essai dit « *investigator-initiated* ») financé par Transgene, et qui bénéficie de la mise à disposition du nivolumab par Bristol-Myers Squibb et de TG4010 par Transgene. Opdivo® est un produit de Bristol-Myers Squibb. Le promoteur a arrêté l'étude en septembre 2018 citant notamment la difficulté de recrutement de patients remplissant des critères d'inclusion.

Accord de collaboration avec Merck KGaA et Pfizer sur une étude de phase 1/2

En octobre 2016, Transgene, Merck KGaA et Pfizer ont conclu un accord de collaboration pour évaluer le potentiel du vaccin thérapeutique TG4001 en combinaison avec avelumab dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (SCCHN) positifs au virus du papillome humain (HPV), après échec des thérapies standards, dans un essai clinique de phase 1/2. Avelumab est un anticorps monoclonal anti-PD-L1 IgG1 totalement humanisé en cours d'investigation appartenant à Merck KGaA et Pfizer. Merck KGaA et Pfizer apportent avelumab et des prestations techniques à la collaboration, et Transgene apporte TG4001 et assume le rôle de promoteur d'étude. Le premier patient a été traité en septembre 2017 et la partie phase 2 de l'étude est en cours.

Accord de licence avec SillaJen

En août 2010, Transgene et Jennerex Inc. (acquise par la société coréenne SillaJen en 2014) ont conclu un accord de partenariat exclusif pour le développement et la commercialisation, en Europe, dans la Communauté des États indépendants (CEI) et au Moyen-Orient, du virus oncolytique « Pexa-Vec » de SillaJen pour le traitement de tumeurs solides. En novembre 2015, SillaJen et Transgene ont annoncé la révision de l'accord de partenariat, permettant la rationalisation de la conduite des études cliniques en cohérence avec les domaines d'intérêt de chaque partenaire et une répartition modifiée des territoires, Transgene restituant à SillaJen les droits relatifs aux pays du Moyen-Orient, à la Russie, à l'Ukraine, au Bélarus et à la Turquie. SillaJen prend la responsabilité de la conduite de l'étude de phase 3 dans le carcinome hépatocellulaire, Transgene conservant la responsabilité des demandes d'autorisation de mise sur le marché et les droits de commercialisation dans ses territoires. Transgene s'est engagé à payer à SillaJen un montant global de 6 millions de dollars au titre de sa participation financière à l'étude de phase 3, alors qu'aux termes du contrat initial elle devait assumer tous les coûts de développement dans ses territoires. Un dernier paiement de 1,5 million de dollars a été versé en septembre 2018. Aux termes de l'accord révisé, Transgene s'est engagé à initier indépendamment une étude exploratoire évaluant Pexa-Vec en combinaison avec nivolumab en cancer du foie (carcinome hépatocellulaire), dont Transgene assumera l'ensemble des coûts, ainsi que toute autre étude exploratoire qu'elle mènera ainsi indépendamment. Les données générées par ces essais indépendants appartiennent à Transgene.

Dans le cadre du développement, Transgene pourrait être amené à verser à SillaJen jusqu'à 112 millions de dollars (dont 13,25 millions ont déjà été versés) de paiement d'étapes de développement et d'autorisation de mise sur le marché dans plusieurs indications ainsi que des redevances sur les ventes de Pexa-Vec par Transgene et ses sous-licenciés. SillaJen dispose par ailleurs d'une option sous conditions pour la co-promotion du produit dans les cinq principaux pays européens du territoire exclusif de Transgene.

Accords de codéveloppement de vecteurs oncolytiques avec Randox et avec BioInvent

En octobre 2017, Transgene et Randox ont annoncé un accord de codéveloppement visant le développement des vecteurs viraux, issus de la plateforme invir.IO™ de Transgene, armés avec des anticorps monoclonaux à domaine unique (SdAb) générés par Randox. En décembre 2017, Transgene et BioInvent ont annoncé un accord de codéveloppement visant le développement des vecteurs viraux, issus de la plateforme invir.IO™ de Transgene, armés avec un anticorps monoclonal anti CTLA-4 développé par BioInvent. Cette collaboration a été étendue à une seconde cible en mars 2019. Les immunothérapies résultant de ces collaborations combineront les effets des virus oncolytiques avec les propriétés des anticorps vectorisés, qui seront exprimés directement dans le microenvironnement tumoral, afin de lever l'immunosuppression des tumeurs solides.

Les modalités de chaque accord prévoient un développement mené par les deux sociétés avec un partage égal de coûts et des revenus et redevances qui en résultent, avec la possibilité pour chaque partie de sortir des étapes suivantes de la collaboration moyennant un octroi de licence et un ajustement des conditions financières.

Accord de recherche collaborative avec Servier

En juin 2017, Transgene et les Laboratoires Servier ont signé un accord de recherche portant sur l'application des technologies de vectorisation virale pour la production de thérapies cellulaires CAR-T allogéniques. L'objectif est d'obtenir des produits toujours plus performants pour les patients. Servier vise à exploiter ces nouveaux vecteurs pour développer son portefeuille d'immunothérapie cellulaire. En cas de succès, Transgene pourrait percevoir des paiements dépassant 30 millions d'euros au titre de ce contrat.

Accord de Collaboration avec NEC

Le 4 mars 2019, faisant suite à une lettre d'intention annoncée en octobre 2018, Transgene et NEC Corporation ont signé un accord de collaboration concernant la conception d'un vaccin personnalisé (le « Vaccin Collaboratif ») réunissant la technologie *myvac*™ de Transgene et un algorithme de prédiction des néoantigènes créé par NEC ainsi que le co-financement d'un programme clinique pour le Vaccin Collaboratif en phase 1 visant à valider à la fois la pertinence de l'algorithme de NEC et la technologie *myvac*™ de Transgene.

Accords avec ABL Europe relatifs à la production de lots cliniques

Le 1er février 2016, dans le cadre de la finalisation de la stratégie industrielle de la Société, la Société et ABL Europe ont annoncé l'acquisition par cette dernière de l'actif de production de Transgene, à savoir l'ensemble immobilier comportant le bâtiment de production et son annexe logistique ainsi que les équipements correspondants. En parallèle, les deux sociétés ont conclu un contrat de trois ans garantissant à Transgene la production des lots nécessaires à son plan de développement clinique. Les sociétés sont en

train de négocier un nouveau contrat pour encadrer ces prestations au-delà des trois ans initialement convenus.

Contrat de prêt avec la Banque européenne d'investissement (BEI)

Début janvier 2016, la Société a obtenu un accord de crédit de 20 millions d'euros de la part de la Banque européenne d'investissement (BEI), dans le cadre du programme IDFF (*Infectious Diseases Finance Facility*). Une seule tranche de 10 millions d'euros a été tirée en juin 2016 et Transgene a renoncé au tirage de la seconde tranche. Aucune garantie n'a été donnée dans le cadre de ce prêt. Ce contrat de prêt court sur une durée de 5 ans et le capital sera remboursé en juin 2021. Les intérêts seront payés à partir de juin 2019.

Accord de crédit « revolving » avec Natixis

En mars 2019, la Société a signé une lettre de mandat avec Natixis grâce à laquelle elle a obtenu, sous réserve de la signature du contrat avec les pièces adéquates avant le 30 avril 2019, un accord de crédit renouvelable (ou « revolving ») de 20 millions d'euros maximum, capable d'être tiré en une ou plusieurs fois. Cet accord a été signé à la date du présent document. Dans le cadre de cet accord de crédit, Transgene doit constituer un nantissement sur les actions détenues en Tasly BioPharmaceuticals avant le premier tirage. L'encours (hors intérêts) ne dépassera ni l'équivalent de 60 % de la valeur des actions Tasly BioPharmaceuticals soumises au nantissement ni un plafond de 20 millions d'euros. Si la valeur des actions diminue, par exemple en cas d'un déclin du cours de bourse de Tasly BioPharmaceuticals sur la bourse de Hong Kong après sa cotation, Transgene pourrait être contraint à rembourser une partie voire l'intégralité des montants empruntés. L'accord avec Natixis contient un nombre de dispositions coutumières, y compris une clause de remboursement antitipé en cas de changement de contrôle ou de certains évènements averses et des restrictions placées sur l'endettement de Transgene. Si le montant de l'encours tiré devait dépasser 60 % de la valeur des actions, la Société devrait rembourser immédiatement la différence. Les intérêts sur l'encours tiré ainsi qu'une commission de mise à disposition pour la partie non-tirée sont payables sur une base trimestrielle. Cet accord de crédit court sur une durée de 2 ans et demi jusqu'en juillet 2021 et, selon les principes d'un crédit renouvelable, le capital tiré doit être intégralement remboursé au plus tard à la fin de la durée du programme.

Accord avec Sanofi

En mars 2013, Transgene a annoncé la signature d'un accord de collaboration pour la création d'une nouvelle plateforme de pointe dédiée à la fabrication de produits d'immunothérapie et notamment aux produits thérapeutiques de Transgene. La plateforme se situe sur le site de Genzyme Polyclonals à Lyon, et restera la propriété exclusive de Sanofi.

Sanofi et Genzyme agiront en tant que société de services de bioproduction (*Contract Manufacturing Organization* - CMO) pour Transgene et assureront la fabrication de lots de principes actifs commerciaux de Transgene, dont son vaccin thérapeutique TG4010. Transgene sera un client privilégié de la plateforme de fabrication commerciale pendant 15 ans

La construction de la plateforme de production de vecteurs viraux sur le site de Sanofi Genzyme Lyon est achevée depuis juin 2015. L'homologation de cette plateforme pour la production de TG4010 par l'ensemble des Autorités de santé a été initiée dès 2016. L'approbation de l'Autorité de santé en France a été obtenue en mai 2017 et l'approbation finale par les Etats-Unis en janvier 2019.

Pacte d'Actionnaires de Tasly BioPharmaceuticals

En juillet 2018, Transgene a souscrit 27,4 millions d'actions nouvellement émises de Tasly BioPharmaceuticals, soit 2,53 % de son capital, par le biais d'un apport en nature de la propriété intellectuelle en Chine nécessaire pour le développement et l'exploitation d'un vaccin thérapeutique contre l'hépatite B ainsi que la participation de Transgene dans la coentreprise Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd. Cet investissement a été fait dans le cadre d'une levée de capital auprès de fonds institutionnels pour préparer le projet de cotation de Tasly BioPharmaceuticals sur la *Hong Kong Stock Exchange* (la bourse de Hong Kong). Les actifs apportés par Transgene ont été valorisé à 48 millions de dollars entre les parties, et la valeur unitaire des actions reçues est celle négociée par les fonds institutionnels. A l'occasion de cette augmentation de capital, Transgene, les fonds institutionnels, Tasly BioPharmaceuticals et sa maison mère Tasly Holding Group ont signé un pacte d'actionnaires pour encadrer leurs relations dans la période précédente à l'introduction en bourse. Outre des dispositions habituelles telles un droit de premier refus en cas de cession par un actionnaire, Tasly Holding Group s'engage à racheter les actions souscrites par Transgene en cas d'absence d'introduction en bourse dans un délai deux ans au prix de souscription initial majoré en application d'un taux annuel contractuel.

Accord de consortium dans le cadre du projet NEOVIVA

Transgene est partenaire et coordinateur d'un programme de recherche, associant notamment les sociétés Traaser, HalioDx et l'Institut Curie et dont l'objet est de développer une nouvelle filière industrielle pour la production et le développement des vaccins personnalisés pour le traitement des cancers. Ce programme est désigné « NEOVIVA » et est soutenu par Bpifrance. Les membres du consortium ont finalisé leur accord avec Bpifrance en mars 2019.

Dans le cadre du programme NEOVIVA, Transgene pourrait percevoir jusqu'à 0,2 million d'euros de subventions et 2,37 millions d'euros d'avances remboursables au cours de la durée du programme. En cas de succès, défini en concertation par la Bpifrance, Transgene devra rembourser, sous certaines conditions, les aides remboursables de façon étalée, et ensuite, le cas échéant, verser des remboursements complémentaires jusqu'en 2040 ou jusqu'à l'atteinte d'un plafond maximal de 3,35 millions d'euros. Ces obligations concernent le candidat en développement TG4050. Transgene n'est pas responsable des remboursements éventuels des autres membres du consortium.

Accord de consortium dans le cadre du projet ADNA (« Avancées Diagnostiques pour de Nouvelles Approches Thérapeutiques »)

Transgene était partenaire d'un programme de recherche coordonné par la société Institut Mérieux, associant notamment les sociétés bioMérieux, Transgene, Genosafe et l'association Genethon et dont l'objet était de développer une nouvelle génération de diagnostics et de thérapies centrée sur les cancers et les maladies infectieuses et génétiques. Ce programme, désigné « ADNA » (« Avancées Diagnostiques pour de Nouvelles Approches thérapeutiques »), soutenu par Bpifrance, avait démarré en 2007 et s'est achevé en 2016.

Dans le cadre du programme ADNA, Transgene a perçu au total 8,3 millions d'euros de subventions et 15,9 millions d'euros d'avances remboursables. En cas de succès, défini par la mise sur le marché d'un produit aidé et l'atteinte d'un chiffre d'affaires plancher, Transgene devra rembourser, sous certaines conditions, les aides remboursables de façon étalée, et ensuite, le cas échéant, verser des remboursements complémentaires jusqu'en 2035 ou jusqu'à l'atteinte d'un plafond défini. Ces obligations concernent les candidats en développement TG4010 et TG4001.

Accord de licence avec Ascend

En juillet 2013, Transgene a accordé à Ascend BioPharmaceutical (« Ascend »), une société de biotechnologie basée en Australie, une licence sur le produit d'immunothérapie TG1042 pour traiter une forme fréquente de cancer de la peau, le carcinome basocellulaire nodulaire (ou « BCC » pour *basal cell carcinoma*), ainsi que deux autres indications de cancérologie, Transgene conservant des droits sur d'autres indications potentielles.

Accord avec Emergent

En octobre 2013, Transgene a annoncé que son nouveau programme d'immunothérapie dans la tuberculose allait bénéficier d'un financement de 5 millions de dollars de l'*U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID, qui relève de l'*U.S. National Institute of Health* ou NIH) octroyé par cette dernière à la société Emergent BioSolutions Inc. (NYSE : EBS).

Dans le cadre de ce financement, Transgene a conclu un accord de collaboration avec Emergent BioSolutions pour le développement d'un procédé de production sur lignée cellulaire et la fabrication du produit d'immunothérapie - antituberculose que Transgene a choisi de développer.

Transgene conserve tous les droits associés au développement et à la commercialisation des candidats générés par ce programme financé par le NIAID. Cet accord a pris fin en 2018.

Accord de collaboration et de licence avec Valneva

Transgene et Vivalis (devenu Valneva) ont signé en juillet 2011 un contrat de collaboration et de licence commerciale pour le développement d'un procédé de production utilisant la lignée cellulaire EB66® de Valneva adapté à la production des vaccins thérapeutiques MVA de Transgene.

Dans le cadre de cet accord, Transgene pourrait être amené à verser des paiements d'étapes à certains stades du développement ainsi que des redevances associées aux ventes des produits Transgene fabriqués à partir de la lignée cellulaire EB66® de Valneva. Valneva percevra également des revenus liés à la fabrication en condition BPF de lots cliniques initiaux.

1.2.6 Avantages concurrentiels

La plateforme technologique de vecteurs MVA

La plateforme MVA, l'une des plateformes technologiques de Transgene, est conçue pour permettre un maximum d'applications en matière de transferts de gènes. Elle permet de disposer de techniques de délivrance de gènes différenciées, adaptées à des situations cliniques différentes, particulièrement dans le domaine du cancer. Elle est mobilisée pour plusieurs vaccins thérapeutiques actuellement en développement ainsi que pour le nouveau programme de vaccins personnalisés *myvac*™.

Cette plateforme technologique présente les avantages potentiels suivants :

- la sécurité : MVA est un virus de la vaccine atténué obtenu à partir d'une souche virale incapable de se propager dans les cellules humaines ;
- la facilité d'administration : la technologie de Transgene se concentre principalement sur l'élaboration de produits en ampoules ou en flacons, prêts à l'emploi, pour l'administration directe au patient ; et
- l'efficacité de fabrication : des procédés de production permettant l'application de méthodes pratiques de culture de cellules et de purification, prêtes pour la production de lots commerciaux, ont été mis au point.

Invir.IO™, plateforme de virus oncolytique de nouvelle génération

Transgene dispose d'une plateforme innovante visant à développer une nouvelle génération de virus oncolytiques multifonctionnels, disposant de plusieurs « armements anticancer » (voir section 1.2.2.2). Les virus oncolytiques multifonctionnels sont des thérapies particulièrement prometteuses, ayant le potentiel d'améliorer significativement les traitements des patients.

Cette plateforme repose notamment sur le savoir-faire historique de Transgene en ingénierie des vecteurs viraux. Elle vise à constituer, y compris dans le cadre d'accords de collaboration, un portefeuille de candidats médicaments particulièrement innovants et capables de moduler le microenvironnement tumoral.

myvac™, un vaccin individualisée basée sur un MVA

Avec *myvac*™, Transgene dispose d'une plateforme à la pointe de l'innovation en matière d'immunothérapie contre le cancer. Le savoir-faire de la Société en virothérapie a permis l'intégration des séquences codant pour des néoantigènes dans notre immunothérapie individualisée. En intégrant le séquençage et l'intelligence artificielle dans la conception du virus, *myvac*™ marque l'entrée des approches basées sur des vecteurs viraux dans l'ère de la transformation numérique.

Transgene a mis en place une organisation capable de concevoir et fabriquer ce produit individualisé pour chaque patient dans des conditions de temps et de coûts très compétitives. Cette nouvelle option thérapeutique est la promesse d'une amélioration majeure par rapport aux thérapies existantes. *myvac*™ est aussi le résultat d'une politique d'ouverture vers des partenaires développant des technologies complémentaires de nos expertises, pour développer une approche pluridisciplinaire.

Des compétences intégrées de la recherche au développement

Transgene s'appuie sur trois décennies d'expertise scientifique reconnue. Travaillant depuis 1992 dans le domaine de la thérapie par transfert de gènes et de l'immunothérapie, la Société a en outre accumulé un important savoir-faire dans des domaines clés liés à son développement : la virologie, la conduite d'études cliniques et les affaires réglementaires.

Un portefeuille de brevets étendu

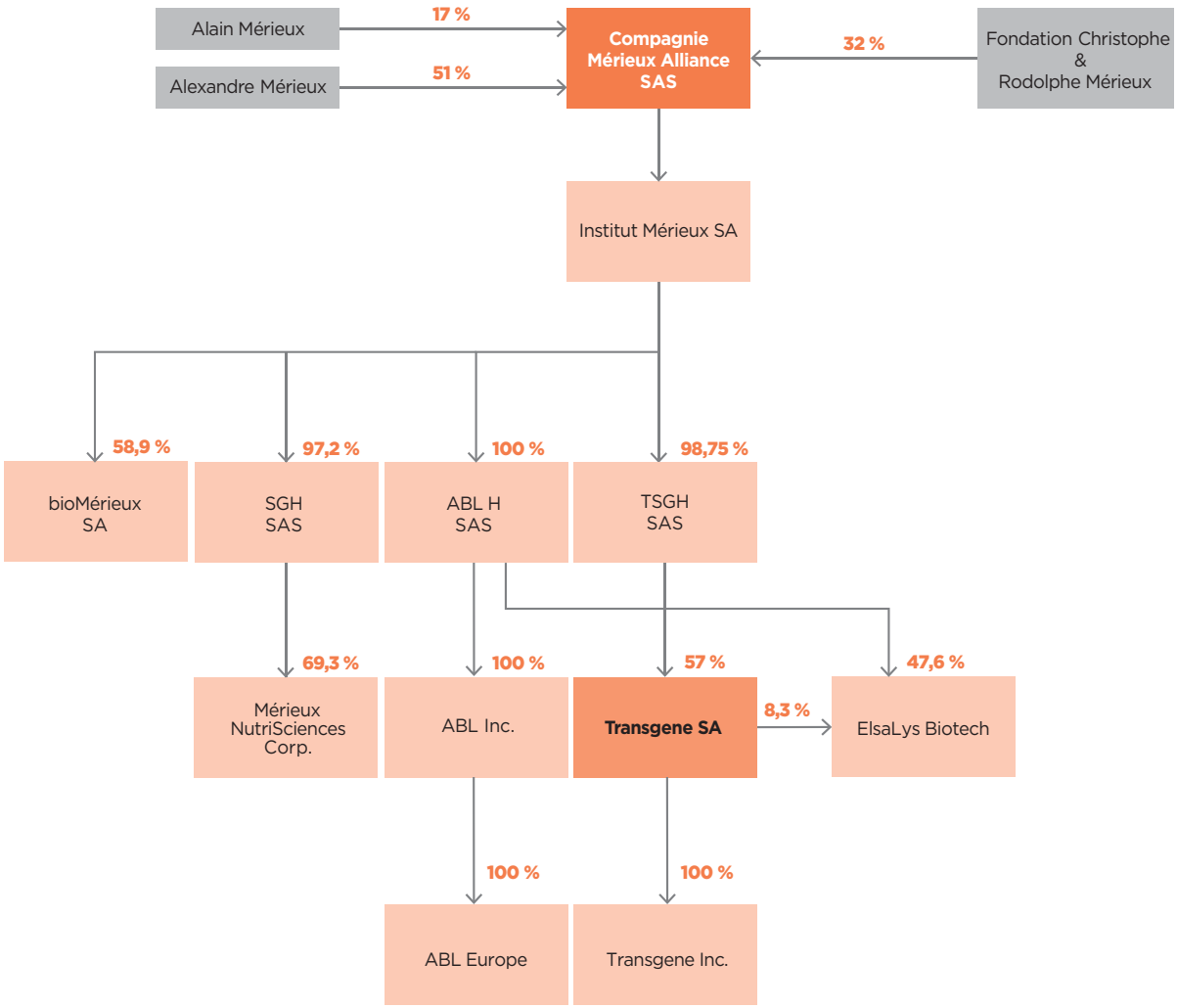
Transgene a déposé et entend continuer de déposer des demandes de brevets pour protéger ses produits, ses technologies de vecteurs ainsi que les procédés correspondants et d'autres technologies. Transgene détient, à la date du présent document de référence, près de 200 brevets délivrés dans plusieurs pays (dont Europe et États-Unis). En sus de ce portefeuille de brevets, Transgene dispose de licences sur des brevets et utilisation de procédés et de technologies de tiers.

1.2.7 Organigramme

1.2.7.1 Appartenance au groupe Institut Mérieux

Transgene est détenu à 57 % par TSGH, société holding financière, elle-même détenue à 98,95 % par la société Institut Mérieux, détenue à 99,7 % par la Compagnie Mérieux Alliance, qui est détenue à 68 % par la famille Mérieux et à 32 % par la Fondation Christophe et Rodolphe Mérieux. Philippe Archinard, Président-Directeur général de Transgene est Directeur général de TSGH, dont il détient 1,05 % du capital, et représentant permanent de TSGH au Conseil d'administration d'ABL, Inc. filiale de ABLH, et administrateur de bioMérieux SA, filiale d'Institut Mérieux.

Au sein de ce groupe, Mérieux NutriSciences a une activité de prestations dans le domaine de la sécurité alimentaire et la santé, bioMérieux dans le diagnostic clinique et Transgene dans la recherche et le développement en immunothérapie.



1.2.7.2 Filiales et participations

Transgene, Inc.

La Société a une filiale aux États-Unis, Transgene, Inc. située à Cambridge dans l'État du Massachusetts, dont elle détient 100 % du capital et des droits de vote. Cette filiale représente Transgene SA auprès de différents organismes, autorités réglementaires et centres d'investigations pour les essais cliniques qu'elle conduit aux États-Unis. Dans ce cadre, elle se trouve sous le contrôle opérationnel de Transgene SA, lui refacture ses coûts et ne dispose d'aucun actif significatif. Philippe Archinard, Président-Directeur général de Transgene SA et Jean-Philippe Del, Directeur financier, sont administrateurs de Transgene Inc.

Transgene BioPharmaceutical Technology (Shanghai) Co. Ltd. *(en liquidation)*

Transgene a également une filiale en Chine, Transgene BioPharmaceutical Technology (Shanghai) Co. Ltd., située à Shanghai et dont elle détient 100 % du capital et des droits de vote. Cette société a été créée en 2012 afin d'héberger les collaborations de recherche académiques menées par Transgene sur le territoire chinois. Dans ce cadre, elle se trouve sous le contrôle opérationnel de Transgene SA et ne dispose d'aucun actif significatif. Philippe Archinard et Éric Quéméneur, Directeur général adjoint de Transgene SA sont administrateurs de cette société. Jean-Philippe Del en est superviseur. Cette société est en cours de liquidation à la date du présent document de référence, en raison de la fin des programmes de collaboration académiques.

Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd.

Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd. est une société de droit chinois, créée en 2010 afin de développer et *in fine* vendre des produits de biotechnologie, dont ceux de Transgene, sur le territoire chinois. Cette société était codétenue (50 %/50 %) avec le groupe pharmaceutique Tasly, basé à Tianjin, Chine. En juillet 2018, Transgene a cedé l'intégralité de sa participation dans cette société à Tasly BioPharmaceuticals Co. Ltd.

ElsaLys Biotech SA

En 2013, Transgene a acquis une participation d'environ 37 % dans le capital d'ElsaLys Biotech SA. ElsaLys Biotech SA a été créée par d'anciens cadres de Transgene, au côté du fonds d'investissement Sofimac Partners, pour développer des anticorps monoclonaux, un champ de recherche très en amont que Transgene ne souhaitait pas poursuivre dans l'immédiat compte tenu de ses engagements dans le développement de vecteurs viraux. Au 31 décembre 2018, la participation de Transgene dans ElsaLys Biotech était de 8,25 %. Transgene est représenté au Conseil d'administration par Éric Quéméneur.

1.2.8 Propriétés immobilières, usines et équipements

La Société dispose d'un site principal et d'un site annexe.

Le site principal est le campus du siège social, situé dans le parc d'innovation d'Illkirch, dans la banlieue de Strasbourg, avec un bâtiment et un terrain non bâti :

- le bâtiment, d'une surface d'environ 6 800 m² regroupe le siège social, les activités de recherche et développement clinique ; ce bâtiment, livré en 2008, est détenu à travers un contrat de location-financement, en cours à la date du présent document de référence ; et
- le terrain non bâti, d'une surface d'environ 9 000 m², est adjacent au bâtiment principal et a été acquis en décembre 2014 par levée d'une option de cinq ans qui arrivait à échéance. Cette acquisition permet de disposer d'une faculté d'extension dans un ensemble de parcelles contiguës constituant un site unique.

Le site annexe est un espace de laboratoires et de bureaux d'environ 170 m² à Lyon, occupé au titre d'un contrat d'hébergement.

1.3 ANALYSES ET COMMENTAIRES SUR LES ACTIVITÉS DE L'EXERCICE

1.3.1 Principales activités de l'exercice

2018 a été une année intense pour Transgene, au cours de laquelle des progrès significatifs ont été réalisés dans toutes nos activités.

Nous avons poursuivi la progression de nos actifs cliniques prometteurs et sommes impatients d'annoncer les résultats de nos essais cliniques en cours, au second semestre de 2019. Nos efforts de R&D, axés sur notre expertise mondiale en matière de vecteurs viraux, ont été appliqués à nos deux plates-formes technologiques de pointe : les virus oncolytiques et les vaccins thérapeutiques, qui ont été créés pour améliorer notablement le traitement des tumeurs solides.

Avec notre plate-forme Invir.IO™, nous concevons de nouveaux virus multifonctionnels capables de fournir une meilleure modulation du micro-environnement tumoral. En 2018, des données positives ont été présentées à la réunion annuelle de la *Society for Immunotherapy of Cancer* (SITC). Nous évaluons actuellement plusieurs candidats précliniques issus d'Invir.IO™ et le premier produit de cette plate-forme devrait entrer en clinique dès le S1 2020.

En septembre 2018, nous avons lancé *myvac*™, une immunothérapie individualisée très innovante basée sur un vecteur viral, associant l'identification des néoantigènes de la tumeur à l'expertise de Transgene, afin de créer un traitement totalement novateur, individualisé pour chaque patient. Nous avons signé une collaboration stratégique avec NEC pour tirer parti de ses capacités dans l'intelligence artificielle pour identifier des cibles de candidats néoantigènes. Avec le savoir-faire et les experts hautement qualifiés de NEC, ainsi que ceux de l'Institut Curie, HalioDx et Traaser, nous avons pour objectif de lancer deux études cliniques dès le second semestre de 2019 avec notre principal candidat *myvac*™, TG4050.

Nous arrivons aujourd'hui dans un moment excitant pour Transgene, grâce à la progression globale de nos immunothérapies de pointe à base de vecteurs viraux afin de transformer la lutte contre les tumeurs solides.

1.3.2 Présentation des comptes

1.3.2.1 Généralités

Les produits développés par Transgene sont des immunothérapies basées sur des vecteurs viraux. Ils peuvent représenter au pic un marché important se situant environ autour de 2 milliards d'euros en se focalisant uniquement dans le cancer du poumon au stade avancé. Depuis plusieurs années, l'immunothérapie, et notamment les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICIs), a représenté un progrès clinique important. Transgene se concentre sur des maladies sévères (cancers avancés ou sans option thérapeutique satisfaisante) ou chroniques (hépatite B chronique). Les approches virales utilisées par Transgene ont à ce jour été bien tolérées par les patients. Le programme clinique en cours vise notamment à démontrer qu'elles peuvent être utilisées en association avec les ICIs.

Transgene assure la conception et le développement préclinique et clinique de candidats-médicaments. La Société entend établir la preuve du concept d'efficacité médicale de ses immunothérapies chez l'homme, utilisées en monothérapie et/ou en combinaison, notamment avec des ICIs. Une fois la preuve du concept établie, Transgene entend licencier ses produits à des acteurs de l'industrie pharmaceutique.

Afin de valoriser sa plateforme technologique reposant sur les vecteurs viraux, et dans le but de signer par la suite des contrats de licence, Transgene envisage également de signer des accords de développement collaboratif avec des acteurs de l'industrie pharmaceutique et/ou des sociétés de biotechnologies. Transgene n'envisage ni de produire elle-même ni de commercialiser ses produits.

1.3.2.2 Principaux principes comptables

Reconnaissance des revenus

À la date du présent document de référence, et avant toute première commercialisation de ses produits, Transgene génère des revenus (i) d'accords de collaboration et de licence signés avec d'autres sociétés évoluant dans son secteur (voir section 1.2.5) ainsi que (ii) du financement public de dépenses de recherche (subventions et crédit d'impôt recherche).

Certains accords de collaboration et de licence prévoient la réalisation de prestations de recherche ou de fabrication par la Société, avec obligations de moyens vis-à-vis des clients. La Société facture ses prestations à un prix défini contractuellement, généralement en fonction du temps passé, et les facturations sont enregistrées en produits opérationnels au fur et à mesure de l'exécution des prestations. Certains de ces contrats prévoient la réalisation de prestations de fabrication avec obligation de résultat. Dans ces cas, les prestations sont enregistrées en produits opérationnels au compte de résultat après contrôle qualité satisfaisant et acceptation du client. Les encaissements correspondant à des revenus non encore comptabilisés au résultat selon les principes exposés ci-dessus sont enregistrés en « Produits constatés d'avance » au passif du bilan, jusqu'à ce qu'ils remplissent les critères d'enregistrement en produits opérationnels. Les produits issus des licences de brevets consistent généralement en des droits d'accès à la technologie payés à la signature de l'accord et non remboursables, en financement par paiements d'étapes et en d'autres paiements comme les royalties sur ventes.

La Société peut être amenée à concéder un droit d'option sur licence. Le revenu associé à la concession est inscrit en « Produits constatés d'avance » au bilan et pris en résultat linéairement jusqu'à la date prévisionnelle d'exercice de l'option par le bénéficiaire. La date prévisionnelle d'exercice de l'option est révisée périodiquement.

Dans le cas où la Société n'est pas engagée à réaliser des travaux de développement de la technologie postérieurement à la signature, les droits non remboursables d'accès à la technologie payés à signature d'accords de collaboration et de licence sont enregistrés en « Produits opérationnels » à la réalisation des engagements contractuels. Dans le cas où elle poursuit certains travaux de développement de la technologie postérieurement à la signature ou si elle a une obligation ultérieure de livraison de produit, ces droits sont enregistrés en produits opérationnels de façon étalée sur la période de développement ou de livraison du produit.

Les paiements d'étape reçus en vertu d'accords de collaboration et de licence sont comptabilisés en résultat lorsque le fait générateur est avéré et qu'il n'existe plus de conditions suspensives à son règlement par le tiers devant être levées par Transgene. Les faits générateurs sont généralement les résultats scientifiques ou cliniques obtenus par Transgene, le démarrage d'études ou des éléments exogènes tels que les approbations réglementaires.

Les royalties sur ventes reçues en vertu d'accords de collaboration et de licence sont basées sur les ventes réalisées par les licenciés de produits ou de technologies. Elles sont comptabilisées selon les termes de l'accord de licence lorsque les ventes peuvent être déterminées de façon fiable et que la recouvrabilité des créances nées des redevances à percevoir est raisonnablement assurée.

Certaines dépenses de recherche et développement donnent droit en France à un crédit d'impôt recherche reconnu à l'issue de l'exercice pendant lequel les dépenses ont été comptabilisées et le crédit d'impôt demandé. Lorsqu'il n'a pu être utilisé par imputation sur une charge d'impôt, le crédit d'impôt peut faire l'objet d'un remboursement en fonction des dispositions fiscales en vigueur. Le crédit d'impôt recherche, assimilé à une aide publique selon la norme IAS 20, est comptabilisé au compte de résultat dans la rubrique « Financements publics de dépenses de recherche ».

Dépenses de recherche et développement

Les dépenses de recherche et de développement sont comptabilisées en charges au compte de résultat dans l'exercice au cours duquel elles sont encourues. Les dépenses de développement ne sont capitalisées que lorsque les conditions requises par IAS 38 sont remplies. Au stade de développement de ses produits, la Société considère que, à la date du présent document de référence, ces conditions ne sont pas remplies, et par conséquent, elle ne capitalise pas ses dépenses de développement.

Paiements en actions

La Société distribue à ses dirigeants et salariés des options de souscription d'actions ainsi que des actions gratuites. La charge correspondant à ces distributions est évaluée et étalée dans le temps selon les principes de la norme IFRS 2.

Indemnités de fin de carrière

Conformément aux lois et pratiques en vigueur sur le territoire français, Transgene SA offre certains avantages qui assurent aux salariés remplissant les conditions requises, le versement d'un capital au moment de leur départ en retraite (régime d'indemnités de fin de carrière). Conformément aux obligations et réglementations applicables, ces régimes dits à prestations définies peuvent être financés par des placements dans différents instruments. Les droits acquis par le personnel en activité sont estimés selon des évaluations actuarielles tenant compte des probabilités de mortalité et de maintien dans la Société, ainsi que de l'évolution prévisible des rémunérations. Les engagements sont évalués selon la méthode des crédits d'unités projetées. Cette disposition ne concerne pas les salariés des entités situées à l'étranger.

Actifs financiers

Les actifs financiers sont constitués de dépôts et cautionnements concernant des biens en location ou des créances mobilisées auprès d'un établissement financier, de titres de participation de compléments de prix à recevoir sur la cession de titres de participation, ainsi que d'avances en compte courant faites à des participations non intégrées.

La valorisation des titres de participation est basée sur une analyse selon la juste valeur attendue des actifs. Cette valorisation fait l'objet de revues périodiques à chaque clôture.

Les compléments de prix à recevoir sur cession des titres de participation dans Jennerex, Inc., sont évalués au coût amorti et réévalués chaque année selon les variations de flux attendus. Ces flux futurs sont réestimés et actualisés à chaque clôture en fonction de l'avancement du programme clinique et des taux de succès estimés par phase clinique. L'impact de cette réestimation est comptabilisé en produits/charges financier.

Les autres actifs financiers sont comptabilisés au coût de revient et dépréciés, le cas échéant, si leur valeur comptable devient supérieure à leur valeur recouvrable telle qu'estimée par la Société.

Titres de participation mis en équivalence

Les titres de participation concernent les participations de Transgene dans la société ElsaLys Biotech SA détenue à 8,25 %.

Avances conditionnées

Les avances conditionnées reçues ne sont remboursables qu'en cas de succès des projets de recherche et développement qu'elles financent, selon des critères définis par avance avec l'organisme financeur. Elles sont comptabilisées en dettes à long terme selon la norme IAS 20.

Les avances remboursables reçues dans le cadre du programme ADNA sont comptabilisées selon la norme IFRS 9, en fonction des flux actualisés des remboursements attendus. Le remboursement de ces avances est conditionné à l'atteinte d'un certain seuil de revenus avec les produits TG4010 et TG4001 et se fera par montant fixe et prédéterminé durant les cinq années suivantes, puis proportionnellement aux revenus de ces produits jusqu'à l'atteinte d'un plafond de remboursement ou en 2035.

1.3.3 Situation financière et affectation du résultat

La Société a enregistré historiquement des pertes et prévoit de continuer à en enregistrer au cours des prochains exercices, du fait des coûts induits par ses programmes de recherche et de développement et par les essais précliniques et cliniques. Au cours des années précédentes, la rémunération des contrats de recherche, de bio-fabrication pour compte de tiers et les subventions publiques ont constitué les principales sources de recettes de Transgene. Les revenus des années futures devraient être limités aux paiements liés aux partenariats stratégiques existants et à venir avec des sociétés pharmaceutiques, aux contrats de recherche pour les tiers, aux accords de licences actuels, aux produits financiers issus du placement de la trésorerie, ainsi qu'aux financements publics.

Commentaires sur les résultats (normes IFRS)

Exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017

COMPTE DE RÉSULTAT

(en milliers d'euros, sauf pour les données par action)	31/12/2018	31/12/2017
Revenus des accords de collaboration et de licence	1 335	2 099
Financements publics de dépenses de recherche	5 749	5 358
Autres produits	35 835	687
Produits opérationnels	**42 919**	**8 144**
Dépenses de recherche et développement	(27 349)	(30 359)
Frais généraux	(6 991)	(5 674)
Autres charges	(1 211)	(154)
Charges opérationnelles nettes	**(35 551)**	**(36 187)**
Résultat opérationnel	**7 368**	**(28 043)**
Produits financiers (charges), nets	(2 017)	(2 287)
Quote-part de résultat des sociétés mises en équivalence	2 675	(1 944)
Résultat avant impôt	**8 026**	**(32 274)**
Charge d'impôt sur le résultat	-	-
Résultat net	**8 026**	**(32 274)**
Résultat net sur activités abandonnées	**-**	**-**
RÉSULTAT NET	**8 026**	**(32 274)**
Résultat net par action (en euros) – de base	0,13	(0,52)
Résultat net par action (en euros) – dilué	0,13	(0,52)

Produits d'exploitation

Durant les périodes sous revue, les revenus des accords de collaboration et de licence, représentant 1,3 million d'euros en 2018 contre 2,1 millions d'euros en 2017, ont essentiellement compris les éléments suivants :

- des prestations de recherche et développement pour des tiers qui se sont élevées à 1,3 million d'euros en 2018 (0,9 million d'euros en 2017) ; et
- des revenus liés à l'exploitation commerciale de technologies ou produits donnés en licence par Transgene, qui se sont élevés à 0,03 million d'euros en 2018, contre 1,2 million d'euros en 2017. En 2017, ils correspondaient principalement à la licence du produit TG3003 cédée à ElsaLys Biotech SA pour 1,0 million d'euros.

Les financements publics de dépenses de recherche, représentant 5,7 millions d'euros en 2018 contre 5,4 millions d'euros en 2017, correspondent au crédit d'impôt recherche ainsi qu'aux subventions reçues et à recevoir :

- le crédit d'impôt recherche (CIR) s'est établi à 5,7 millions d'euros en 2018 (5,4 millions d'euros en 2017), et
- les subventions de recherche étaient nulles en 2018, contre 0,1 million d'euros en 2017.

Charges opérationnelles

Dépenses de Recherche et Développement « R&D »

Les dépenses de R&D se sont élevées à 27,3 millions d'euros en 2018, contre 30,4 millions d'euros en 2017.

Le tableau suivant détaille les dépenses de recherche et développement par nature de charge :

(en millions d'euros)	31/12/2018	31/12/2017	Variation
Dépenses de personnel	11,2	11,1	+1%
Paiements en actions	0,3	0,3	+20%
Dépenses de propriété intellectuelle et coûts des licences	0,9	4,8	-81%
Dépenses externes sur projets cliniques	7,9	7,0	+13%
Dépenses externes sur autres projets	1,5	1,5	-
Dépenses de fonctionnement	3,7	3,9	-5%
Amortissements et provisions	1,8	1,8	-
DÉPENSES DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT	**27,3**	**30,4**	**-10%**

Les dépenses de personnel affecté à la R&D (salaires, charges et dépenses associées) se sont élevées à 11,2 millions d'euros en 2018, contre 11,1 millions d'euros en 2017.

Les dépenses de propriété intellectuelle et les coûts des licences se sont élevés à 0,9 million d'euros en 2018, contre 4,8 millions d'euros en 2017. Cette diminution est principalement due au paiement d'étape de 3,8 millions d'euros versé à SillaJen, Inc. au 1er semestre 2017 lors de l'inclusion du 1er patient de l'étude PHOCUS en Europe.

Les dépenses externes pour les projets cliniques se sont élevées à 7,9 millions d'euros en 2018, contre 7,0 millions d'euros en 2017.

Les dépenses externes sur autres projets (recherche et préclinique) se sont élevées à 1,5 million d'euros en 2018, comme en 2017.

Les dépenses de fonctionnement, dont le coût de fonctionnement des laboratoires de recherche, se sont élevées à 3,7 millions d'euros en 2018, contre 3,9 millions d'euros en 2017.

Dépenses de frais généraux

Les frais généraux se sont élevés à 7,0 millions d'euros en 2018, contre 5,7 millions d'euros en 2017.

Le tableau suivant détaille les frais généraux par nature de charge :

(en millions d'euros)	31/12/2018	31/12/2017	Variation
Dépenses de personnel	3,2	3,0	+7%
Paiements en actions	0,2	0,2	-
Honoraires et frais de gestion	2,8	1,6	+75%
Autres frais généraux	0,7	0,8	-13%
Amortissements et provisions	0,1	0,1	-
FRAIS GÉNÉRAUX	**7,0**	**5,7**	**+23%**

Les dépenses de personnel se sont élevées à 3,2 millions d'euros en 2018, contre 3,0 millions d'euros en 2017.

Les honoraires et frais de gestion se sont élevés à 2,8 millions d'euros en 2018, en raison des frais liés à la transaction avec Tasly BioPharmaceuticals, contre 1,6 million d'euros en 2017.

Autres produits

Les autres produits se sont élevés à 35,8 millions d'euros en 2018, contre 0,7 million d'euros en 2017. Cette augmentation s'explique par la cession des droits de TG1050 pour la Grande Chine à Tasly BioPharmaceuticals pour 35,6 millions d'euros en juillet 2018.

Autres charges

Les autres charges se sont élevées à 1,2 million d'euros en 2018, contre 0,2 million d'euros en 2017. Elles sont principalement constituées d'une dépréciation de créance pour ElsaLys Biotech SA de 1,1 million d'euros.

Résultat financier

Le résultat financier s'est soldé par une perte de 2 millions d'euros d'euros en 2018, contre une perte de 2,3 millions d'euros en 2017.

Les produits financiers (produits de placement) se sont élevés à 0,3 million d'euros sur l'année 2018, comme en 2017.

Les charges financières se sont élevées à 2,3 millions d'euros en 2018 (2,6 millions d'euros en 2017) et ont principalement concerné :

- les intérêts bancaires sur le prêt reçu de la BEI (0,8 million d'euros, comme en 2017) ;
- l'actualisation des compléments de prix liés à la cession des titres de Jennerex Inc. à la société SillaJen, Inc. en 2014 (0,3 million d'euros contre 0,8 million d'euros en 2017) ;
- l'actualisation de la dette due à Bpifrance sur les avances reçues dans le cadre du programme ADNA (1 million d'euros contre 0,7 million d'euros en 2017) ;
- les intérêts sur les locations financières (0,2 million d'euros, comme en 2017).

Résultat net avant impôt

La résultat net avant impôt s'est soldé par un produit de 8,0 millions d'euros en 2018 contre une perte nette de 32,3 millions d'euros en 2017.

Résultat net

Le résultat net s'est soldé par un produit de 8,0 millions d'euros en 2018 contre une perte nette de 32,3 millions d'euros en 2017.

Le résultat net par action s'est soldé par un produit net de 0,13 euro en 2018 contre une perte nette de 0,52 euro en 2017.

Politique de distribution des dividendes

La Société n'a pas distribué de dividende depuis sa création et envisage d'affecter tous les fonds disponibles au financement de ses activités et de sa croissance dans les prochaines années.

Événements postérieurs à la clôture

En mars 2019, la Société a signé une lettre de mandat avec Natixis grâce à laquelle elle a obtenu, sous réserve de la signature du contrat avec les pièces adéquates avant le 30 avril 2019, un accord de crédit renouvelable (ou « revolving ») de 20 millions d'euros maximum, capable d'être tiré en une ou plusieurs fois. Dans le cadre de cet accord de crédit, Transgene doit constituer un nantissement sur les actions détenues en Tasly BioPharmaceuticals avant le premier tirage. L'encours (hors intérêts) ne dépassera ni l'équivalent de 60 % de la valeur des actions Tasly BioPharmaceuticals soumises au nantissement ni un plafond de 20 millions d'euros. Si le montant de l'encours tiré devait dépasser 60 % de la valeur des actions, la Société devrait rembourser immédiatement la différence. Les intérêts sur l'encours tiré ainsi qu'une commission de mise à disposition pour la partie non-tirée sont payables sur une base trimestrielle. Cet accord de crédit court sur une durée de 2 ans et demi, jusqu'en juillet 2021 et, selon les principes d'un crédit renouvelable, le capital tiré doit être intégralement remboursé au plus tard à la fin de la durée du programme.

1.3.4 Trésorerie, financement et capitaux

La Société a été amenée jusqu'ici à se financer par des augmentations de capital. Historiquement, le financement de la Société a été principalement apporté par son actionnaire majoritaire, en raison notamment de la volonté de celui-ci de maintenir son niveau de participation et de contrôle (*cf.* 1.4.2.1 Risques liés aux besoins de financement du développement et de l'activité de la Société).

Investissements

Les investissements corporels et incorporels (nets de cessions) se sont élevés à 0,5 million d'euros en 2018 (0,6 million d'euros en 2017).

Emprunts et avances remboursables

Transgene a mobilisé en 2018 sa créance de crédit d'impôt recherche 2017, d'un montant de 5,4 millions d'euros. La Société a pour cela utilisé un financement bancaire auprès de Bpifrance, avec une maturité à mi-2021, date de remboursement prévisionnel de la créance par l'État français.

Le crédit d'impôt pour la compétitivité et l'emploi (CICE) a également été préfinancé en 2018 pour un montant de 0,1 million d'euros auprès de Bpifrance (maturité mi-2022).

Depuis 2016, Transgene bénéficie d'un prêt octroyé par la Banque européenne d'investissement (BEI) pour 10 millions d'euros. Ce prêt sera remboursable en 2021 et les intérêts cumulés, payables à partir de 2019.

En mars 2019, la Société a signé une lettre de mandat avec Natixis grâce à laquelle elle a obtenu, sous réserve de la signature du contrat avec les pièces adéquates avant le 30 avril 2019, un accord de crédit renouvelable (ou « revolving ») de 20 millions d'euros maximum, capable d'être tiré en une ou plusieurs fois.

Liquidités et ressources en capital

La trésorerie est investie dans des fonds communs de placement monétaires à très court terme ou placée à des conditions de marché dans un pool de trésorerie organisé par l'actionnaire majoritaire de Transgene, l'Institut Mérieux.

Au 31 décembre 2018, la Société disposait de 16,9 millions d'euros de trésorerie disponible, contre 41,4 millions d'euros au 31 décembre 2017.

À la date du présent document, la Société n'a pas de dette bancaire assortie de « covenants ».

Consommation de trésorerie

La consommation de trésorerie de la Société s'est élevée à 24,5 millions d'euros en 2018, contre 28,1 millions d'euros en 2017.

1.3.5 Investissements

Les principaux investissements en actifs corporels et incorporels réalisés par la Société au cours des deux derniers exercices s'analysent comme suit :

2018	Milliers d'euros	Principaux investissements
Corporels	661	Matériel et agencements de laboratoire
Incorporels	56	Logiciels informatiques
2017	**Milliers d'euros**	**Principaux investissements**
Corporels	943	Matériel et agencements de laboratoire
Incorporels	14	Logiciels informatiques

Aucun de ces investissements n'avait de valeur unitaire supérieure à 0,5 million d'euros.

Le budget prévisionnel d'investissements corporels et incorporels de l'exercice 2019 s'élève à environ 1,5 million d'euros. Ce budget comporte des investissements liés à la mise en place d'une nouvelle zone de fabrication de lots pilotes ainsi que des investissements opérationnels courants de remplacement et d'amélioration d'équipements et d'installations.

Les investissements en actifs financiers réalisés sur les trois derniers exercices concernent les participations aux augmentations de capital des sociétés :

- en juillet 2018, la Société a cédé les 50 % détenus dans la joint-venture Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd. ainsi que les droits des brevets de TG1050 pour la Grande Chine pour une valeur de 41,4 millions d'euros. En contrepartie, la Société a reçu des titres de la société Tasly BioPharmaceuticals Co. Ltd. pour cette valeur, représentant 2,53 % de cette société ;
- en septembre 2018, la Société a participé à l'augmentation de capital de la société ElsaLys Biotech SA en convertissant sa créance en compte courant pour 0,3 million d'euros ;
- en décembre 2016, la Société avait participé à l'augmentation de capital de Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd. Cette augmentation a été réalisée pour moitié par apport en numéraire (2,47 millions d'euros) et pour moitié en apport en nature des droits du produit TG6002 sur le territoire chinois (2,47 millions d'euros).

1.3.6 Évolution prévisible, perspectives d'avenir et événements significatifs postérieurs à la clôture de l'exercice

1.3.6.1 Information sur les tendances

À la date du présent document de référence, la Société anticipe une consommation de trésorerie en 2019 comprise entre 25 et 30 millions d'euros.

1.3.6.2 Prévisions ou estimations de bénéfice

Néant.

1.3.6.3 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

Néant.

1.4 FACTEURS DE RISQUES

La Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats ou sur sa capacité à réaliser ses objectifs et considère à la date du présent document de référence qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés ci-dessous. L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que la liste des risques présentée ci-dessous n'est pas exhaustive et que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date du présent document de référence, comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, la situation financière, les résultats ou sur la capacité à réaliser ses objectifs de la Société, peuvent exister ou pourraient survenir.

Les investisseurs doivent lire attentivement les facteurs de risque suivants. Ils devront également prendre connaissance des autres informations du présent document de référence, en particulier celles concernant les états financiers et les notes s'y rattachant. Compte tenu du secteur d'activité de la Société et du stade encore précoce d'avancement de ses produits en développement, il n'est généralement pas possible d'apprécier et de qualifier la probabilité de réalisation d'un risque spécifique ni son impact individuel sur la Société.

1.4.1 Risques liés au développement des candidats-médicaments de la Société

Le domaine dans lequel la Société mène ses activités de recherche et développement – les vaccins thérapeutiques et des vecteurs viraux oncolytiques en oncologie, est un domaine nouveau, dans lequel il reste encore beaucoup d'incertitudes et d'inconnues. Ceci ne fait qu'amplifier les risques inhérents au développement d'un candidat-médicament, qui est un processus long, complexe, coûteux et aux résultats aléatoires.

1.4.1.1 Risques liés aux approches thérapeutiques retenues par la Société

La Société développe des produits d'immunothérapie destinés à lutter contre les cancers et les maladies infectieuses. Ces produits sont essentiellement des vaccins thérapeutiques et des vecteurs viraux oncolytiques. Les produits développés par la Société sont des technologies médicales pour lesquelles les données précliniques et cliniques sur leur sécurité et leur efficacité restent limitées. De plus, comme cela devient de plus en plus fréquemment le cas en oncologie, les produits de la Société devront être administrés en combinaison avec d'autres traitements tels que la chimiothérapie ou d'autres immunothérapies. À la date du présent document de référence, il n'existe que peu de produits d'immunothérapie autorisés sur le marché. Les plus récemment autorisés appartiennent à une nouvelle classe d'immunothérapies contre le cancer appelée inhibiteurs (bloqueurs) de points de contrôle immunitaires (ICIs), dont les plus connus sont Opdivo® (nivolumab) de Bristol Myers Squibb, Keytruda® (pembrolizumab) de Merck et Bavencio® (avelumab) de Merck KGaA et Pfizer.

Aucun produit de la Société n'a, à la date du présent document de référence, atteint un stade de développement avancé, à l'exception du produit Pexa-Vec en co-développement avec la société SillaJen qui est en phase 3 de développement clinique, dernière phase avant enregistrement. Les autres produits de la Société sont en phase de recherche, en études précliniques, en première (TG1050 et TG6002) ou deuxième phase (TG4010 et TG4001) d'essais cliniques. Quel que soit les résultats obtenus dans les stades de développement antérieurs, il reste de nombreuses incertitudes tant que le développement clinique n'est pas achevé. Les tests sur les animaux effectués en pré-clinique ne sont pas nécessairement prédictifs des résultats qui seront obtenus chez l'Homme. Par ailleurs, les résultats positifs éventuels des premières phases cliniques, obtenus sur un nombre limité de patients, peuvent ne pas être confirmés par les phases ultérieures réalisées sur un plus grand nombre de patients. De nombreuses incertitudes pèsent encore sur les perspectives de développement et de rentabilité des produits de la Société tant que leur innocuité, leur efficacité, leur positionnement par rapport aux autres classes d'immunothérapies et leur acceptation par les patients, les médecins et les organismes payeurs de la santé n'auront pas été établies.

1.4.1.2 Risques liés aux essais cliniques

Avant la mise sur le marché en Europe ou aux États-Unis, tout produit est soumis à des études précliniques et essais cliniques rigoureux et à un processus d'approbation réglementaire étendu, conduit par l'Agence européenne des médicaments (EMA), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine et leurs homologues dans les autres pays (voir aussi 1.4.5.1 Risques liés à la règlementation applicable au développement clinique). Les essais cliniques sont effectués en trois phases successives conformément à des réglementations spécifiques dénommées « Bonnes Pratiques Cliniques ». Au cours de la phase 1, les essais cliniques impliquent habituellement la participation d'un nombre réduit de sujets afin d'établir un profil préliminaire d'innocuité, le régime d'administration du médicament et son métabolisme. Au cours de la phase 2, les essais cliniques sont effectués en ayant recours à des groupes de patients plus importants, atteints d'une maladie spécifique, afin de confirmer l'innocuité du produit et de déterminer son efficacité en recherchant la dose et le régime d'administration optimal. En phase 3, des essais cliniques comparatifs à plus

grande échelle sont effectués dans plusieurs centres médicaux, sur des patients atteints d'une maladie cible, afin d'obtenir suffisamment de données pour accomplir un test statistique d'efficacité et d'innocuité valable. Les processus d'autorisation des essais cliniques sont longs et coûteux et leur issue est incertaine. L'agrément accordé par les autorités réglementaires d'un pays ne garantit pas qu'il en soit de même dans d'autres pays. Parmi les facteurs influençant le processus d'autorisation par les autorités réglementaires on peut citer :

- le fait que l'immunothérapie est encore une approche en développement ;
- les exigences réglementaires régissant l'immunothérapie, et en particulier les vaccins thérapeutiques et les virus oncolytiques, qui sont susceptibles d'évoluer ;
- les résultats cliniques obtenus par d'autres produits dans les mêmes indications thérapeutiques, qui sont susceptibles de modifier les critères d'évaluation utilisés par les autorités réglementaires compétentes ; et
- les données obtenues à partir des études précliniques et des essais cliniques, qui peuvent donner lieu à des interprétations divergentes de nature à retarder, limiter ou empêcher l'agrément.

D'autres facteurs de risques affectent les essais cliniques proprement dits :

- Les protocoles cliniques, qui décrivent les objectifs de l'étude, ainsi que les paramètres à utiliser pour mesurer les critères d'innocuité et d'efficacité, doivent être approuvés par les autorités réglementaires du pays où se déroulent les études cliniques. De plus, chaque étude clinique doit avoir été approuvée par le Comité d'éthique indépendant institutionnel du centre d'étude. Le Comité d'éthique apprécie notamment l'opportunité de l'étude, la sécurité des personnes qui se prêteront à l'essai et la responsabilité potentielle du centre médical. Le Comité d'éthique est également responsable de la surveillance de l'application des protocoles approuvés pour les essais cliniques en cours. Le Comité d'éthique peut exiger des modifications d'un protocole et rien n'assure qu'il autorisera qu'une étude soit commencée ou poursuivie. Cette procédure peut être menée parallèlement à celle d'approbation par les autorités nationales réglementaires, mais peut être la source de délais et de frais supplémentaires considérables en sus de ceux afférents à la procédure d'examen réglementaire. La plupart des pays ont de plus mis en place des comités spéciaux qui étudient les protocoles utilisant des produits à base d'ADN recombinant comme ceux de la Société avant d'autoriser leur mise en œuvre (le Haut Conseil des biotechnologies en France, le « *National Institutes of Health's Recombinant DNA Advisory Committee* » aux États-Unis et le « *Gene Therapy Advisory Committee* » au Royaume-Uni).
- Le recrutement des patients à inclure dans les essais peut être plus ou moins rapide, voir être un échec. Les essais cliniques des produits en développement de la Société sont conduits chez des personnes atteintes de la pathologie ciblée. Le nombre de patients pouvant et souhaitant participer à un essai clinique étant limité, le recrutement peut se révéler difficile et lent en raison de la concurrence pour ces patients avec d'autres produits visant la même population. La Société est exposée à ce risque, qui peut conduire à des délais de réalisation des essais excessifs. Dans le pire de cas, il n'est pas possible de recruter dans un délai acceptable le nombre de patients nécessaires pour que l'étude soit concluante et elle doit être interrompue. Afin de pallier ces difficultés, la Société peut être amenée à multiplier les centres cliniques, ce qui est un facteur de complexité du suivi et de renchérissement du coût de l'essai.
- L'accès à des sites cliniques appropriés peut être difficile, empêchant de démarrer ou de mener les essais dans des délais convenables.
- A chaque étape d'avancement d'un produit dans les essais cliniques, il y a un risque important d'échec qui peut empêcher la poursuite du développement. Le produit peut être mal toléré ou apporter un bénéfice thérapeutique insuffisant ou nul. Les autorités réglementaires compétentes peuvent à tout moment suspendre les essais cliniques si elles considèrent que les patients sont exposés à des risques de santé inacceptables ou si elles identifient des déficiences dans le processus d'essais cliniques ou dans le cadre de leurs vérifications.
- Dans le domaine de l'immunothérapie auquel appartiennent les produits de la Société, la recherche de biomarqueurs (caractéristiques particulières) chez les patients afin, notamment, de déterminer leur réponse au traitement et d'identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier du produit est devenue indispensable. Les biomarqueurs ainsi identifiés seront intégrés dans des tests de diagnostics, appelés diagnostics-compagnons, qui accompagneront par la suite le traitement pour qu'il soit administré à ceux qui auront le plus de chances d'en bénéficier. La validation des tests de diagnostics-compagnons est un développement clinique à part entière qui se déroule en parallèle des essais cliniques du traitement et ajoute un niveau de complexité et de coûts supplémentaires. Il pourrait se produire qu'un biomarqueur identifié a posteriori dans un essai clinique ne puisse être validé, c'est-à-dire qu'il ne puisse être confirmé en tant qu'outil prédictif du bénéfice du traitement pour les patients présentant ce biomarqueur. Dans ce cas, il se pourrait que le traitement en développement n'atteigne pas les critères quantitatifs de résultats cliniques positifs nécessaires à l'obtention des autorisations de mise sur le marché.
- Le coût par patient des essais cliniques, notamment dans le domaine de l'immunothérapie et de la médecine personnalisée, est très élevé, ce qui rend les phases cliniques tardives (phase 3) particulièrement onéreuses dans les indications qui nécessitent un grand nombre de patients pour obtenir la preuve du bénéfice thérapeutique, comme le cancer du poumon que cible TG4010. Ces coûts peuvent excéder les disponibilités de la Société qui doit alors chercher des financements par le biais de partenariats avec des industriels de la pharmacie, notamment. Il n'est pas certain que de tels partenariats puissent être conclus par la Société, ou que des financements alternatifs puissent être mis en place.

L'évolution rapide de la recherche médicale et des traitements disponibles dans le domaine de l'oncologie en générale, et de l'immuno-oncologie en particulier, est un

risque majeur qui influe sur plusieurs des facteurs déjà cités. Si les traitements standards changent au cours d'une étude clinique, l'intérêt des résultats envisagé au moment de la conception d'une étude peut s'avérer, en cours d'étude, insuffisant par rapport à des options thérapeutiques qui deviendraient disponibles pendant l'étude, et les populations de patients et les critères d'inclusion peuvent donc se révéler en cours d'étude inadaptés (voir aussi 1.4.4.1 Risques liés à la concurrence et à l'évolution technologique). En 2018, par exemple, un promoteur indépendant d'une étude clinique portant sur TG4010 a décidé d'arrêter son étude principalement pour ces raisons.

1.4.1.3 Risques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché

Pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (« AMM ») pour l'un ou plusieurs de ses produits, la Société, ou ses partenaires, devront démontrer auprès des autorités réglementaires compétentes, notamment l'ANSM, l'EMA et la FDA, la qualité pharmaceutique des produits, leur sécurité d'emploi et leur efficacité dans les indications ciblées. En particulier, sans l'autorisation de la FDA, il serait impossible à la Société d'accéder au marché américain, qui est le plus grand marché pharmaceutique du monde en valeur. Même si la Société n'est pas immédiatement concernée par une problématique d'AMM, un dossier d'AMM se construit sur toute la durée de développement d'un candidat-médicament et la Société veille à respecter en permanence les bonnes pratiques et la règlementation applicable afin de ne pas hypothéquer ses chances d'obtenir ses futures AMM dans de bonnes conditions. La capacité de la Société à obtenir une AMM pour ses produits dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- la possibilité de poursuivre le développement des produits qui sont, à la date du présent document de référence, dans des phases cliniques ou cliniques ou de faire passer ses produits en développement préclinique à un stade clinique ;
- le fait que ses partenaires ou la Société elle-même parviennent à mener à bien les essais cliniques, et ce dans les délais impartis et avec les moyens humains, techniques et financiers prévus initialement ;
- le fait que ses produits soient approuvés ou non pour une autre indication ayant déjà fait l'objet d'une AMM ;
- le fait que ses concurrents n'annoncent pas de résultats cliniques susceptibles de modifier les critères d'évaluation utilisés par les autorités réglementaires compétentes ; et
- la présence d'effets indésirables dus aux produits développés par la Société ou par d'autres sociétés, qui peuvent amener les autorités réglementaires à restreindre ou interdire l'utilisation de ces produits ou de produits similaires.

Si la Société n'obtient aucune AMM, elle ne pourra pas commercialiser ses produits. En outre, ses produits pourraient ne pas obtenir une AMM sur une zone géographique donnée, ce qui pourrait en restreindre significativement la commercialisation. Si la Société cède ses droits à un tiers, elle reste exposée à ces risques dans la mesure où la principale rémunération est typiquement un montant versé lors de l'AMM, suivi d'une redevance sur le chiffre d'affaires du produit.

1.4.1.4 Risques liés aux effets indésirables des produits

Après l'obtention de l'AMM, la réussite commerciale des produits de la Société dépendra essentiellement de l'acceptation par le public et le corps médical de l'utilisation des produits d'immunothérapie pour le traitement des maladies humaines. Cette acceptation peut être influencée de manière négative par des effets indésirables dus aux produits développés par la Société ou par d'autres sociétés.

1.4.2 Risques liés à la situation financière de la Société

Le développement de la Société nécessite des capitaux importants qu'elle doit trouver intégralement à l'extérieur, vu son historique et ses perspectives de pertes.

1.4.2.1 Risques liés aux besoins de financement du développement et de l'activité de la Société

La Société a et aura besoin de capitaux importants pour financer la poursuite de ses travaux de recherche et développement et, notamment, les études précliniques et essais cliniques de ses futurs produits, la sous-traitance de la fabrication de ses produits cliniques et à l'échelle commerciale et le renforcement de ses capacités réglementaires, commerciales et administratives. Elle aura également besoin de capitaux importants pour distribuer tout produit destiné à être commercialisé. L'absence ou l'insuffisance de financement en temps utile pourrait amener la Société à devoir réduire un ou plusieurs programmes de recherche et développement, voire le cas échéant envisager la cessation totale de ses activités. Les futurs besoins financiers de la Société dépendront de divers éléments, dont notamment :

- l'évolution continue des programmes de recherche et développement et l'amplitude de ces programmes ;
- l'étendue et les résultats de ses études précliniques et essais cliniques ;
- le délai et les coûts nécessaires en vue d'obtenir les autorisations réglementaires ;
- sa capacité à conclure des partenariats pour la poursuite du développement de certains de ses produits ;
- le besoin d'une production et d'une distribution à grande échelle ;
- le délai, l'encaissement et le montant des échéances et autres paiements émanant de ses collaborations ;

- le délai, l'encaissement et le montant des ventes et redevances de ses futurs produits ;
- les coûts de préparation, de dépôt, la défense et le maintien de ses demandes portant sur les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ; et
- le coût d'obtention et de maintien de ses droits de licences pour l'utilisation des technologies brevetées.

La Société dispose de sources de financement limitées. Elle est amenée à se financer principalement par l'émission d'actions nouvelles, par exemple lors des levées de fonds de 14 millions d'euros dans le cadre de l'augmentation de capital de novembre 2017 et de 46 millions d'euros en novembre 2016. Le financement de la Société par voie d'augmentations de capital futures pourrait être rendu compliqué par de mauvaises conditions de marché de capitaux et, en cas d'opération de financement malgré tout réussie, les actionnaires pourraient être exposés à une dilution de leur participation. Historiquement, le financement de la Société a été principalement apporté par son actionnaire majoritaire, en raison notamment de la volonté de celui-ci de maintenir son niveau de participation et de contrôle. Cette volonté pourrait être un frein, si l'actionnaire majoritaire n'avait pas les moyens de suivre une augmentation de capital et imposait donc une limite à son montant.

Pour financer ses activités, la Société bénéficie également du Crédit d'Impôt Recherche (« CIR »). La Société mobilise chaque année sa créance au cours de l'année suivant la clôture des exercices concernés, auprès d'un organisme bancaire. Au cours des trois derniers exercices, la Société a enregistré 5 790 milliers d'euros (2018), 5 397 milliers d'euros (2017), et 6 297 milliers d'euros (2016) au titre du CIR. Vu l'importance du CIR dans le financement des activités de la Société, si le CIR venait à être modifié ou retiré par un changement de politique fiscale français, cela impacterait les capacités de financement de la Société. De surcroît, comme tout avantage fiscal, les montants perçus ou réclamés par la Société sont soumis à un risque d'une remise en cause par l'administration fiscale, par exemple sur le fondement des appréciations différentes d'éligibilité des dépenses, l'adéquation de documentation ou la méthode de calcul. La Société a par ailleurs obtenu un prêt de 10 millions d'euros de la Banque européenne d'investissement remboursable en juin 2021 et devra donc trouver alors un refinancement. La Société a également mis en place une ligne de crédit renouvelable auprès de Natixis ayant une capacité de tirage maximal de 20 millions d'euros jusqu'en juillet 2021. Cette ligne de crédit est gagée sur les actions de Tasly BioPharmaceuticals (voir 1.2.5 Contrats Importants) détenues par la Société. La capacité de tirage pourrait être révisée à la baisse si la valeur de ces actions diminuait, avec une obligation de rembourser la partie des éventuels tirages dépassant la nouvelle capacité révisée par anticipation.

1.4.2.2 Risques liés aux pertes historiques et aux pertes futures de la Société

Depuis plusieurs années, à l'exception d'un bénéfice de 8 026 euros en 2018, la Société enregistre des pertes d'exploitation dans ses comptes consolidés. Au 31 décembre 2018, le déficit reportable cumulé s'élevait à environ 667,7 millions d'euros (contre 667,6 millions d'euros fin 2017 et 630 millions d'euros fin 2016), résultant des investissements importants dans les programmes de recherche et développement et l'absence de revenus significatifs (cf. tableau de variation des capitaux propres consolidés section 4.1.1). De nouvelles pertes d'exploitation substantielles sont prévues pour les prochaines années, au fur et à mesure que les activités de recherche et développement, d'études précliniques et d'essais cliniques de la Société se poursuivent. Aucun de ses produits n'a encore généré de chiffre d'affaires ou de revenus. Les seules sources de revenus anticipées dans un proche avenir ne proviendraient pas de la commercialisation de produits, mais de versements effectués par des entreprises partenaires au titre de certains contrats (voir section 1.4.2) et, le cas échéant, des accords de licence ou de financements publics ainsi que de revenus financiers. La Société ne peut garantir qu'elle générera dans un avenir proche des revenus provenant de la vente de produits permettant d'atteindre la rentabilité et de s'auto-financer.

1.4.3 Risques liés à certains tiers

Le développement de certains candidats-médicaments de la Société est assuré par des tiers, via des accords de partenariat. Par ailleurs, elle a recours à certains tiers pour assurer la production de ses lots cliniques et, le moment venu, ses lots commerciaux.

1.4.3.1 Risques spécifiques liés aux partenariats pour le développement, la fabrication et la commercialisation de produits

La stratégie de la Société en matière de recherche, développement et commercialisation de certains de ses produits repose sur la conclusion d'accords de collaboration avec des sociétés partenaires ou avec des tiers (voir section 1.2.5). La Société a, à la date du présent document de référence, conclu les accords suivants pour ses produits en développement :

- L'accord de développement et de commercialisation de Pexa-Vec conclu avec SillaJen en août 2010, accord qui a fait l'objet d'une révision en décembre 2015. Selon les termes de l'accord révisé, Transgene détient les droits exclusifs de commercialisation de Pexa-Vec en Europe, ainsi que les droits de fabrication dans ses territoires. Transgene et SillaJen partagent le développement du produit, SillaJen assumant la responsabilité de la phase 3 en cours et Transgene assumant indépendamment des études de combinaison de Pexa-Vec avec des bloqueurs de points de contrôle immunitaires. Le développement et la commercialisation de Pexa-Vec, y compris sur les territoires de Transgene, sont dépendants de la conduite de l'étude phase 3 par SillaJen. Ils pourraient également être affectés si SillaJen ne respectait pas, ou n'était pas en mesure de respecter, ses obligations réglementaires sur son territoire ou ses obligations contractuelles tant à l'égard de Transgene que de tiers.

- L'accord de collaboration pour la création d'une nouvelle plateforme dédiée à la fabrication des produits d'immunothérapie et notamment aux produits thérapeutiques de Transgene signé en mars 2013 avec la société Sanofi. La phase de construction de cette plateforme est achevée. La plateforme reste la propriété exclusive de Sanofi. Mettre en place un fournisseur alternatif générait des retards de productionpour la Société ainsi que des investissements importants.

- L'accord de service exclusif signé en février 2016 ainsi que l'accord en cours de négociation sur une base non-exclusive, avec la société ABL, pour la réalisation par ABL Europe de prestations de fabrication des lots cliniques de certains produits de la Société pour ses études cliniques. Bien que la Société ABL Europe exerce son activité dans les anciens locaux de production de la Société avec un effectif issu principalement du reclassement de salariés de la Société, ABL Europe pourrait ne pas être en mesure de réaliser les prestations demandées par Transgene, dans les délais et selon les spécifications de Transgene, ou maintenir les autorisations administratives nécessaires à son activité. Ceci pourrait notamment générer des retards pour la Société dans l'exécution de son plan de développement clinique.

- La Société a conclu un accord de développement collaboratif d'un vaccin personnalisé avec NEC Corporation. Le développement et l'exploitation de ce vaccin sera donc dépendant de la technologie propriétaires et des décisions futures prises conjointement avec NEC Corporation et par conséquent des priorités et intérêts de ce partenaire stratégique. Il existe un risque que Transgene et NEC Corporation ne parviennent pas à se mettre d'accord sur des aspects clé du développement ou de la valorisation du vaccin élaboré conjointement ou, que Transgene soit amené à accepter des solutions qui ne soient pas optimales de son point de vue, avec un impact significatif sur le développement du vaccin en question et sa valeur pour la Société.

1.4.3.2 Risques liés à la production des lots cliniques et, éventuellement, des lots commerciaux

Depuis le 1er février 2016, la Société ne dispose plus de sa propre unité de fabrication à grande échelle et a recours à la sous-traitance pour la production des lots de ses produits destinés aux études cliniques. L'unité de fabrication du sous-traitant ABL Europe (voir 1.4.3.1 Risques spécifiques liés aux partenariats pour le développement, la fabrication et la commercialisation de produits) n'a pas la capacité suffisante pour assurer la production de ces produits à l'échelle commerciale au-delà d'une phase initiale. La Société a sécurisé sa capacité de sous-traiter la production de certains de ses produits à l'échelle commerciale au travers d'un partenariat avec Sanofi Genzyme. La Société serait amenée à engager des dépenses supplémentaires substantielles pour faire produire ses produits à l'échelle commerciale par des tiers ou pour les réinternaliser. Dans ce cas, de nouvelles études cliniques pourraient être exigées par les autorités réglementaires en raison des spécificités liées à la bioproduction. En conséquence, la capacité de la Société de changer de sous-traitant dans des délais raisonnables est limitée, et la Société pourrait faire face à des retards dans la production ou ne pas être en mesure de fixer des prix compétitifs pour ses produits, ce qui aurait un impact significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière et son développement.

Les procédés de fabrication des produits de la Société utilisent des matières premières provenant de divers fournisseurs, dont certains sont l'unique source de la matière concernée. Les fournisseurs de la Société sont qualifiés par celle-ci conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication pharmaceutiques. Si l'un de ces fournisseurs uniques venait à faire défaut, la Société devrait trouver une autre source et la qualifier, mais l'identification et la qualification d'un tel fournisseur peuvent prendre plusieurs mois, avant que ses produits ne puissent être mis en œuvre dans les procédés de la Société. Par ailleurs, les volumes actuels commandés par la Société ne lui permettent pas de négocier des accords lui garantissant un approvisionnement de certaines matières premières clés auprès de fournisseurs qualifiés de critique. La Société ne peut donc pas assurer qu'elle pourrait s'approvisionner chez certains fournisseurs critiques, qu'elle pourrait référencer un second fournisseur ou qu'elle le ferait dans des délais convenables. La Société pour palier à certains des risques liés à la production est en train de se doter des moyens de produire en interne aux normes « *good manufacturing practices* » des petits lots de certains produits basés sur les virus MVA et VV à des fins de recherches et d'études cliniques de petite taille. Si ces nouveaux équipements de production ne sont pas disponibles et agréés par l'Agence de santé française (ANSM) dans les délais planifiés ou s'ils s'avèrent plus lents à mettre en place ou moins fiables qu'escompté par la Société, la Société risque de trouver certaines de ses activités désorganisées et retardées, avec des conséquences sur les coûts voire la faisabilité de certains de ses projets.

1.4.4 Risques liés à la concurrence

La Société opère dans un secteur où de nombreuses autres sociétés développent des produits concurrents qui pourraient avoir plus de succès que les siens. Cette concurrence s'exerce également via la propriété intellectuelle et la Société pourrait voir son développement bloqué ou freiné par des droits de tiers.

1.4.4.1 Risques liés à la concurrence et à l'évolution technologique

La Société est en concurrence avec différentes sociétés, y compris des sociétés pharmaceutiques ou biotechnologiques importantes, qui développent des méthodes de traitement et de prévention pour les mêmes maladies, y compris des thérapies plus traditionnelles. Elle pourrait également être en concurrence avec des sociétés qui ont acquis ou qui pourront acquérir des technologies développées par des universités ou des instituts de recherche ou d'autres sociétés. Ces sociétés pourraient se doter, en développant leur propre technologie ou grâce à des technologies acquises auprès de tiers, d'un portefeuille de droits de propriété intellectuelle susceptible d'empêcher la Société de commercialiser ses produits avec succès.

D'autres sociétés pourraient réussir à développer des produits plus tôt, obtenir des agréments plus rapidement ou développer des produits plus efficaces ou moins coûteux que ceux de la Société. Bien que la Société s'efforce d'accroître ses capacités technologiques pour rester compétitive, les activités de recherche et développement menées par des concurrents pourraient rendre ses produits et sa technologie obsolètes ou non compétitifs ou pourraient offrir de meilleurs traitements. De plus, les consommateurs et les professionnels pourraient préférer d'autres thérapies existantes ou récentes développées par des concurrents. Ce risque pourrait également avoir un impact sur la capacité de recruter des patients pour des études cliniques et sur la pertinence scientifique ou commerciale des protocoles des études en cours.

1.4.4.2 Risques spécifiques liés à des brevets et des droits de propriété intellectuelle de tiers

L'industrie des biotechnologies est un secteur en croissance qui génère un très grand nombre de brevets. Le risque est élevé que des tiers considèrent que les produits ou les technologies de la Société enfreignent leurs droits de propriété intellectuelle. Les découvertes ne font parfois l'objet d'une publication ou d'une demande de brevet que des mois, voire des années plus tard. La veille mise en place par la Société pour se prémunir du risque d'être contrefacteur pourrait ne pas être suffisante en raison de (i) délais de publication des demandes de brevets (18 mois après la date de dépôt ou de priorité), et (ii) l'absence de publication aux États-Unis de certaines demandes de brevets. C'est pourquoi la Société ne peut être certaine que des tiers n'ont pas été les premiers à inventer des produits ou à déposer des demandes de brevet relatives à des inventions également couvertes par ses propres demandes de brevet ou celles de ses partenaires. Ceci pourrait obliger la Société à :

- cesser de vendre ou utiliser l'un quelconque de ses produits qui dépendrait de la propriété intellectuelle contestée, ce qui pourrait réduire ses revenus ; ou
- obtenir une licence de la part du détenteur des droits de propriété intellectuelle, licence qui pourrait ne pas être obtenue à des conditions raisonnables, voire pas du tout.

Tout litige ou revendication contre la Société, quelle qu'en soit l'issue, pourrait entraîner des coûts substantiels et compromettre sa réputation.

Certains de ses concurrents disposant de ressources plus importantes que celles de la Société siennes pourraient être capables de mieux supporter qu'elle les coûts d'une procédure complexe. Tout litige de ce type pourrait gravement affecter sa faculté de poursuivre son activité.

Son activité serait affectée si elle ne pouvait pas obtenir de licence, ou si elle ne pouvait obtenir de licence que dans des conditions jugées inacceptables. Il en irait de même si elle était incapable de redéfinir les produits ou les procédés afin d'éviter d'être poursuivie en contrefaçon.

1.4.5 Risques réglementaires

Outre les risques liés à la réglementation applicable au développement des candidats-médicaments, déjà présentés aux 1.4.1.2 et au 1.4.1.3 et développés ci-dessous, la Société sera, au moment où elle commercialiserait ses, exposée aux problématiques de détermination de leur prix de remboursement.

1.4.5.1 Risques liés à la règlementation applicable au développement clinique

À la date du présent document de référence, aucun des produits de la Société n'a encore reçu d'AMM de la part d'une agence réglementaire. Elle ne peut être assurée qu'elle recevra les autorisations nécessaires pour commercialiser l'un de ses produits. Ainsi que cela est indiqué au 1.4.1.2 et au 1.4.1.3, ses produits sont soumis à de nombreuses législations très rigoureuses et les exigences réglementaires applicables sont complexes, parfois difficiles à appliquer et sujettes à modification. L'ANSM, l'EMA et la FDA, ainsi que leurs homologues dans d'autres pays, réglementent, entre autres, la recherche et le développement, les études précliniques, les essais cliniques, la fabrication, l'innocuité, l'efficacité, l'archivage, l'étiquetage, la commercialisation et la distribution des produits thérapeutiques. Le processus réglementaire d'autorisation des nouveaux produits thérapeutiques impose de soumettre les caractéristiques détaillées du produit, celles du processus de fabrication et de contrôle, ainsi que des données précliniques et cliniques et toute information permettant d'établir l'innocuité et l'efficacité potentielle du produit pour chaque indication. Il peut aussi exiger de façon continue des études après l'AMM, ainsi que des contrôles sur la qualité de la fabrication. Ces démarches réglementaires sont coûteuses, peuvent prendre de nombreuses années et leur résultat est imprévisible. De plus, les autorités peuvent procéder à des inspections afin de vérifier que le développement d'un candidat-médicament se déroule conformément à la réglementation en vigueur. Il se pourrait que lors d'une inspection les autorités relèvent un écart réglementaire significatif, ce qui pourrait engendrer un retard ou l'arrêt d'un programme de développement et voire, dans le pire des cas, entraîner la suspension des activités de la Société. En Europe, aux États-Unis et dans d'autres pays, la réglementation est susceptible :

- de retarder et/ou d'augmenter de manière significative le coût de développement, de test, de fabrication et de commercialisation des produits de la Société ;
- de limiter les indications pour lesquelles la Société serait autorisée à commercialiser ses produits ;
- d'imposer de nouvelles exigences plus strictes, de suspendre l'autorisation de ses produits, d'exiger l'arrêt des essais cliniques ou celui de la commercialisation si des résultats inattendus sont obtenus pendant des essais par d'autres chercheurs sur des produits similaires à ceux de la Société ; ou
- d'imposer des étiquetages contraignants. Enfin, si la Société ne respectait pas la législation et la réglementation qui régissent ses activités, elle pourrait faire l'objet de sanctions, qui pourraient inclure un refus d'autoriser des demandes en cours, des rappels de produits, des restrictions de vente, la suspension temporaire ou permanente de ses opérations ainsi que des poursuites civiles ou pénales.

1.4.5.2 Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments

La capacité de la Société à commercialiser ses produits avec succès dépendra en partie de la fixation par les autorités publiques, les assureurs privés et d'autres organismes en Europe et aux États-Unis, de taux de remboursement suffisants de ses médicaments et des traitements qui y sont associés. Les tiers payants remettent en cause de plus en plus fréquemment les prix des produits thérapeutiques et des services médicaux. Les mesures de maîtrise des coûts que les prestataires de soins et les organismes de remboursement mettent en place et l'effet des éventuelles réformes des systèmes de santé pourraient affecter les résultats opérationnels de la Société de manière défavorable. Elle pourrait ainsi ne pas obtenir de remboursement satisfaisant pour ses produits, ce qui nuirait à leur acceptation par le marché, auquel cas elle serait dans l'incapacité de réaliser un retour suffisant sur ses investissements de recherche et développement. Le développement des thérapies combinant les produits de la Société avec des produits des tiers, tels des inhibiteurs (bloqueurs) de points de contrôle immunitaires, pourraient conduire à des coûts de traitement qui limitent le recours à ces thérapies combinatoires.

1.4.6 Risques financiers

Les risques financiers sont également visés à la Note 23 aux comptes consolidés.

1.4.6.1 Risques de change

La Société publie ses états financiers consolidés en euros. Cependant, une partie de ses produits et charges est libellée en devises, principalement en dollars américains. Un renforcement ou un affaiblissement de l'euro face au dollar américain peut avoir un impact sur le résultat opérationnel.

La Société a des comptes bancaires libellés en dollars américains. Les décaissements nets en dollars américains se sont montés à 2,8 millions de dollars en 2018.

Le tableau suivant présente la sensibilité des dépenses de la Société à une variation de 10 % du dollar US au cours des exercices clos aux 31 décembre 2017 et 2018 (avant impôt et avant éventuelle couverture de change) :

(en milliers d'euros)	31/12/2018	31/12/2017
Dépenses libellées en dollars US	2 817	7 205
Équivalent en euros sur base d'une parité de 1 EUR = 1,145 USD	2 460	6 008
Équivalent en euros en cas de hausse de 10 % USD vs. EUR	2 734	6 675
Équivalent en euros en cas de baisse de 10 % USD vs. EUR	2 237	5 462

La position de change de la Société au 31 décembre 2018 est la suivante :

(en milliers)	USD
Actifs	50 727
Passifs	300
Position nette	50 427
Après gestion	50 427
Position hors bilan	-

1.4.6.2 Risques de taux

La Société est exposée à des risques de marché liés aux taux d'intérêt sur sa dette de location financement et sur le placement de sa trésorerie en fonds communs de placement.

La Société s'est endettée au taux du marché (variable) dans le cadre d'un contrat de location financement finançant son principal bâtiment, à usage mixte de bureaux et de laboratoires.

Le contrat d'une durée de 15 ans et d'un montant de 16 millions d'euros comprend 25 % d'avances remboursables consenties par les collectivités locales. La mise en loyer a eu lieu le 1er janvier 2009. Une hausse de 1 % de l'Euribor 3 mois entraînerait une hausse corrélative des frais financiers annuels de 75 milliers d'euros. La Société a procédé, au premier semestre 2009, à la couverture partielle du risque de taux lié à ce financement, selon les modalités suivantes :

Nominal	5,9 millions d'euros (amortissable)
Instrument de couverture	Contrat d'échange d'intérêts (Swap)
Durée résiduelle	5 ans
Taux sous-jacent	Euribor 3 mois
Taux fixe	3,46 %

La couverture étant adéquate, les variations de valeur de marché de l'instrument sont comptabilisées en situation nette. Au 31 décembre 2018, la valeur de marché de l'instrument de couverture s'élevait à moins 256 milliers d'euros.

La Société s'est également endettée au taux du marché (variable) dans le cadre de contrats de location financement finançant des équipements de laboratoire. Au 31 décembre 2018, l'engagement total sur ces contrats s'élevait à 735 milliers d'euros.

1.4.6.3 Risques de liquidité

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et a considéré que les réserves en termes de liquidité au 31 décembre 2018 devaient lui permettre de financer ses dépenses d'exploitation courante pour les 18 prochains mois (cf. Note 2 aux comptes consolidés).

Le prêt de 10 millions d'euros de la BEI en juin 2016 et les augmentations de capital de 14 millions d'euros en 2017 et de 46 millions d'euros en novembre 2016 ainsi que l'accord de crédit renouvelable contracté avec Natixis en mars 2019 pour 20 millions d'euros ont permis notamment d'augmenter la visibilité financière.

La Société contrôle les risques liés à la gestion de ses liquidités en appliquant des procédures centralisées de suivi et d'approbation. Les liquidités sont investies dans des valeurs mobilières de placement sûres et offrant une grande qualité de signature.

La trésorerie, placée au 31 décembre 2018 dans des fonds communs de placement monétaires à très court terme ou placée à des conditions de marché dans un pool de trésorerie organisé par l'Institut Mérieux, s'élevait à 15,0 millions d'euros. La Société a et aura besoin de capitaux importants pour financer la poursuite de ses travaux de recherche et de développement et notamment, les études précliniques et essais cliniques de ses futurs produits, la mise au point des procédés et la mise à disposition d'une unité de production à l'échelle industrielle et commerciale, les coûts de fabrication, le renforcement de ses capacités de contrôle de qualité, de ses capacités réglementaires, commerciales et administratives.

Les capitaux propres constituent la majorité des ressources de la Société, le recours à l'endettement bancaire étant limité par la situation structurellement déficitaire du Groupe et le risque associé au domaine d'activité (recherche-développement pharmaceutique) à l'exception du prêt BEI obtenu dans le cadre d'un programme destiné au financement de l'innovation dans la santé et l'accord de crédit renouvelable permettant d'anticiper en partie la valorisation des actions de Tasly BioPharmaceuticals détenues par la Société. La Société entend se financer pour l'essentiel par émission d'actions nouvelles jusqu'à ce que les conditions de rentabilité permettent le financement par la dette.

1.4.6.4 Risques sur les actions de la Société

Comme beaucoup d'autres sociétés de biotechnologie, le cours de l'action de la Société est particulièrement volatil. Outre la réalisation des risques décrits au présent chapitre, les facteurs suivants, parmi d'autres, pourraient avoir une influence significative sur le cours de l'action :

- réactions aux communiqués de la Société et aux rapports d'analystes financiers ; et
- plus généralement, les conditions de marché relatives à l'actionnariat dans le domaine de la biotechnologie.

La Société n'investit pas sa trésorerie dans les actions des sociétés cotées et sa trésorerie est placée principalement en parts de fonds communs de placement monétaires à court terme qui ne sont pas directement exposées au risque marché actions.

1.4.6.5 Risques sur les actions d'autres sociétés

Les 27,4 millions d'actions de Tasly BioPharmaceuticals détenues par la Société depuis juillet 2018 sont valorisées comptablement à 48 millions de dollars au 31 décembre 2018 et représentent un actif majeur de la Société. La capacité de la Société d'utiliser cet actif pour financer ses activités futures dépend de la réussite de l'introduction en bourse de Tasly BioPharmaceuticals annoncée par sa maison mère Tasly, ainsi que du cours de bourse de ces actions après introduction, ou alternativement de la mise en exécution de l'obligation de rachat de Tasly.

1.4.7 Risques juridiques

La propriété intellectuelle est un actif essentiel de la Société, les risques qui y sont associés sont donc particulièrement importants pour la Société (voir 1.2.6 Avantages concurrentiels). La Société est également exposée aux risques associés à l'utilisation de certains produits dangereux et aux risques associés aux produits défectueux.

1.4.7.1 Risques spécifiques liés aux brevets

Le succès de la Société dépendra en partie de sa capacité à obtenir des brevets pour ses produits et ses procédés afin de pouvoir bénéficier de l'exclusivité d'exploitation de ses inventions. Sa réussite dépendra également de sa capacité à empêcher les tiers d'utiliser ses droits de propriété intellectuelle. De plus, elle doit exercer son activité sans contrefaire les droits de propriété intellectuelle appartenant aux tiers (voir 1.4.4.2 Risques spécifiques liés à des brevets et des droits de propriété intellectuelle de tiers). À défaut, elle pourrait être incapable de commercialiser ses produits avec succès. Transgene a déposé, et entend continuer de déposer, de nombreuses demandes de brevets pour couvrir différents aspects de ses activités (vecteurs viraux, leurs méthodes de préparation et d'administration, gènes et combinaisons de gènes, anticorps monoclonaux, biomarqueurs, etc.). La Société considère que ses demandes de brevets couvrent, dans certains cas, des technologies importantes pour la commercialisation future de ses produits et bénéficient de dates de priorité antérieures à celles de concurrents. Toutefois, en raison de la longueur des procédures d'examen des demandes, notamment dans le domaine des biotechnologies, la date de décision de délivrance ou de rejet d'une demande ne peut être déterminée. Il n'y a pas non plus de certitude qu'une demande particulière donnera lieu à un brevet ni, si un brevet est accordé, que sa portée conférera à la Société un avantage compétitif, ou qu'il ne sera pas contesté ou contourné. Pour les mêmes raisons, il est fréquemment difficile de déterminer si une demande de brevet déposée par un tiers sera accordée avec une portée suffisamment large pour gêner la Société dans l'exploitation de ses technologies. Finalement, en raison des délais très longs de recherche et de développement de ses produits, la Société est confrontée au risque que les brevets obtenus soient expirés avant la commercialisation de ses produits. La position de la Société en matière de brevets, à l'instar des sociétés de biotechnologie et pharmaceutiques, est particulièrement incertaine. Les normes utilisées par l'Office européen des brevets (OEB), le *United States Patent and Trademarks Office* (USPTO) ou les autres offices de brevets pour délivrer des brevets ne sont pas toujours appliquées de manière prévisible et peuvent changer. De surcroît, il n'y a pas de politique uniforme au niveau mondial se rapportant à ces droits, à l'étendue des demandes octroyées ou sollicitées dans le domaine des brevets de biotechnologie et sur le degré de la protection offerte aux titulaires de brevets. Transgene estime que plusieurs éléments de son programme impliquent une technologie, des procédés, un savoir-faire, des données, y compris les procédés de culture et de production ainsi que la technologie de purification, qui ne sont pas brevetables. En ce qui concerne les technologies, le savoir-faire et les données qui ne sont pas brevetables ou seulement potentiellement brevetables, ou les procédés autres que de production pour lesquels des brevets seraient difficiles à faire respecter, Transgene a choisi de protéger ses intérêts en s'appuyant sur des engagements de confidentialité avec ses employés, consultants et certains de ses co-contractants. Les contrats de travail de tous ses employés contiennent des clauses de confidentialité. Ces accords de confidentialité peuvent ne pas apporter une protection suffisante et peuvent être rompus. Dans ce cas, la Société estime qu'il n'existe pas de réparation adéquate. Ses secrets de fabrication peuvent être révélés et exploités de manière autonome par ses concurrents.

1.4.7.2 Risques spécifiques liés à l'utilisation de produits dangereux pour la santé et pour l'environnement

Les activités de recherche et développement, d'études précliniques et d'essais cliniques de la Société nécessitent un stockage sous contrôle, l'utilisation et l'élimination de substances dangereuses, chimiques et biologiques. La Société est soumise à des lois et des réglementations relatives à l'usage, la fabrication, le stockage, la manipulation et l'élimination de substances et de déchets. Même si elle considère que ses procédures de sécurité relatives à la manipulation et à l'élimination de ces substances dangereuses sont conformes aux normes légales et réglementaires, le risque de contamination ou de blessure accidentelle causée par ces substances dangereuses ne peut pas être complètement écarté. En cas d'accident, elle pourrait être tenue responsable de tout dommage en résultant et sa responsabilité pourrait excéder les limites de ses polices d'assurance ou être en dehors de son champ d'application. Elle pourrait ne pas être en mesure de maintenir ses polices d'assurance dans des conditions acceptables voire ne pas les maintenir du tout. Elle pourrait être amenée à supporter des dépenses significatives pour être en conformité avec les dispositions réglementaires relevant du droit de l'environnement actuellement en vigueur ou à venir. La Société n'a pas effectué, à la date du présent document de référence, de provision spécifique au titre des risques industriels et environnementaux.

1.4.7.3 Responsabilité du fait des produits

Quand bien même la Société ne commercialise aujourd'hui aucun produit, elle est exposée à la responsabilité du fait des produits au titre des lots cliniques administrés aux patients dans les essais. Ces risques sont inhérents au contrôle, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques humains. Si elle était poursuivie pour des dommages causés par ses produits ou procédés, sa responsabilité pourrait excéder la couverture prévue par ses polices d'assurance et menacer la totalité de ses actifs.

1.4.7.4 Procédures judiciaires et arbitrage

Dans le cours normal de ses activités, la Société est impliquée ou risque d'être impliquée dans un certain nombre de procédures administratives ou juridictionnelles. Dans le cadre de certaines de ces procédures, des réclamations pécuniaires sont faites à l'encontre de la Société ou sont susceptibles de l'être. La Société défend un nombre limité de procédures courantes intentées par des salariés à l'encontre de la Société devant la juridiction Prud'homale. À l'exception de ces procédures, il n'existe à ce jour, à la connaissance de la Société, aucun fait exceptionnel, procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage (y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée) susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des douze derniers mois des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société et/ou du Groupe.

Ni la Société ni le Groupe ne sont actuellement parties à un litige significatif. Voir également paragraphe 1.5.2.3. « Procédures judiciaires et d'arbitrage » du présent document de référence.

1.4.8 Assurances et couverture des risques

La Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles avec ses impératifs de consommation de trésorerie. Le total des primes versées au titre de l'ensemble des polices d'assurance en vigueur en 2018 s'élève à 212 milliers d'euros (228 milliers d'euros en 2017, et 234 milliers d'euros en 2016). Ces polices sont assorties de franchises limitées. En l'absence d'une sinistralité directe de la Société ou d'indicateurs de sinistralité dans le même secteur d'activité, elle n'est pas en mesure de déterminer le taux de couverture des risques présentés par ces assurances et partant, la part de risque conservée par la Société, notamment en matière de responsabilité civile.

La Société a souscrit plusieurs polices, dont les principales sont les suivantes :

- police dite « multirisques » qui couvre classiquement les risques d'incendie, de dégâts des eaux, de vols, de bris de machines de ses établissements. Cette police couvre également les pertes d'exploitation de la Société. Compte tenu de l'absence de chiffre d'affaires significatif de la Société, cette garantie vise à lui donner en particulier les moyens de reprendre les travaux en cours qui auraient été détruits par un sinistre et de supporter ses frais généraux et d'exploitation pendant un an. La Société a mis en place des procédures limitées de sauvegarde de ses matériels biologiques originaux et de données informatiques ;
- police dite « responsabilité civile » qui couvre la responsabilité civile de la Société et de ses agents survenant du fait de l'exploitation, ainsi que la responsabilité du fait des produits. Par ailleurs, la responsabilité de la Société du fait des essais cliniques est couverte par des contrats spécifiques rattachés à la police « responsabilité civile », dont la tarification et les montants garantis dépendent de la réglementation locale applicable au centre d'investigation clinique concerné, comme c'est le cas par exemple pour la France où le Code de la santé publique prévoit une obligation d'assurance des promoteurs d'essais cliniques ainsi que les conditions de cette assurance. Le montant global des primes et des garanties souscrites pour les essais dépend donc du nombre d'essais et de leur localisation.

La Société a également souscrit une assurance pour couvrir les risques de cyberattaque ainsi qu'une assurance pour couvrir la responsabilité civile de ses dirigeants, lorsque celle-ci est mise en cause dans l'exercice de leurs fonctions.

La couverture des risques ne pouvant pas être parfaite, la survenance de l'un ou l'autre des risques couverts par les assurances précitées pourrait, malgré les couvertures souscrites, avoir un impact significatif sur l'activité, les résultats, la situation financière et le développement de la Société.

2

GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

2.1 ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION 48

2.1.1 Composition des organes d'administration et de Direction 48

2.1.2 Fonctionnement des organes d'administration et de Direction et conflits d'intérêts 55

2.1.3 Comités spécialisés 56

2.2 RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES DES DIRIGEANTS ET DES ADMINISTRATEURS 57

2.2.1 Montant des rémunérations versées aux mandataires sociaux 57

2.2.2 Montant total des provisions pour retraites 59

2.2.3 Stock-options 59

2.2.4 Attributions gratuites d'actions 61

2.3 RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE 62

Rapport prévu par l'article L. 225-3 du Code de commerce 62

2.3.1 Conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration 62

2.3.2 Rémunération au titre de 2019 – Politique de rémunération – Principes et critères de détermination de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux (Say on Pay Ex Ante « Sapin II ») 65

2.3.3 Rémunération au Titre de 2018—Montant des rémunérations des dirigeants mandataires sociaux au titre de 2018 (Say on Pay Ex-Post « Sapin II ») 67

Montant total des provisions pour retraites 69

2.1 ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

2.1.1 Composition des organes d'administration et de Direction

1. **Hemanshu Shah**
   Directeur, Affaires Médicales et Développement International
2. **Christophe Ancel**
   Directeur Qualité et Pharmacien Responsable
3. **Éric Quéméneur**
   Directeur Général Adjoint, Directeur Recherche et Développement
4. **Jean-Philippe Del**
   Directeur Financier
5. **Philippe Archinard**
   Président-Directeur Général
6. **Maud Brandely-Talbot**
   Directeur, Développement Clinique, Opérations Cliniques & Affaires Réglementaires
7. **John Felitti**
   Secrétaire Général & Directeur Juridique
8. **Thibaut du Fayet**
   Directeur, Partenariats, Gestion de Projets & Marketing

2.1.1.1 Composition

2.1.1.1.1 Conseil d'administration

Transgene est administré par un Conseil d'administration composé, à la date du présent document de référence, de dix membres, dont six sont considérés comme indépendants. Le mandat des administrateurs est d'une durée de trois ans. Les tableaux ci-après (pages suivantes) récapitulent les mandats et fonctions des membres du Conseil d'administration. La qualité d'administrateur indépendant a été appréciée par le Conseil selon les critères du Code de gouvernement d'entreprise de MiddleNext. Les mandats des administrateurs expirent à la date de l'assemblée générale ordinaire se tenant l'année indiquée, et statuant sur les comptes de l'exercice clos au 31 décembre précédant cette assemblée.

PHILIPPE ARCHINARD

Président-Directeur général - Administrateur
Âge : **59 ans**
Première nomination : **2004**
Échéance du mandat : **2020**
Nombre d'actions de la Société détenues : **70 405**
Nombre d'options de la Société détenues : **0**

Fonction principale hors de la Société :
Président du pôle d'immunothérapie de l'Institut Mérieux [(1)]
Président : Institut de Recherche Technologique BIOASTER [(3)]

Expérience et expertise en matière de gestion :
Diplômé du programme de management de la *Harvard Business School*
Président de bioMérieux Inc. (États-Unis) [(1)(2)]
Directeur général adjoint de bioMérieux SA [(1)(2)]
Directeur général d'Innogenetics BV

Autres mandats exercés :
Directeur général : TSGH [(1)], Représentant permanent de TSGH au Conseil de ABL, Inc. [(1)(2)]
Représentant de la FPUL au Conseil d'administration de CPE Lyon
Administrateur : bioMérieux SA [(1)(2)] ; ERYtech Pharma [(2)]

Mandats échus exercés au cours des cinq derniers exercices :
Président du Pôle de compétitivité Lyonbiopôle (fin: 2017) ; Représentant de Lyon Biopôle au Conseil d'administration de la fondation Synergie Lyon Cancer (fin : 2017)

JEAN-LUC BÉLINGARD

Administrateur
Âge : **70 ans**
Première nomination : **2013**
Échéance du mandat : **2019**
Nombre d'actions de la Société détenues : **0**
Nombre d'options de la Société détenues : **0**

Fonction principale hors de la Société :
Vice-Président Institut Mérieux [(1)]

Expérience et expertise en matière de gestion :
HEC Paris et MBA Cornell University (États-Unis)
Président Directeur Général de la société IPSEN (2001 à 2010)
Président Directeur Général debioMérieux (2011-2017)

Autres mandats exercés :
Administrateur de bioMérieux SA [(1)(2)], LabCorp of America, Stallergenes Greer UK, Lupin (India), Pierre Fabre SA,

Mandats échus exercés au cours des cinq derniers exercices :
Président de BioMérieux (fin : 2017), Administrateur : AES Chemunex SA (fin : 2013)

(1) Société du groupe Institut Mérieux.
(2) Société cotée.
(3) Association, fondation et autres.

ANTOINE BERET

Administrateur indépendant

Membre du Comité d'audit et du Comité des rémunérations (Président)

Âge : **74**

Première nomination : **2016**

Échéance du mandat : **2019**

Nombre d'actions de la Société détenues : **1 000**

Nombre d'options de souscription de la Société détenues : **0**

Fonction principale hors de la Société :

Directeur général de Genoscience Pharma SAS

Président d'Axenis

Expérience et expertise en matière de gestion :

Cofondateur de plusieurs sociétés de biotechnologie (Trophos, Immunotech...)

Chargé d'affaires au Crédit National en charge du financement de sociétés industrielles

Autres mandats exercés :

Néant

JEAN-PIERRE BIZZARI

Administrateur indépendant

Âge : **64 ans**

Première nomination : **2008**

Échéance du mandat : **2019**

Nombre d'actions de la Société détenues : **5 000**

Nombre d'options de souscription de la Société détenues : **0**

Fonction principale hors de la Société :

Administrateur de sociétés

Expérience et expertise en matière de gestion :

Docteur en médecine

30 ans d'expertise clinique en oncologie (a occupé des fonctions de Direction de développement clinique)

Autres mandats exercés :

Administrateur : ONXEO [(2)] (FR), Halozyme Therapeutics [(2)] (US), Pieris Pharmaceuticals [(2)] (US), Oxford BioTherapeutics [(3)] (UK) ; Nordic Nanovectors ASA [(2)] (NO) ; IDDI - International Drug Development Institute [(3)] (Belgique)

Membre du Comité international scientifique de l'Institut national du cancer [(3)]

Président: Fondation Synergie Lyon Cancer[(3)]

Mandats échus exercés au cours des cinq derniers exercices :

ITEOS Therapeutics (Belgique) (fin : 2017) ; Celator Pharmaceuticals (US) (fin : 2016)

(2) Société cotée.

(3) Association, fondation et autres.

BENOÎT HABERT

Administrateur indépendant

Membre du Comité d'audit (Président) et du Comité des rémunérations

Âge : **54 ans**

Première nomination : **2000**

Échéance du mandat : **2020**

Nombre d'actions de la Société détenues : **74 403**

Nombre d'options de souscription de la Société détenues : **0**

Fonction principale hors de la Société :

Directeur général délégué et administrateur du Groupe Industriel Marcel Dassault (GIMD) (SAS)

Président de Dassault Développement (SAS)*

Expérience et expertise en matière de gestion :

Titulaire d'un M.B.A. de l'INSEAD et d'un magistère de juriste d'affaires

Autres mandats exercés :

Président : Habert Dassault Finance ; Dassault Développement (SAS)*

Mandats au sein de GIMD: groupe Figaro* ; Dassault Médias* ; HOWTOMEDIA* ; Figaro classifieds* ; Marco Vasco* ; Maison de la Chine et de l'Extrême Orient*

Administrateur : Mérieux NutriScience Corp (USA) ; Colombus Family Holding ; Dargaud ; Éditions Dupuis (Belgique) ; Éclosion ; ITEN ; KTO TV et Fondation KTO ; ZEWAOW

Censeur : Relaxnews ; UNOWHY

Mandats échus exercés au cours des cinq derniers exercices :

À titre de représentant permanent de GIMD : bioMérieux SA ; Silliker ; Sport 24 (SA), Intigold

* *Contrôlées par GIMD.*

MARIE-YVONNE LANDEL

Administrateur indépendant

Membre du Comité d'audit

Âge : **66 ans**

Première nomination : **2017**

Échéance du mandat : **2020**

Nombre d'actions de la Société détenues : **0**

Nombre d'options de souscription de la Société détenues : **0**

Fonction principale hors de la Société :

Administratrice indépendante

Expérience et expertise en matière de gestion :

Expert-comptable; titulaire d'un M.B.A. de la European Business School (Paris, Francfort et Londres). Consultant accompagnant l'installation de sociétés de biotechnologie françaises et européennes aux États-Unis

Autres mandats exercés :

Administratrice : Safe Orthopaedics, Cellnovo Group SA

Mandats échus exercés au cours des cinq derniers exercices :

Administratrice : TxCell (fin : 2018),

Fondateur et Directeur général d'Axelia Partners (anciennement Marie Landel & Associates) (fin : 2015) ; Trésorier de Hepatochem

ALAIN MÉRIEUX

Administrateur
Âge : **80 ans**
Première nomination : **1991**
Échéance du mandat : **2020**
Nombre d'actions de la Société détenues : **293** *(hors 33 863 363 actions détenues par TSGH, filiale de l'Institut Mérieux, contrôlée in fine par la famille de M. Mérieux)*
Nombre d'options de souscription de la Société détenues : **0**

Fonction principale hors de la Société :
Président de l'Institut Mérieux (SA)

Expérience et expertise en matière de gestion :
Diplôme de Harvard Business School (1968) PMD
Président de bioMérieux de 1965 à 2011

Autres mandats exercés :
Administrateur : Cie bioMérieux Italia SpA (Italie)
Administrateur et Président d'honneur : Fondation Christophe et Rodolphe Mérieux Institut de France ,
Président de la Fondation Mérieux
Administrateur de la Fondation Pierre Fabre et la Fondation HCL-Hospices Civils de Lyon

Mandats échus exercés au cours des cinq derniers exercices :
ABL (fin : 2019) ; CIC Lyonnaise de banque (fin : 2018) ; bioMérieux (fin : 2017), Plastic Omnium SA (fin : 2018), Mérieux NutriSciences (États-Unis) (fin : 2017), Fondation pour l'Université de Lyon (Président) (fin : 2015)
Institut de Recherche Techonologique BiOASTER (fin : 2014)

MAYA SAÏD

Administrateur indépendant
Membre du Comité des rémunérations
Âge : **42 ans**
Première nomination : **2017**
Échéance du mandat : **2020**
Nombre d'actions de la Société détenues : **0**
Nombre d'options de souscription de la Société détenues : **0**

Fonction principale hors de la Société :
Fondateur et directeur général : Outcomes4me Inc. (USA)

Expérience et expertise en matière de gestion :
Vice-Président Senior Global Head of Oncology Policy and Market Access chez Novartis, et Vice-Président, R&D Global, Stratégie, Politique Scientifique et Innovation Externe chez Sanofi. Certificat en finance et l'organisation des systèmes de santé à la Harvard Business School.

Autres mandats exercés :
Directeur général : Outcomes4me Inc. (USA)

Mandats échus exercés au cours des cinq derniers exercices :
Néant

TSGH

Administrateur
Membre du Comité d'audit et du Comité des rémunérations
17, rue Bourgelat 69002 Lyon
Première nomination : **2002**
Échéance du mandat : **2020**
Nombre d'actions de la Société détenues : **35 431 991**
Nombre d'options de souscription de la Société détenues : **0**

Fonction principale hors de la Société :
Néant

REPRÉSENTÉE PAR : DOMINIQUE TAKIZAWA

Représentante permanente de TSGH
Âge : **62 ans**
Nombre d'actions de la Société détenues : **0**
Nombre d'options de souscription de la Société détenues : **0**

Fonction principale hors de la Société :

Secrétaire Général de l'Institut Mérieux [1] (depuis 2006)

Expérience et expertise en matière de gestion :

Diplômée de l'École des Hautes Études Commerciales (HEC) et titulaire de diplômes d'expertise comptable

Secrétaire Général de bioMérieux [1] [2] (2004-2006) et d'ACCRA (2001-2004)

Avant 2001, Contrôleur groupe d'Aventis Cropscience, Directeur financier auprès de Pasteur-Mérieux Connaught (aujourd'hui Sanofi Pasteur) de Rhône-Mérieux

Autres mandats exercés :

Au sein du groupe Mérieux [1] :

Institut Mérieux (administrateur salarié), ABL, Inc. (États-Unis), ElsaLys Biotech SA (Présidente du Conseil d'administration) [2], Mérieux NutriSciences Corporation (États-Unis)

Hors Groupe Mérieux :

ADOCIA [2], April [2], Theradiag [2], Lyon Place Financière et Tertiaire [3], Lyon Pôle Bourse [3]

Mandats échus exercés au cours des cinq derniers exercices :

Administrateur de Platine (renommé ABL Lyon)

LAURENCE ZITVOGEL

Administrateur indépendant
Âge : **55 ans**
Première nomination : **2013**
Échéance du mandat : **2019**
Nombre d'actions de la Société détenues : **469**
Nombre d'options de souscription de la Société détenues : **0**

Fonction principale hors de la Société :

Professeur à l'Université Paris Sud en Immunologie Biologie

et Oncologue-chercheur-immunothérapeute à l'Institut Gustave Roussy

Directeur de recherche INSERN (U1015)

Co-Directeur du Centre d'investigations cliniques IGR/Curie/INSERM

Expérience et expertise en matière de gestion :

Docteur en médecine

Directeur de recherche et d'unité INSERM (co-labellisée Ligue contre le Cancer) et co-Directeur du Centre d'Investigations Cliniques des Biothérapies IGR/Curie/INSERM

Autres mandats exercés :

Membre Scientific Advisory Board Lytix Biopharma, Epivax et NeoVax

Cofondateur EverImmune

(1) Société du groupe Institut Mérieux.

(2) Société cotée.

(3) Association, fondation et autres.

À la connaissance de la Société :

- il n'existe pas de liens familiaux entre les administrateurs ;
- aucune condamnation pour fraude n'a été prononcée au cours des cinq dernières années à l'encontre de l'un des membres du Conseil d'administration ;
- aucun des membres du Conseil d'administration n'a été associé au cours des cinq dernières années à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation en tant que membre d'un organe d'administration, de Direction ou de surveillance ou en tant que Directeur général ;
- aucune condamnation n'a été prononcée au cours des cinq dernières années à l'encontre de l'un des membres du Conseil d'administration emportant une interdiction d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de Direction ou de surveillance d'une société ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'une société ; et
- aucune incrimination et/ou sanction publique officielle n'a été prononcée à l'encontre de l'un des membres du Conseil d'administration de la Société par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés).

Il n'y a pas d'administrateur élu par les salariés au Conseil d'administration. Deux salariés représentent le Comité Social et Economique et participent aux réunions du Conseil d'administration.

2.1.1.1.2 Comité de direction

Le tableau suivant précise les noms des membres du Comité de direction de Transgene, leurs postes actuels au sein de la Société ainsi que leurs dates d'entrée en fonction.

Nom	Âge	Postes actuels	Ancienneté dans le poste
Philippe Archinard	59	Président-Directeur général	2004
Éric Quéméneur	55	Directeur général adjoint – Directeur Recherche et Développement	2014
Christophe Ancel	55	Pharmacien Responsable – Directeur Qualité et Directeur général délégué	2014
Maud Brandely	65	Directeur, Développement Clinique, Opérations Cliniques & Affaires Réglementaires	2016
Jean-Philippe Del	39	Directeur financier	2014
Thibaut du Fayet	51	Directeur Partenariat, Gestion de Projet et Marketing	2008
John Felitti	49	Directeur juridique - Secrétaire général	2016
Hemanshu Shah	58	Directeur Affaires Médicales et Développement International	2014

Philippe Archinard a été nommé Président-Directeur général de Transgene le 17 juin 2010 ; il était Directeur général depuis le 6 décembre 2004. Auparavant, il était Directeur général de la société Innogenetics depuis mars 2000. De 1985 à 2000, il a occupé différentes fonctions au sein de bioMérieux, dont la Direction de bioMérieux, Inc. aux États-Unis. Il est ingénieur chimiste et titulaire d'un doctorat en biochimie de l'Université de Lyon et a complété sa formation par un programme de management de la Harvard Business School. Il est Président de l'Institut des Recherches Technologiques (IRT) BIOASTER.

Éric Quéméneur a rejoint Transgene en 2014 au poste de Directeur général adjoint en charge de la recherche et du développement. Avant de rejoindre Transgene, il exerçait les fonctions de Directeur des Programmes et de la Valorisation au sein de la Direction des Sciences de la Vie du CEA après un parcours de plus de 20 ans dans cet organisme. Ses responsabilités incluaient le management des programmes de Recherche et Développement et leur transfert vers les applications, l'animation d'équipes pluridisciplinaires et le développement d'alliances nationales et internationales. Il est Ingénieur Biochimiste, INSA Lyon (1986), titulaire d'un doctorat des Sciences, d'un D.U. en Pharmacie industrielle de l'Université Claude Bernard Lyon 1 et d'une Habilitation à Diriger des Recherches de l'Université Pierre et Marie Curie – Paris VI. Il est l'auteur d'environ 80 publications dans des revues scientifiques internationales.

Christophe Ancel a rejoint Transgene en 2008 en tant que Responsable Assurance Qualité puis Directeur Qualité Opérationnel. Auparavant, il a occupé les fonctions de Consultant Qualité en collaborant avec différents laboratoires pharmaceutiques internationaux. De 2001 à 2005, il a été Responsable Qualité, Pharmacien délégué et Pharmacien Responsable intérimaire, sur le site de production français de la société E. Lilly. En 2001, il a été Directeur Qualité et Pharmacien Responsable intérimaire d'un site de *Cardinal Health*. De 1992 à 2000, il a travaillé au sein des Laboratoires Alcon dans le domaine de la qualité et était Pharmacien délégué sur le site de production. Ses différentes expériences professionnelles l'ont conduit à travailler dans un environnement international, dans le cadre de la fabrication/commercialisation de produits stériles. Christophe Ancel est titulaire du diplôme de Docteur en pharmacie.

Maud Brandely a rejoint Transgene en mars 2016 en tant que Directeur Développement Clinique, Opérations Cliniques & Affaires Réglementaires. Elle était auparavant Directrice du Développement Clinique Oncologie chez Pierre Fabre jusqu'en février 2016. Elle avait la responsabilité de tous les essais cliniques de la phase 1 à la phase 3. Elle a contribué à l'enregistrement des produits Navelbine orale dans le cancer du sein et le cancer du poumon et vinflunine dans le cancer de la vessie. Avant Pierre Fabre, Maud Brandely était Directrice du Développement Clinique de Taxotere chez Rhône Poulenc (RPR, actuellement Sanofi) et a assuré la mise en place des études cliniques à visée d'enregistrement aux États-Unis et en Europe. Elle a partagé son temps entre Collegeville et Paris pour superviser ses équipes américaines et européennes. Avant RPR, elle a travaillé pour Hoechst-Roussel-Uclaf (à présent Sanofi) et a assuré le

développement des cytokines (IL-2, IFN) et de cytotoxiques. Maud est Docteur en médecine et Docteur es sciences en immunologie.

Jean-Philippe Del est devenu Directeur financier de Transgene, membre du Comité de direction, en 2014. Il était auparavant Directeur administratif et financier. Il a rejoint la Société en 2005 et a été responsable du contrôle de gestion, de la comptabilité et des achats. Avant de rejoindre Transgene, il était auditeur financier chez Mazars et a commencé sa carrière en 2001 comme contrôleur financier au sein des Brasseries Kronenbourg. Jean-Philippe Del est titulaire du DESCF et est diplômé en finance et comptabilité à l'Université de Strasbourg.

Thibaut du Fayet a rejoint Transgene en 2008. Il est en charge de la gestion de projets, de la gestion des alliances et du marketing pour la Société. De 2007 à 2008, il a eu la responsabilité du marketing chez Stallergenes, après avoir occupé différentes fonctions en Stratégie & Business Development chez bioMérieux de 2003 à 2007, et Rhodia/Rhône-Poulenc de 1999 à 2003. Ses diverses expériences dans l'industrie ont été précédées par 6 années de conseil, passées chez Bossard Consultant/Gemini Consulting. Thibaut du Fayet est diplômé de l'ESSEC MBA, école de management et d'un MA en finance internationale à Brandeis University (Boston).

John Felitti a rejoint Transgene en mars 2016 au poste de Directeur juridique et Secrétaire général. Auparavant, il a occupé les fonctions d'*Associate Vice-President*, Droit des sociétés, Droit financier et boursier à Sanofi après avoir exercé d'autres fonctions au sein des Directions juridiques de Sanofi et d'Aventis. De 1996 au 2003, il a exercé en tant qu'avocat au bureau parisien du cabinet d'avocats américain Shearman & Sterling. Il est admis au Barreau de New York et a précédemment été admis au Barreau de Paris. Après avoir obtenu des diplômes en économie à Harvard University (AB 1991) et au Collège d'Europe (DEA 1993), John Felitti a étudié le droit à l'University of Michigan (JD 1996) et à l'Université de Paris II – Panthéon (LLM 1997). Il est titulaire d'un diplôme en administration des affaires de l'INSEAD (GEMBA 2015).

Hemanshu Shah a rejoint Transgene en mai 2014 en tant que Directeur des Affaires Médicales. Il a une expérience de plus de 25 ans acquise dans divers domaines fonctionnels et thérapeutiques au sein des industries pharmaceutiques et biotechnologiques, et particulièrement en oncologie. Avant de rejoindre Transgene, il était Vice-Président Monde du marketing et Chef du Domaine thérapeutique Maladies infectieuses, Transplantation, Immunologie et Dermatologie à Astellas (2012-2014). Avant Astellas, il était Chef des Opérations à AROG Pharmaceuticals (2010-2011), Directeur Business à Innate Pharma (2008-2010) et Vice-Président des Opérations Commerciales à GPC Biotech (2003-2008). M. Shah a été Responsable Commercial Mondial pour l'oncologie à Johnson & Johnson (2002-2003) et a occupé divers postes de responsabilité à Bristol-Myers Squibb (1988-2002). Il détient un doctorat en sciences pharmaceutiques de l'Université Rutgers et un MBA de l'Université de l'État de New York (Buffalo).

2.1.1.1.3 Dates et expiration des mandats

Voir paragraphe 2.1.1.1.1. Organes d'administration, de Direction et de surveillance (tableau des administrateurs).

2.1.2 Fonctionnement des organes d'administration et de Direction et conflits d'intérêts

2.1.2.1 Contrats de service entre l'émetteur et les membres du Conseil d'administration

Il n'existe pas de contrats de service liant les membres du Conseil d'administration à la Société ou à ses filiales et prévoyant l'octroi d'avantages.

2.1.2.2 Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration et de Direction

Aucun administrateur n'a signalé l'existence d'un accord avec un actionnaire principal, client ou fournisseur de la Société en vertu duquel il a été sélectionné en tant que mandataire.

À la date du présent document de référence, et à la connaissance de la Société, il n'existe pas de conflit actuel ou potentiel entre les intérêts privés des membres du Conseil d'administration et de la Direction de la Société et l'intérêt social.

L'Institut Mérieux détient 98,95 % du capital et des droits de vote de TSGH SAS, qui détient elle-même à la date du présent document de référence 56.7 % du capital et 66,9 % des droits de vote de la Société. Monsieur Philippe Archinard, Président-Directeur général de la Société, est également administrateur de bioMérieux SA et détient 1,05 % du capital de TSGH.

2.1.2.3 Déclaration concernant les organes d'administration et de Direction générale

À la connaissance de la Société et à la date du présent document de référence, il n'existe aucun lien familial entre les membres du Conseil d'administration et de la Direction générale de la Société. Il n'existe pas non plus, à la connaissance de la Société et à la date du présent document de référence, d'arrangement ou accord conclu avec les principaux actionnaires, des clients, des fournisseurs ou autres, autre que ceux listés dans la Note 17 de l'annexe aux comptes consolidés du présent document de référence.

En outre, à la connaissance de la Société et à la date du présent document de référence, aucun membre du Conseil d'administration n'a fait l'objet :

- d'une condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une faillite, mise sous séquestre ou liquidation en tant que dirigeant ou mandataire social au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires au cours des cinq dernières années au moins.

Enfin, à la connaissance de la Société et à la date du présent document de référence, aucun membre du Conseil d'administration n'a été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de Direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années au moins.

2.1.3 Comités spécialisés

Le Comité d'audit, composé de MM. Habert (Président du comité), Bérét et Mme Landel, administrateurs indépendants ainsi que TSGH (représenté par Mme Takizawa), et dont le fonctionnement est décrit section 2.3, a notamment examiné les points suivants durant l'exercice 2018 :

- revue des comptes consolidés et sociaux de l'exercice 2017 ;
- revue des comptes consolidés du premier semestre 2018 ;
- revue du budget 2019 ;
- fixation des honoraires des Commissaires aux comptes ;
- revue préalable des services des Commissaires aux comptes autres que le contrôle des comptes ;
- revue préalable des communiqués de presse financiers ;
- définition de la politique de placement de la trésorerie et suivi des performances ;
- revue des risques financiers et politiques de couverture ;
- revue de la stratégie de financement de l'entreprise ;
- évaluation du fonctionnement du comité et revue de sa charte.

Le Comité des rémunérations, composé de MM. Bérét et Habert et Mme Saïd, administrateurs indépendants, ainsi que TSGH, et dont le fonctionnement est décrit section 2.3, a notamment examiné la rémunération des dirigeants et du Comité de direction durant l'exercice 2018, revu la politique de rémunération globale de la Société, dont les bonus annuels et notamment la fixation des objectifs collectifs et de leur pondération, ainsi que la mise en place d'un programme d'actions gratuites. Le Comité stratégique, composé de MM. Archinard, Bélingard et Mme Saïd, administratrice indépendante, a été consulté ponctuellement en 2018.

2.2 RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES DES DIRIGEANTS ET DES ADMINISTRATEURS

2.2.1 Montant des rémunérations versées aux mandataires sociaux

Les tableaux ci-dessous présentent l'information relative aux rémunérations des mandataires sociaux, conformément à la recommandation de l'AMF.

Il est précisé qu'en 2018, la Société n'a versé aucune rémunération à MM. Bélingard et Mérieux, ni à TSGH et son représentant permanent (Dominique Takizawa). Philippe Archinard a perçu de l'Institut Mérieux une rémunération brute de 278,9 milliers d'euros (dont 135 milliers d'euros de rémunération variable et 9 milliers d'euros d'avantages en nature - véhicule) non refacturée à la Société en 2018.

Tableau 1

TABLEAU DE SYNTHÈSE DES RÉMUNÉRATIONS, OPTIONS ET ACTIONS ATTRIBUÉES À CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL

Voir paragraphe 2.3.3 ci-après.

Tableau 2

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES RÉMUNÉRATIONS DE CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL

Voir paragraphe 2.3.3 ci-après.

Tableau 3

TABLEAU SUR LES JETONS DE PRÉSENCE ET LES AUTRES RÉMUNÉRATIONS PERÇUES PAR LES MANDATAIRES SOCIAUX NON DIRIGEANTS

Mandataires sociaux non dirigeants *(en milliers d'euros)*	Montants versés au cours de l'exercice 2017	Montants versés au cours de l'exercice 2018
JEAN-PIERRE BIZZARI		
Jetons de présence	23,75	32
Autres rémunérations	Néant	Néant
JEAN-LUC BÉLINGARD (1)		
Jetons de présence	Néant	Néant
Autres rémunérations	Néant	Néant
ANTOINE BÉRÉT		
Jetons de présence	30,25	28
Autres rémunérations	Néant	Néant
BENOÎT HABERT		
Jetons de présence	30,25	28
Autres rémunérations	Néant	Néant
MARIE-YVONNE LANDEL		
Jetons de présence	38	44
Autres rémunérations	Néant	Néant
ALAIN MÉRIEUX (1)		
Jetons de présence	Néant	Néant
Autres rémunérations	Néant	Néant
TSGH (DOMINIQUE TAKIZAWA) (1)		
Jetons de présence	Néant	Néant
Autres rémunérations	Néant	Néant
MAYA SAÏD		
Jetons de présence	36	52
Autres rémunérations	Néant	Néant
LAURENCE ZITVOGEL		
Jetons de présence	14,75	18
Autres rémunérations	Néant	Néant
TOTAL	**183**	**202**

(1) Administrateur non-indépendant

Tableaux 4 et 5 : voir paragraphe 2.2.3 ci-après.

Tableau 6 : actions de performance attribuées à chaque mandataire social durant l'exercice :
Président-Directeur général : 26 000 actions.
Directeur général délégué : 8 600 actions.

***Nota Bene** : En raison de l'atteinte partielle des critères de performance de l'entreprise au titre de 2018, le 20 mars 2019, le Conseil d'administration a constaté une réduction de l'attribution d'actions de performance au Président-Directeur général de 3.250 actions et au Directeur général délégué de 1.075 actions.*

Tableau 7 : actions de performance devenues disponibles durant l'exercice pour chaque mandataire social :
Président-Directeur général : Néant.
Directeur général délégué : Néant.

Tableaux 8 et 9 : voir paragraphe 2.2.3 ci-après.

Tableau 10 : Voir paragraphe 2.3.3 ci-après.

À la connaissance de la Société :

- aucun administrateur ne bénéficie d'un engagement de la Société ou de l'une de ses filiales correspondant à des éléments de rémunération, indemnités ou avantages quelconques dus ou susceptibles d'être dus à raison de la prise, de la cessation ou du changement de ces fonctions ou postérieurement à celles-ci ;
- aucun administrateur n'a reçu de rémunération de la société TSGH, qui contrôle directement Transgene au cours de l'exercice.

Spécificités des Dirigeants mandataires sociaux : La situation des Dirigeants mandataires sociaux est soumise à une réglementation spécifique et est exposée ci-après aux paragraphes 2.3.2 (politique de rémunération applicable en 2019) et 2.3.3 (rémunération au titre de 2018). Le Président-Directeur général (PDG) n'a pas de contrat de travail avec la Société. Il perçoit une rémunération de la Société au titre de ses fonctions de mandataire social. Le Président-Directeur général perçoit une rémunération de la Société Institut Mérieux au titre de ses fonctions de Directeur du Pôle d'Immunothérapie au sein de cette société. Le Pharmacien responsable, nommé Directeur général délégué en application des dispositions du Code de la santé publique, est titulaire d'un contrat de travail en tant que Directeur de l'Assurance Qualité. Le Conseil considère que le maintien de ce contrat de travail est justifié dans ce cas particulier, le mandat social du Pharmacien responsable étant une obligation réglementaire. Le Pharmacien responsable perçoit un salaire au titre de son contrat de travail, son évolution étant entièrement individualisée en fonction de l'atteinte des objectifs individuels et collectifs. Les salaires et primes des membres du Comité de direction sont déterminés sur proposition du Président-Directeur général et soumis à la revue du Comité des rémunérations, qui avalise également les propositions de rémunération différée sous forme d'attribution d'actions ou d'options de souscription le cas échéant.

2.2.2 Montant total des provisions pour retraites

Les provisions pour départ à la retraite constituées par la Société au profit des mandataires sociaux s'élevaient au 31 décembre 2018 à 348,5 milliers d'euros pour Philippe Archinard et 47,6 milliers d'euros pour Christophe Ancel.

2.2.3 Stock-options

2.2.3.1 Historique des plans d'options

Deux plans d'options de souscription d'actions sont en cours à la date du présent document de référence sur autorisation de l'assemblée générale des actionnaires, respectivement en 2008 et 2010 et mis en œuvre par le Conseil d'administration.

Aucune option n'a été attribuée depuis 2012. La situation de ces plans au 31 décembre 2018 est présentée de manière synthétique dans le tableau ci-après.

Date d'attribution	Date de départ d'exercice	Date d'expiration	Prix d'exercice	Nombre d'options attribuées	Nombre d'options exercées en 2018	Nombre d'options restant à lever au 31/12/2018*
04/10/2007	05/10/2012	05/10/2017	16,105	62 180	0	0
19/12/2007	20/12/2012	20/12/2017	15,021	6 760	0	0
16/12/2008	17/12/2014	17/12/2018	11,005	178 676	0	0
09/12/2009	10/12/2015	10/12/2019	17,122	76 907	0	72 316
07/12/2010	08/12/2015	08/12/2020	14,198	321 054	0	214 419
13/12/2012	14/12/2017	14/12/2022	7,859	92 578	0	41 328
TOTAL	**N/A**	**N/A**	**N/A**	**N/A**	**0**	**328 063**

* *Ce montant tient compte des ajustements, en nombre d'options et en prix d'exercice, effectués conformément à la réglementation à la suite des augmentations de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires réalisées en mars 2014 et en novembre 2016.*

En application de l'article L. 225-185 al. 4 du Code de commerce, le Conseil a fixé à 10 % la quantité d'actions issues de levées des options attribuées à compter de décembre 2007 que le mandataire social sera tenu de conserver au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

Options de souscription d'actions consenties aux mandataires sociaux ou levées par ceux-ci au cours de l'exercice 2018 : NÉANT.

OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHATS D'ACTIONS ATTRIBUÉES DURANT L'EXERCICE À CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL PAR L'ÉMETTEUR ET PAR TOUTE SOCIÉTÉ DU GROUPE

Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nature des options	Valorisation *(en euros par option)*	Nombre d'options attribuées	Prix d'exercice *(en euros)*	Période d'exercice
Philippe Archinard	-	-	-	Néant	-	-
Christophe Ancel	-	-	-	Néant	-	-
TOTAL	**N/A**	**N/A**	**N/A**	**NÉANT**	**N/A**	**N/A**

OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHATS D'ACTIONS LEVÉES DURANT L'EXERCICE PAR CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL

Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'options levées durant l'exercice	Prix d'exercice
Philippe Archinard	-	Néant	-
Christophe Ancel	-	Néant	-
TOTAL	**N/A**	**NÉANT**	**N/A**

Information globale sur les options de souscription d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers au cours de l'exercice 2018 : Néant.

Options de souscription d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers	Nombre total d'options attribuées ou levées	Prix moyen pondéré *(en euros)*	N° du plan
Options consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et par toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux 10 salariés non mandataires sociaux de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé.	Néant	-	-
Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment levées, durant l'exercice, par les 10 salariés de l'émetteur et de ces sociétés, et dont le nombre d'options ainsi souscrites est le plus élevé.	Néant	-	-

Information individuelle sur les options consenties par l'émetteur et par toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux dix salariés non mandataires sociaux de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé et nombre d'actions souscrites par les dix personnes ayant souscrit le plus d'actions durant l'exercice : il n'y a pas eu d'attribution d'options en 2018. Aucune option n'a été exercée au cours de l'exercice.

2.2.4 Attributions gratuites d'actions

Deux attributions gratuites d'actions sont en cours d'acquisition au 31 décembre 2018, adoptées par le Conseil d'administration en 2017 et 2018 au bénéfice de l'ensemble des salariés et aux dirigeants mandataires sociaux sur la base d'une délégation accordée par l'Assemblée générale des actionnaires du 24 mai 2016 (le Plan 2016). Le 13 décembre 2016, 37 550 actions nouvellement émises et libres de toute obligation de conservation ont été attribuées définitivement aux bénéficiaires du plan adopté par le Conseil d'administration le 13 décembre 2012 et le 24 mai 2018, 200 733 actions nouvellement émises et soumises à une obligation de conservation de deux ans ont été attribuées définitivement aux bénéficiaires du plan adopté par le Conseil d'administration le 24 mai 2016. Au total, 401 183 actions du capital social de Transgene sont issues d'attributions gratuites d'actions.

La situation des attributions en cours au 31 décembre 2018 est présentée de manière synthétique dans le tableau ci-après :

		Plan 2018
Date d'assemblée		
Nombre total d'actions autorisées par l'assemblée		
	Attribution 2017	**Attribution 2018**
Dont attributions consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et par toute société comprise dans le périmètre d'attribution aux mandataires sociaux.	31 000	34 600
Dont attributions consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et par toute société comprise dans le périmètre d'attribution, aux 10 salariés non mandataires sociaux de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'actions attribuées gratuitement est le plus élevé.	49 400	85 000
Date du Conseil d'administration	17/03/2017	21/03/2018
Nombre total d'actions attribuées gratuitement	183 000	220 600
Dont solde au 31/12/2018	179 800	218 600
Dont : nombre d'actions attribuées aux mandataires sociaux et membres du Comité de direction	72 000	104 600
Date d'attribution définitive	17/03/2019	21/03/2020
Date d'expiration du délai de conservation	17/03/2021	21/03/2022
Valeur de l'action au jour de l'attribution (cours d'ouverture au jour de l'attribution)	2,63 €	3,15 €

Le 20 mars 2019, le Conseil d'administration a procédé à une attribution de 414 800 actions gratuites à l'ensemble des salariés et aux dirigeants mandataires sociaux, ayant une période d'acquisition de treize mois suivie d'une période de conservation jusqu'au 20 avril 2023. La moitié des attributions aux membres du Comité de direction, en cela compris 30 000 des 60 000 actions attribuées au Président-Directeur général et 8 750 des 17 500 actions attribuées au Directeur général délégué, est soumise à des conditions de performance.

À la date de ce rapport, en tenant compte de l'attribution du 20 mars 2019, les actions gratuites attribuées, mais non émises représentent une dilution potentielle de 622 200 actions et les options attribuées, mais non exercées, représentent une dilution potentielle de 328 063 actions, soit au total approximativement 1,52 % du capital social de la Société.

2.3 RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

Le présent paragraphe reprend intégralement le rapport prévu par l'article L. 225-37 du Code de commerce, rendant compte des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration conformément à l'article L. 225-37-4 du Code de commerce.

Rapport prévu par l'article L. 225-3 du Code de commerce

La Société se conforme en matière de gouvernement d'entreprise aux recommandations formulées dans le Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites de MiddleNext de septembre 2016 (« Code MiddleNext »). Le Code MiddleNext peut être consulté sur le site internet de MiddleNext et de la Société.

Le présent rapport a été adopté par le Conseil d'administration lors de sa réunion du 20 mars 2019.

2.3.1 Conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration

Composition du Conseil d'administration

La Société est administrée par un Conseil d'administration composé actuellement de dix membres, dont neuf personnes physiques et la société TSGH, actionnaire majoritaire. Quatre femmes siègent au Conseil : Madame Dominique Takizawa, en tant que représentante permanente de la société TSGH et Mesdames Marie-Yvonne Landel, Maya Saïd et Laurence Zitvogel, administratrices indépendantes.

La durée des mandats d'administrateur est de trois ans. Le tableau ci-après indique le nombre d'actions ou de titres donnant à terme droit à des actions (options de souscription) détenus par chaque administrateur personne physique :

Administrateur	Nombre d'actions détenues	Nombre d'options
Philippe Archinard [6]	20 005*	Néant
Jean-Luc Bélingard [6]	-	Néant
Antoine Bérét [1] [4] [5]	1 000	Néant
Jean-Pierre Bizzari [1]	5 000	Néant
Benoît Habert [1] [2] [3]	74 403	Néant
Marie-Yvonne Landel [1] [4]	-	Néant
Maya Saïd [1] [5] [6]	-	Néant
Alain Mérieux	293*	Néant
Dominique Takizawa (représentant de TSGH) [4]	-	-
Laurence Zitvogel [1]	469	Néant

* *Hors la participation détenue par TSGH. TSGH est un filiale à 98,95 % d'Institut Mérieux, elle-même détenue à 100 % par Compagnie Mérieux Alliance, contrôlée par la famille de M. Mérieux. M. Archinard detient 1,05 % du capital de TSGH.*

(1) Administrateur indépendant.
(2) Président du Comité d'audit.
(3) Président du Comité des rémunérations.
(4) Membre du Comité d'audit.
(5) Membre du Comité des rémunérations.
(6) Membre du Comité stratégique.

En sa composition actuelle, le Conseil d'administration compte six administrateurs indépendants selon les critères de définition de l'indépendance en conformité avec la recommandation R3 du Code de gouvernement d'entreprise de MiddleNext. D'après le Code MiddleNext cinq critères permettent de présumer l'indépendance des membres du Conseil, qui se caractérise par l'absence de relation financière, contractuelle, familiale ou de proximité significative susceptible d'altérer l'indépendance du jugement :

- ne pas avoir été, au cours des cinq dernières années, et ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la Société ou d'une société de son groupe ;
- ne pas avoir été, au cours des deux dernières années, et ne pas être en relation d'affaires significative avec la Société ou son groupe (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier, etc.) ;
- ne pas être actionnaire de référence de la Société ou détenir un pourcentage de droit de vote significatif ;
- ne pas avoir de relation de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ;
- ne pas avoir été, au cours des six dernières années, Commissaire aux comptes de l'entreprise.

La liste complète des administrateurs, des dates et expirations de leurs mandats, figure section 2.1.1.1.1 du document de référence de la Société.

Il n'y a pas d'administrateur élu par les salariés au Conseil d'administration. Deux salariés, dont l'un représentant le collège des cadres, représentent le Comité social et économique et assistent aux réunions du Conseil d'administration.

Outre les Commissaires aux comptes qui participent à la plupart des réunions du Conseil (et ont participé à toutes les réunions du Conseil en 2018), les représentants du Comité social et économique sont également présents aux réunions, ainsi que le Directeur financier, le Directeur général adjoint et le Secrétaire Général, qui assure le secrétariat du Conseil. Les administrateurs scientifiques et médecins participent ponctuellement à des réunions scientifiques ou médicales *ad hoc* avec les scientifiques et les équipes médicales, cliniques et réglementaires de la Société pour discuter de certaines problématiques liées aux produits en développement.

Fonctionnement du Conseil d'administration

Le Conseil d'administration s'est réuni quatre fois en 2018, avec une moyenne de présence des administrateurs de 94 %. À chacune de ses réunions, le Conseil est informé de manière détaillée sur la marche de la Société, en termes d'évolution de son activité, de déroulement de ses projets de recherche, de ses programmes cliniques et de sa situation financière. Outre l'exercice de ses attributions légales en matière d'arrêté des comptes annuels et semestriels et de préparation et de convocation des assemblées générales d'actionnaires, le Conseil a délibéré sur les questions stratégiques de la Société. Le Conseil entend régulièrement les Comités d'audit et des rémunérations et délibère sur les recommandations que ceux-ci formulent. Les fonctions de présidence du Conseil et de Direction générale de la Société sont exercées par la même personne.

En conformité avec les recommandations R7 du Code MiddleNext, le Conseil d'administration s'est doté d'un règlement intérieur (disponible sur le site internet de la Société : www.transgene.fr).

La Société se conforme à la recommandation R11 du Code MiddleNext portant sur l'évaluation annuelle par les membres du Conseil du fonctionnement de celui-ci et de la préparation de ses travaux. Le Conseil d'administration a par ailleurs procédé à la revue des points de vigilance selon le Code MiddleNext.

Comités

Le Conseil d'administration est assisté de trois comités :

- **le Comité d'audit**, composé de quatre administrateurs dont trois indépendants. Le comité est présidé par un administrateur indépendant, et le Président-Directeur général n'en est pas membre. Le Directeur financier est appelé à chaque réunion à présenter l'information financière de la Société et à répondre aux questions du comité. Les Commissaires aux comptes participent à toutes les réunions du comité. Le comité est chargé de préparer les travaux du Conseil d'administration sur les questions financières et comptables et de le conseiller, notamment pour ce qui concerne les états financiers, leur audit et leur conformité aux normes comptables, le choix, les modalités de renouvellement et les honoraires des Commissaires aux comptes, le contrôle interne et les modalités de certains investissements. Il valide le plan d'audit interne et en assure le suivi. En outre, le Comité d'audit supervise la politique de placement de la trésorerie. Les quatre membres du comité ont une compétence financière ou comptable de par leur formation et leur expérience professionnelle. De plus, Benoît Habert, Marie-Yvonne Landel et Dominique Takizawa sont réputés experts financiers au sens de l'article L. 823-19 du Code de commerce. Les compétences des membres du Comité d'audit proviennent à la fois de leur parcours académique et de leur expérience professionnelle comme le reflète leur biographie.

  Le Comité d'audit s'est réuni quatre fois au cours de l'exercice 2018. Le fonctionnement du Comité d'audit est régi par une charte revue et adaptée en tant que de besoin aux évolutions des bonnes pratiques de gouvernement d'entreprise. En 2018, le comité a régulièrement rendu compte de ses travaux et recommandations au Conseil d'administration après chacune de ses réunions.

- **le Comité des rémunérations**, composé de quatre administrateurs dont trois administrateurs indépendants. Le comité revoit les propositions de rémunération (salaires et primes, propositions d'attributions d'options de souscription) pour les cadres dirigeants et les personnes clés de la Société. Il revoit également la politique globale de rémunération mise en œuvre dans la Société au regard de la mise en place de plans de rémunération en actions. Le comité revoit également les objectifs collectifs de l'entreprise et leur pondération dans la fixation des bonus annuels des salariés et contrôle leur atteinte ; ces éléments font ensuite l'objet de recommandations au Conseil, pour validation par celui-ci. Il se réunit et délibère éventuellement en conférence téléphonique en tant que de besoin et s'est ainsi réuni trois fois en 2018.

- **le Comité stratégique,** composé de trois administrateurs dont un indépendant. Le Comité stratégique se réunit ponctuellement pour étudier des questions confiées par le Président-Directeur général.

Restrictions aux pouvoirs du Directeur général

Il n'est pas apporté de limites particulières aux pouvoirs du Directeur général, à l'exception des points suivants qui imposent au Directeur général de saisir le Conseil concernant :

- l'approbation du plan stratégique de la Société et de ses filiales ;
- l'approbation du budget annuel et, trimestriellement, de sa mise en œuvre et, le cas échéant, de sa révision significative.

Participation des actionnaires à l'assemblée générale

La Société n'a pas prévu de modalités particulières de participation aux assemblées générales, les statuts se référant aux dispositions légales du Code de commerce en la matière.

Informations relatives à la structure du capital et aux éléments susceptibles d'avoir une influence en cas d'offre publique

Ces informations sont présentées et développées dans le rapport de gestion du Conseil et au chapitre 5 du document de référence de la Société.

Changement climatique

La Société n'a pas identifié de risque financier significatif pour ses activités, lié aux effets du changement climatique. Les principales activités industrielles de la Société ont été externalisées en février 2016. La stratégie bas carbone dans les composantes restantes de son activité est focalisée sur la modération de la consommation de l'énergie sur ses sites d'Illkirch et de Lyon.

Conventions réglementées

En 2018, la Société n'a pas adopté de nouvelle convention reglementée.

Les conventions suivantes précédemment approuvées par l'assemblée générale des actionnaires en application de l'article L. 225-38 du Code de commerce se sont poursuivies au cours de l'exercice 2018 :

- convention de mobilité conclue entre l'Institut Mérieux, Mérieux NutriSciences, Transgene, Théra Conseil, Mérieux Développement, ABL Inc., SGH SAS et bioMérieux SA (entités contrôlées par l'Institut Mérieux) ainsi que la Fondation Mérieux (une société affiliée non-contrôlée par l'Institut Mérieux)
- convention portant sur la cession des actifs intitulée *Asset Purchase Agreement*, et les conventions afférentes suivantes :
  - compromis de vente portant sur le terrain et le bâtiment de production situés à Illkirch-Graffenstaden,
  - acte notarié portant sur le terrain et le bâtiment de production situés à Illkirch-Graffenstaden,
  - convention de prestation de services intitulée T*ransition Services Agreement*,
  - convention de sous-location portant sur une partie du laboratoire de contrôle de qualité situé au siège de la Société ;
- convention de reclassement de salariés intitulée *Social Agreement* ;
- convention de prestation de service exclusive intitulée *Exclusive Services Agreement* ; et
- contrat de prestations de service entre Transgene et l'Institut Mérieux.

Jetons de Présence

Seuls les administrateurs indépendants perçoivent des jetons de présence. Ceux-ci consistent en un montant forfaitaire annuel fixe de 4 000 euros, auquel s'ajoute un montant lié à la participation effective de l'administrateur à la réunion du Conseil de 3 000 euros par réunion (conformément à la recommandation R10 du Code MiddleNext). Les rémunérations additionnelles des membres indépendants du Comité d'audit, du Comité des rémunérations et du Comité stratégique sont de 2 000 euros par réunion du comité. Ces montants variables sont doublés pour la participation physique des administrateurs indépendants résidant en dehors de l'Europe. Aucune autre forme de rémunération, y compris différée telle qu'attributions d'actions, bons de souscription ou options d'achat ou de souscription d'actions, n'est versée par la Société à ses mandataires sociaux non dirigeants.

Les montants bruts de jetons de présence versés au cours des deux exercices écoulés aux administrateurs en exercice au 31 décembre 2018 figurent au chapitre 2.2 du document de référence de la Société.

2.3.2 Rémunération au titre de 2019 – Politique de rémunération – Principes et critères de détermination de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux (Say on Pay Ex Ante « Sapin II »)

La présente section constitue le rapport établi en application des dispositions de l'article L. 225-37-2 du Code de commerce est joint au rapport mentionné aux articles L.225-100 et L225-102 destiné à rendre compte des résultats et de l'activité de Transgene.

Le présent rapport expose les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature des dirigeants mandataires sociaux de Transgene. Il a été établi par le Conseil d'administration du 20 mars 2019, sur proposition du Comité des rémunérations.

Le Comité des rémunérations analyse la rémunération dans sa globalité en prenant en compte l'ensemble de ses composants. Sur recommandation du Comité, le Conseil d'administration a arrêté, à partir des principes généraux décrits ci-après, la politique de rémunération de ses dirigeants mandataires sociaux en veillant à la cohérence des règles de détermination de ces rémunérations avec l'évaluation annuelle des performances individuelles qu'il compare aux performances de Transgene.

Cette politique définissant les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature sera soumise à l'assemblée générale du 22 mai 2019 pour le Président-Directeur général et pour le Directeur général délégué.

Principes généraux

Le Président-Directeur général n'est pas titulaire d'un contrat de travail. Philippe Archinard n'a jamais été salarié de Transgene SA ou de ses filiales. Avant sa nomination en qualité de Directeur général délégué, Christophe Ancel était salarié de Transgene SA. Son contrat de travail a été maintenu depuis sa nomination.

Pour le Président-Directeur général, le Conseil d'administration a arrêté comme suit les neuf principes généraux sur le fondement desquels seraient déterminés les rémunérations et avantages.

- Respect des recommandations du Code MiddleNext ;
- Aucune indemnité de cessation de fonctions ou indemnité de non-concurrence en cas de départ ;
- Aucun régime de retraite supplémentaire additif ;
- Aucun jeton de présence au titre du mandat d'administrateur ;
- Prise en compte du niveau et de la difficulté des responsabilités du dirigeant mandataire social. Prise en compte de son expérience dans la fonction et de son ancienneté dans la Société et dans le Groupe de l'Institut Mérieux ;
- Prise en compte des pratiques relevées dans les entreprises exerçant des activités comparables ;
- Une structure de rémunération incitative et équilibrée se décomposant comme suit :
  - une rémunération fixe,
  - une rémunération variable annuelle ;
- Prise en compte des éventuelles attributions d'options ou d'actions gratuites par Transgene. Pas de rémunération variable annuelle différée. Pas de rémunération variable pluriannuelle. Pas d'avantage en nature ;
- Aucune rémunération supplémentaire versée par une filiale de Transgene.

Pour le Directeur général délégué, dirigeant mandataire social en raison de son statut réglementaire de Pharmacien responsable de Transgene, le Conseil d'administration a décidé de suivre la même structure de rémunérations et avantages que celle appliquée au Comité de direction de Transgene.

Le Conseil considère que les modalités de fixation des rémunérations de ces deux mandataires sociaux dirigeants sont conformes aux principes définis dans les recommandations R13 et R18 du Code de gouvernement d'entreprise MiddleNext. Le Conseil a décidé de soumettre une partie seulement de la livraison des actions gratuites accordées aux mandataires sociaux à des conditions de performance. L'analyse par le Comité des rémunérations, suivie par le Conseil, a conclu en effet à l'inadaptation d'une application de cette règle à l'intégralité des attributions d'actions gratuites de la Société, dont l'évolution, en l'absence de revenus récurrents générés par son activité, reste soumise à un risque technologique élevé, dont l'aléa est déjà pris en compte par la durée d'acquisition et de conservation des actions, la volatilité de leur valeur, ainsi que la condition de présence. La période pluriannuelle d'acquisition et de conservation après l'attribution est un horizon de moyen terme, en lui-même suffisant pour représenter une incitation à la performance collective à long terme, et renforcé pour le Président-Directeur général de l'obligation de conserver un nombre d'actions correspondant à 10 % des attributions jusqu'à la fin de l'exercice de ses fonctions.

Critères et méthodes retenues par le Conseil d'administration pour déterminer, répartir et attribuer les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature du Président-Directeur général (Philippe Archinard)

Rémunération fixe

Une rémunération fixe, versée en 12 mensualités, réévaluée et éventuellement ajustée annuellement par le Conseil d'administration sur la recommandation du Comité des rémunérations en tenant compte notamment des pratiques de place dans l'industrie de la Société. Il est proposé d'établir cette rémunération fixe à 403 391 euros pour l'exercice 2019.

Rémunération variable annuelle

Au maximum 100 % de la rémunération fixe. La rémunération variable est déterminée en fonction du niveau d'atteinte des objectifs collectifs et individuels, telle que constatée par le Conseil d'administration sur avis du Comité des rémunérations. Ces objectifs sont à la fois quantitatifs et qualitatifs, fondés sur la réalisation des objectifs stratégiques de la Société, et notamment : la valorisation des actifs mature de la Société ; la valorisation programmes de recherche ; ainsi que la capacité de la Société à faire avancer ses programmes cliniques y compris ceux issus plateformes de nouvelle génération (notamment *myvac*™ et Invir.IO™). En cas de circonstances exceptionnelles, le Conseil d'administration, après avis du Comité des rémunérations, s'est réservé la faculté de proposer une prime exceptionnelle. Versée au cours de l'exercice social suivant celui au titre duquel les performances ont été constatées.

Conformément à l'article L. 225-37-2 du Code de commerce, le versement de la rémunération variable annuelle ou exceptionnelle est conditionné à l'approbation par une assemblée générale ordinaire des éléments de rémunération du Président-Directeur général dans les conditions prévues à l'article L. 225-100 du Code de commerce.

Attribution d'actions

Dans la limite de l'enveloppe autorisée par l'Assemblée générale des actionnaires, le Conseil d'administration alloue des actions gratuites soumises à une condition de présence et dont la moitié sont soumise à des conditions de performance basées sur les critères de performance de l'entreprise utilisés pour la rémunération variable annuelle.

Critères et méthodes retenues par le Conseil d'administration pour déterminer, répartir et attribuer les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature du Directeur général délégué (Christophe Ancel).

Rémunération fixe

Une rémunération fixe, versée en 12 mensualités, réévaluée et éventuellement ajustée annuellement par le Conseil d'administration sur la recommandation du Comité des rémunérations et le Président-Directeur général en tenant compte notamment des pratiques de place dans l'industrie de la Société. Il est proposé d'établir cette rémunération fixe à 112 547 euros pour l'exercice 2019.

Rémunération variable annuelle

Au maximum 25 % de la rémunération fixe. La rémunération variable est déterminée en fonction du niveau d'atteinte des objectifs collectifs et individuels, telle que constatée par le Conseil d'administration sur avis du Comité des rémunérations. Ces objectifs sont à la fois quantitatifs et qualitatifs, fondés sur la réalisation des objectifs stratégiques de la Société, et notamment : la valorisation des actifs mature de la Société ; la valorisation programmes de recherche ; ainsi que la capacité de la Société à faire avancer ses programmes cliniques y compris ceux issus plateformes de nouvelle génération (notamment *myvac*™ et Invir.IO™). En cas de circonstances exceptionnelles, le Conseil d'administration, sur proposition du Président-Directeur général et après avis du Comité des rémunérations, s'est réservé la faculté de proposer une prime exceptionnelle.

Conformément à l'article L. 225-37-2 du Code de commerce, le versement de la rémunération variable annuelle ou exceptionnelle est conditionné à l'approbation par une assemblée générale ordinaire des éléments de rémunération du Directeur général délégué dans les conditions prévues à l'article L. 225-100 du Code de commerce.

Avantages en nature

Une voiture de fonction est allouée au Directeur général délégué.

Attribution d'actions

Dans la limite de l'enveloppe autorisée par l'Assemblée générale des actionnaires, le Conseil d'administration alloue des actions gratuites soumises à une condition de présence et dont la moitié sont soumise à des conditions de performance basées sur les critères de performance de l'entreprise utilisés pour la rémunération variable annuelle.

2.3.3 Rémunération au Titre de 2018—Montant des rémunérations des dirigeants mandataires sociaux au titre de 2018 (Say on Pay Ex-Post « Sapin II »)

Sur proposition du Comité des rémunérations, le Conseil d'administration, lors de sa séance du 21 mars 2018, a arrêté les éléments de rémunération de Philippe Archinard et de Christophe Ancel pour l'exercice 2018. Ces éléments ont été proposés à l'assemblée générale des actionnaires du 24 mai 2018 en tant que politique de rémunération comme prévu par l'article L.225-37-2 du Code de commerce.

Conformément à la politique de rémunération du Président-Directeur général approuvée par l'assemblée générale des actionnaires du 24 mai 2018, sa rémunération annuelle pour 2018 se composait d'une rémunération fixe annuelle brute de 393 552 euros et d'une rémunération variable comprise entre 0 et 100 % de sa rémunération annuelle fixe et conditionnée à la fois à l'atteinte des objectifs collectifs de l'entreprise ainsi qu'à certains autres objectifs individuels liés à ses responsabilités. La rémunération annuelle pour 2018 du Directeur général délégué se composait d'une rémunération fixe annuelle brute de 112 338 euros et d'une rémunération variable comprise entre 0 et 25 % de sa rémunération annuelle fixe et conditionnée sur l'atteinte des objectifs collectifs de l'entreprise ainsi que des conditions individuelles liées à sa mission de directeur qualité. De plus dans le cadre d'un plan d'attribution d'actions gratuites multi-annuels voté lors de l'Assemblée générale de 2016 et sur proposition du Comité des rémunérations le Conseil d'administration a imposé pour le Comité de direction et en particulier pour le Président-Directeur général qu'une partie des actions gratuites octroyées en mars 2018 soit acquise de fait de manière proportionnelle à la réalisation des objectifs collectifs de l'entreprise décrits plus haut.

Sur proposition du Comité des rémunérations, le Conseil d'administration du 20 mars 2019 a passé en revue le niveau d'atteinte de chaque critère. Les objectifs collectifs de l'entreprise pour 2018 étaient notamment liés à l'avancement du portefeuille d'études cliniques et de certains projets clé de recherche ainsi que la valorisation des plateformes de la Société et la mise en place de collaborations et partenariats externes. Pour des raisons de confidentialité, le détail des critères de performance collectifs et individuels bien que préétablis de manière précise ne sont pas rendus publics.

Au regard de la pondération relative de chaque critère de performance, le Conseil d'administration a constaté un niveau d'atteinte global de 75 % des objectifs collectifs de l'entreprise pour 2018. L'application de ce niveau d'atteinte de 75 % à l'attribution 2018 des actions gratuites résulte en une réduction de 25 % de la partie conditionnelle de l'attribution. Pour Philippe Archinard, le niveau d'atteinte des objectifs collectifs de l'entreprise ainsi que de ses objectifs de performance individuelle résulte en une rémunération variable 2018 de 90 % de sa rémunération annuelle fixe. Pour Christophe Ancel, le niveau d'atteinte des objectifs collectifs de l'entreprise et des conditions de performance individuelles résulte en une rémunération variable 2018 de 27 % de sa rémunération annuelle fixe.

Les éléments de rémunération variables et exceptionnels du Président-Directeur général et du Directeur général délégué sont conditionnés à l'approbation par une assemblée générale ordinaire de ces éléments de rémunération pour la personne concernée dans les conditions prévues à l'article L. 225-100. Une vue d'ensemble des éléments de rémunération des dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice 2018 est présentée ci-après.

Tableau 1

TABLEAU DE SYNTHÈSE DES RÉMUNÉRATIONS, OPTIONS ET ACTIONS ATTRIBUÉES À CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL

(en milliers d'euros)	Exercice 2017	Exercice 2018
Philippe Archinard, Président-Directeur général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice *(détaillées au tableau 2)*	732	743
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice *(détaillées au tableau 4)*	Néant	Néant
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice -- 24 000 actions en 2017, 26 000 actions en 2018.	63	82
TOTAL	**795**	**825**
Christophe Ancel, Pharmacien responsable, Directeur général délégué		
Rémunérations dues au titre de l'exercice *(détaillées au tableau 2)*	129	131
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice *(détaillées au tableau 4)*	Néant	Néant
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice -- 7 000 actions en 2017, 8 600 actions en 2018.	18	27
TOTAL	**147**	**158**

Nota Bene : *En raison de l'atteinte partielle des critères de performance de l'entreprise au titre de 2018, le 20 mars 2019, le Conseil d'administration a constaté une réduction de l'attribution d'actions de performance au Président-Directeur général de 3 250 actions et au Directeur général délégué de 1 075 actions.*

Tableau 2

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES RÉMUNÉRATIONS DE CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL

	Exercice 2017		Exercice 2018	
(en milliers d'euros)	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Philippe Archinard, Président-Directeur général				
Rémunération fixe	388	388	394	394
Rémunération variable [1]	344	344	349	349
Rémunération exceptionnelle	-	-	-	-
Jetons de présence	-	-	-	-
Avantages en nature	-	-	-	-
TOTAL	**732**	**732**	**743**	**743**
Christophe Ancel, Pharmacien responsable, Directeur général délégué				
Rémunération fixe	98	98	99[1]	99
Rémunération variable [1]	25	25	25	25
Rémunération exceptionnelle	2	2	2	2
Jetons de présence	-	-	-	-
Avantages en nature	4	4	5	5
TOTAL	**129**	**129**	**131**	**131**

(1) Au titre de l'exercice N-1

Tableau 7

ACTIONS DE PERFORMANCE DEVENUES DISPONIBLES DURANT L'EXERCICE POUR CHAQUE MANDATAIRE SOCIAL :

- Président-Directeur général : Néant.
- Directeur général délégué : Néant.

Tableau 10

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON
Philippe Archinard, Président-Directeur général Dates de mandat : 2004-2020		X		X		X		X

À la connaissance de la Société :

- aucun administrateur ne bénéficie d'un engagement de la Société ou de l'une de ses filiales correspondant à des éléments de rémunération, indemnités ou avantages quelconques dus ou susceptibles d'être dus à raison de la prise, de la cessation ou du changement de ces fonctions ou postérieurement à celles-ci ;
- aucun administrateur n'a reçu de rémunération de la société TSGH, qui contrôle directement Transgene au cours de l'exercice.

(1) Pro ratisé du montant de 112 338 euro autorisé à temps plein.

Montant total des provisions pour retraites

Les provisions pour indemnités de départ à la retraite constituées par la Société au profit des mandataires sociaux s'élevaient au 31 décembre 2018 à 348,5 milliers d'euros pour Philippe Archinard et 47,6 milliers d'euros pour Christophe Ancel.

3

INFORMATIONS EN MATIÈRE SOCIALE, ENVIRON-NEMENTALE ET SOCIÉTALE

3.1 NOTE MÉTODOLOGIQUE 72

Précisions et limites méthodologiques 72

Indicateurs Environnementaux 72

Indicateurs Sociaux 73

Indicateurs Sécurité 73

Consolidation 73

3.2 INFORMATIONS SOCIALES 74

3.2.1 Responsabilité sociale 74

3.3 INFORMATIONS ENVIRONNEMENTALES 79

3.3.1 Environnement 79

3.3.2 Responsabilité environnementale 79

3.4 INFORMATIONS SOCIÉTALES : INFORMATIONS RELATIVES AUX ENGAGEMENTS SOCIÉTAUX EN FAVEUR DU DÉVELOPPEMENT DURABLE 81

3.4.1 Impact territorial, économique et social de l'activité de la Société 81

3.4.2 Relations entretenues avec les personnes ou les organisations intéressées par l'activité de la Société 81

3.4.3 Sous-traitance et fournisseurs 82

3.4.4 Loyauté des pratiques 82

3.1 NOTE MÉTODOLOGIQUE

Pour les indicateurs sociaux, les calculs ont été effectués sur un effectif présent au 31/12/2018 correspondant à 143 salariés (94 femmes et 49 hommes) de la société Transgene SA, basée en France. Le Groupe n'a qu'un salarié dans son entité basée aux États-Unis, qui n'a pas été intégré dans ce reporting.

Pour rappel, la Société avait annoncé en 2015 une restructuration stratégique qui a notamment conduit à l'externalisation de la production de ses lots cliniques et à l'arrêt de ses activités de développement industriel. Cette restructuration s'est accompagnée d'un plan de sauvegarde de l'emploi (PSE) entraînant une réduction des effectifs de près de la moitié. La mise en œuvre de ce plan a principalement produit ses effets en 2016, mais des salariés restaient inscrits à l'effectif au 31 décembre 2016 au titre de leur congé de reclassement, mais n'étant plus actifs dans l'entreprise. Dans ce contexte particulier, il n'avait pas paru pertinent de conserver l'historique sur trois années des indicateurs impactés par la restructuration et le plan de sauvegarde, à savoir :

(1) les indicateurs environnementaux, du fait de la cession intervenue le 1er février 2016, de l'actif immobilier de production et des équipements correspondants et

(2) les indicateurs sociaux liés à l'effectif, tout comme cela a été fait dans ce même rapport de 2015.

Transgene ne compte plus de collaborateurs en congé de reclassement au 31/12/2017.

Sauf indication contraire, les éléments communiqués ci-après concernent la Société (Transgene SA) située en France, où l'activité est principalement exercée dans deux établissements situés à Illkirch-Graffenstaden et Lyon. Ses deux filiales détenues à 100 % ont des activités de bureau de représentation (Transgene, Inc. basée aux États-Unis qui n'emploie qu'un seul salarié au 31 décembre 2018) ou de collaborations de recherche académique (Transgene BioPharmaceuticals Technology (Shanghai) Co. Ltd. basée en Chine, qui n'employait plus de salariés et était en cours de liquidation au 31 décembre 2018) et n'ont aucune activité commerciale. De ce fait, elles ne sont pas prises en compte dans les indicateurs du présent rapport. Les données chiffrées sont données pour les exercices 2016, 2017 et 2018 uniquement dans le cas où ces données restent pertinentes.

Précisions et limites méthodologiques

Les méthodologies de reporting des indicateurs sociaux, environnementaux et sécurité sont susceptibles d'avoir certaines limites inhérentes aux modalités pratiques de collecte et de consolidation de ces informations.

Les définitions et les méthodologies de reporting sont indiquées pour les indicateurs suivants :

Indicateurs Environnementaux

Les indicateurs sur les consommations d'eau recouvrent uniquement les activités du Groupe situées dans le bâtiment abritant le siège social, les activités administratives et réglementaires et les laboratoires de recherche (TUR) de son établissement d'Illkirch-Graffenstaden (France), celle du bâtiment de production (TUP) cédé le 1er février 2016 n'étant pas prise en compte. La consommation d'électricité concerne les deux bâtiments TUP et TUR jusqu'en 2015, la séparation des alimentations électriques ayant été fait faite en 2016. La Société n'est pas en mesure de présenter les indicateurs environnementaux pour son activité de laboratoire sur le site de Lyon, car aucune donnée n'a été fournie par son bailleur.

Indicateurs Sociaux

Effectifs totaux

Cet indicateur recouvre uniquement les activités du Groupe situées en France. Sont considérés comme faisant partie des effectifs totaux les salariés avec un contrat de travail (CDI ou CDD) avec la société Transgene SA au 31 décembre 2018, à l'exclusion des stagiaires et des intérimaires.

Embauches & départs

Cet indicateur recouvre uniquement les activités du Groupe situées en France.

Les CDD sont inclus dans le reporting de cet indicateur. Sont exclus du reporting de la donnée tant pour les embauches que pour les départs : les conversions de CDD en CDI lorsque la date de fin du contrat précédent correspond à la date de début du contrat suivant.

Taux d'absentéisme

Le taux d'absentéisme est reporté uniquement sur le périmètre France. Il s'agit du nombre d'heures ouvrées d'absence (maladie, accidents du travail et accidents de trajet)/nombre d'heures travaillées.

Nombre d'heures travaillées

Cet indicateur recouvre uniquement les activités du Groupe situées en France et la période du 1er janvier au 31 décembre 2018.

Le nombre d'heures travaillées est issu du livre de paie et permet de calculer le taux d'absentéisme.

Les heures utilisées pour le calcul du taux de fréquence et de gravité sont issues de la DADS (cette donnée est renseignée dans la rubrique spécifique aux accidents du travail).

Indicateurs Sécurité

Taux de fréquence et de gravité des accidents au travail avec arrêt

Ces indicateurs recouvrent uniquement les activités du Groupe situées en France. Le taux de fréquence des accidents au travail avec arrêt est égal au nombre d'accidents avec arrêt de travail supérieur ou égal à un jour, survenus au cours d'une période de douze mois, par million d'heures travaillées. Le taux de gravité des accidents du travail est égal au nombre de jours perdus par incapacité temporaire hors accidents du trajet, survenus au cours d'une période de douze mois, par millier d'heures travaillées. Les accidents de trajet domicile-lieu de travail sont exclus du calcul de ces indicateurs.

Consolidation

Les données sont consolidées sous la responsabilité du Secrétariat général.

3.2 INFORMATIONS SOCIALES

3.2.1 Responsabilité sociale

3.2.1.1 Emploi

EFFECTIF TOTAL ET RÉPARTITION DES SALARIÉS PAR SEXE, PAR ÂGE ET PAR ZONE GÉOGRAPHIQUE AU 31 DÉCEMBRE

Données relatives à la Société : salariés présents au 31/12/2018

Zone géographique et répartition par âge	Hommes 31/12/2018	Femmes 31/12/2018	Total 31/12/2018
France	**49**	**94**	**143**
dont : moins de 25 ans	4	3	7
25 à 39 ans	13	22	35
40 à 49 ans	14	23	37
50 ans et plus	18	46	64

EMBAUCHES ET DÉPARTS

Pour la période du 1er janvier 2018 au 31 décembre 2018 (Y compris contrats d'apprentissage, de professionnalisation et CIFRE)

Embauches*	13 (dont 1 CDD et 8 alternants)
Départs	16

* Dont 1 collaborateur sorti et rentré dans l'année (Cumul Emploi Retraite)

NB : les indicateurs suivants sont établis sur la base d'un effectif de 143 salariés au 31 décembre 2018.

RÉMUNÉRATIONS ET ÉVOLUTION

Le tableau ci-dessous présente la répartition des salaires bruts annuels moyens (salaires et primes) hommes/femmes en euros pour 2016, 2017 et 2018, avec cette nouvelle méthode :

Classification selon Convention Collective des Entreprises du Médicament		3	4-5	6 non-cadres	6 cadres	7	8	9**
	Hommes	0	33 830	NC*	41 313	53 799	76 726	96 516
2018	Femmes	NC*	32 222	41 991	40 257	49 261	64 656	NC*

* *NC : donnée non renseignée pour des raisons de confidentialité, un seul collaborateur étant concerné par cette classification.*
** *Hors Senior Director.*

Classification selon Convention Collective des Entreprises du Médicament		3	4-5	6 non-cadres	6 cadres	7	8	9**
	Hommes	0	34 573	NC*	39 868	51 412	69 245	105 048
2017	Femmes	NC*	31 249	41 043	38 731	48 966	63 032	NC*

* *NC : donnée non renseignée pour des raisons de confidentialité, un seul collaborateur étant concerné par cette classification.*
** *Hors Senior Director.*

Classification selon Convention Collective des Entreprises du Médicament		3	4-5	6 non-cadres	6 cadres	7	8	9**
	Hommes	0	33 559	NC*	40 519	50 767	67 625	104 760
2016	Femmes	NC*	31 969	40 429	38 271	47 950	61 687	NC*

* *NC : donnée non renseignée pour des raisons de confidentialité, un seul collaborateur étant concerné par cette classification.*
** *Hors Senior Director.*

Après analyse des rémunérations, aucune différence notable de salaire entre hommes et femmes n'est à relever. Les différences observées s'expliquent par l'ancienneté sur des petits effectifs ou par des métiers particuliers.

La masse salariale pour 2018 s'est élevée à 14,12 millions d'euros (14,13 millions d'euros en 2017, 16,13 millions d'euros en 2016).

Organisation du travail

Organisation du temps de travail

L'accord d'entreprise en vigueur dans les établissements de la Société situés sur le territoire français prévoit pour les non-cadres une réduction de la durée hebdomadaire du travail à 37 h 40 et l'octroi de 9 jours de réduction du temps de travail et, pour les cadres, des forfaits annuels de 215 jours. En 2003, un accord d'entreprise portant sur l'instauration d'horaires variables pour les non-cadres a complété ce dispositif.

Un accord a été signé en décembre 2003, venant compléter l'accord d'entreprise, adossé à la convention collective de l'industrie pharmaceutique, portant sur le traitement des dépassements d'horaires et des heures exceptionnelles effectuées la nuit, le week-end et les jours fériés légaux des salariés non-cadres.

La Société a ouvert des négociations sur plusieurs sujets relatifs à l'organisation du travail en 2017 et 2018 :

- signature le 4 mai 2017 de l'Avenant n°2 à l'accord d'entreprise portant sur la réduction et l'aménagement du temps de travail du 21 juin 2001, applicable aux salariés en forfait-jours :
  - mise en place d'un suivi de l'organisation du travail par le biais d'un relevé auto-déclaratif des temps de repos informatisé, complété chaque mois par les salariés en forfait-jour et validé par le N+1 et les RH en cas d'anomalie,
  - mise en place de mesures visant à réduire les anomalies (non-respect des temps de repos) : télétravail, jours de récupération, allégement de la charge de travail...,
  - rappel des règles en matière de respect des temps de repos (11h quotidiennes et 35h hebdomadaires),
  - entretien de suivi sur la charge de travail et l'articulation vie personnelle/activité professionnelle ;
- signature le 30 mars 2017 de l'accord relatif au droit à la Déconnexion, adoptant les mesures suivantes :
  - charte de bonnes pratiques de l'usage des outils numériques,
  - paramétrage par défaut de la messagerie électronique,
  - actions de communication/sensibilisation internes portant sur l'équilibre des temps de vie,
  - révision de l'entretien forfait-jours pour y aborder la question de l'utilisation du numérique,
  - revue du document unique et l'évaluation des risques professionnels ;
- signature le 30 novembre 2017 de l'Accord Déplacement, fixant les contreparties en repos des salariés en déplacement hors temps de travail :
  - définitions distinctes des contreparties en repos pour des salariés selon les modalités de décompte de leur temps de travail : en heure ou en jour,
  - réduction de l'amplitude journalière ou travail à domicile exceptionnel possible le lendemain du retour d'un long déplacement ;
- signature le 13 septembre 2018 de l'accord Astreintes en Animalerie le week-end et les jours fériés.

Absentéisme

Le taux d'absentéisme s'établit à 2,21 % en 2018, contre 1,54 % en 2017 et 2,30 % en 2016.

Relations sociales

Organisation du dialogue social, notamment procédures d'information et de consultation du personnel et de négociation avec celui-ci

Le dialogue social s'opère, en conformité avec le Code du travail, à travers les instances représentatives du personnel, délégation syndicale, Comité d'entreprise et délégués du personnel en fonction des attributions et missions respectives de chaque organe. La structure et la taille de l'entreprise ne nécessitent pas d'organiser des procédures spécifiques d'information et de consultation du personnel et de négociation. Les moyens de visio et téléconférence sont mis à disposition permettant aux représentants du personnel basés à Lyon de participer activement aux réunions des instances se tenant au siège social.

Une nouvelle instance, le Comité Social et Economique (CSE), venant remplacer le Comité d'entreprise, les Délégués du personnel et le CHSCT, a été élue en février 2018. Le CSE a défini dans son réglement la création de 3 commissions avec des attributions distinctes : le Comité de Santé, de Sécurité et des Conditions de Travail (CSSCT), la Commission Egalité Homme-Femme et la Commission Formation.

La Base de Données Économique et Sociale a été finalisée en 2016, l'ensemble des données transmises aux représentants du personnel est désormais centralisé et accessible sur l'intranet de la Société. Elle est alimentée selon le calendrier des échéances défini par les parties.

Bilan des accords collectifs

La Société a engagé un certain nombre de discussions avec les partenaires sociaux, aboutissant à la signature de 4 accords en 2017 et 1 en 2018 :

- avenant n°2 à l'accord d'entreprise portant sur la réduction et l'aménagement du temps de travail du 21 juin 2001, signé le 4 mai 2017,
- droit à la déconnexion signé le 30 mars 2017,
- accord relatif aux déplacements professionnels signé le 30 novembre 2017, fixant les contreparties en repos des salariés en déplacement hors temps de travail,
- l'accord Égalité Homme-Femme signé le 8 mars 2017,
- et l'accord Astreintes en Animalerie le week-end et les jours fériés signé le 13 septembre 2018.

Le Comité d'entreprise a par ailleurs émis un avis favorable à la politique en matière d'accueil des jeunes en entreprise, de transmission des compétences et d'accompagnement des départs en retraite, présentée lors de la réunion du 4 juillet 2017.

Santé et sécurité

Les conditions de santé et de sécurité au travail

La politique de la Société en matière de sécurité et de protection des personnes répond aux objectifs principaux suivants :

- assurer la sécurité des personnes intervenant dans la Société ; et
- assurer la protection des biens matériels et immatériels de la Société.

Les laboratoires sont conçus et équipés à la fois pour protéger l'expérience en cours d'élaboration des contaminations extérieures éventuelles et pour protéger les collaborateurs au cours de leurs interventions à l'exposition accidentelle à des produits à risques.

L'activité de la Société est soumise aux standards pharmaceutiques (Bonnes Pratiques de Laboratoire et Cliniques) et aux dispositions du Code de l'environnement relatives à l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés. À ce titre, elle est soumise à l'agrément de l'autorité administrative délivré sur avis du Haut Conseil des biotechnologies pour les constructions virales qu'elle réalise. L'agrément comporte la classification de ces constructions et les conditions de confinement de leur manipulation. Les investissements que la Société réalise pour la qualité de ses produits ont une dimension de sécurité et de protection, mais ne sont pas inscrits nécessairement comme des coûts spécifiques liés à cette préoccupation.

La Société applique dans ses installations des standards d'équipement et de fonctionnement élevés et s'attache également à la formation de son personnel aux différents besoins de sécurité liés à leur poste de travail.

La Société dispose d'un responsable Hygiène, Sécurité et Environnement chargé de la prévention dans l'entreprise.

Le Comité d'hygiène de sécurité et des conditions de travail, devenu Comité de Santé, de Sécurité et des Conditions de Travail, opère dans la Société conformément à la réglementation en vigueur.

Bilan des accords signés avec les organisations syndicales ou les représentants du personnel en matière de santé et de sécurité au travail

Le Comité de Santé, de Sécurité et des Conditions de Travail (« CSSCT ») se réunit 2 fois par an en session ordinaire. Il procède à des visites périodiques des locaux et des installations et peut être amené à se réunir de manière exceptionnelle à la suite d'un accident ou d'un incident grave, dans le cadre de projets d'aménagements spécifiques ou de nouvelles mesures organisationnelles ayant un impact sur la santé et la sécurité des salariés. Il n'y a pas eu en 2018, ni en 2017 et 2016, de mise en œuvre de la procédure de danger grave et imminent. Aucune analyse n'a été réalisée en 2018 (2 en 2017 et aucune en 2016) à la suite d'un accident du travail et d'un incident.

ACCIDENTS DU TRAVAIL, FRÉQUENCE ET GRAVITÉ ; MALADIES PROFESSIONNELLES

Nombre d'accidents (y compris soins à l'infirmerie)	2016	2017	2018
Total des accidents de l'entreprise ayant donné lieu à inscription dans le registre d'infirmerie ou à déclaration	6	15	18
Nombre d'accidents déclarés	1	5	9
▪ dont accidents de trajet (domicile - lieu de travail)	-	3	2
▪ accidents sur le lieu de travail	1	1	5
▪ accidents de déplacement (en mission hors du lieu de travail)	-	1	2
Nombre d'accidents avec arrêt de travail	1	-	1
Nombre d'accidents de trajet avec arrêt de travail	-	1	1
Taux de fréquence (1)	3,39	0,00	4,051
Taux de gravité (2)	0,003	0,000	0,024

(1) Nombres d'accidents du travail avec arrêt hors accidents de trajet multiplié par 1 000 000, divisé par nombre d'heures travaillées.
(2) Nombre de journées perdues par incapacité temporaire hors accidents de trajet multiplié par 1 000, divisé par le nombre d'heures travaillées.

Aucune maladie professionnelle n'a été reconnue en 2018 (aucune en 2017 et 2016) et il n'a été fait aucune déclaration par l'employeur de procédés capables de provoquer des maladies professionnelles, tant en 2018 qu'en 2017 et 2016.

Formation

Politiques mises en œuvre en matière de formation

Le niveau de formation initiale est élevé (plus de 55 % des salariés possèdent une formation supérieure de type BAC + 5 et plus). Le maintien continu des connaissances et des compétences des salariés au plus haut niveau des technologies est une nécessité pour maintenir la compétitivité de la Société. Afin de préserver et de développer ce capital humain, la Société consacre des efforts importants à la formation continue (6,47 % de la masse salariale en 2016, 6,20 % de la masse salariale en 2017 – données de 2018 non encore disponibles) et au développement des connaissances et savoir-faire, au travers notamment d'une politique de représentation à des congrès et séminaires de référence au niveau international et de nombreuses collaborations au sein de la communauté scientifique et un fonds documentaire riche et constamment tenu à jour.

La Société a également poursuivi en 2018 une politique visant à sécuriser ses compétences *via* la transmission des compétences, à travers un programme de formation interne, déjà initié en 2017. 19 collaborateurs ont ainsi suivi une formation de formateur certifiante afin de leur permettre de dispenser en interne des modules de formation dans les domaines techniques et scientifiques. 321,50 heures de formation interne ont ainsi été dispensées en 2018 pour un total de 94 salariés formés.

Nombre total d'heures de formation

42 973 heures ont été consacrées à la formation professionnelle en 2018 (4 602 en 2017 et 4 929 en 2016). 76 % des salariés ont suivi au moins une formation professionnelle en 2018, dont formation interne (94 % en 2017 et 87 % en 2016).

Égalité de traitement

Les mesures prises en faveur de l'égalité entre les femmes et les hommes

Transgene a lancé des discussions avec la Commission Égalité Homme Femme début 2017. Les parties ont souhaité mettre en perspective les données de l'entreprise avec les données nationales d'une part, et sectorielles d'autre part. Les données nationales sont difficilement extrapolables à Transgene, elles permettent en partie d'expliquer la différence d'effectif Hommes – Femmes dans le secteur, différence qui se retrouve au niveau des formations en biologie :

- « En dépit d'une tendance au rééquilibrage observable depuis le milieu des années 1990, les femmes et les hommes se répartissent toujours très inégalement dans les différents métiers. Seuls 17 % des métiers, représentant 16 % des emplois peuvent être considérés comme mixtes au sens où ils sont occupés par au moins 40 % de chaque sexe… » ;
- « En revanche les filles sont surreprésentées dans les filières conduisant aux carrières paramédicales et sociales (83,5 %), dans les filières universitaires de sciences humaines (70,1 %) ainsi que dans les filières médicales (63 %)… ». Cette surreprésentation des femmes dans certains métiers corrobore la situation constatée à Transgene et explique en partie la répartition des effectifs (32 % d'Hommes/68 % de Femmes) ;
- l'âge moyen des salariés de l'industrie du médicament est de 43 ans en 2014, idem à Transgene. 57 % des effectifs du secteur sont composés de femmes (68 % à Transgene) ;
- un salarié sur deux de l'industrie du médicament est cadre ou assimilé (trois sur quatre en R&D). L'écart salarial dans la branche pharmaceutique est de 4 % en moyenne entre hommes et femmes, un tel écart ne s'observe pas chez Transgene.

Constat concernant la situation de Transgene :

- si les métiers de Transgene sont fortement féminisés, on constate qu'il n'y pas globalement d'éléments notoires sur les données de 2016, 2017 et 2018 qui montreraient une inégalité entre les hommes et les femmes. Les différences observées s'expliquent par des effets d'ancienneté/de formation initiale sur un petit nombre ;
- s'il y a globalement plus de femmes que d'hommes au sein de la Société et dans la plupart des catégories d'emplois, cette tendance reste vraie pour tous les niveaux de classification, mais s'inverse au niveau du Comité de direction ;
- le Conseil d'administration de la Société est conforme à la législation concernant la féminisation des Conseils depuis l'assemblée générale du 8 juin 2017. En effet, deux nouvelles administratrices ont été nommées ;
- Transgene a anticipé des actions volontaires visant à faciliter l'équilibre entre la vie familiale et la vie professionnelle de ses salariés (exemples : participation à une crèche inter-entreprises).

Depuis sa création, la Société a veillé à mettre en place de nombreuses mesures pour faciliter l'équilibre vie professionnelle/vie privée de ses salariés :

- le travail à temps partiel choisi concerne 36 personnes en 2018 dont 4 hommes cadres, 25 femmes cadres et 7 femmes non-cadres (29 salariés en 2017 dont 3 hommes cadres, 19 femmes cadres et 7 femmes non cadres ; 29 salariés dont 4 hommes cadres, 25 femmes dont 18 cadres en 2016) ;
- le maintien du salaire à 100 % pour les congés de maternité et de paternité ;
- l'octroi de deux fois une demi-heure rémunérée par jour pour l'allaitement dans la limite de six mois suite au congé maternité ;
- le financement de 8 berceaux à la crèche voisine (coût annuel : 66 884 euros en 2018 ; 66 187 euros en 2017 ; 65 617 euros en 2016).

Suite à ce constat, un accord relatif à l'égalité professionnelle entre les hommes et les femmes a été signé le 8 mars 2017. Il définit 4 principaux domaines d'action :

- la promotion professionnelle : favoriser l'accès des femmes aux postes à responsabilité, sensibiliser et informer sur le thème de l'égalité professionnelle entre les Hommes et les Femmes et plus largement sur la mixité et la diversité (âge, genre, handicap…). Enfin, une mesure vise à veiller à une égalité des chances Femmes/Hommes dans le process de promotion professionnelle ;
- la formation : développer l'accès à la formation professionnelle des salariés en prenant en compte les contraintes familiales des salariés inscrits à une formation ;

- la rémunération effective : s'assurer de l'égalité salariale entre Hommes et Femmes tout au long de la carrière ;
- l'articulation entre activité professionnelle et exercice de la responsabilité familiale : rechercher des modes d'organisation du temps de travail permettant de mieux articuler l'activité professionnelle et les obligations familiales.

Les mesures prises en faveur de l'emploi et de l'insertion des travailleurs handicapés

Transgene est engagé depuis plusieurs années sur les questions d'insertion et de maintien dans l'emploi des travailleurs handicapés. La Société bénéficie des mesures définies dans l'accord collectif des entreprises du médicament (Leem) du 25 septembre 2008 en faveur de l'insertion et du maintien dans l'emploi des personnes atteintes d'un handicap, modifié par l'avenant du 24 septembre 2009, et s'appuie sur l'organisme de branche HandiEM pour déployer sa politique en matière de handicap. Dans ce cadre, elle a nommé un correspondant handicap, relais de HandiEM et pilote de la politique handicap de Transgene.

Pour favoriser le recrutement des travailleurs handicapés, le logiciel de gestion des candidatures, affiche la politique de non-discrimination de la Société et permet aux travailleurs handicapés de s'identifier s'ils le souhaitent en cochant une case. Leur candidature peut être ainsi traitée en priorité.

La Société a poursuivi ses efforts de communication sur la lutte contre les stéréotypes liés au handicap :

- elle a renouvelé la mise à disposition de consultations externes pour l'ensemble des collaborateurs sur les questions de santé, la prise en compte de la maladie et du handicap en entreprise et l'accompagnement dans les démarches de reconnaissance du handicap. Cette permanence permet de pouvoir aborder librement les sujets de santé au travail et a abouti à la Reconnaissance de la Qualification de Travailleur Handicapé (RQTH) pour 5 personnes en 2017/2018 ;
- Transgene a par ailleurs poursuivi ses efforts de communication en organisant pour la sixième année la journée du handicap en entreprise en novembre 2018, journée de sensibilisation pour faire évoluer les mentalités et lutter contre les préjugés, dans le cadre de la SEEPH (Semaine pour l'Emploi des Personnes Handicapées). La sensibilisation eu lieu sous la forme d'un spectacle sur le Handicap en milieu professionnel en 2017, de conférences et de la création d'une toile collective en 2018.

En 2018, et pour la quatrième année consécutive, la Société est exonérée du versement de la contribution Agefiph (versée à HANDI'EM dans la branche pharmaceutique). Elle emploie 5 salariés déclarés RQTH en 2018 (9 salariés dont 3 en reclassement en 2017 ; 14 salariés dont 8 en reclassement en 2016). La Société a également recours à plusieurs centres d'aide par le travail pour diverses prestations (HANDIRECT, ESAT ESSOR, AVS, ESAT LA GANZAU...).

Politique de lutte contre les discriminations

La Société a mis en place des process RH permettant des pratiques non discriminatoires et objectives :

- recrutement :
  - la Société s'est dotée d'un logiciel de gestion des candidatures, sur lequel elle affiche sa politique de non-discrimination,
  - les prestataires avec lesquelles Transgene travaille s'engagent en matière de non-discrimination au travers de clauses dans leur contrat,
  - les candidatures sont évaluées sur la base des compétences des candidats et transmises aux N+1 en fonction d'un cahier des charges de compétences et d'expérience préétabli,
  - les candidats sont reçus en entretiens par les RH, le N+1, mais aussi l'ensemble l'encadrement et l'équipe concernée ;
- emploi/promotions :
  - l'ensemble des mesures de la politique de développement RH mise en œuvre visent à objectiver les pratiques : critères définis, dossiers basés sur les compétences mises en pratiques et observées, comité de développement professionnel et validation par une commission *ad hoc*,
  - conformément à l'accord égalité Femmes/Hommes, la Commission de développement professionnel est une structure paritaire F/H ;
- accès à la formation professionnelle :
  - la Commission Formation a accès à l'ensemble des données et n'a pas relevé de pratiques discriminatoires.

Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'Organisation internationale du travail

Respect de la liberté d'association et du droit de négociation collective

La Société déclare respecter strictement la liberté d'association de ses salariés. Le droit de négociation collective s'exerce dans ses établissements dans le cadre défini par le Code du travail.

Élimination des discriminations en matière d'emploi et de profession

Voir Égalité de traitement.

Élimination du travail forcé ou obligatoire

La Société n'a pas d'activités dans un pays où de telles pratiques subsisteraient.

Abolition effective du travail des enfants

La Société n'a pas d'activités dans un pays où de telles pratiques subsisteraient.

3.3 INFORMATIONS ENVIRONNEMENTALES

3.3.1 Environnement

Les produits que conçoit et développe la Société sont issus des sciences biologiques (notamment la biologie moléculaire et cellulaire) et font appel à des procédés biotechnologiques (la culture cellulaire, des procédés de purification, etc.) pour permettre le passage de l'échelle du laboratoire aux lots de produits contrôlés et validés pour les essais cliniques chez l'homme.

Les processus de réalisation de ces produits sont particulièrement complexes et mettent en œuvre des matières présentant des risques potentiels pour les personnes et l'environnement en cas d'exposition accidentelle. Ces processus se déroulent à l'intérieur de plusieurs niveaux de confinement.

Ainsi, par exemple, les laboratoires de recherche sont conçus et équipés à la fois pour protéger le produit en cours d'élaboration des contaminations extérieures éventuelles et pour protéger les collaborateurs au cours de leurs interventions à l'exposition accidentelle à des produits à risques.

3.3.2 Responsabilité environnementale

3.3.2.1 Politique générale en matière environnementale

Organisation de la Société pour prendre en compte les questions environnementales et, le cas échéant, les démarches d'évaluation ou de certification en matière d'environnement

La Société estime que l'impact de son activité de recherche sur l'environnement est peu significatif, les opérations relatives à cette activité se déroulant en milieu confiné.

À ce stade, la Société n'a pas entrepris de démarches pour obtenir une certification en matière d'environnement.

La maîtrise des incidences de l'activité sur l'environnement est assurée à travers deux axes :

- l'application stricte de standards de qualité pharmaceutique qui permettent un contrôle et un suivi à tous les stades de l'activité (contrôle et traitement de l'air, qualité des matières utilisées, circulation des matières et des personnes, etc.) ; et
- le respect de la réglementation environnementale en vigueur pour les aspects qui ne sont pas directement influencés par ces standards (classement des recherches au regard de la réglementation des organismes génétiquement modifiés, confinement des opérations, gestion et traitement des déchets et effluents…).

Actions de formation et d'information des salariés menées en matière de protection de l'environnement

La Société n'a pas mené d'actions spécifiques en matière de formation et d'information des salariés en matière de protection de l'environnement.

Moyens consacrés à la prévention des risques environnementaux et des pollutions

La Société dispose d'un responsable Hygiène, Sécurité et Environnement. Par ailleurs, les activités de recherche se déroulent en milieu confiné et les moyens et équipements consacrés à ce fonctionnement (filtres de traitement d'air, postes de sécurité microbiologiques, autoclaves, etc.) contribuent à la prévention des risques environnementaux.

Montant des provisions et garanties pour risques en matière d'environnement

La Société n'a pas constitué de provisions ni pris de garanties de ce type.

3.3.2.2 Pollution et gestion des déchets

Mesures de prévention, de réduction ou de réparation de rejets dans l'air, l'eau et le sol affectant gravement l'environnement

L'activité de recherche et développement de la Société se déroule en milieu confiné. Ce confinement est obtenu grâce à plusieurs niveaux de contrôle et de traitement de l'air : postes de sécurité microbiologique, mise en dépression de l'air pour en empêcher la sortie, filtres absolus sur les gaines de ventilation, etc. Les effluents de certaines zones sont collectés et subissent un traitement thermique de décontamination avant rejet dans le réseau des eaux usées.

Mesures de prévention, de recyclage et d'élimination des déchets

L'activité de la Société génère des déchets divers qui nécessitent un tri sélectif en vue de traitements particuliers. La Société a conclu avec des prestataires qualifiés des contrats spécifiques d'enlèvement et de traitement, conformément aux normes et règles qui régissent ces différentes catégories.

De plus, la Société procède à un tri et un enlèvement séparé des déchets banals et déchets spécifiques nécessitant des précautions particulières.

Prise en compte des nuisances sonores et de toute autre forme de pollution spécifique à une activité

Ni l'activité, ni les installations de la Société ne génèrent de nuisances sonores.

3.3.2.3 Utilisation durable des ressources

Consommation d'eau et approvisionnement en eau en fonction des contraintes locales

Les activités de la Société sont consommatrices d'eau. Ces consommations sont directement liées aux évolutions des projets en R&D et ne permettent pas de dégager des indicateurs pertinents. L'eau utilisée provient du réseau urbain ; il n'y a pas de contraintes particulières d'approvisionnement dans la région Grand Est.

EAU *(EN M³)*

Année	Volume	Var.
2016	3 104	- 44 %
2017	3 229	+ 5 %
2018	3 344	+ 4 %

Consommation de matières premières et mesures prises pour améliorer l'efficacité dans leur utilisation

La Société ne consomme pas directement de matières premières.

Consommation d'énergie, mesures prises pour améliorer l'efficacité énergétique et recours aux énergies renouvelables

Les équipements des laboratoires de recherche et des locaux de production des lots cliniques fonctionnent exclusivement à l'électricité. Les efforts portent sur un plan d'entretien très rigoureux de ces équipements pour en garantir une consommation énergétique optimale.

Le bâtiment de laboratoires et de bureaux utilise des pompes à chaleur pour le chauffage et la climatisation et l'électricité pour la production de vapeur.

ÉLECTRICITÉ *(EN KWH)*

Année	Total	Var.
2016*	3 902 541	- 30 %
2017	2 899 306	- 33 %
2018	3 346 907	+ 15 %

* *Les données fournies concernent le bâtiment TUR et l'ancien bâtiment TUP cédé en février 2016, les bâtiments étant encore sous compteur électrique commun au moment de la cession. Les compteurs n'ont été séparés qu'en juin 2016.*

Utilisation des sols

Non applicable à l'activité de la Société.

Changement climatique

Rejets de gaz à effet de serre

La conversion en équivalents de rejet de CO_2 des consommations énergétiques ci-dessus, en appliquant les facteurs de conversion de l'*International Energy Agency*, s'établit à :

- 200 tonnes équivalents CO_2 (facteurs IEA de 0,06 au 31 décembre 2015) pour la consommation d'électricité.

Émission de gaz à effet de serre dans la chaîne de valeur

La Société estime que son activité génère directement ou indirectement des émissions modérées de gaz à effet de serre. Les principaux postes d'émissions sont les suivants : les déplacements professionnels, les déplacements domicile-travail, l'expédition de nos échantillons de recherche ou cliniques, la livraison de nos matières et consommables de recherche.

Adaptation aux conséquences du changement climatique

La Société n'a pas d'activité nécessitant des mesures particulières d'adaptation aux conséquences du changement climatique.

3.3.2.4 Protection de la biodiversité

Mesures prises pour préserver ou développer la biodiversité

Ni les activités, ni les installations de la Société n'ont d'impact sur la biodiversité.

3.4 INFORMATIONS SOCIÉTALES : INFORMATIONS RELATIVES AUX ENGAGEMENTS SOCIÉTAUX EN FAVEUR DU DÉVELOPPEMENT DURABLE

3.4.1 Impact territorial, économique et social de l'activité de la Société

En matière d'emploi et de développement régional

La Société a localisé, depuis sa création en 1979, le principal de ses activités à Strasbourg, puis dans la proche banlieue de cette ville. Première société créée en France dans le domaine du génie génétique, elle a présenté localement un fort pouvoir d'attraction et des débouchés professionnels pour des scientifiques, chercheurs et techniciens, en sciences de la vie. En 2015, la Société a dû mettre en œuvre un plan de sauvegarde de l'emploi conduisant à une réduction de moitié de ses effectifs en France, principalement dans l'établissement d'Illkirch-Graffenstaden. Tous les salariés concernés ont bénéficié des conditions d'accompagnement prévues au plan, soit qu'ils étaient en recherche d'emploi, en attente de prendre leur retraite ou en cours de formation pour la réalisation d'un projet professionnel personnel. La société ABL Europe qui a acquis le bâtiment et les équipements de l'unité de production de la Société avait par ailleurs embauché 29 salariés de ce site.

Sur les populations riveraines ou locales

L'établissement principal de la Société est localisé dans une zone d'aménagement réservée aux activités de pointe, le Parc d'Innovation d'Illkirch-Graffenstaden. Il n'y a donc pas de populations immédiatement riveraines que son activité pourrait impacter.

3.4.2 Relations entretenues avec les personnes ou les organisations intéressées par l'activité de la Société

Conditions du dialogue avec ces personnes ou organisations

Sans formalisation particulière, la Société est active localement, *via* certains de ses employés, auprès de diverses associations, telles que Biovalley France, une association en faveur du développement des activités liées aux sciences de la vie dans la Région Grand Est, ou Strasbourg Sud Développement, qui mène des actions en faveur de l'emploi dans ce secteur.

Actions de partenariat ou de mécénat

Dans le cadre des mesures négociées dans l'Accord Majoritaire de 2015, Transgene a signé en 2018 une convention de revitalisation du bassin d'emploi avec le Préfet du Bas-Rhin.

Transgene a choisi de contribuer à la recréation d'activité et au développement de l'emploi en soutenant financièrement et activement 4 associations :

- Biovalley France : structure du Grand Est d'appui économique au service de projets innovants, pilotée par des industriels de la Santé, pour les industriels de la Santé ;
- SEMIA : incubateur de la Région, SEMIA aide les start-ups dans toutes les étapes de la création d'entreprise via un accompagnement personnalisé, des formations, l'intégration d'une communauté d'entrepreneurs et la mise à disposition de locaux inspirants ;
- Citéslab : l'objectif de CitésLab est de diffuser la culture entrepreneuriale dans les quartiers sensibles de l'Eurométropole, détecter les entrepreneurs potentiels, les assister dans la formulation de leur projet et les orienter vers les réseaux d'accompagnement ;

- Maison de l'Emploi de Strasbourg : Transgene soutient plus particulièrement le lancement d'une plateforme d'activités de la Maison de l'Emploi au Neuhof (quartier de Strasbourg). L'objectif de cette plateforme est de répondre aux besoins ponctuels et de courtes durées des entreprises par l'embauche de personnes éloignées de l'emploi.

3.4.3 Sous-traitance et fournisseurs

Prise en compte dans la politique d'achat des enjeux sociaux et environnementaux

La Société n'a pas défini de modalités particulières de prise en compte de ces enjeux dans sa politique d'achat.

Importance de la sous-traitance et prise en compte dans les relations avec les fournisseurs et les sous-traitants de leur responsabilité sociale et environnementale

La Société a notamment recours aux services de sociétés spécialisées dans la conduite d'essais cliniques et de prestations connexes, appelées CRO pour *Contract Research Organization*, pour la plupart de ses essais cliniques. Ces sous-traitants sont suivis en termes de bonne exécution des prestations par la Direction des Affaires Médicales et réglementaires, en termes de respect des coûts par le contrôle de gestion et en termes de qualité par la Direction de l'Assurance Qualité.

Ces prestataires exercent leurs activités dans un cadre strictement réglementé, dont l'objectif est de garantir la qualité des essais cliniques menés et font l'objet d'audits de l'Assurance-Qualité de la Société.

Depuis le 1er février 2016, la Société a également recours à la sous-traitance pour la production des lots de ses produits destinés aux études cliniques. Le sous-traitant, la société ABL Europe, qui fait partie de l'Institut Mérieux, comme la Société, exerce son activité dans les locaux de production qui appartenaient précédemment à la Société et emploie des anciens salariés de la Société. Le Pharmacien responsable, Directeur de l'Assurance-Qualité, suit de manière étroite les prestations de ce sous-traitant.

Le respect des obligations des sous-traitants intervenant pour et/ou dans la Société au regard de leurs obligations sociales à l'égard du personnel intervenant dans le Société fait partie de leur cahier des charges.

3.4.4 Loyauté des pratiques

Actions engagées pour prévenir la corruption

La Société n'a pas engagé d'actions spécifiques pour prévenir la corruption. Elle considère que les procédures de contrôle interne des engagements de dépenses, liées à la protection de sa trésorerie, constituent, à ce stade de son développement, des mesures efficaces de prévention.

Mesures prises en faveur de la santé et de la sécurité des consommateurs

La Société n'a pas de produits sur le marché. Ses produits, en phase de développement clinique ou en recherche, sont destinés au traitement des patients atteints de cancers ou de maladies infectieuses chroniques ; ils font l'objet d'essais cliniques qui s'inscrivent dans un cadre réglementaire strict dont la finalité est d'assurer l'efficacité des produits thérapeutiques. Lorsque les produits de la Société arriveront sur le marché, ils bénéficieront d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par les autorités de santé des divers pays dans lesquels ils seront distribués.

Les autres actions engagées, au titre du présent 3°, en faveur des droits de l'homme

Les essais cliniques que mène la Société pour ses produits sont réalisés dans le strict respect du consentement éclairé des personnes se prêtant à des recherches biologiques.

Engagements en faveur de l'économie circulaire et lutte contre le gaspillage alimentaire

La Société n'a pas d'engagement spécifique en faveur de l'économie circulaire et de la lutte contre le gaspillage alimentaire étant donné l'impact non significatif de ses activités sur ces sujets.

4

COMPTES ANNUELS AU 31 DÉCEMBRE 2018

4.1 COMPTES CONSOLIDÉS ET ANNEXES 84

4.1.1 Comptes consolidés 84

4.1.2 Annexe aux comptes consolidés (en milliers d'euros, sauf mentions contraires) 89

4.1.3 Date des dernières informations financières 120

4.2 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDÉS 121

4.3 COMPTES ANNUELS ET ANNEXES 127

4.3.1 Comptes annuels 127

4.3.2 Annexe aux comptes annuels 129

4.4 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS 148

4.5 INFORMATIONS FINANCIÈRES PRO FORMA 153

4.1 COMPTES CONSOLIDÉS ET ANNEXES

4.1.1 Comptes consolidés

Bilan consolidé, IFRS

ACTIF

(en milliers d'euros)	*Notes*	31/12/2018	31/12/2017
ACTIF COURANT			
Trésorerie et équivalents de trésorerie	*2*	1 885	1 643
Autres actifs financiers courants	*2*	15 015	39 762
Trésorerie, équivalents de trésorerie et autres actifs financiers courants	***2***	**16 900**	**41 405**
Créances clients		784	2 564
Stocks		443	270
Autres actifs courants	*3*	11 627	14 497
Actifs détenus et destinés à la vente	*4*	-	-
Total actif courant		**29 754**	**58 736**
ACTIF NON COURANT			
Immobilisations corporelles	*5*	13 217	13 604
Immobilisations incorporelles	*6*	180	250
Actifs financiers non courants	*7*	45 158	3 971
Titres de participation mis en équivalence	*7*	-	2 916
Autres actifs non courants	*8*	20 234	21 396
Total actif non courant		**78 789**	**42 137**
TOTAL ACTIF		**108 543**	**100 873**

PASSIF ET CAPITAUX PROPRES

(en milliers d'euros)	*Note*	31/12/2018	31/12/2017
PASSIF COURANT			
Fournisseurs		4 791	2 868
Passifs financiers	*9*	11 207	10 283
Provisions pour risques	*10*	76	356
Autres passifs courants	*11*	3 463	3 359
Total passif courant		**19 537**	**16 866**
PASSIF NON COURANT			
Passifs financiers	*9*	48 369	51 717
Avantages au personnel	*12*	3 778	3 710
Autres passifs non courants		158	491
Total passif non courant		**52 305**	**55 918**
Total passif		**71 842**	**72 784**
CAPITAUX PROPRES			
Capital	*13*	62 276	62 075
Prime d'émission et réserves		512 581	512 228
Report à nouveau		(545 468)	(513 194)
Résultat de l'exercice		8 026	(32 274)
Autres éléments du résultat global		(714)	(746)
Total des capitaux propres revenant aux actionnaires de la Société		**36 701**	**28 089**
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES		**108 543**	**100 873**

COMPTE DE RÉSULTAT CONSOLIDÉ, IFRS

(en milliers d'euros, sauf pour les données par action)	*Notes*	31/12/2018	31/12/2017
Revenus des accords de collaboration et de licence	*14*	1 335	2 099
Financements publics de dépenses de recherche	*14*	5 749	5 358
Autres produits	*15*	35 835	687
Produits opérationnels		**42 919**	**8 144**
Dépenses de recherche et développement	*1.3.3*	(27 349)	(30 359)
Frais généraux	*1.3.3*	(6 991)	(5 674)
Autres charges	*15*	(1 211)	(154)
Charges opérationnelles		**(35 551)**	**(36 187)**
Résultat opérationnel		**7 368**	**(28 043)**
Produits financiers (charges), nets	*16*	(2 017)	(2 287)
Quote-part de résultat et cession des titres mis en équivalence	*7*	2 675	(1 944)
Résultat avant impôt		**8 026**	**(32 274)**
Charge d'impôt sur le résultat	*17*	-	-
RÉSULTAT NET		**8 026**	**(32 274)**
Résultat net par action *(en euros)* – de base	*13*	0,13	(0,52)
Résultat net par action *(en euros)* – dilué	*13*	0,13	(0,52)

AUTRES ÉLÉMENTS DU RÉSULTAT GLOBAL, IFRS

(en milliers d'euros)	31/12/2018	31/12/2017
Résultat net	**8 026**	**(32 274)**
Gains/(pertes) de change	1	(4)
Réévaluation des instruments dérivés de couverture	85	134
Autres éléments du résultat global recyclables ultérieurement en résultat	**86**	**130**
Écarts actuariels sur provision IDR	(54)	107
Autres éléments du résultat global non recyclables ultérieurement en résultat, nets d'impôts différés	**(54)**	**107**
Autres éléments du résultat global	**32**	**237**
RÉSULTAT NET GLOBAL	**8 058**	**(32 037)**
Dont, part revenant à la société mère	8 058	(32 037)
Dont, intérêts ne donnant pas le contrôle	-	-

TABLEAU DE FLUX DE TRÉSORERIE, IFRS

(en milliers d'euros)	*Notes*	31/12/2018	31/12/2017
FLUX DE TRÉSORERIE LIÉS À L'ACTIVITÉ			
Résultat net		8 026	(32 274)
Annulation du résultat financier		2 017	2 287
Élimination des éléments non monétaires			
Résultat des sociétés mises en équivalence		(2 675)	1 944
Provisions		(333)	(1 070)
Amortissements	*5,6,7*	1 733	1 691
Paiements en actions	*18.2*	467	436
Autres	*15*	(35 590)	60
Trésorerie nette absorbée par les opérations avant variation du besoin en fonds de roulement et autres éléments opérationnels		**(26 355)**	**(26 926)**
VARIATION DES BESOINS EN FONDS DE ROULEMENT D'EXPLOITATION			
Créances courantes et charges constatées d'avance	*22*	2 268	(2 117)
Stocks et travaux en cours		(173)	(49)
Crédit d'impôt recherche / CICE	*14.2*	(5 899)	(5 530)
Autres actifs courants	*3*	(23)	941
Fournisseurs	*22*	2 031	(1 778)
Produits constatés d'avance	*11*	(368)	766
Avantages au personnel	*12*	(6)	(663)
Autres passifs courants	*9*	144	(14)
Trésorerie nette absorbée par les activités opérationnelles		**(28 381)**	**(35 370)**
FLUX DE TRÉSORERIE LIÉS AUX ACTIVITÉS D'INVESTISSEMENT			
(Acquisitions)/cessions d'immobilisations corporelles	*5*	(1 359)	(432)
(Acquisitions)/cessions d'immobilisations incorporelles	*6*	(45)	(30)
Autres (acquisitions)/cessions	*7*	6	100
Trésorerie nette absorbée par les activités d'investissement		**(1 398)**	**(362)**
FLUX DE TRÉSORERIE LIÉS AUX ACTIVITÉS DE FINANCEMENT			
Résultat financier net encaissé	*16*	(75)	(113)
Produit brut de l'émission d'actions	*13*	-	14 390
Frais d'émission d'actions		-	(1 118)
Financements publics conditionnés	*14.2*	30	2 528
(Acquisitions)/cession d'autres actifs financiers	*2*	24 790	11 651
Montant net reçu sur financement de crédits d'impôt	*9*	5 666	6 307
Locations financières	*9*	(391)	(1 121)
Trésorerie nette provenant des/(absorbée par les) activités de financement		**30 020**	**32 524**
Écarts de change sur la trésorerie et les équivalents de trésorerie		1	(4)
Augmentation/(diminution) nette de la trésorerie et des équivalents de trésorerie		**242**	**(3 212)**
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture		1 643	4 855
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture		**1 885**	**1 643**
Investissements dans les autres actifs financiers courants		15 015	39 762
TRÉSORERIE, ÉQUIVALENTS DE TRÉSORERIE ET AUTRES ACTIFS FINANCIERS COURANTS		**16 900**	**41 405**

TABLEAU DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES, IFRS

(en milliers d'euros)	Actions ordinaires		Prime d'émission et réserves	Report à nouveau	Autres éléments du résultat global	Résultat de la période	Total revenant aux actionnaires de la Société
	Nombre d'actions	Capital					
Au 31 décembre 2016	**56 431 991**	**56 432**	**504 248**	**(487 987)**	**(983)**	**(25 207)**	**46 504**
Paiements en actions	-	-	-	-	-	-	-
Augmentation de capital	5 643 199	5 643	8 065	-	-	-	13 707
Contrat de liquidité	-	-	(85)	-	-	-	(85)
Affectation du résultat 2016	-	-	-	(25 207)	-	25 207	-
Résultat 2017	-	-	-	-	-	(32 274)	(32 274)
Profits de juste valeur sur actifs financiers disponibles à la vente	-	-	-	-	(4)	-	(4)
Écarts actuariels sur provision IDR	-	-	-	-	107	-	107
Swap de taux	-	-	-	-	134	-	134
Résultat net global	-	-	-	-	237	(32 274)	(32 037)
Au 31 décembre 2017	**62 075 190**	**62 075**	**512 228**	**(513 194)**	**(746)**	**(32 274)**	**28 089**
Paiements en actions	200 733	201	266	-	-	-	467
Augmentation de capital	-	-	-	-	-	-	-
Contrat de liquidité	-	-	87	-	-	-	87
Affectation du résultat 2017	-	-	-	(32 274)	-	32 274	-
Résultat 2018	-	-	-	-	-	8 026	8 026
Profits de juste valeur sur actifs financiers disponibles à la vente	-	-	-	-	1	-	1
Écarts actuariels sur provision IDR	-	-	-	-	(54)	-	(54)
Swap de taux	-	-	-	-	85	-	85
Résultat net global	-	-	-	-	32	8 026	8 058
AU 31 DÉCEMBRE 2018	**62 275 923**	**62 276**	**512 581**	**(545 468)**	**(714)**	**8 026**	**36 701**

4.1.2 Annexe aux comptes consolidés

(en milliers d'euros, sauf mentions contraires)

Préambule

Les comptes consolidés de Transgene (la « Société ») au 31 décembre 2018 sont établis conformément aux principes et méthodes définis par le référentiel international IFRS (*International Financial Reporting Standard)* tel qu'adopté par l'Union européenne. Ils ont été arrêtés par le Conseil d'administration du 20 mars 2019.

Transgene est une société de biotechnologie qui conçoit et développe des produits d'immunothérapie ciblée contre les cancers et les maladies infectieuses.

Transgene est consolidée, par intégration globale, dans la Compagnie Mérieux Alliance (17 rue Bourgelat, 69002-Lyon).

Les comptes consolidés comprennent :

- le bilan et l'état du résultat global total (dont le compte de résultat) ;
- le tableau des flux de trésorerie ;
- le tableau de variation des capitaux propres ; et
- les notes annexes.

NOTE 1	PRINCIPES COMPTABLES	90
NOTE 2	TRÉSORERIE, ÉQUIVALENTS DE TRÉSORERIE ET AUTRES ACTIFS FINANCIERS COURANTS	97
NOTE 3	AUTRES ACTIFS COURANTS	98
NOTE 4	ACTIFS DÉTENUS ET DESTINÉS À LA VENTE ET ACTIVITÉS ABANDONNÉES	98
NOTE 5	IMMOBILISATIONS CORPORELLES	99
NOTE 6	IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	100
NOTE 7	ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS	101
NOTE 8	AUTRES ACTIFS NON COURANTS	103
NOTE 9	PASSIFS FINANCIERS	104
NOTE 10	PROVISIONS POUR RISQUES	106
NOTE 11	AUTRES PASSIFS	107
NOTE 12	AVANTAGES AU PERSONNEL	107
NOTE 13	CAPITAUX PROPRES	109
NOTE 14	PRODUITS OPÉRATIONNELS	112
NOTE 15	AUTRES PRODUITS ET CHARGES OPÉRATIONNELS	112
NOTE 16	RÉSULTAT FINANCIER	113
NOTE 17	IMPÔTS SUR LES SOCIÉTÉS	113
NOTE 18	PERSONNEL	114
NOTE 19	ENTREPRISES LIÉES	115
NOTE 20	ENGAGEMENTS HORS-BILAN	116
NOTE 21	INFORMATION SECTORIELLE	116
NOTE 22	VENTILATION DES ACTIFS ET PASSIFS PAR ÉCHÉANCE	117
NOTE 23	OBJECTIFS ET POLITIQUES DE GESTION DES RISQUES FINANCIERS	118
NOTE 24	REMUNERATION ALLOUEES AUX MEMBRES DES ORGANES D'ADMINITRATION ET DE DIRECTION	119
NOTE 25	HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES	120
NOTE 26	ÉVÉNEMENTS POSTÉRIEURS À LA CLÔTURE	120

NOTE 1 PRINCIPES COMPTABLES

Référentiel comptable

Les principes comptables retenus pour la préparation des comptes consolidés sont conformes aux normes et interprétations IFRS telles qu'adoptées par l'Union européenne au 31 décembre 2018 et disponibles sur le site : http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias_fr.htm#adopted-commission.

NOUVELLES NORMES/AMENDEMENTS APPLICABLES AUX EXERCICES OUVERTS À COMPTER DU 1ER JANVIER 2018 EN EUROPE

Norme/Interprétation	Date d'application prévue par l'IASB (exercices ouverts à compter du)	Date d'application UE attendue (au plus tard pour les exercices ouverts à compter du)
IFRS 9 Instruments financiers	1/01/2018	1/01/2018
IFRS 15 Produits des activités ordinaires tirés de contrats conclus avec des clients & amendements	1/01/2018	1/01/2018
Clarifications apportées à IFRS 15	1/01/2018	1/01/2018
Amendements IFRS 2 : Classification et évaluation des transactions dont le paiement est fondé sur des actions	1/01/2018	1/01/2018
Amendements d'IFRS 4 : Application d'IFRS 9 Instruments Financiers et d'IFRS 4 Contrats d'Assurance	1/01/2018	1/01/2018
Améliorations annuelles des IFRS (Cycle 2014-2016)		
Amendement IAS 28 : Vente ou apport d'actifs entre un investisseur et une entreprise associée ou une coentreprise	1/01/2018	1/01/2018
IFRIC 22 *Transactions en monnaies étrangères et contrepartie anticipée*	1/01/2018	1/01/2018
Amendements IAS 40 : *clarifications sur les événements mettant en évidence un changement d'utilisation*	1/01/2018	1/01/2018

La Société a appliqué, et de manière rétrospective, la norme IFRS 15, y compris les amendements « Clarifications d'IFRS 15 – Produits des activités ordinaires tirés de contrats conclus avec des clients ».

La norme pose les principes de comptabilisation du chiffre d'affaires sur la base d'une analyse en cinq étapes successives :

- l'identification du contrat ;
- l'identification des différentes obligations de performance c'est-à-dire les biens ou services distincts que le vendeur s'est engagé à fournir à l'acheteur ;
- la détermination du prix global du contrat ;
- l'allocation du prix global à chaque obligation de performance ;
- la comptabilisation du chiffre d'affaires lorsqu'une obligation de performance est satisfaite ;
- l'analyse effectuée par la Société n'a pas eu d'impact sur les états financiers.

Transgene applique également à compter du 1er janvier 2018 la norme IFRS 9 « Instruments financiers » qui remplace IAS 39 Instruments financiers, regroupant les trois aspects de la comptabilisation des instruments financiers :

- classification et évaluation ;
- dépréciation ;
- comptabilité de couverture.

La norme a été appliquée de manière rétrospective, à l'exception de la phase 3 sur les couvertures qui a été appliquée de manière prospective, et n'a pas eu d'impact sur les états financiers de la Société. La norme IFRS 9 entraîne pour les actifs financiers non dérivés un changement de dénomination des sous-catégories d'actifs financiers sans toutefois modifier les principes de valorisation de ces actifs qui restent évalués soit à la juste valeur, soit au coût. L'application d'IFRS 9 n'a pas d'impact sur les états financiers consolidés de la Société (voir Note 23).

AUTRES NORMES/AMENDEMENTS PUBLIÉS AU 31 DÉCEMBRE 2018

Norme/Interprétation	Date d'application prévue par l'IASB (exercices ouverts à compter du)	Date d'application UE (au plus tard pour les exercices ouverts à compter du)
Amendements IFRS 10 *et* IAS 28 : *Vente ou apport d'actifs entre un investisseur et une entreprise associée ou une coentreprise* *Date effective* IFRS 10 *et* IAS 28	Reportée *sine die*	Suspendu
IFRS 16 *Contrats de location*	1/01/2019	1/01/2019
IFRIC 23 *Positions fiscales incertaines*	1/01/2019	1/01/2019
IFRS 17 *Contrats d'assurance*	1/01/2021	ND
Amendements IAS 28 : *Intérêts à long terme dans les entreprises associées et coentreprises*	1/01/2019	1/01/2019
Améliorations annuelles IFRS *(Cycle 2015-2017)*		
Amendements IFRS 3 *Regroupements d'entreprises* & IFRS 11 *Partenariats*		
Amendements IAS 12 *Impôts sur le résultat - Comptabilisation d'actifs d'impôts différé au titre de pertes latentes*		
Amendements IAS 23 *Coûts d'emprunt*	01/01/2019	1/01/2019
Amendements IAS 19 *Avantages du personnel*	1/01/2019	1/01/2019
Modifications des références au cadre conceptuel dans les normes IFRS	01/01/2020	ND

La Société a décidé de ne pas adopter par anticipation les nouvelles normes et interprétations et les nouveaux amendements dont l'application n'était pas obligatoire pour l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Concernant IFRS 16 Contrats de location, qui remplacera la norme IAS 17 et les interprétations IFRIC et SIC associées, à la date des présents états financiers, la Société a :

- procédé à un recensement exhaustif des contrats de location au regard des critères de leur identification selon IFRS 16 ;
- choisi d'appliquer les exemptions pour les actifs de faible valeur et les locations de courte durée ;
- estimé la durée raisonnablement certaine de location de ses contrats qui correspond à la période non résiliable de chaque contrat ;
- fait usage de la « practical expedient » en excluant les contrats dont la durée est inférieure à un (1) an.

La Société envisage d'appliquer la norme au 1er janvier 2019 selon la méthode rétrospective modifiée. En conséquence, au 1er janvier 2019, Transgene comptabilisera un droit d'utilisation égal à la dette locative correspondant à la valeur actualisée des loyers à payer sur la durée raisonnablement certaine de location. Les capitaux propres de la Société ne seront pas impactés du fait de la transition à IFRS 16. L'application de la norme IFRS 16 au 1er janvier 2019 n'aura pas d'impact sur la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société. Le taux d'actualisation appliqué est le taux marginal d'emprunt correspondant à la duration de chaque contrat en cours à cette date. Par la suite, il en sera de même en l'absence de connaissance du taux implicite du contrat. L'impact de la norme IFRS 16 ne sera pas significatif.

Base de préparation des états financiers

Les comptes consolidés ont été établis selon les principes généraux IFRS : image fidèle, continuité d'exploitation, méthode de la comptabilité d'engagement, permanence de la présentation et importance relative.

Concernant la continuité d'exploitation, la Société considère que l'obtention d'un crédit renouvelable de 20 millions d'euros en mars 2019, lui donne une visibilité financière jusqu'à mi-2020 à la date d'arrêté des comptes.

Pour préparer les états financiers conformément aux IFRS, la Direction de Transgene a procédé à des estimations et a fait des hypothèses, qui peuvent avoir une incidence sur les éléments d'actif et de passif et sur les montants présentés au titre des produits et charges de l'exercice. Les résultats réels ultérieurs pourraient différer sensiblement de ces estimations et hypothèses retenues.

Les principales estimations et hypothèses pouvant impacter les comptes de la Société sont les suivantes :

- valorisation des titres de participation mis en équivalence (voir Note 7) et des actifs ElsaLys Biotech SA ;
- nouveaux titres de participation non consolidés et sans influence notable Tasly BioPharmaceuticals (voir Note 7) ;
- compléments de prix dus par SillaJen (voir Note 8) ;
- avances remboursables sur le programme ADNA (voir Note 9).

Compte tenu de l'activité, la Direction considère que les actifs immobilisés ne sont liés qu'à une seule unité génératrice de revenus. La Société apprécie à chaque date de clôture s'il existe une indication qu'un actif ait perdu de la valeur. En présence d'une telle présomption, ou lorsqu'un test de dépréciation annuel est requis pour un actif, la Société fait une estimation de la valeur recouvrable de l'actif. La valeur recouvrable d'un actif ou d'une unité génératrice de trésorerie

est la valeur la plus élevée entre sa juste valeur diminuée des coûts de la vente et sa valeur d'utilité. Elle est déterminée pour chaque actif pris isolément, à moins que l'actif ne génère des flux de trésorerie largement dépendants d'autres actifs ou groupe d'actifs. Si la valeur comptable d'un actif excède sa valeur recouvrable, l'actif est réputé avoir perdu une partie de sa valeur et sa valeur comptable est ramenée à sa valeur recouvrable. Pour déterminer la valeur d'utilité, les flux futurs de trésorerie estimés sont actualisés en appliquant un taux d'actualisation avant impôt reflétant les appréciations actuelles du marché de la valeur temps de l'argent et des risques spécifiques à l'actif.

Principes de consolidation

Les états financiers consolidés comprennent les comptes de Transgene, Transgene Inc., et Transgene BioPharmaceutical Technology (Shanghai) Co. Ltd. (« Transgene Shanghai », en cours de liquidation), filiales détenues à 100 % et dont les sièges sociaux se trouvent respectivement à Cambridge, Massachusetts (États-Unis) et Shanghai (Chine). Ces sociétés sont consolidées par intégration globale.

Les soldes et opérations réciproques entre les sociétés du Groupe ont été éliminés, ainsi que les résultats internes compris dans les éléments de l'actif.

Les participations suivantes de Transgene sont consolidées par mises en équivalence :

	2018		2017	
Sociétés	**Pourcentage détention**	**Nature du contrôle**	**Pourcentage détention**	**Nature du contrôle**
ElsaLys Biotech SA	8,25 %	Influence notable	15,22 %	Influence notable
Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceuticals Co. Ltd.	-	-	50 %	Contrôle conjoint

L'influence notable de Transgene sur la société ElsaLys Biotech SA est justifiée au 31 décembre 2018 par le maintien du mandat d'administrateur de Transgene au Conseil d'administration de cette société, ainsi que par la participation dans cette société de l'Institut Mérieux (47,6 %).

Présentation du compte de résultat consolidé

Le compte de résultat consolidé est présenté par fonction (dépenses de recherche et développement et frais généraux). Les tableaux suivants détaillent ces charges par nature.

DÉPENSES DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

(en millions d'euros)	31/12/2018	31/12/2017	Variation
Dépenses de personnel (1)	11,2	11,1	+ 1 %
Paiements en actions (2)	0,3	0,3	-
Dépenses de propriété intellectuelle et coûts des licences (3)	0,9	4,8	- 81 %
Dépenses externes sur projets cliniques (4)	7,9	7,0	+ 13 %
Dépenses externes sur autres projets (5)	1,5	1,5	-
Dépenses de fonctionnement (6)	3,7	3,9	- 5 %
Amortissements et provisions (7)	1,8	1,8	-
DÉPENSES DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT	**27,3**	**30,4**	**- 10 %**

(1) Correspond aux salaires et charges sociales, taxes, charges de retraite, et autres frais annexes.
(2) Correspond à la charge liée aux paiements en action octroyés aux salariés.
(3) Correspond aux dépenses liées aux dépôts et maintenance de brevets, ainsi qu'aux coûts des licences acquises ou concédées.
(4) Correspond aux dépenses de prestation, sous-traitance ou, consulting sur les projets en développement clinique.
(5) Correspond aux dépenses de prestation, sous-traitance ou, consulting sur les autres projets de recherche ou industriels.
(6) Correspond aux dépenses de fonctionnement des laboratoires de recherche et de production (énergie, consommables et matières premières, maintenance, services techniques et généraux, etc.).
(7) Correspond aux amortissements sur l'immobilier et le mobilier affecté à la R&D, et aux provisions d'exploitation.

FRAIS GÉNÉRAUX

(en millions d'euros)	31/12/2018	31/12/2017	Variation
Dépenses de personnel (1)	3,2	3,0	+ 7 %
Paiements en actions (2)	0,2	0,2	-
Honoraires et frais de gestion (3)	2,8	1,6	+ 75 %
Autres frais généraux (4)	0,7	0,8	- 13 %
Amortissements et provisions (5)	0,1	0,1	-
FRAIS GÉNÉRAUX	**7,0**	**5,7**	**+ 23 %**

(1) Correspond aux salaires et charges sociales, taxes, charges de retraite, et autres frais annexes.
(2) Correspond à la charge liée aux paiements en action octroyés aux salariés.
(3) Correspond aux dépenses de prestation, sous-traitance ou, consulting liés aux services administratifs et généraux.
(4) Correspond aux dépenses de fonctionnement des services administratifs et généraux
(5) Correspond aux amortissements et provisions d'exploitation affectés aux activités administratives et générales.

Conversion des comptes des filiales étrangères

La devise utilisée par la Société pour l'établissement des comptes consolidés est l'euro.

Les comptes de Transgene, Inc. sont établis en dollars américains.

Les comptes de Transgene Shanghai sont établis en Yuan.

Les bilans de Transgene, Inc. et Transgene Shanghai ont été convertis en euros en utilisant les taux de change à la clôture de l'exercice et le compte de résultat en utilisant les taux de change du mois de comptabilisation. Les écarts de conversion correspondants sont enregistrés dans les capitaux propres.

Transactions en devises étrangères

Les transactions en devises étrangères sont converties en euros en appliquant le cours de change du mois précédent la transaction.

À la clôture, les liquidités immédiates et les créances et dettes d'exploitation en devises sont converties en euros sur la base du dernier cours de change de l'exercice. Les pertes et gains latents résultant de cette conversion sont comptabilisés en résultat de l'exercice.

Transgene n'a pas utilisé d'instruments de couverture du risque de change en 2018 et 2017.

Actifs courants

Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les liquidités de Transgene sont principalement investies dans des fonds communs de placement à faible volatilité, liquides (valeur liquidative connue quotidiennement) et offrant une grande qualité de signature. Ils sont classés à l'actif en équivalents de trésorerie et évalués à leur juste valeur car ces placements correspondent soit à des comptes bancaires soit à des placements à très court terme qui ne présentent pas de risques de variations de valeur.

Clients et comptes rattachés

Les créances clients sont comptabilisées au coût amorti, correspondant à leur valeur nominale. Celles-ci sont dépréciées dès l'enregistrement des créances, à hauteur des pertes attendues à l'échéance.

Stocks

Les stocks sont évalués au prix de revient déterminé selon la méthode du coût moyen pondéré ou à leur valeur nette de réalisation si celle-ci est inférieure. Ils se composent principalement de produits chimiques et de fournitures de laboratoire. Une provision pour obsolescence ou faible rotation est constatée, le cas échéant.

Autres actifs financiers courants

Il s'agit des placements de trésorerie réalisés auprès de l'Institut Mérieux, actionnaire principal de Transgene, dans le cadre d'une convention de trésorerie « Groupe ». Par contrat, les placements réalisés par la Société dans le cadre de cette gestion de trésorerie centralisée sont liquides dans un délai maximum de quatre jours ouvrés et portent intérêt sur la base d'un taux égal à Euribor + 0,25 % dès lors que l'Institut Mérieux est en situation d'emprunteur net à l'échelle du Groupe et à Euribor, dès lors que l'Institut Mérieux est en situation excédentaire nette à l'échelle du Groupe.

Autres actifs courants

Les charges constatées d'avance sont évaluées à leur valeur nominale et les autres actifs courants sont valorisés au coût d'acquisition et dépréciés, le cas échéant, pour refléter leur valeur nette de réalisation.

Actifs non courants

Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont enregistrées à leur coût d'acquisition, diminué des amortissements cumulés et des pertes de valeur, selon le traitement de référence de la norme IAS 16.

Un amortissement linéaire est enregistré en résultat en fonction de la durée d'utilité du bien par la Société, selon les durées suivantes :

Nature de l'immobilisation corporelle	Durée d'amortissement
Bâtiments	20 à 50 ans
Agencements et installations générales	10 à 20 ans
Matériel et outillage (matériel et équipements de laboratoire)	5 à 10 ans
Matériel et mobilier de bureau	5 à 10 ans
Matériel informatique	3 à 5 ans

Il est tenu compte des composants de l'immobilisation et de leur valeur résiduelle dans le calcul des amortissements lorsque leur valeur est jugée significative.

Les immobilisations corporelles font l'objet de tests de dépréciation dès lors qu'un indice de perte de valeur est identifié.

Conformément à la norme IAS 17, les actifs détenus par contrats de location-financement sont immobilisés et amortis sur la durée d'utilisation du bien. L'amortissement correspondant est compris dans les charges d'amortissement au compte de résultat.

Immobilisations incorporelles

Un amortissement linéaire est enregistré en résultat en fonction de la durée d'utilité du bien par la Société, selon les durées suivantes :

Nature de l'immobilisation incorporelle	Durée d'amortissement
Logiciels et licences informatiques	1 à 5 ans
Brevets acquis	5 ans

Immobilisations incorporelles acquises

Les immobilisations incorporelles sont composées de coûts d'acquisition de licences informatiques et d'éléments de propriété intellectuelle qui sont capitalisés et amortis selon leur durée d'utilité. Les éléments de propriété intellectuelle acquis sont comptabilisés en tant qu'actifs conformément à IAS 38.

Immobilisations incorporelles générées en interne

Les dépenses de recherche sont comptabilisées en charges au compte de résultat, dans l'exercice au cours duquel elles sont encourues.

Les dépenses de développement encourues pour la mise au point des produits pharmaceutiques sont capitalisées lorsque les conditions requises par IAS 38 sont remplies. Compte tenu de la nature de ses produits, la Société considère que les six critères édictés par la norme IAS 38 Immobilisations incorporelles ne sont réputés remplis qu'au moment du dépôt d'une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Les dépenses de développement capitalisées seront le cas échéant amorties sur leur durée d'utilité. Aucun produit de la Société n'a fait l'objet d'une AMM en 2018.

Les brevets et licences acquis dans le cadre de projets de recherche et développement menés en interne suivent un principe identique. Ils sont comptabilisés en charge lors des phases de recherche et peuvent être capitalisés lors des phases ultérieures, lorsque les conditions requises par IAS 38 sont remplies.

Actifs financiers

Les actifs financiers sont constitués de dépôts et cautionnements concernant des biens en location ou des créances mobilisées auprès d'un établissement financier, de titres de participation, de compléments de prix à recevoir sur la cession de titres de participation, d'avances en compte courant faites à des participations non intégrées, ainsi que des titres de participation non consolidés et sans influence notable évalués en juste valeur en contrepartie du résultat. Ces titres sont les titres de Tasly BioPharmaceuticals, acquis en juillet 2018 en contrepartie de la cession des 50 % détenus dans la joint-venture ainsi que les droits des brevets TG1050 pour la Grande Chine.

La valorisation des titres de participation non consolidés et sans influence notable est basée sur une analyse selon la juste valeur attendue des actifs. Cette valorisation fait l'objet de revues périodiques à chaque clôture. L'impact éventuel de cette évaluation périodique est constaté au compte de résultat.

Les compléments de prix à recevoir sur cession des titres de participation dans Jennerex, Inc. sont évalués au coût amorti et réévalués chaque année selon les variations de flux attendus. Ces flux futurs sont réestimés et actualisés à chaque clôture en fonction de l'avancement du programme clinique et des taux de succès estimés par phase clinique. L'impact de cette réestimation est comptabilisé en produits/charges financier.

Les autres actifs financiers sont comptabilisés au coût de revient et dépréciés, le cas échéant, si leur valeur comptable devient supérieure à leur valeur recouvrable telle qu'estimée par la Société.

Titres de participation mis en équivalence

Au 31 décembre 2018, les titres de participation mis en équivalence correspondent à la participation de Transgene dans ElsaLys Biotech SA détenue à 8,25 % et consolidée par mise en équivalence.

ElsaLys Biotech SA
En raison des difficultés financières rencontrées par la société ElsaLys Biotech SA, la Société a totalement déprécié sa participation, ainsi que les créances détenus sur cette société.

Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd.
Le 10 juillet 2018, Transgene a transféré les 50 % qu'elle détenait dans la joint-venture Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd. à Tasly BioPharmaceuticals. Cette cession de participation s'est faite dans la cadre de la signature de plusieurs accords, permettant notamment à cette société de bénéficier directement des droits de recherche, développement et commercialisation en Chine de T601 et T101, deux immunothérapies développées en Chine et qui intègrent respectivement les technologies de TG6002 et TG1050.

Selon les termes des accords, Transgene a reçu des actions de Tasly BioPharmaceuticals pour un montant de 48 millions de dollars américains, en contrepartie d'une part de la cession de sa participation dans la joint-venture, qui possédaient les droits du T601, et d'autre part de la cession des droits des brevets du T101 pour la Grande Chine.

Impôts différés
Transgene utilise la méthode bilancielle pour la comptabilisation des impôts différés. Selon cette méthode, les impôts différés sont calculés sur la base des différences temporelles existant entre les valeurs fiscales et les valeurs comptables des actifs et passifs présentés au bilan.

L'évaluation des impôts différés est effectuée en appliquant la méthode du report variable, sur la base des dispositions fiscales et des taux d'impôt en vigueur au moment où ces différences s'inverseront.

Des actifs d'impôt différé sont comptabilisés pour toutes différences temporelles déductibles, reports en avant de pertes fiscales et crédits d'impôt non utilisés, dans la mesure où il est probable qu'un bénéfice imposable sera disponible sur lequel ces différences pourront être imputées. Leur comptabilisation est limitée au montant des passifs d'impôts différés.

Des passifs d'impôt différé sont comptabilisés pour toutes les différences temporelles imposables.

La valeur comptable des actifs d'impôt différé est revue à chaque date de clôture, et réduite dans la mesure où il n'est plus probable qu'un bénéfice imposable suffisant sera disponible pour permettre l'utilisation de l'avantage de tout ou partie de ces actifs d'impôt différé. Pour apprécier la probabilité de réalisation d'un bénéfice imposable disponible, il est notamment tenu compte de l'historique des résultats des exercices précédents, des prévisions de résultats futurs, des éléments non récurrents qui ne seraient pas susceptibles de se renouveler à l'avenir et de la stratégie fiscale de l'entité. De ce fait, l'évaluation de la capacité du Groupe à utiliser ses déficits reportables repose sur une part de jugement.

Les impôts relatifs aux éléments reconnus directement en capitaux propres sont comptabilisés en capitaux propres et non dans le compte de résultat.

Passifs courants

Provisions pour risques et charges
Des provisions sont constituées pour couvrir les risques et charges liés aux opérations de la Société.

Provisions pour restructuration

Conformément à l'IAS 37 « Provisions, passifs éventuels et actifs éventuels », les critères de comptabilisation des provisions pour restructuration sont (i) la compagnie a une obligation envers un tiers à la date du bilan, (ii) il est probable (plus que probable) qu'un passif a été engagé, et que (iii) le passif peut être estimé de manière fiable.

Pour répondre à ces critères, la provision pour restructuration est comptabilisée dès lors que nous estimons que le plan de réorganisation a été approuvé et annoncé aux salariés par la Direction à la date de clôture des comptes, avec une identification précise des mesures à prendre (nombre de salariés concernés, classification de leur emploi, de leur fonction et leur localisation) et des indemnisations et compensations financières prévues. De plus, le calendrier d'achèvement doit être relativement court (moins d'un an).

La provision pour restructuration, ainsi que les coûts pour restructuration, correspondent essentiellement aux indemnités de licenciement, aux coûts des préavis non effectués, aux coûts de formation, ainsi que toute compensation pour l'accompagnement des salariés impactés.

4

Passifs non-courants

Avances conditionnées
Les avances conditionnées reçues ne sont remboursables qu'en cas de succès des projets de recherche et développement qu'elles financent, selon des critères définis par avance avec l'organisme financeur. Elles sont comptabilisées en dettes à long terme selon la norme IAS 20.

Les avances remboursables reçues dans le cadre du programme ADNA sont comptabilisées selon la norme IFRS 9, en fonction des flux actualisés des remboursements attendus. Le remboursement de ces avances est conditionné à l'atteinte d'un certain seuil de revenus avec les produits TG4010 et TG4001 et se fera par montant fixe et prédéterminé durant les cinq années suivantes, puis proportionnellement aux revenus de ces produits jusqu'à l'atteinte d'un plafond de remboursement ou en 2035. L'application de la norme IFRS 9 n'a pas eu d'impact sur l'évaluation des avances conditionnées.

La Société évalue périodiquement les revenus annuels directs ou indirects associés à chacun des produits, afin d'estimer les flux futurs de remboursement des avances. Ces revenus sont évalués en fonction des plans d'affaires actualisés de ces 2 produits et en appliquant un taux correspondant au comparable disponible pour ce type de dette. L'impact de cette réestimation périodique est comptabilisé en produits/charges financiers à chaque clôture comptable.

Les principales hypothèses revues sur les plans d'affaires des produits sont les suivantes :

- planning de développement et commercialisation des produits ;
- probabilité de succès des phases cliniques ;
- marché ciblé et taux de pénétration du marché, prix du traitement ;
- calendrier et modalités financières d'un partenariat de développement et commercialisation (paiement à la signature, paiement en fonction de jalons d'avancement, royalties) ; et
- taux d'actualisation des flux futurs.

Avantages au personnel

Conformément aux lois et pratiques en vigueur sur le territoire français, Transgene offre certains avantages qui assurent aux salariés remplissant les conditions requises le versement d'un capital au moment de leur départ en retraite (régime d'indemnités de fin de carrière). Conformément aux obligations et réglementations publiques applicables, ces régimes dits à prestations définies peuvent être financés par des placements dans différents instruments.

Les droits acquis par le personnel en activité sont estimés selon des évaluations actuarielles tenant compte des probabilités de mortalité et de maintien dans la Société, ainsi que de l'évolution prévisible des rémunérations. Les engagements sont évalués selon la méthode des unités de crédit projetées.

Capitaux propres

Frais d'augmentation de capital

Les frais d'augmentation de capital nets d'impôt différé le cas échéant sont imputés directement sur la prime d'émission lors de la réalisation de l'augmentation.

Contrat de liquidité

En juin 2016, la Société a mis en place un contrat de liquidité auprès de la société Kepler Cheuvreux, en mettant à disposition 500 milliers d'euros. À la clôture, les actions auto détenues sont retraitées en diminution des capitaux propres. Les résultats réalisés sur l'achat et la revente d'actions propres sont reclassés du résultat vers les capitaux propres, net d'impôt.

Produits opérationnels

Revenus des accords de collaboration et de licence

Le chiffre d'affaires est reconnu conformément à la norme IFRS 15. Selon la norme IFRS 15, le chiffre d'affaires est reconnu lorsque la Société remplit une obligation de performance en fournissant des biens ou services distincts (ou une série de biens ou services) à un client, c'est-à-dire lorsque le client obtient le contrôle de ces biens ou de ces services. Un actif est transféré lorsque le client obtient le contrôle de cet actif (ou service).

Compte tenu du large éventail d'opportunités de recherche et de développement dans le domaine thérapeutique, outre les domaines dans lesquels la Société compte porter ses activités de recherche et développement avec ses propres ressources scientifiques et financières, la Société conclut des contrats de licence et de partenariats avec des tiers dans certains domaines spécifiques qui génère du chiffre d'affaires. Par conséquent, chaque contrat est analysé, au cas par cas, afin de déterminer s'il contient des obligations de performance envers l'autre partie et, le cas échéant, d'identifier leur nature afin de déterminer la comptabilisation appropriée des montants que la Société a reçus ou est en droit de recevoir de l'autre partie, selon les principes d'IFRS 15, par exemple :

- les services de développement rendus par la Société pour créer ou améliorer la propriété intellectuelle contrôlée par le client, dont le chiffre d'affaires serait constaté progressivement, lorsque les services sont fournis ;
- le transfert du contrôle sur la propriété intellectuelle de la Société, telle qu'elle existe au moment de la vente, pour lequel le chiffre d'affaires serait constaté au moment du transfert de contrôle ;
- une licence,
  - si elle est considérée comme un droit d'accès à la propriété intellectuelle de la Société sur la durée de vie de la licence, le chiffre d'affaires serait reconnu sur cette durée de vie ; ou
  - si elle est un droit d'utilisation de la propriété intellectuelle, telle qu'elle existe au moment de la vente (en termes de forme et de fonctionnalité) de la Société, le chiffre d'affaires serait reconnu lorsque l'autre partie est à même d'utiliser la licence et d'en tirer avantage.

Le chiffre d'affaires éventuel découlant de l'atteinte de jalons déterminés ou de redevances en fonction des ventes ne serait pas reconnu avant le franchissement de l'étape ou la réalisation de la vente.

Financements publics de dépenses de recherche
Crédit d'impôt recherche

Certaines dépenses de recherche et développement donnent droit en France à un crédit d'impôt recherche reconnu à l'issue de l'exercice pendant lequel les dépenses ont été comptabilisées et le crédit d'impôt demandé. Lorsqu'il n'a pu être utilisé par imputation sur une charge d'impôt, le crédit d'impôt peut faire l'objet d'un remboursement en fonction des dispositions fiscales en vigueur.

Le crédit d'impôt recherche, assimilé à une aide publique selon la norme IAS 20, est comptabilisé au compte de résultat dans la rubrique Financements publics de dépenses de recherche.

Subventions

Transgene bénéficie de financements publics, provenant d'organismes locaux, d'état ou communautaires, permettant de couvrir tout ou partie de la recherche et développement sur des projets ou thématiques spécifiques. Ces aides peuvent revêtir la forme de subventions ou d'avances remboursables.

Dans ce cas, la Société comptabilise au compte de résultat dans la rubrique Financements publics de dépenses de recherche la part des subventions due selon les conventions, en fonction de l'avancement des dépenses engagées à la date de clôture.

Dépenses de recherche et développement

Les dépenses de recherche sont comptabilisées en charges au compte de résultat dans l'exercice au cours duquel elles sont encourues.

Les frais de développement ne seront capitalisés que lorsque les conditions requises par IAS 38 seront remplies.

Paiements en actions

La Société a mis en place des plans de rémunération qui se dénouent en instruments de capitaux propres (options de souscription d'actions ou AGA). La juste valeur des services rendus par les Dirigeants et salariés en échange de l'octroi de ces instruments est comptabilisée en charges en contrepartie des capitaux propres. Le montant total comptabilisé en charges sur la période d'acquisition des droits est déterminé par référence à la juste valeur des options ou des AGA octroyées à la date d'attribution. Le montant de la charge est évalué sur la base des estimations du nombre de personnes qui satisferont aux conditions d'acquisition des droits définies dans les termes du plan.

Résultat net par action

Le résultat net par action est calculé en utilisant la moyenne pondérée du nombre d'actions en circulation.

Contribution à la Valeur Ajoutée des Entreprises (CVAE)

La CVAE est comptabilisée, le cas échéant, en charges opérationnelles sous la rubrique Frais généraux.

Crédit d'Impôt pour la Compétitivité et l'Emploi (CICE)

Le CICE est comptabilisé en diminution de la rubrique Charges de personnel.

NOTE 2 TRÉSORERIE, ÉQUIVALENTS DE TRÉSORERIE ET AUTRES ACTIFS FINANCIERS COURANTS

(en milliers d'euros)	31/12/2018	31/12/2017
Disponibilités	864	627
Équivalents de trésorerie	1 021	1 016
Trésorerie et équivalents de trésorerie	**1 885**	**1 643**
Autres actifs financiers courants	**15 015**	**39 762**
TOTAL	**16 900**	**41 405**
Impact de l'application de la juste valeur comptabilisé en produits financiers dans le résultat	-	-

Les équivalents de trésorerie sont constitués d'un compte à terme.

Les autres actifs financiers courants correspondent aux placements réalisés auprès du pool de trésorerie mis en place par le groupe Institut Mérieux.

NOTE 3 AUTRES ACTIFS COURANTS

(en milliers d'euros)	31/12/2018	31/12/2017
Crédits d'impôt, part courante	8 041	9 218
État – TVA récupérable et créances d'impôt	312	140
Avoirs à recevoir	101	250
Personnel et organismes sociaux	26	29
Subventions à recevoir	-	30
Différence de conversion	3	-
Charges constatées d'avance, part à court terme	3 144	3 005
Créance sur cession de participation, part courante	-	1 825
Créance sur cession d'immobilisations, part courante	-	-
TOTAL	**11 627**	**14 497**

La part courante des crédits d'impôt recherche et du CICE correspond à la créance de 2015 qui devrait être remboursée par l'État au cours du premier semestre 2019 (voir Note 8).

Les charges constatées d'avance sont principalement liées aux contrats de production de lots chez ABL Europe. La signature des contrats a lieu plusieurs mois avant la production afin de garantir la date de celle-ci. Les lots produits sont ensuite libérés par le pharmacien responsable quelques mois après leur production après plusieurs tests confirmant la qualité du lot.

Au 31 décembre 2017, la créance sur cession de participation correspondait à la part courante du complément de prix à recevoir sur la cession de participation dans Jennerex, Inc. (voir Note 8). Devant l'absence de paiement de la part de SillaJen, Fortis, le représentant des anciens actionnaires de Jennerex, Inc., a décidé en septembre 2018 de les poursuivre devant la cour du Delaware, USA. Selon le calendrier de l'instruction judiciaire, la Société considère que les paiements dus à Transgene ne seront pas effectués avant 2020. La créance a donc été reclassée en *Autres actifs non courants* (voir Note 8).

NOTE 4 ACTIFS DÉTENUS ET DESTINÉS À LA VENTE ET ACTIVITÉS ABANDONNÉES

La société Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceuticals Co. Ltd. détenue à 50 % a été cédée le 10 juillet 2018, comme indiqué dans le rapport semestriel du 30 juin 2018.

NOTE 5 IMMOBILISATIONS CORPORELLES

(en milliers d'euros)	31/12/2017	Augmentation	Diminution	31/12/2018
VALEUR COMPTABLE BRUTE				
Terrain	1 771	-	-	1 771
Constructions et agencements	15 793	482	-	16 275
Équipements de laboratoire	9 751	998	(56)	10 693
Matériels de bureau et équipements informatiques	1 605	58	(49)	1 614
Immobilisations en cours	357	-	(286)	71
Total	**29 277**	**1 538**	**(391)**	**30 424**
AMORTISSEMENTS ET DÉPRECIATIONS				
Constructions et agencements	(8 073)	(928)	-	(9 001)
Équipements de laboratoire	(6 213)	(569)	39	(6 743)
Matériels de bureau et équipements informatiques	(1 387)	(121)	45	(1 463)
Total	**(15 673)**	**(1 618)**	**84**	**(17 207)**
VALEUR COMPTABLE NETTE	**13 604**	**(80)**	**(307)**	**13 217**

(en milliers d'euros)	31/12/2016	Augmentation	Diminution	31/12/2017
VALEUR COMPTABLE BRUTE				
Terrain	1 771	-	-	1 771
Constructions et agencements	15 790	7	(4)	15 793
Équipements de laboratoire	9 923	311	(483)	9 751
Matériels de transport, de bureau et équipements informatiques	1 647	39	(81)	1 605
Immobilisations en cours	141	357	(141)	357
Total	**29 272**	**714**	**(709)**	**29 277**
AMORTISSEMENTS ET DÉPRECIATIONS				
Constructions et agencements	(7 155)	(920)	2	(8 073)
Équipements de laboratoire	(6 199)	(443)	429	(6 213)
Matériels de transport, de bureau et équipements informatiques	(1 338)	(125)	76	(1 387)
Total	**(14 692)**	**(1 488)**	**507**	**(15 673)**
VALEUR COMPTABLE NETTE	**14 580**	**(774)**	**(202)**	**13 604**

Les dotations aux amortissements des immobilisations corporelles comprises dans le résultat de Transgene sont réparties ainsi :

(en milliers d'euros)	31/12/2018	31/12/2017
Dépenses de recherche et développement	1 713	1 636
Frais généraux	67	69
TOTAL DES DOTATIONS AUX AMORTISSEMENTS DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES	**1 780**	**1 705**

NOTE 6 IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

(en milliers d'euros)	31/12/2017	Augmentation	Diminution	31/12/2018
VALEUR COMPTABLE BRUTE				
Immobilisations incorporelles	4 244	45	(55)	4 234
Immobilisations incorporelles en cours	-	-	-	-
Total	**4 244**	**45**	**(55)**	**4 234**
AMORTISSEMENTS ET DÉPRECIATIONS				
Immobilisations incorporelles	(3 994)	(115)	55	(4 054)
Total	**(3 994)**	**(115)**	**55**	**(4 054)**
VALEUR COMPTABLE NETTE	**250**	**(70)**	**-**	**180**

(en milliers d'euros)	31/12/2016	Augmentation	Diminution	31/12/2017
VALEUR COMPTABLE BRUTE				
Immobilisations incorporelles	4 215	29	-	4 244
Immobilisations incorporelles en cours	-	-	-	-
Total	**4 215**	**29**	**-**	**4 244**
AMORTISSEMENTS ET PROVISIONS				
Immobilisations incorporelles	(3 792)	(202)	-	(3 994)
Total	**(3 792)**	**(202)**	**-**	**(3 994)**
VALEUR COMPTABLE NETTE	**423**	**(173)**	**-**	**250**

Les dotations aux amortissements des immobilisations incorporelles comprises dans le résultat de Transgene sont réparties ainsi :

(en milliers d'euros)	31/12/2018	31/12/2017
Dépenses de recherche et développement	99	176
Frais généraux	18	28
TOTAL DES DOTATIONS AUX AMORTISSEMENTS DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	**117**	**204**

NOTE 7 ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS

IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES

(en milliers d'euros)	31/12/2017	Augmentation	Diminution	31/12/2018
VALEUR COMPTABLE BRUTE				
Actifs financiers	3 714	924	(938)	3 700
Créances sur participations	257	-	(257)	-
Titres de participation non consolidés et sans influence notable	-	41 458	-	41 458
Titres de participation	29	-	-	29
Total	**4 000**	**42 382**	**(1 195)**	**45 187**
Provision pour dépréciation	(29)	-	-	(29)
VALEUR COMPTABLE NETTE	**3 971**	**42 382**	**(1 195)**	**45 158**

(en milliers d'euros)	31/12/2016	Augmentation	Diminution	31/12/2017
VALEUR COMPTABLE BRUTE				
Actifs financiers	3 830	969	(1 085)	3 714
Créances sur participations	1 393	-	(1 136)	257
Titres de participation	323	-	(294)	29
Total	**5 546**	**969**	**(2 515)**	**4 000**
Provision pour dépréciation	(523)	-	494	(29)
VALEUR COMPTABLE NETTE	**5 023**	**969**	**(2 021)**	**3 971**

L'augmentation de 924 milliers d'euros des actifs financiers en 2018 correspond principalement aux retenues de garantie au titre de la mobilisation du crédit d'impôt recherche de 2017 pour 810 milliers d'euros et du CICE 2018 pour 17 milliers d'euros.

La baisse de 938 milliers d'euros des actifs financiers correspond principalement au remboursement en 2018 des retenues de garantie au titre de la mobilisation du crédit d'impôt recherche et du CICE de 2014.

Les titres de participation non consolidés et sans influence notable pour 41 458 milliers d'euros correspondent aux titres Tasly BioPharmaceuticals obtenus en juillet 2018 en contrepartie de la cession des droits détenus dans la joint-venture Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd. et des droits du produit TG1050 pour la Grande Chine. Transgene détient 2,53 % de cette société, qui prévoit une cotation en bourse sur le *Hong-Kong Stock Exchange* en 2019. Cette opération s'est produite à l'occasion d'une augmentation de capital, à laquelle des fonds institutionnels ont contribué par apport en numéraire, au même prix de souscription que la société.

Transgene, les fonds institutionnels, Tasly BioPharmaceuticals et sa maison mère Tasly Holding Group ont signé un pacte d'actionnaires pour encadrer leurs relations dans la période précédente à l'introduction en bourse. Outre des dispositions habituelles telles qu'un droit de premier refus en cas de cession par un actionnaire, Tasly Holding Group s'engage à racheter les actions souscrites par Transgene en cas d'absence d'introduction en bourse dans un délai de deux ans au prix de souscription initial majoré en application d'un taux annuel contractuel.

Ces titres ont été évalués à leur juste valeur en contrepartie du compte de résultat à la clôture de l'exercice.

Les principales hypothèses prises en compte par la direction dans l'évaluation de la juste valeur au 31 décembre 2018 reposent sur les hypothèses obtenues de Tasly BioPharmaceuticals et ayant servi à valoriser la société lors du refinancement pré-cotation de juillet 2018 au cours duquel la Société est devenue actionnaire, et concernent :

- l'estimation des flux futurs de trésorerie qui seront générés par les entreprises détenues et notamment par les produits en cours de développement ;
- les probabilités de succès technique et l'acceptation par les autorités réglementaires des produits en cours de développement ;
- les potentiels de marché pour ces produits en cours de développement ;
- la valeur des titres selon les dernières opérations en capital ;
- le taux d'actualisation retenu par la direction.

La Société a fait revoir et actualiser le modèle utilisé ainsi que les hypothèses à la date de clôture par un cabinet de conseil indépendant, sur la base des informations transmises par Tasly BioPharmaceuticals. La valorisation de ces titres est directement impactée par la fluctuation de la parité euro/dollar américain ainsi que par le WACC retenu. Une hausse de 10 % du dollar américain augmenterait la valeur des titres de 11 %. Une baisse de 10 % du dollar américain la diminuerait de 9 %. Une variation à la hausse du WACC de 0,50 %, aurait un impact négatif de 6 % sur la valeur de ces titres et une variation à la baisse du WACC de de 0,50 % aurait un impact positif de 7 % sur les titres.

Le tableau ci-dessous détaille les montants bruts (coût d'acquisition), les provisions pour dépréciation ainsi que les quotes-parts de résultat pour les sociétés mises en équivalence :

(en milliers d'euros)	31/12/2017	Augmentation	Diminution	31/12/2018
VALEUR COMPTABLE BRUTE				
Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd.	7 668	-	(7 668)	-
ElsaLys Biotech SA	1 437	257	-	1 694
Total	**9 105**	**257**	**(7 668)**	**1 694**
Quote-part de résultat Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd.	(4 752)	(504)	5 256	-
Quote-part de résultat ElsaLys Biotech SA	(1 437)	(257)	-	(1 694)
Total des quotes-parts de résultat revenant à Transgene	**(6 189)**	**(761)**	**5 256**	**(1 694)**
Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd.	2 916	(504)	(2 412)	-
ElsaLys Biotech SA	-	-	-	-
VALEUR NETTE DES TITRES DE PARTICIPATION MIS EN ÉQUIVALENCE	**2 916**	**(504)**	**(2 412)**	**-**

(en milliers d'euros)	31/12/2016	Augmentation	Diminution	31/12/2017
VALEUR COMPTABLE BRUTE				
Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd.	7 668	-	-	7 668
ElsaLys Biotech SA	501	936	-	1 437
Total	**8 169**	**936**	**-**	**9 105**
Quote-part de résultat Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd.	(3 745)	(1 007)	-	(4 752)
Quote-part de résultat ElsaLys Biotech SA	(501)	(936)	-	(1 437)
Total des quotes-parts de résultat revenant à Transgene	**(4 246)**	**(1 943)**	**-**	**(6 189)**
Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd.	3 923	(1 007)	-	2 916
ElsaLys Biotech SA	-	-	-	-
VALEUR NETTE DES TITRES DE PARTICIPATION MIS EN ÉQUIVALENCE	**3 923**	**(1 007)**	**-**	**2 916**

Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd.

En juillet 2018, Transgene a cédé les 50 % détenus dans la joint-venture Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd. à Tasly BioPharmaceuticals pour une valeur de 5 847 milliers d'euros. La valeur nette de ces titres mis en équivalence à la date de cession s'élevait à 2 412 milliers d'euros. La Société a généré une plus-value de cession de 3 435 milliers d'euros.

ElsaLys Biotech SA

Au 31 décembre 2018, Transgene détenait 8,25 % d'ElsaLys Biotech SA et la valorisation nette des titres mis en équivalence était nulle. La Société possédait également des créances courantes pour 1 301 milliers d'euros concernant la cession des droits du produit TG3003 et des factures de prestations de services. En raison des difficultés financières rencontrées par cette société, ces créances ont été dépréciées en totalité. La Société n'a pas comptabilisé de provision complémentaire au titre des pertes dépassant le montant de sa participation mise en equivalence car la Société n'a pas d'engagement de soutien financier envers ElsaLys Biotech SA.

NOTE 8 AUTRES ACTIFS NON COURANTS

(en milliers d'euros)	31/12/2018	31/12/2017
Crédit d'impôt recherche, part non courante	17 484	19 453
CICE, part non courante	362	535
Charges constatées d'avance, part non courante	135	876
Créance sur cession de participation, part non courante	2 253	532
AUTRES ACTIFS NON COURANTS	**20 234**	**21 396**

Crédit d'impôt recherche et CICE

Au 31 décembre 2018, la Société disposait d'une créance de 25 243 milliers d'euros au titre des crédits d'impôt recherche (CIR) de 2015 à 2018 (dont 17 484 milliers d'euros de part non courante) et d'une créance de 644 milliers d'euros au titre des CICE de 2015 à 2018 (dont 362 milliers d'euros de part non courante). Ces créances peuvent être utilisées en règlement de l'impôt sur les sociétés. En cas de non-utilisation, leur remboursement en numéraire peut être demandé selon l'échéancier suivant, conformément aux règles fiscales en vigueur (en milliers d'euros).

Années de référence	Années de remboursement prévues	31/12/2018	31/12/2017
PART COURANTE			
2014	2018	-	8 943
2015	2019	7 759	-
Total part courante		**7 759**	**8 943**
PART NON COURANTE			
2015 avec régul	2019	-	7 758
2016	2020	6 297	6 298
2017	2021	5 397	5 397
2018	2022	5 790	-
Total part non courante		**17 484**	**19 453**
TOTAL CIR		**25 243**	**28 396**
PART COURANTE			
2014	2018	-	275
2015	2019	282	-
Total part courante		**282**	**275**
PART NON COURANTE			
2015	2019	-	282
2016	2020	120	120
2017	2021	133	133
2018	2022	109	-
Total part non courante		**362**	**535**
TOTAL CICE		**644**	**810**

Créance sur cession de participations

La Société a cédé au cours de l'année 2014 les titres de participation détenus dans la société Jennerex, Inc. à la société SillaJen. Cette cession s'est traduite par un prix de cession se décomposant entre une part fixe payable à la signature de la cession et une part variable composée de jalons futurs basés sur des événements liés à l'avancement du développement du produit et sujets à condition, s'analysant comme un actif financier évalué au coût amorti et réévalué chaque année selon les variations des flux attendus. Au 31 décembre 2018, la créance sur cession de participations est évaluée à 2 253 milliers d'euros. L'évaluation de cette créance a été faite en tenant compte de la meilleure estimation possible des dates de réalisation des jalons de paiement pouvant aller jusqu'en 2024. Ces flux

futurs de trésorerie ont été actualisés et leur survenance probabilisée. Le taux d'actualisation des flux futurs de trésorerie est calculé à partir du coût moyen du capital (*Weighted Average Cost of Capital*, ou WACC), lui-même basé sur une approche dite des comparables boursiers. Le WACC retenu est de 14 %. La variation de la juste valeur à chaque clôture est comptabilisée en produits/charges financiers à chaque clôture.

Une variation à la hausse de 1 % du WACC aurait un impact négatif d'environ 2 % sur la valorisation de la créance. Une variation à la baisse de 1 % de la probabilité retenue de survenance des paiements futurs aurait un impact négatif d'environ 18 % sur la valorisation de la créance. Ces jalons étant payables en dollar américain, la valorisation de la créance est directement impactée par la fluctuation de la parité euro/dollar.

Devant l'absence de paiement de la part de SillaJen des compléments de prix dus depuis 2017, Fortis, le représentant des anciens actionnaires de Jennerex, Inc. a décidé en septembre 2018 de les poursuivre devant la cour du Delaware, USA. Selon le calendrier de l'instruction judiciaire, la Société considère que les paiements dus à Transgene ne seront pas effectués avant 2020. La Société considère qu'il n'y a pas de risque de non recouvrement de cette créance compte tenu de l'analyse contractuelle réalisée.

NOTE 9 PASSIFS FINANCIERS

Le tableau suivant distingue les passifs financiers selon leur maturité :

(en milliers d'euros)	31/12/2018	31/12/2017
Passifs financiers, part courante	11 207	10 283
Passifs financiers, part non courante	48 369	51 717
PASSIFS FINANCIERS	**59 576**	**62 000**

Au 31 décembre 2018, les principaux passifs financiers concernent le prêt bancaire auprès de la BEI pour 10 000 milliers d'euros, le financement des crédits d'impôt recherche de 2015 à 2017 et des CICE de 2015 à 2018, la location financière immobilière (siège et principaux laboratoires de recherche et développement) et les avances remboursables reçues par Bpifrance dans le cadre du programme subventionné ADNA.

PASSIFS FINANCIERS, PART COURANTE

(en milliers d'euros)	31/12/2018	31/12/2017
Location financière immobilière	1 107	1 061
Location financière mobilière	171	40
Financement du CIR et du CICE	8 033	9 182
Intérêt sur prêt bancaire	1 896	-
PASSIFS FINANCIERS – PART COURANTE	**11 207**	**10 283**

PASSIFS FINANCIERS, PART NON COURANTE

(en milliers d'euros)	31/12/2018	31/12/2017
Location financière immobilière	5 093	6 199
Location financière mobilière	543	4
SWAP de taux - juste valeur (voir Note 23)	256	341
Avances conditionnées	20 446	19 485
Financement du CIR	11 654	14 015
Financement du CICE	377	527
Emprunt bancaire	10 000	11 146
PASSIFS FINANCIERS – PART NON COURANTE	**48 369**	**51 717**

Prêt Banque européenne d'investissement (BEI)

En 2016, la Société a obtenu une facilité de crédit de 20 millions d'euros de la part de la Banque européenne d'investissement (BEI), dans le cadre du programme IDFF *(Infectious Diseases Finance Facility)*. La première tranche de 10 millions d'euros a été encaissée le 20 juin 2016. La seconde tranche de 10 millions d'euros, exerçable jusqu'au 31 décembre 2017, n'a pas été tirée par la Société.

Le capital de ce prêt est remboursable *in fine* à 5 ans, soit au 20 juin 2021. Les intérêts seront remboursables à compter de juin 2019, notamment pour les intérêts cumulés des 3 premières années. Les intérêts courus au 31 décembre 2018 ont été comptabilisés en *Passifs financiers courants* (1 896 milliers d'euros, ces intérêts n'étant pas capitalisables).

Aucune autre garantie n'a été donnée par la Société dans le cadre de ce prêt.

Location financière immobilière

Transgene a investi en décembre 2008 dans un nouveau bâtiment de laboratoires et bureaux sur le site d'Illkirch, dans la banlieue de Strasbourg. Le coût du terrain et de la construction du bâtiment d'environ 6 900 m² s'élève à 15,6 millions d'euros. Cet investissement a été financé par un contrat de location financement d'une durée de 15 ans, conclu avec un pool bancaire en octobre 2007, avec une valeur résiduelle de 1,1 million d'euros. La première échéance de loyer a eu lieu le 1er janvier 2009.

Le solde du capital à rembourser au 31 décembre 2018 était de 6 199 milliers d'euros, contre 7 261 milliers au 31 décembre 2017. Le tableau suivant présente la ventilation de cette dette en fonction des échéances ainsi que le montant des charges financières associées et la valeur actualisée des différents paiements :

	31/12/2018		31/12/2017	
	Paiements minimaux	Valeur actualisée des paiements	Paiements minimaux	Valeur actualisée des paiements
Moins d'un an	1 177	1 160	1 144	1 126
Plus d'un an, mais moins de 5 ans	4 148	3 948	4 302	4 075
Plus de 5 ans	1 094	1 004	2 116	1 906
Paiements minimaux totaux au titre de la location	6 418	6 112	7 562	7 107
Moins les charges financières	217	211	301	288
Capital restant dû :	6 199	5 901	7 261	6 819
dont courant	1 106	1 090	1 060	1 044
dont non-courant	5 093	4 811	6 199	5 775

Location financière mobilière

Transgene a acquis différents équipements de laboratoires financés par crédit-bail, notamment en 2018. L'engagement financier restant à payer sur ces contrats de location financière s'élevait à 715 milliers d'euros au 31 décembre 2018.

Avances conditionnées

Au 31 décembre 2018, les avances conditionnées concernent les avances remboursables perçues au titre du programme ADNA (« Avancées Diagnostiques pour de Nouvelles Approches thérapeutiques »), qui bénéficie d'un financement public de Bpifrance pour le développement des produits TG4010 et TG4001. Ce programme s'est achevé au 31 décembre 2016. Transgene a encaissé un montant total de 15 942 milliers d'euros d'avances remboursables sur ce programme.

Au 31 décembre 2018, la valeur de la dette des avances remboursables figurant au bilan la Société s'élève à 20 446 milliers d'euros. La Société revalorise à la clôture sa dette d'avances remboursables dans le cadre du programme ADNA, en fonction des flux actualisés des remboursements attendus, tel que décrit dans la note 1 de l'annexe aux comptes annuels.

Le remboursement de ces avances est conditionné à l'atteinte d'un certain seuil de revenus avec les produits TG4010 et TG4001 et se fera par montant fixe et prédéterminé durant les cinq années suivantes, puis proportionnellement aux revenus de ces produits jusqu'à l'atteinte d'un plafond de remboursement ou en 2035. Les flux futurs de remboursement attendus sont donc estimés sur la base d'une évaluation des revenus futurs directs et indirects associés aux produits TG4010 et TG4001 en cours de développement. Les autres hypothèses prises en compte par la Direction dans l'évaluation de la dette d'avances remboursables concernent notamment :

- le plannig de développement et commercialisation des produits ;
- la probabilté de succès des phases cliniques ;

- le marché ciblé, le taux de pénétration et le prix de traitement ;
- le calendrier et les modalités financières d'un partenariat de développement et commercialisation (paiement à la signature, paiement en fonction de jalons d'avancement, royalties ; et
- le taux d'actualisation des flux futurs.

Au 31 décembre 2018, le taux d'actualisation utilisé est de 7,5 %. Une variation à la hausse de 1 % de ce taux d'actualisation aurait un impact à la baisse d'environ 10 % sur la valorisation de cette dette.

Financement du crédit d'impôt recherche

Le tableau ci-dessous présente les éléments concernant le financement bancaire des créances de crédit d'impôt recherche de la Société :

			Actif					Passif		
			Créances Autres Actifs		Dépôt garantie	Intérêts précomptés	Total	Financement Passifs financiers		Total
	Montant Brut	Financement bancaire	Part courante	Part non courante	Immobilisation financière	Part courante	Actif	Part courante	Part non courante	Passif
CIR 2015	7 759	Oui	7 759	-	1 164	-	8 923	7 759	-	7 759
CIR 2016	6 297	Oui	-	6 297	939	-	7 236	-	6 256	6 256
CIR 2017	5 397	Oui	-	5 397	809	-	6 206	-	5 397	5 397
CIR 2018	5 790	Non	-	5 790	-	-	5 790	-	-	-
TOTAL CIR	**25 243**	**-**	**7 759**	**17 484**	**2 912**	**-**	**28 155**	**7 758**	**11 654**	**19 412**
CICE 2015	282	Oui	282	-	41	-	323	275	-	275
CICE 2016	120	Oui	-	120	21	-	141	-	141	141
CICE 2017	133	Oui	-	133	18	-	151	-	118	118
CICE 2018	109	Oui	-	109	17	-	126	-	118	118
TOTAL CICE	**644**	**-**	**282**	**362**	**97**	**-**	**741**	**275**	**377**	**652**

NOTE 10 PROVISIONS POUR RISQUES

(en milliers d'euros)	31/12/2017	Dotations	Report à Nouveau	Reprises (sans objet)	Utilisation de la provision	31/12/2018
Risque de charge	356	72	4	-	(352)	76
TOTAL PROVISIONS POUR RISQUES	**356**	**72**	**4**	**-**	**(352)**	**76**

Au 31 décembre 2017, la provision pour risques correspondait au solde de la provision pour restructuration. Elle a été utilisée au cours du premier semestre 2018. Au 31 décembre 2018, la provision concerne principalement un risque de régularisation de la taxe sur les salaires constatée sur les exercices antérieurs.

NOTE 11 AUTRES PASSIFS

AUTRES PASSIFS COURANTS

(en milliers d'euros)	31/12/2018	31/12/2017
Dettes fiscales et sociales	2 967	2 973
Produits constatés d'avance	333	368
Dont :		
Revenus de prestation ou de licence	333	368
Subventions	-	-
Autres	-	-
Autres passifs à court terme	163	18
TOTAL	**3 463**	**3 359**

Les produits constatés d'avance correspondent principalement au paiement à la signature sur la collaboration initiée en juin 2017 avec Servier pour un montant de 1 million d'euros, qui est étalé sur 3 ans. Au 31 décembre 2018, la part courante s'élève à 333 milliers d'euros et la part non courante à 158 milliers d'euros. L'application de la norme IFRS 15 n'a pas modifié le traitement de ce contrat.

NOTE 12 AVANTAGES AU PERSONNEL

Conformément aux dispositions de la loi française, Transgene participe au financement des retraites du personnel en France par le versement de cotisations, calculées sur la base des salaires, aux organismes qui gèrent les programmes de retraite. Transgene participe par ailleurs au financement des retraites de certains salariés en France en versant des cotisations, également basées sur les salaires, à des organismes privés de retraites complémentaires. Il n'y a pas d'autre engagement lié à ces contributions.

Provisions pour engagements de retraite

La loi française exige également le versement en une seule fois d'une indemnité de départ en retraite, déterminée en fonction de l'ancienneté et du niveau de rémunération au moment du départ. Les bénéfices de l'indemnité sont transférés uniquement aux salariés présents dans la Société au moment du départ en retraite. Les hypothèses retenues pour le calcul de ces engagements de retraite sont les suivantes :

	31/12/2018	31/12/2017
Taux d'actualisation	1,70 %	1,70 %
Taux d'inflation attendu sur le long terme	1,75 %	1,75 %
Taux d'augmentation des salaires	1,50 %	1,50 %
Conditions de départ à la retraite (départ volontaire) :		
▪ cadres	65 ans	65 ans
▪ non-cadres	63 ans	63 ans

La duration des engagements s'élève à 10,2 ans.

Le tableau ci-après résume les conditions et montants d'engagements actuariels de retraite aux 31 décembre 2018 et 2017 selon la norme IAS 19 révisée :

(en milliers d'euros)	31/12/2018	31/12/2017
VARIATION DE LA VALEUR DES ENGAGEMENTS		
Estimation des engagements à l'ouverture	3 710	3 725
Coût des services rendus de l'exercice	241	237
Coût de l'actualisation	58	62
Prestations payées	(285)	(136)
Changement d'hypothèses	-	-
Réductions/cessations	-	(71)
(Gain) ou perte actuariel	54	(107)
Estimation des engagements dus en cas de départ à la retraite	3 778	3 710
COÛT DES PRESTATIONS DÉFINIES DE L'EXERCICE		
Coût des services rendus de l'exercice	241	237
Coût de l'actualisation	58	62
Réductions/cessations	-	-
Coût des services et de l'actualisation	299	299
RÉÉVALUATIONS DU PASSIF/DE L'(ACTIF) NET		
Pertes et (gains) actuariels liés aux changements d'hypothèses démographiques	-	-
Pertes et (gains) actuariels liés aux changements d'hypothèses financières	-	-
Pertes et (gains) actuariels liés à l'expérience	54	(107)
Total	**54**	**(107)**
VARIATION DU PASSIF/DE L'(ACTIF) NET		
Passif/(actif) de début d'exercice	3 710	3 724
Variation de périmètre	-	(71)
Montant reconnu en résultat	299	299
Décaissements	(285)	(136)
Montant reconnu en autres éléments du résultat global	54	(106)
Passif/(actif) de fin d'exercice	3 778	3 710
CUMUL DES MONTANTS RECONNUS EN AUTRES ÉLÉMENTS DU RÉSULTAT GLOBAL		
Cumul des montants reconnus en début d'exercice	(28)	78
Réévaluations du passif/de l'(actif) net de l'exercice	54	(106)
Cumul des montants reconnus en fin d'exercice	26	(28)
Impôts différés	(6)	10
Cumul net des montants reconnus au résultat en fin d'exercice	19	(18)

Un test de sensibilité au taux d'actualisation a permis de chiffrer l'impact sur la valeur de l'engagement et sur le coût des services :

- un taux d'actualisation de 1,45 % conduirait à une hausse de l'engagement de 2,6 % et du coût des services de 3,0 % sur l'exercice ;
- un taux d'actualisation de 1,95 % conduirait à une baisse de l'engagement de 2,5 % et du coût des services de 2,8 % sur l'exercice.

NOTE 13 CAPITAUX PROPRES

Capital

Au 31 décembre 2018, 62 275 923 actions de Transgene sont en circulation, représentant un capital social de 62 275 923 euros.

Les actionnaires disposent d'un droit préférentiel de souscription lors de chaque augmentation de capital, au prorata de leur participation. Les actionnaires peuvent renoncer à ce droit sous certaines conditions au cours d'une assemblée générale extraordinaire. En l'absence de renonciation préalable, les droits préférentiels sont négociables pendant la période de souscription.

Résultat net par action

Une réconciliation entre les résultats par action avant et après dilution est présentée ci-dessous. Le nombre de titres est calculé sur une base *prorata temporis*.

	31/12/2018	31/12/2017
RÉSULTAT DE BASE PAR ACTION		
Résultat net disponible *(en milliers d'euros)*	8 026	(32 274)
Nombre moyen d'actions en circulation	62 275 923	62 075 190
Résultat de base par action *(en euros)*	0,13	(0,52)
Résultat dilué par action *(en euros)*	0,13	(0,52)

Au 31 décembre 2018, il existait une dilution potentielle d'un total de 726 463 actions issues d'options de souscription d'action théoriquement exerçables ou d'actions gratuites en cours d'acquisition. Le résultat dilué reste cependant équivalent au résultat de base.

Plans d'options de souscription d'actions

Trois plans d'options de souscription d'actions sont en cours à la date du présent document de référence sur autorisation de l'assemblée générale des actionnaires, respectivement en 2006, 2008 et 2010 et mis en œuvre par le Conseil d'administration. Aucune option n'a été attribuée depuis 2012. La situation de ces plans au 31 décembre 2018 est présentée de manière synthétique dans le tableau ci-après.

Date d'attribution	Date de départ d'exercice	Date d'expiration	Prix d'exercice	Nombre d'options attribuées	Nombre d'options exercées en 2018	Nombre d'options restant à lever au 31/12/2018*
04/10/2007	05/10/2012	05/10/2017	16,105	62 180	0	0
19/12/2007	20/12/2012	20/12/2017	15,021	6 760	0	0
16/12/2008	17/12/2014	17/12/2018	11,005	178 676	0	0
09/12/2009	10/12/2015	10/12/2019	17,122	76 907	0	72 316
07/12/2010	08/12/2015	08/12/2020	14,198	321 054	0	214 419
13/12/2012	14/12/2017	14/12/2022	7,859	92 578	0	41 328
TOTAL	**N/A**	**N/A**	**N/A**	**N/A**	**0**	**328 063**

* *Ce montant tient compte des ajustements, en nombre d'options et en prix d'exercice, effectués conformément à la réglementation à la suite des augmentations de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires réalisées en mars 2014 et en novembre 2016.*

	Nombre d'actions potentielles	Prix moyen d'exercice par action
Options en circulation au 1er janvier 2015	**1 188 097**	**11,43**
Options attribuées en 2015	-	-
Options annulées en 2015	169 842	6,80
Options exercées en 2015	17 429	6,38
Options en circulation au 31 décembre 2015	**1 000 826**	**12,30**
Options attribuées en 2016	-	-
Options annulées en 2016	432 557	10,92
Options exercées en 2016	-	-
Options en circulation au 31 décembre 2016	**568 269**	**13,35**
Options attribuées en 2017	-	-
Options annulées en 2017	63 940	15,99
Options exercées en 2017	-	-
Options en circulation au 31 décembre 2017	**504 329**	**13,01**
Options attribuées en 2018	-	-
Options annulées en 2018	176 266	11,10
Options exercées en 2018	-	-
Options en circulation au 31 décembre 2018	**328 063**	**14,04**
Options exerçables au 31 décembre 2017	504 329	13,01
Options exerçables au 31 décembre 2018	328 063	14,04
Options en circulation au 31 décembre 2018	**328 063**	**14,04**

Charge calculée sur options de souscription d'actions

Le coût des services rendus est comptabilisé en charge sur la période d'acquisition des droits. La charge était nulle en 2018, contre 69 milliers d'euros en 2017.

Plans d'attribution d'actions gratuites

Deux plans attributions gratuites d'actions sont en cours d'acquisition à la date du présent document de référence, adoptés par le Conseil d'administration en 2017 et 2018 au bénéfice de l'ensemble des salariés et aux dirigeants mandataires sociaux sur la base d'une délégation accordée par l'assemblée générale des actionnaires du 24 mai 2016 (le Plan 2016). Le 13 décembre 2016, 37 550 actions nouvellement émises et libres de toute obligation de conservation ont été attribuées définitivement aux bénéficiaires de l'attribution adoptée par le Conseil d'administration le 13 décembre 2012 et le 24 mai 2018, 200 733 actions nouvellement émises et soumises à une obligation de conservation ont été attribuées définitivement aux bénéficiaires du plan adopté par le Conseil d'administration le 24 mai 2016. Au total, 401 183 actions du capital social de Transgene sont issues d'attributions gratuites d'actions.

La situation des attributions en cours au 31 décembre 2018 est présentée de manière synthétique dans le tableau ci-après :

			Plan 2016
Date d'assemblée			24/05/2016
Nombre total d'actions autorisées par l'assemblée			600 000
	Attibution 2016	**Attribution 2017**	**Attribution 2018**
Dont attributions consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et par toute société comprise dans le périmètre d'attribution aux mandataires sociaux.	37 800	31 000	34 600
Dont attributions consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et par toute société comprise dans le périmètre d'attribution, aux 10 salariés non mandataires sociaux de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'actions attribuées gratuitement est le plus élevé.	73000	49 400	85 000
Date du Conseil d'administration	24/05/2016	17/03/2017	21/03/2018
Nombre total d'actions attribuées gratuitement	207 550	183 000	220 600
Dont solde au 31/12/2018	200 733	179 800	218 600
Dont : nombre d'actions attribuées aux mandataires sociaux et membres du Comité de direction	92 800	72 000	104 600
Date d'attribution définitive	24/05/2018	17/03/2019	21/03/2020
Date d'expiration du délai de conservation	24/05/2020	17/03/2021	21/03/2022
Valeur de l'action au jour de l'attribution (cours d'ouverture au jour de l'attribution)	2,71 €	2,63 €	3,15 €

À la date de ce rapport, les actions gratuites attribuées, mais non émises représentent une dilution potentielle de 398 400 actions et les options attribuées, mais non exercées représentent une dilution potentielle de 328 063 actions, soit au total approximativement 1,2 % du capital social de la Société. Les actions gratuites sont attribuées définitivement 2 ans après leurs attributions aux salariés toujours présents dans la Société.

Charge calculée sur paiements en actions

Le coût des services rendus est comptabilisé en charge sur la période d'acquisition des droits. La charge s'est élevée à 467 milliers d'euros en 2018 et à 366 milliers d'euros en 2017.

NOTE 14 PRODUITS OPÉRATIONNELS

REVENUS DES ACCORDS DE COLLABORATION ET DE LICENCE

(en milliers d'euros)	31/12/2018	31/12/2017
Revenus de collaboration de recherche et développement	1 300	896
Revenus de licences	35	1 203
TOTAL	**1 335**	**2 099**

Les revenus de collaboration de recherche et développement pour des tiers concernent notamment la collaboration initiée en 2017 avec Servier.

Les revenus de licences sont composés de revenus liés à l'exploitation commerciale de technologies ou produits donnés en licence par Transgene, qui se sont élevés à 35 milliers d'euros en 2018 (1 203 milliers d'euros en 2017 dont 1 000 milliers d'euros provenant d'ElsaLys Biotech SA au titre de la cession des droits du produit TG3003).

FINANCEMENTS PUBLICS DE DÉPENSES DE RECHERCHE

(en milliers d'euros)	31/12/2018	31/12/2017
Subventions de recherche et développement	-	3
Crédit d'impôt recherche	5 749	5 355
TOTAL	**5 749**	**5 358**

Le montant net de crédit d'impôt recherche s'éleve à 5 749 milliers d'euros en 2018, contre 5 355 milliers d'euros en 2017 (voir Note 8).

NOTE 15 AUTRES PRODUITS ET CHARGES OPÉRATIONNELS

(en milliers d'euros)	31/12/2018	31/12/2017
Produits de cession d'immobilisations	2	4
Autres produits	35 833	683
Total des produits	**35 835**	**687**
Valeur nette comptable des cessions d'immobilisations	(22)	(61)
Autres charges	(1 189)	(93)
Total des charges	**(1 211)**	**(154)**
TOTAL	**34 624**	**533**

Autres produits

Les autres produits sont principalement constitués des produits de la cession des droits de TG1050 en Grande Chine à Tasly BioPharmaceuticals pour 35 611 milliers d'euros (41 millions de dollars) en juillet 2018. Ces droits n'avaient pas été activés par la Société et ont été constastés en charges au cours des précédents exercices. Ce produit a été constaté selon la norme IAS 38.

Pour rappel, la valeur totale des transactions avec Tasly BioPharmaceuticals s'est élevée à 41 458 milliers d'euros ;

- 35 611 millions d'euros pour les droits de TG1050 détenus par Transgene ; et
- 5 847 milliers d'euros (7 millions de dollars) pour les titres de la joint-venture Transgene Tasly, dont la valorisation comprend principalement les droits de TG6002, comptabilisés en résultat des sociétés mises en équivalence.

La Société a reçu en contrepartie de ces transactions des actions de la société Tasly BioPharmaceuticals.

Autres charges

Les autres charges se sont élevées à 1 211 milliers d'euros en 2018, contre 154 milliers d'euros en 2017. Elles concernent principalement une provision pour dépréciation des créances ElsaLys Biotech SA de 1 084 milliers d'euros.

NOTE 16 RÉSULTAT FINANCIER

(en milliers d'euros)	31/12/2018	31/12/2017
Revenus des placements financiers	126	177
Coût de l'endettement	(1 031)	(1 079)
Coûts des emprunts nets des placements	**(905)**	**(902)**
Produits (charges) financiers divers	(1 116)	(1 300)
Gains (pertes) de change	4	(85)
Total	**(1 112)**	**(1 385)**
PRODUITS FINANCIERS (CHARGES), NETS	**(2 017)**	**(2 287)**

Le coût de l'endettement correspond pour 750 milliers d'euros aux intérêts courus de la BEI au titre de l'année 2018 (comme en 2017).

Le montant des charges financières s'explique principalement par :

- l'actualisation des compléments de prix liés à la cession des titres de Jennerex Inc. à la société SillaJen, Inc. en 2014 (252 milliers d'euros contre 775 milliers d'euros en 2017) ;
- l'actualisation de la dette due à Bpifrance sur les avances reçues dans le cadre du programme ADNA (961 milliers d'euros contre 654 milliers d'euros en 2017) ;

NOTE 17 IMPÔTS SUR LES SOCIÉTÉS

Impôt courant

Au 31 décembre 2018, la perte fiscale au taux de droit commun s'élève à moins 35 690 milliers d'euros. La plus-value à 15 % provenant de la cession des droits Tasly s'élève à 35 611 milliers d'euros.

L'écart entre le taux d'impôt sur les bénéfices en France et le taux effectif d'impôt s'analyse ainsi :

	Base
Résultat IFRS avant impôt	8 026
Déduction des crédits d'impôt	(5 935)
Autres impacts	(2 171)
Résultat fiscal net à 15 % avant imputation des pertes antérieures	**(80)**

Le résultat net fiscal après imputation des pertes antérieures étant négatif, la Société ne paiera pas d'impôt sur les sociétés au titre de l'exercice 2018.

Impôt différé

Au 31 décembre 2018, Transgene dispose de reports déficitaires en France, indéfiniment reportables, pour un total de 667 657 milliers d'euros. Transgene ne dispose d'aucun report déficitaire provenant de ses filiales américaine et chinoise.

NOTE 18 PERSONNEL

Effectifs

Les effectifs inscrits de la Société s'élevaient à 147 salariés au 31 décembre 2018, dont 1 personne pour Transgene, Inc. La Société comptait déjà 147 salariés au 31 décembre 2017.

Au 31 décembre 2018	Hommes	Femmes	Total au 31/12/2018
Cadres	40	67	107
Etam	12	28	40
TOTAL	**52**	**95**	**147***

* *Dont 132 contrats à durée indéterminée au 31/12/2018*

Dépenses de personnel

Les charges de personnel comprises dans le résultat de la Société (masse salariale, taxes, charges des retraites, frais annexes) sont reparties ainsi :

(en milliers d'euros)	31/12/2018	31/12/2017
Dépenses de recherche et développement	11 187	11 160
Frais généraux	3 276	2 980
TOTAL DES CHARGES DE PERSONNEL	**14 463**	**14 140**

La charge relative aux paiements en actions s'est élevée à :

(en milliers d'euros)	31/12/2018	31/12/2017
Dépenses de recherche et développement	298	254
Frais généraux	169	181
TOTAL DES CHARGES DE PERSONNEL	**467**	**435**

NOTE 19 ENTREPRISES LIÉES

Transgene a signé une convention de trésorerie avec l'Institut Mérieux. Les disponibilités placées dans le *cash pooling* de l'Institut Mérieux représentant une créance de 15,0 millions d'euros au 31 décembre 2018, le produit des intérêts qui en résulte est de 114 milliers d'euros au 31 décembre 2018.

Le tableau ci-dessous ne tient pas compte de ces éléments de trésorerie.

		31/12/2018	
(en milliers d'euros)	*Type de partie liée*	**Créances**	**Dettes**
ABL Europe SAS	Société du groupe Mérieux	28	358
ABL Lyon	Société du groupe Mérieux	200	8
bioMérieux SA	Société du groupe Mérieux	-	(1)
bioMérieux, Inc.	Société du groupe Mérieux	-	109
ElsaLys Biotech SA	MEE	1 301	-
Institut Mérieux	Société du groupe Mérieux	-	-
Mérieux Université	Société du groupe Mérieux	-	7
Thera Conseil	Société du groupe Mérieux	-	-
Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd.	JV/MEE	-	-
TOTAL		**1 529**	**481**

		31/12/2018	
(en milliers d'euros)	*Type de partie liée*	***Produits***	***Charges***
ABL Europe SAS (1)	*Société du groupe Mérieux*	*195*	*1 580*
ABL Lyon (2)	*Société du groupe Mérieux*	-	*64*
bioMérieux SA	*Société du groupe Mérieux*	-	*(6)*
bioMérieux, Inc. (3)	*Société du groupe Mérieux*	-	518
ElsaLys Biotech SA (4)	*MEE*	*85*	-
Institut Mérieux (5)	*Société du groupe Mérieux*	-	*308*
Mérieux Université	*Société du groupe Mérieux*	-	*6*
Thera Conseil	*Société du groupe Mérieux*	-	*5*
Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd. (6)	*JV/MEE*	*59*	-
TOTAL		***339***	***2 475***

(1) Les produits correspondent au contrat de refacturation de loyer pour l'hébergement de laboratoires de contrôle. Les charges correspondent aux contrats de prestations de service de production rendus par ABL Europe à Transgene.
(2) Les charges correspondent au contrat de prestations de services rendues par ABL Lyon.
(3) Les charges correspondent au contrat de prestations de services et de refacturation de personnel conclu entre Transgene, Inc. et bioMérieux, Inc.
(4) Les produits correspondent aux contrats de prestations de services rendus par Transgene.
(5) Les charges correspondent au contrat de prestations de services rendues par Institut Mérieux.
(6) Les produits correspondent aux contrats de prestations de services et refacturation de personnel conclus entre Transgene et Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd.

NOTE 20 ENGAGEMENTS HORS-BILAN

Transgene a conclu le 1er avril 2009 une convention d'occupation de locaux avec Lyonbiopôle pour ses équipes de Lyon, les locaux seront libérés en avril 2019.

La charge locative s'analyse comme suit :

(en milliers d'euros)	31/12/2018	31/12/2017
Loyers Lyonbiopôle (charges comprises)	321	329
TOTAL CHARGES LOCATIVES	**321**	**329**

Dans le cadre de l'application de la norme IFRS 16, concernant les contrats de location, la Société a considéré que son application n'aurait pas d'impact significatif dans la présentation de ses comptes, notamment avec la libération des locaux au Lyonbiopôle au cours du 1er semestre 2019.

Les engagements de location simple s'analysent comme suit au 31 décembre 2018 :

(en milliers d'euros)	Montant brut	À un an au plus	À plus d'un an et 5 ans au plus	À plus de 5 ans
Loyers Lyonbiopôle (charges comprises)	107	107	-	-
TOTAL DES ENGAGEMENTS DE LOYER	**107**	**107**	**-**	**-**

Dans le cadre de la cession de son site de production à la société ABL Europe en février 2016, Transgene a conclu avec cette dernière un accord lui permettant de sécuriser l'approvisionnement de ses lots cliniques pendant 3 ans. Cet accord prévoit un engagement annuel de commande de 3 millions d'euros de la part de Transgene, entre février 2016 et mars 2019.

Dans le cadre des accords avec Tasly BioPharmaceuticals en juillet 2018, Transgene a reçu 27,4 millions d'actions de cette société, soit 2,53 % de son capital. Les actifs apportés par Transgene ont été valorisés à 48 millions de dollars américains entre les parties et la valeur unitaire des actions reçues est celle négociée par les fonds institutionnels lors d'une augmentation de capital. A cette occasion, Transgene, les fonds institutionnels, Tasly BioPharmaceuticals et sa maison mère Tasly Holding Group ont signé un pacte d'actionnaires pour encadrer leurs relations dans la période précédente à l'introduction en bourse. Outre des dispositions habituelles telles un droit de premier refus en cas de cession par un actionnaire, Tasly Holding Group s'engage à racheter les actions souscrites par Transgene en cas d'absence d'introduction en bourse dans un délai d'entre deux et trois ans selon le cas au prix de souscription initial majoré en application d'un taux annuel contractuel.

Transgene est par ailleurs engagé dans des contrats avec des sous-traitants. Ces contrats peuvent avoir des effets sur plusieurs exercices comptables. Au 31 décembre 2018, la Société estime ses engagements financiers au titre de ces contrats à environ 15 millions d'euros en valeur courante. Ce montant d'engagements correspond à la trésorerie restant à décaisser sur les contrats signés à date.

Dans le cadre d'accords de licence ou d'option sur licence signés avec des tiers, ceux-ci se sont engagés à verser à la Société des paiements d'étapes ou redevances qui dépendent d'événements futurs dont la réalisation reste incertaine à la date des comptes. La Société s'est engagée à l'égard d'un certain nombre de tiers à verser des paiements d'étapes ou redevances dans le cadre d'accords de collaboration ou de licences, qui dépendent d'événements futurs dont la réalisation reste incertaine à la date des comptes.

NOTE 21 INFORMATION SECTORIELLE

La Société conduit ses activités exclusivement en recherche et développement de vaccins thérapeutiques et de produits d'immunothérapie, dont aucun n'est actuellement commercialisé. Son principal client de prestation de services, avec lequel elle génère des revenus, est la société Servier. Ses activités sont localisées pour l'essentiel en France. La Société a donc décidé de ne retenir qu'un secteur pour l'établissement et la présentation de ses comptes, en ligne avec le niveau de revue par le principal décideur opérationnel, le Président-Directeur général.

NOTE 22 VENTILATION DES ACTIFS ET PASSIFS PAR ÉCHÉANCE

31 DÉCEMBRE 2018

Actifs *(en milliers d'euros)*	***Montant brut***	***À un an au plus***	**À plus d'un an**
Immobilisations financières	3 699	1 205	2 494
Clients	1 868	567	1 301
Crédit d'impôt recherche et CICE	25 887	8 041	17 846
État, TVA et autres collectivités	312	312	-
Personnel et comptes rattachés	26	26	-
Charges constatées d'avance	3 279	3 144	135
Subventions à recevoir	-	-	-
Créances sur cession de participation	2 253	-	2 253
Autres créances	301	301	-
TOTAL	**37 625**	**13 596**	**24 029**

Passifs *(en milliers d'euros)*	**Montant brut**	**À un an au plus**	**À plus d'un an et 5 ans au plus**	**À plus de 5 ans**
Fournisseurs	4 791	4 791	-	-
Location financière immobilière	6 199	1 106	5 093	-
Location financière mobilière	715	172	543	-
Avances conditionnées	20 446	-	-	20 446
Financement du crédit d'impôt recherche et CICE	20 064	8 034	12 030	-
Prêt bancaire	11 896	1 896	10 000	-
Provision pour risques et charges	76	76	-	-
Engagements de retraites	3 778	157	911	2 710
Dettes sociales et fiscales	2 967	2 967	-	-
Produits constatés d'avance	491	333	158	-
Autres dettes	419	163	256	-
TOTAL	**71 842**	**19 695**	**28 991**	**23 156**

NOTE 23 OBJECTIFS ET POLITIQUES DE GESTION DES RISQUES FINANCIERS

Opérations de couverture

La Société n'est pas engagée dans des opérations de couverture de change.

La Société a procédé, au premier semestre 2009, à la couverture partielle du risque de taux lié au financement en location-financement de son bâtiment administratif et de recherche d'Illkirch (*cf.* Note 9), selon les modalités suivantes :

- nominal : 5,9 millions d'euros (amortissable) ;
- instrument de couverture : contrat d'échange d'intérêts ;
- durée résiduelle au 31/12/2018 : 5 ans ;
- taux sous-jacent : Euribor 3 mois ;
- taux fixe : 3,46 %.

La couverture étant parfaite, les variations de valeur de marché de l'instrument sont comptabilisées en situation nette. Au 31 décembre 2018, la valeur de marché de l'instrument se monte à 256 milliers d'euros. La valeur de marché correspond au montant dont aurait dû s'acquitter la Société si elle avait décidé de solder l'opération de couverture au 31 décembre 2018.

Risque de change

La Société publie ses états financiers consolidés en euros. Cependant, une partie de ses produits et charges est libellée en devises, principalement en dollars américains. Un renforcement ou un affaiblissement de l'euro face au dollar américain peut avoir un impact sur le résultat opérationnel.

La Société a des comptes bancaires libellés en dollars américains. Les décaissements nets en dollars américains se sont montés à 2,8 millions de dollars en 2018.

Le tableau suivant présente la sensibilité des dépenses de la Société à une variation de 10 % du dollar US au cours des exercices clos aux 31 décembre 2018 et 2017 (avant impôt et avant éventuelle couverture de change) :

	31/12/2018	31/12/2017
Dépenses libellées en dollars US	2 817	7 205
Équivalent en euros sur base d'une parité de 1 EUR = 1,145 USD	2 460	6 008
Équivalent en euros en cas de hausse de 10 % USD vs. EUR	2 734	6 675
Équivalent en euros en cas de baisse de 10 % USD vs. EUR	2 237	5 462

La position de change de la Société au 31 décembre 2018 est la suivante :

(en milliers)	USD
Actifs	50 727
Passifs	300
Position nette	50 427
Après gestion	50 427
Position hors bilan	-

Risques liés aux besoins de trésorerie

La Société contrôle les risques liés à la gestion de ses liquidités en ayant des procédures centralisées de suivi et d'approbation. Les liquidités sont investies dans des valeurs mobilières de placement sûres et offrant une grande qualité de signature.

La trésorerie placée au 31 décembre 2018 dans des fonds communs de placement, directement ou à travers la gestion centralisée du groupe Institut Mérieux, s'élevait à 16,0 millions d'euros. La Société a, et aura besoin de capitaux importants pour financer la poursuite de ses travaux de recherche et de développement et notamment, les études précliniques et essais cliniques de ses futurs produits.

Gestion du capital

Les capitaux propres constituent la quasi-totalité des ressources de la Société, le recours à l'endettement bancaire étant limité par la situation structurellement déficitaire de la Société et le risque associé au domaine d'activité (recherche-développement pharmaceutique). La Société se financera pour l'essentiel par émission d'actions nouvelles ou lorsque les conditions le permettent par la dette.

Instruments financiers

31 décembre 2018 *(en milliers d'euros)*	Actifs et passifs à la juste valeur par résultat	Créances, dettes, emprunts, au coût amorti	Instruments dérivés	Valeur comptable	Juste valeur	Niveau
ACTIF FINANCIER						
Trésorerie et équivalents de trésorerie	1 885	-	-	1 885	1 885	1
Autres actifs financiers courants	15 015	-	-	15 015	15 015	2
Créances clients	-	784	-	784	784	-
Actifs financiers	41 458	3 700	-	45 158	45 158	3
Créances sur immobilisations financières	-	-	-	-	-	2
Autres actifs non courants	-	2 253	-	2 253	2 253	3
TOTAL ACTIF FINANCIER	**58 358**	**6 737**	**-**	**65 095**	**65 095**	**-**
PASSIF FINANCIER						
Emprunt auprès d'établissements de crédit, part à long terme	-	22 030	-	22 030	22 030	2
Engagement de crédit-bail, part à long terme	-	5 636	-	5 636	5 636	2
Avances conditionnées	-	20 446	-	20 446	20 446	3
Autres passifs financiers non courants	-	-	256	256	256	2
Passif financier non courant	-	48 112	256	48 368	48 368	-
Emprunt auprès d'établissements de crédit, part à court terme	-	9 929	-	9 929	9 929	2
Engagement de crédit-bail, part à court terme	-	1 278	-	1 278	1 278	2
Passif financier courant	-	-	-	0	0	-
Fournisseurs	-	3 591	-	3 591	3 591	-
TOTAL PASSIF FINANCIER	**-**	**62 910**	**256**	**63 166**	**63 166**	**-**

Conformément à la norme IFRS 13, les instruments financiers sont présentés en 3 niveaux, selon une hiérarchie de méthodes de détermination de la juste valeur :

- niveau 1 : juste valeur calculée par référence à des prix cotés non ajustés sur un marché actif pour des actifs et passifs identiques ;
- niveau 2 : juste valeur calculée par référence à des données observables de marché pour l'actif ou le passif concerné, soit directement, soit indirectement à savoir des données dérivées de prix ;
- niveau 3 : juste valeur calculée par référence à des données relatives à l'actif ou au passif qui ne sont pas basées sur des données observables de marché.

NOTE 24 REMUNERATION ALLOUEES AUX MEMBRES DES ORGANES D'ADMINITRATION ET DE DIRECTION

Le montant global comptabilisé en charges au cours de l'exercice 2018 au titre des rémunérations allouées aux membres du Conseil d'administration et du Comité de direction s'élève à 2 844 milliers d'euros.

en milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017
Salaires de base	1 706	1 699
Rémunérations variables	685	675
Avantages en nature	30	30
Actions gratuites	221	213
Jetons de présence	202	183
TOTAL	**2 844**	**2 800**

NOTE 25 HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

	Ernst & Young et Autres				Grant Thornton			
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
(en milliers d'euros)	**2018**	2017	**2018**	2017	**2018**	2017	**2018**	2017
Audit	-	-	-	-	-	-	-	-
COMMISSARIAT AUX COMPTES, CERTIFICATION, EXAMEN DES COMPTES INDIVIDUELS ET CONSOLIDÉS								
Emetteur	64	66	81 %	67 %	50	50	100 %	100 %
Filiales intégrées globalement	-	-	-	-	-	-	-	-
SERVICES AUTRES QUE LA CERTIFICATION DES COMPTES DU COMMISSAIRE AUX COMPTES								
Emetteur	15	32	19 %	33 %	-	-	-	-
Filiales intégrées globalement	-	-	-	-	-	-	-	-
Sous-total	**79**	**98**	**100 %**	**100 %**	**50**	**50**	**100 %**	**100 %**
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement	-	-	-	-	-	-	-	-
Juridique, fiscal, social	-	-	-	-	-	-	-	-
Autres (à préciser si > 10 % des honoraires d'audit)	-	-	-	-	-	-	-	-
Sous-total	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**
TOTAL	**79**	**98**	**100 %**	**100 %**	**50**	**50**	**100 %**	**100 %**

NOTE 26 ÉVÉNEMENTS POSTÉRIEURS À LA CLÔTURE

En mars 2019, la Société a signé une lettre de mandat avec Natixis grâce à laquelle elle a obtenu, sous réserve de la signature du contrat avec les pièces adéquates avant le 30 avril 2019, un accord de crédit renouvelable (ou « revolving ») de 20 millions d'euros maximum, capable d'être tiré en une ou plusieurs fois. Cet accord a été signé à la date du présent document. Dans le cadre de cet accord de crédit, Transgene doit constituer un nantissement sur les actions détenues en Tasly BioPharmaceuticals avant le premier tirage. L'encours (hors intérêts) ne dépassera ni l'équivalent de 60 % de la valeur des actions Tasly BioPharmaceuticals soumises au nantissement, ni un plafond de 20 millions d'euros. Si le montant de l'encours tiré devait dépasser 60 % de la valeur des actions, la Société devrait rembourser immédiatement la différence. Les intérêts sur l'encours tiré ainsi qu'une commission de mise à disposition pour la partie non-tirée sont payables sur une base trimestrielle. Cet accord de crédit court sur une durée de 2 ans et demi jusqu'en juillet 2021 et, selon les principes d'un crédit renouvelable, le capital tiré doit être intégralement remboursé au plus tard à la fin de la durée du programme.

4.1.3 Date des dernières informations financières

Le 31 décembre 2017 et le 30 juin 2018.

4.2 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDÉS

Exercice clos le 31 décembre 2018

À l'Assemblée Générale de la société Transgene S.A.,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société Transgene S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1er janvier 2018 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014 ou par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Observation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 1 « Principes comptables » de l'annexe aux comptes consolidés qui expose l'application au 1er janvier 2018 des normes IFRS 9 et IFRS 15.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes consolidés pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes consolidés pris isolément.

VALORISATION ET RECOUVRABILITÉ DE LA CRÉANCE SUR COMPLÉMENT DE PRIX RELATIF À LA CESSION DES TITRES DE PARTICIPATION DE LA SOCIÉTÉ JENNEREX, INC.

Risque identifié	Notre réponse
Le groupe a cédé au cours de l'année 2014 les titres de participation détenus dans la société Jennerex, Inc. à la société SillaJen. Cette cession s'est traduite par un prix de cession se décomposant entre une part fixe payable à la signature de la cession et une part variable composée de jalons futurs basés sur des événements liés à l'avancement du développement du produit et sujets à condition, s'analysant comme un actif financier évalué au coût amorti et réévalué chaque année selon les variations des flux attendus. Au 31 décembre 2018, cette créance a été évaluée à 2,3 millions d'euros. L'évaluation de cette créance a été faite en tenant compte de la meilleure estimation possible des dates de réalisation des jalons de paiement pouvant aller jusqu'en 2024. Ces flux futurs de trésorerie ont été actualisés et leur survenance probabilisée. Les jalons étant payables en dollar américain, la valorisation de la créance est directement impactée par la fluctuation de la parité euro/dollar. Par ailleurs, comme indiqué dans la note 8 de l'annexe aux comptes consolidés, face à l'absence de paiement de la part de la société SillaJen des compléments de prix dus depuis 2017, la société Fortis, le représentant des anciens actionnaires de la société Jennerex, a décidé en septembre 2018 de poursuivre la société pour exiger la mise en paiement. Selon le calendrier de l'instruction judiciaire, votre groupe considère que les montants qui lui sont dus ne seront pas payés avant 2020. Nous avons considéré que la valorisation de cette créance est un point clé de l'audit : • la détermination de la valeur recouvrable de cette créance nécessite l'utilisation d'hypothèses, d'estimations ou d'appréciations ; • cette créance représente un montant significatif au 31 décembre 2018 ; • et cela compte tenu du litige précédemment exposé.	Nous avons examiné les modalités de mise en œuvre du modèle de valorisation utilisé et avons apprécié les principales estimations et hypothèses retenues relatives au développement des produits faisant l'objet des jalons. Nos travaux ont notamment consisté à : • comparer le modèle de valorisation utilisé à celui appliqué sur l'exercice antérieur ; • examiner les critères qualitatifs et quantitatifs de déclenchement des jalons de paiements utilisés dans le modèle de valorisation au regard de ceux prévus contractuellement ; • examiner les dates de réalisation des jalons de paiement, qui influent en particulier sur le classement de cette créance entre actif courant et actif non courant, au regard des données d'avancement des différents jalons disponibles au niveau du groupe ; • apprécier le taux d'actualisation retenu par la direction, en le comparant à notre propre estimation de ce taux, établie en incluant nos spécialistes en évaluation et par l'analyse des différents paramètres ; • examiner le cours du dollar par rapport à l'euro retenu dans le cadre de l'évaluation réalisée. Par ailleurs, s'agissant du litige avec la société SillaJen, nous avons pris connaissance de l'analyse des risques effectuée par le groupe et ses conseils, de la documentation correspondante, des procédures menées par la société Fortis, et avons examiné la position retenue par la direction. Enfin, nous avons également apprécié le caractère approprié des informations fournies dans l'annexe aux comptes consolidés, en particulier des analyses de sensibilité présentées.

EVALUATION DES TITRES DÉTENUS DANS LA SOCIÉTÉ TASLY BIOPHARMACEUTICALS

Risque identifié	Notre réponse
Le 10 juillet 2018, votre groupe a reçu des actions de Tasly Biopharmaceuticals pour un montant de 48 millions de dollars américains, en contrepartie, d'une part, de la cession de sa participation dans la *joint-venture*, qui possédait les droits du T6002 et, d'autre part, de la cession des droits des brevets du T1050 pour la Grande Chine. Au 31 décembre 2018, la juste valeur des titres détenus dans la société non cotée Tasly Biopharmaceuticals figurant au bilan de votre société s'élève à 41,5 millions d'euros et représente 2,53 % du capital de cette entité. Comme indiqué dans les notes 1, 7 et 15 de l'annexe aux comptes consolidés, la valorisation des titres détenus est basée sur une analyse selon la juste valeur attendue des actifs. L'évaluation de ces titres requiert l'exercice du jugement de la direction dans son choix des éléments à considérer et correspondant à des éléments prévisionnels. Les principales hypothèses prises en compte par la direction dans l'évaluation de la juste valeur reposent sur les hypothèses obtenues de Tasly Biopharmaceuticals et ayant servi à valoriser la société lors du refinancement pré-cotation de juillet 2018 au cours duquel le groupe est devenu actionnaire, et concernent : • l'estimation des flux futurs de trésorerie qui seront générés par les entreprises détenues et notamment par les produits en cours de développement ; • les probabilités de succès technique et l'acceptation par les autorités réglementaires des produits en cours de développement ; • les potentiels de marché pour ces produits en cours de développement ; • la valeur des titres selon les dernières opérations en capital ; • le taux d'actualisation retenu par la direction. Le groupe a fait revoir et actualiser le modèle utilisé ainsi que les hypothèses à la date de clôture par un cabinet de conseil indépendant, sur la base des informations transmises par Tasly Biopharmaceuticals. Une erreur dans l'appréciation des hypothèses a une incidence sur l'estimation de la juste valeur. Nous avons considéré la détermination de la juste valeur des titres détenus comme un point clé de l'audit en raison du recours important au jugement de la direction qu'implique sa détermination.	Nos travaux ont consisté à examiner les modalités et les hypothèses retenues par le groupe pour déterminer la juste valeur des titres, notamment : • comparer le modèle de valorisation utilisé et les hypothèses retenues à ceux appliqués lors de la fixation du prix d'acquisition initial en juillet 2018 ; • nous avons inclus un spécialiste dans notre équipe d'audit afin d'analyser les modèles et les hypothèses retenus, en appréciant leur cohérence, d'une part, avec les budgets et les prévisions retenus lors de l'évaluation du prix d'acquisition initial et, d'autre part, avec notre connaissance du secteur, acquise notamment lors d'entretiens avec les membres de la direction et par comparaison avec des projets similaires d'autres sociétés du même secteur d'activité ; • comparer le taux d'actualisation avec notre propre estimation de ce taux, établi en incluant nos spécialistes en évaluation dans l'équipe d'audit et par analyse des différents paramètres. Enfin, nous avons également examiné le caractère approprié des informations fournies dans l'annexe aux comptes consolidés, en particulier des analyses de sensibilité présentées.

EVALUATION DES AVANCES REMBOURSABLES ADNA

Risque identifié	Notre réponse
Au 31 décembre 2018, la juste valeur de la dette sur avances remboursables figurant au bilan de votre groupe s'élève à 20,45 millions d'euros. Le groupe revalorise à la clôture sa dette d'avances remboursables dans le cadre du programme ADNA, en fonction des flux actualisés des remboursements attendus, tel que décrit dans la note 1 de l'annexe aux comptes consolidés. Le remboursement de ces avances est conditionné à l'atteinte d'un certain seuil de revenus avec les produits TG4001 et TG4010 et se fera par montant fixe et prédéterminé durant les cinq années suivantes, puis proportionnellement aux revenus de ces produits jusqu'à l'atteinte d'un plafond de remboursement ou au plus tard en 2035. La juste valeur des flux futurs de remboursement attendus sont donc estimés par la direction sur la base d'une évaluation des revenus futurs directs et indirects associés aux produits TG4001 et TG4010 en cours de développement. Les autres hypothèses prises en compte par la direction dans l'évaluation de la juste valeur de la dette d'avances remboursables concernent notamment : • les probabilités de succès des phases cliniques ; • le calendrier et les modalités d'un partenariat de développement et commercialisation de ces produits ; • le taux d'actualisation retenu par la direction. L'évaluation de la dette d'avances remboursables requiert donc l'exercice du jugement de la direction dans son choix des éléments à considérer, notamment s'agissant des éléments prévisionnels. Une erreur dans l'appréciation des hypothèses aurait une incidence sur l'estimation de la dette à rembourser. Nous avons considéré l'évaluation des avances remboursables ADNA comme un point clé de l'audit en raison du recours important au jugement de la direction qu'implique sa détermination.	Nos travaux ont consisté à examiner les modalités et les hypothèses retenues par la société pour évaluer la juste valeur des avances remboursables ADNA, notamment : • nous avons procédé à une évaluation du modèle de valorisation utilisé et des hypothèses retenues relatives à l'évolution des produits TG4001 et TG4010, en appréciant la cohérence, d'une part, avec les budgets et prévisions établis par la direction et présentés au conseil d'administration et, d'autre part, avec notre connaissance du secteur, acquise notamment lors d'entretiens avec les membres de la direction ; • nous avons comparé le taux d'actualisation avec notre propre estimation de ce taux ; • nous avons examiné le cours du dollar américain par rapport à l'euro retenu dans le cadre de l'évaluation réalisée. Enfin, nous avons examiné le caractère approprié des informations fournies dans l'annexe aux comptes consolidés.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion du conseil d'administration.

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

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Transgene S.A. par votre assemblée générale du 24 mai 2016 pour le cabinet GRANT THORNTON et du 29 mai 1996 pour le cabinet ERNST & YOUNG et Autres.

Au 31 décembre 2018, le cabinet GRANT THORNTON était dans la troisième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG et Autres dans la vingt-troisième année (dont vingt et une années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé).

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;
- concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Lyon et Paris-La Défense, le 2 avril 2019

Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON
Membre français de Grant Thornton International

Françoise Méchin

ERNST & YOUNG et Autres

Cédric Garcia

4.3 COMPTES ANNUELS ET ANNEXES

4.3.1 Comptes annuels

BILAN – ACTIF

(en milliers d'euros)	*Notes*	31/12/2018	31/12/2017
Immobilisations incorporelles brutes		4 384	4 394
(amortissements et provisions cumulés)		(4 204)	(4 144)
Immobilisations incorporelles – nettes	*12*	**180**	**250**
Immobilisations corporelles :			
Terrain		584	584
Agencements et installations		1 314	832
Matériel de laboratoire		9 625	9 358
Matériel de bureau et informatique		1 614	1 606
Immobilisations en cours		71	357
Total des immobilisations corporelles brutes		13 208	12 737
(amortissements et provisions cumulés)		(8 390)	(7 718)
Immobilisations corporelles – nettes	*11*	**4 818**	**5 019**
Immobilisations financières – nettes	*13*	**45 399**	**14 581**
Total actif immobilisé		**50 397**	**19 850**
Stocks	*7*	443	270
Clients	*8*	784	2 564
Crédit d'impôt recherche et CICE à recevoir	*22*	25 887	29 206
État – TVA récupérable et autres créances d'impôt		312	140
Autres créances, dont trésorerie centralisée	*9*	15 144	40 071
Disponibilités, équivalents de trésorerie	*6*	1 858	1 610
Total actif circulant		**44 428**	**73 861**
Charges constatées d'avance	*19*	3 279	3 880
Écarts de conversion actif		-	-
TOTAL DE L'ACTIF		**98 104**	**97 591**

4

BILAN – PASSIF

(en milliers d'euros)	*Notes*	31/12/2018	31/12/2017
Capital souscrit, valeur nominale appelée et souscrite	*14*	62 276	62 075
Primes d'émission	*28*	506 990	507 206
Réserves	*28*	652	637
Report à nouveau		(537 927)	(507 456)
Résultat de l'exercice		1 043	(30 471)
Provisions réglementées		-	-
Capitaux propres	***14***	**33 034**	**31 991**
Avance conditionnée	*15*	20 446	19 485
Passifs financiers	*16*	31 960	34 869
Provision pour engagements de retraite		4 178	4 172
Autres provisions pour risques et charges		74	356
Provisions pour risques et charges	***17***	**4 252**	**4 528**
Fournisseurs et comptes rattachés		4 791	2 868
Dettes sociales et fiscales		2 967	2 972
Autres charges à payer		163	19
Dettes d'exploitation		**7 921**	**5 859**
Produits constatés d'avance	*19*	491	859
Écarts de conversion passif		-	-
Passif		**65 070**	**65 600**
TOTAL DU PASSIF ET DES CAPITAUX PROPRES		**98 104**	**97 591**

COMPTE DE RÉSULTAT

(en milliers d'euros)	*Notes*	31/12/2018	31/12/2017
PRODUITS D'EXPLOITATION			
Revenus des accords de collaboration, licences et autres produits	*3*	1 817	2 473
Subventions		-	3
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges		650	1 310
Total produits d'exploitation		**2 467**	**3 786**
CHARGES D'EXPLOITATION			
Achats matières premières et autres approvisionnements		(1 108)	(1 031)
Autres achats et charges externes		(17 597)	(16 094)
Impôts, taxes et versements assimilés		(455)	(464)
Salaires et traitement		(9 459)	(9 611)
Charges sociales		(4 607)	(4 437)
Dotations aux amortissements et provisions		(2 327)	(1 263)
Autres charges		(534)	(4 217)
Total charges d'exploitation		**(36 089)**	**(37 117)**
Résultat d'exploitation		**(33 622)**	**(33 331)**
Produits/(charges) financiers, nets	*4*	(3 477)	(2 322)
Résultat courant avant impôt		**(37 099)**	**(35 653)**
Produits/(charges) exceptionnels, nets	*5*	32 318	(248)
Crédit d'impôt recherche	*22*	5 790	5 397
Impôts sur les bénéfices	*22*	34	33
RÉSULTAT DE L'EXERCICE		**1 043**	***(30 471)***

4.3.2 Annexe aux comptes annuels

Les notes et tableaux présentés ci-après font partie intégrante des comptes annuels. Les comptes annuels au 31 décembre 2018 font ressortir un total du bilan de 98 104 milliers d'euros et un résultat net de 1 043 milliers d'euros.

NOTE 1	NATURE DE L'ACTIVITÉ ET SYNTHÈSE DES PRINCIPES COMPTABLES	130
NOTE 2	CHANGEMENT DE MÉTHODE COMPTABLE	133
NOTE 3	PRODUITS D'EXPLOITATION	133
NOTE 4	RÉSULTAT FINANCIER	133
NOTE 5	RÉSULTAT EXCEPTIONNEL	134
NOTE 6	DISPONIBILITÉS ET VALEURS MOBILIÈRES DE PLACEMENT	134
NOTE 7	STOCKS	135
NOTE 8	CLIENTS	135
NOTE 9	AUTRES CRÉANCES	135
NOTE 10	PRODUITS À RECEVOIR	135
NOTE 11	IMMOBILISATIONS CORPORELLES	136
NOTE 12	IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	136
NOTE 13	IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES	137
NOTE 14	CAPITAUX PROPRES	138
NOTE 15	AVANCES CONDITIONNÉES	140
NOTE 16	PASSIFS FINANCIERS	140
NOTE 17	PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES	141
NOTE 18	CHARGES À PAYER	142
NOTE 19	COMPTES DE RÉGULARISATION	142
NOTE 20	ENTREPRISES LIÉES	142
NOTE 21	TABLEAU DES ÉCHÉANCES DES CRÉANCES ET DETTES	143
NOTE 22	IMPÔTS SUR LES BÉNÉFICES	144
NOTE 23	RÉMUNÉRATION ET ENGAGEMENTS DES DIRIGEANTS	144
NOTE 24	ENGAGEMENTS HORS BILAN	145
NOTE 25	EFFECTIFS	146
NOTE 26	IDENTITÉ DE LA SOCIÉTÉ CONSOLIDANTE	146
NOTE 27	ÉVÉNEMENTS POSTÉRIEURS À LA CLÔTURE	146
NOTE 28	PRIMES ET RÉSERVES	146
NOTE 29	TABLEAU DES FILIALES ET PARTICIPATIONS	147
NOTE 30	HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES	147

NOTE 1 NATURE DE L'ACTIVITÉ ET SYNTHÈSE DES PRINCIPES COMPTABLES

Nature de l'activité

Transgene (« la Société ») est une société anonyme régie par les dispositions de la loi française. Elle a été créée en 1979 pour mettre en œuvre les techniques émergentes du génie génétique dans le cadre de recherches sous contrats avec des groupes industriels dans le domaine de l'immunologie, de la virologie, de la biologie moléculaire et cellulaire et de la chimie des protéines. La Société conçoit et développe des produits d'immunothérapie pour le traitement des cancers et des maladies infectieuses.

Principes comptables et changements de méthodes

Les comptes annuels de l'exercice 2018 sont présentés conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur en France telles que décrites dans le plan comptable général, et conformément aux principes généralement admis qui sont principe de prudence, continuité d'exploitation, permanence des méthodes et indépendance des exercices.

Concernant la continuité d'exploitation, la Société considère que l'obtention d'un crédit renouvelable de 20 millions d'euros en mars 2019, lui donne une visibilité financière jusqu'à mi-2020 à la date d'arrêté des comptes.

Constatation des produits d'exploitation

Les produits d'exploitation de Transgene sont constitués de revenus de licences de brevets et de collaborations dans les domaines de la recherche (y compris sous la forme de remboursements de frais engagés par Transgene), du développement et de la production.

Licences de brevets

Les produits issus des licences de brevets consistent généralement en des droits d'accès à la technologie payés à signature de l'accord et non remboursables, en financement par paiements d'étapes et en d'autres paiements comme les redevances.

Droits d'accès à la technologie payés à signature de l'accord et non remboursables

Dans le cas où Transgene n'est pas engagé à réaliser des travaux de développement de la technologie postérieurement à la signature, ces droits sont enregistrés en produits d'exploitation lors de leur règlement ou de la naissance de la créance recouvrable.

Dans le cas où Transgene poursuit certains travaux de développement de la technologie postérieurement à la signature ou si Transgene a une obligation ultérieure de livraison de produit, ces droits sont enregistrés en produits d'exploitation de façon étalée sur la période de développement ou de livraison du produit.

Paiements d'étape

Les paiements d'étape sont comptabilisés en résultat lorsque le fait générateur est avéré et qu'il n'existe plus de conditions suspensives à son règlement par le tiers devant être levées par Transgene. Les faits générateurs sont généralement les résultats scientifiques obtenus par Transgene ou des éléments exogènes tels que les approbations réglementaires, le lancement d'études cliniques ou la sélection de produits propres à un développement pharmaceutique.

Redevances

Les redevances de licences sont basées sur les ventes réalisées par les licenciés de produits ou de technologies. Elles sont comptabilisées selon les termes de l'accord de licence lorsque les ventes peuvent être déterminées de façon fiable et que la recouvrabilité des créances nées des redevances à percevoir est raisonnablement assurée. Des estimations provisoires de redevances à percevoir sont réalisées à travers les statistiques de ventes et leur tendance.

Contrats de service et de fabrication

Certains contrats prévoient la réalisation de prestations de recherche ou de fabrication par Transgene, avec obligations de moyens vis-à-vis des clients.

Transgene facture ses prestations à un prix défini contractuellement, généralement en fonction du temps passé, et les facturations sont enregistrées en produits d'exploitation au fur et à mesure des travaux effectués.

Certains contrats prévoient la réalisation de prestations de fabrication avec obligation de résultats. Dans ces cas, les prestations sont enregistrées en produits d'exploitation au compte de résultat après contrôle qualité satisfaisant et acceptation du client.

Les encaissements correspondant à des revenus non encore comptabilisés au résultat selon les principes exposés plus haut sont enregistrés en « produits constatés d'avance » au passif du bilan, jusqu'à ce qu'ils remplissent les critères d'enregistrement au résultat.

Crédit d'impôt recherche afférent aux frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement donnent droit à un crédit d'impôt recherche reconnu à l'issue de l'exercice pendant lequel les dépenses ont été comptabilisées et le crédit d'impôt demandé. Lorsqu'il n'a pu être utilisé par imputation sur une charge d'impôt, le crédit d'impôt peut faire l'objet d'un remboursement à compter de la quatrième année suivant sa constatation. Les crédits d'impôt recherche 2015 à 2018 seront remboursés respectivement de 2019 à 2022. La Société pratique depuis 2011 (crédit d'impôt recherche 2010) le refinancement bancaire de son crédit d'impôt recherche afin d'optimiser la gestion de sa trésorerie.

Le crédit d'impôt recherche est comptabilisé sur la ligne « Impôts » du compte de résultat.

Disponibilités et valeurs mobilières de placement à court terme

La Société considère comme disponibilités et valeurs mobilières de placement les placements très liquides, c'est-à-dire pouvant être achetés ou revendus à tout moment sur la base de prix déterminés journellement, et ne présentant pas de risque significatif de taux et de contrepartie. Ces valeurs mobilières de placement sont constituées de parts de Fonds Communs de Placement investis pour la plus grande part sur des actifs sous-jacents monétaires, obligataires et des emprunts d'état. Les valeurs mobilières de placement sont évaluées au prix de revient déterminé selon la méthode du premier entré/premier sorti ou à leur valeur de marché si celle-ci est inférieure.

Stocks

Les stocks sont évalués au prix de revient, déterminé selon la méthode du coût moyen unitaire pondéré ou à leur valeur de marché si celle-ci est inférieure. Ils se composent principalement de produits chimiques et de fournitures de laboratoire. Une provision pour obsolescence ou faible rotation est constatée, le cas échéant.

Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont valorisées au coût d'acquisition. Un amortissement est enregistré en résultat en fonction de la durée probable d'utilisation du bien, selon les modalités suivantes :

Nature de l'immobilisation corporelle	Méthode d'amortissement	Durée
Bâtiments	Linéaire	20 à 50 ans
Agencements et installations générales	Linéaire	10 à 20 ans
Matériel et outillage (matériel et équipements de laboratoire)	Linéaire	5 à 10 ans
Matériel et mobilier de bureau	Linéaire	5 à 10 ans
Matériel informatique	Linéaire	3 à 5 ans

Frais d'augmentation de capital

Les frais d'augmentation de capital sont imputés sur la prime d'émission.

Coûts de recherche et développement

Les frais de recherche appliquée et de développement comprennent les coûts directs et indirects engagés sur les projets, à l'exclusion de toute quote-part de frais généraux. Les coûts directs et indirects correspondent principalement aux salaires des chercheurs et techniciens de recherche, à l'amortissement des biens utilisés et aux coûts des matières et autres services consommés.

Les frais de recherche sont comptabilisés en charges au compte de résultat, dans l'exercice au cours duquel ils sont encourus. Les frais de développement sont capitalisés lorsque les conditions requises sont remplies.

La Société considère que les frais encourus pour la mise au point de ses produits pharmaceutiques revêtent la qualité de frais de recherche jusqu'au dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès des autorités réglementaires. Postérieurement à ce dépôt, ils revêtent la qualité de frais de développement. Aucun produit de la Société n'a fait l'objet d'une AMM en 2018.

Autres immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont composées principalement de licences, de brevets acquis et de logiciels informatiques.

Nature de l'immobilisation incorporelle	*Méthode d'amortissement*	*Durée d'amortissement*
Logiciels et licences informatiques	*Linéaire*	*1 à 5 ans*
Brevets acquis	*Linéaire*	*5 ans*

Titres de participation

Les titres de participation sont comptabilisés au coût de revient et dépréciés, le cas échéant, si leur valeur comptable devient supérieure à leur valeur recouvrable telle qu'estimée par la Société.

Titres immobilisés

Les titres immobilisés sont comptabilisés au coût de revient et dépréciés, le cas échéant, si leur valeur comptable devient supérieure à leur valeur recouvrable telle qu'estimée par la Société. Ils correspondent aux titres Tasly BioPharmaceuticals acquis en juillet 2018 en contrepartie de la cession des 50 % détenus dans la joint-venture Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceuticals Co. Ltd. ainsi que les droits des brevets de TG1050 pour la Grande Chine. A chaque clôture comptable, la Société réalise un test de dépreciation. Au 31 décembre 2018, ces titres ont fait l'objet d'une évaluation de valeur par un cabinet indépendant confirmant l'absence de perte de valeur.

Autres immobilisations financières

Les autres immobilisations financières sont constituées de dépôts et cautionnements concernant des biens en location ainsi que les retenues de garantie liées aux cessions de créances au titre du crédit d'impôt recherche et du crédit d'impôt pour la compétitivité et l'emploi. Les dépôts et cautionnements sont valorisés au coût de revient et dépréciés, le cas échéant, pour refléter leur valeur nette de réalisation. En juin 2016, la Société a mis en place un contrat de liquidité auprès de la société Kepler Cheuvreux, en mettant à disposition 500 milliers d'euros.

Charges constatées d'avance et autres actifs circulants

Les charges constatées d'avance et les autres créances de l'actif circulant sont valorisées au coût d'acquisition et dépréciées, le cas échéant, pour refléter leur valeur nette de réalisation.

Provisions pour risques et charges et indemnités de départ à la retraite

Des provisions sont constituées pour couvrir les risques et charges liés aux opérations de la Société. En particulier, en matière de retraites et pensions du personnel, les droits acquis par le personnel en activité sont estimés selon des évaluations actuarielles tenant compte des probabilités de mortalité et de maintien dans la Société, ainsi que de l'évolution prévisible des rémunérations.

La Société comptabilise les écarts actuariels selon la méthode du corridor. Dans le cadre de la première application de la recommandation ANC n° 2013-02 au 31 décembre 2014, les pertes ou gains actuariels liés à l'expérience et/ou au changement d'hypothèses seront amortis dans les charges futures sur la durée moyenne probable de vie active résiduelle des salariés après application d'un corridor de 10 % du maximum entre la valeur des engagements et la valeur des actifs de couverture.

Avances conditionnées

Les avances conditionnées reçues ne sont remboursables qu'en cas de succès des projets de recherche et développement qu'elles financent, selon des critères définis par avance avec l'organisme financeur. Elles sont comptabilisées en *passifs financiers*.

Les avances remboursables reçues dans le cadre du programme ADNA sont comptabilisées en fonction des flux actualisés des remboursements attendus. Le remboursement de ces avances est conditionné à l'atteinte d'un certain seuil de revenus avec les produits TG4010 et TG4001 et se fera par montant fixe et prédéterminé durant les cinq années suivantes, puis proportionnellement aux revenus de ces produits jusqu'à l'atteinte d'un plafond de remboursement ou en 2035.

La Société évalue périodiquement les revenus annuels directs ou indirects associés à chacun des produits, afin d'estimer les flux futurs de remboursement des avances. Ces revenus sont évalués en fonctions des plans d'affaires actualisés de ces 2 produits et en appliquant un taux correspondant au comparable disponible pour ce type de dette. L'impact de cette réestimation périodique est comptabilisé en produits/charges financiers à chaque clôture comptable.

Les principales hypothèses revues sur les plans d'affaires des produits sont les suivantes :

- planning de développement et commercialisation des produits ;
- probabilité de succès des phases cliniques ;
- marché ciblé et taux de pénétration du marché, prix du traitement ;
- calendrier et modalités financières d'un partenariat de développement et commercialisation (paiement à la signature, paiement en fonction de jalons d'avancement, royalties) ; et
- taux d'actualisation des flux futurs.

Conversion des éléments en devises

Les liquidités immédiates en devises sont converties en euros sur la base du dernier cours de change de l'exercice. Les écarts résultant de cette conversion sont directement comptabilisés en résultat de l'exercice.

Les créances et les dettes en monnaies étrangères sont converties en euros sur la base du dernier cours de change de l'exercice. Les différences résultant de cette conversion sont inscrites dans les postes « écarts de conversion » au bilan (à l'actif pour les pertes latentes, au passif pour les gains latents).

Les pertes latentes donnent lieu à la constitution de provisions pour risques passées en charges de l'exercice en dotations aux provisions pour risques et charges financiers.

La Société ne détient pas d'instrument de couverture de change.

Impôt

La charge d'impôt sur les sociétés correspond à l'impôt exigible calculé au taux de droit commun en vigueur à la clôture de l'exercice, ainsi qu'au montant du crédit d'impôt recherche.

La situation fiscale latente est calculée sur la base des différences existant entre les valeurs fiscales et comptables des actifs et passifs présentés au bilan. Ces différences sont déterminées en fonction des dispositions fiscales et taux d'impôt escomptés au moment où ces différences s'inverseront.

Crédit d'Impôt pour la Compétitivité et l'Emploi (CICE)

Le CICE est comptabilisé, le cas échéant, en diminution de la rubrique *Charges de personnel*.

La position fiscale de la Société ne permettant de déduire le crédit d'impôt sur les bénéfices fiscaux éventuels de l'exercice, cette créance de CICE ne sera remboursée par l'État qu'au bout des 3 exercices suivants.

Transgene bénéficie d'un préfinancement bancaire de cette créance et le produit encaissé sur cette mobilisation de créance est utilisé pour le renouvellement du fonds de roulement de la Société.

NOTE 2 CHANGEMENT DE MÉTHODE COMPTABLE

Néant.

NOTE 3 PRODUITS D'EXPLOITATION

CHIFFRE D'AFFAIRES

(en milliers d'euros)	31/12/2018	31/12/2017
Prestations de recherche et développement	1 300	896
Licences	35	1 203
Autres produits des activités annexes	482	374
TOTAL	**1 817**	**2 473**

NOTE 4 RÉSULTAT FINANCIER

(en milliers d'euros)	31/12/2018	31/12/2017
PRODUITS FINANCIERS		
Produits des autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé	12	5
Autres intérêts et produits assimilés	136	297
Reprises sur provisions et transferts de charges	4	301
Différences positives de change	9	2
Total produits financiers	**161**	**605**
CHARGES FINANCIÈRES		
Dotations financières aux amortissements et provisions	1 700	1 245
Intérêts et charges assimilés	1 935	1 655
Différences négatives de change	3	27
Total charges financières	**3 638**	**2 927**
RÉSULTAT FINANCIER	**(3 477)**	**(2 322)**

Les dotations financières aux amortissements et provisions correspondent à la provision pour dépreciation des titres ElsaLys Biotech SA pour 1 694 milliers euros.

Les intérêts et charges assimilés concernent principalement les intérêts bancaires sur le prêt reçu de la BEI (750 milliers d'euros en 2018) ainsi que l'actualisation de la dette due à Bpifrance sur les avances remboursables dans le cadre du programme ADNA (961 milliers d'euros en 2018).

NOTE 5 RÉSULTAT EXCEPTIONNEL

(en milliers d'euros)	31/12/2018	31/12/2017
PRODUITS EXCEPTIONNELS		
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	26	147
Produits exceptionnels sur opérations en capital	35 665	75
Reprise sur provisions et transferts de charges	1 240	89
Total produits exceptionnels	**36 931**	**311**
CHARGES EXCEPTIONNELLES		
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	300	103
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	4 313	367
Dotations sur provisions et transferts de charges	-	89
Total charges exceptionnelles	**4 613**	**559**
RÉSULTAT EXCEPTIONNEL	**32 318**	**(248)**

Le 10 juillet 2018, Transgene a reçu des actions de Tasly BioPharmaceuticals pour un montant de 48 millions de dollars américains, en contrepartie d'une part de la cession de sa participation dans la joint-venture Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceuticals Co. Ltd., qui possédaient les droits du T601, et d'autre part de la cession des droits des brevets du T101 pour la Grande Chine.

Ces 48 millions de dollars américains équivalent à 41 458 milliers d'euros et se décomposent en :

- 35 611 milliers d'euros correspondant à la cession des droits de TG1050 en Grande Chine à Tasly BioPharmaceuticals ;
- 5 847 milliers d'euros correspondant à la cession de la participation dans la joint-venture Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceuticals Co. Ltd.

Ainsi les produits exceptionnels sont constitués principalement du produit de la cession des droits de TG1050 en Grande Chine à Tasly BioPharmaceuticals pour 35 611 milliers d'euros ainsi que la reprise de provisions de 1 240 milliers pour la dépréciation de ses titres.

Les charges exceptionnelles liées à cette opération se sont élevées à 4 286 milliers d'euros. La Société avait investi pour 10 133 milliers d'euros dans la joint-venture Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceuticals Co. Ltd. et a cédé sa participation pour 5 847 milliers d'euros.

NOTE 6 DISPONIBILITÉS ET VALEURS MOBILIÈRES DE PLACEMENT

	31/12/2018	31/12/2017
Disponibilités	837	594
Valeurs mobilières de placement	1 021	1 016
TOTAL	**1 858**	**1 610**
Gains ou pertes latents non comptabilisés	-	-

En 2018, les valeurs mobilières de placement étaient constituées de parts de fonds communs de placement monétaires à court terme.

NOTE 7 STOCKS

	31/12/2018	31/12/2017
Matières premières (produits chimiques)	327	203
Fournitures de laboratoire	116	67
Stocks, brut	**443**	**270**
Provision pour obsolescence	-	-
TOTAL NET	**443**	**270**

NOTE 8 CLIENTS

	31/12/2018	31/12/2017
Total, brut	1 868	2 564
Provision pour dépréciation	1 084	-
TOTAL NET	**784**	**2 564**

La provision pour dépréciation correspond à la dépréciation des créances de la société Elsalys Biotech SA.

NOTE 9 AUTRES CRÉANCES

	31/12/2018	31/12/2017
Trésorerie centralisée au niveau de l'Institut Mérieux (« pool » de trésorerie)	15 015	39 762
Avoirs à recevoir (avoir fournisseurs)	101	251
Personnel et organismes sociaux	26	28
Subventions à recevoir	-	-
Débiteurs divers	2	30
TOTAL	**15 144**	**40 071**

Par contrat, les investissements réalisés par la Société dans le cadre de cette gestion de trésorerie centralisée au niveau de l'Institut Mérieux sont liquides dans un délai maximum de quatre jours ouvrés et portent intérêt sur la base d'un taux égal à Euribor + 0,25 % dès lors que l'Institut Mérieux est en situation d'emprunteur net à l'échelle du Groupe et à Euribor dès lors que l'Institut Mérieux est en situation excédentaire nette à l'échelle du Groupe.

NOTE 10 PRODUITS À RECEVOIR

	31/12/2018	31/12/2017
Clients - factures à établir	438	1 242
Crédit de TVA	271	265
TVA sur factures non parvenues	108	136
Organismes sociaux - produits à recevoir	-	4
TOTAL	**817**	**1 647**

NOTE 11 IMMOBILISATIONS CORPORELLES

(en milliers d'euros)	31/12/2017	Augmentation	Diminution	31/12/2018
COÛTS D'ACQUISITION				
Terrain	584	-	-	584
Constructions et agencements	832	482	-	1 314
Équipements de laboratoire	9 358	324	(57)	9 625
Matériels de bureau et équipements informatiques	1 606	58	(49)	1 614
Immobilisations en cours	357	529	(815)	71
Total	**12 737**	**1 393**	**(921)**	**13 208**
AMORTISSEMENTS ET PROVISIONS				
Constructions et agencements	(452)	(81)	-	(533)
Équipements de laboratoire	(5 879)	(555)	40	(6 394)
Matériels de bureau et équipements informatiques	(1 387)	(121)	45	(1 463)
Immobilisations en cours	-	-	-	-
Total	**(7 718)**	**(757)**	**85**	**(8 390)**
TOTAL NET	**5 019**	**636**	**(836)**	**4 818**

NOTE 12 IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

(en milliers d'euros)	31/12/2017	Augmentation	Diminution	31/12/2018
COÛTS D'ACQUISITIONS				
Licences et brevets acquis	1 788	-	-	1 788
Autres immobilisations incorporelles	2 606	45	(55)	2 596
Immobilisations en cours	-	-	-	-
Total	**4 394**	**45**	**(55)**	**4 384**
AMORTISSEMENTS ET PROVISIONS				
Licences et brevets acquis	(1 707)	(17)	2	(1 722)
Autres immobilisations incorporelles	(2 437)	(100)	55	(2 482)
Total	**(4 144)**	**(117)**	**57**	**(4 204)**
TOTAL NET	**250**	**(72)**	**2**	**180**

NOTE 13 IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES

(en milliers d'euros)	31/12/2017	Augmentation	Diminution	31/12/2018
Titres de participation				
▪ Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd.	10 133	-	(10 133)	-
▪ Transgene BioPharmaceutical Technology (Shanghai) Co. Ltd.	875	-	-	875
▪ ElsaLys Biotech SA	1 437	257	-	1 694
▪ Transgene Inc.	23	-	-	23
▪ Access Investment, Inc.	29	-	-	29
Total	**12 497**	**257**	**(10 133)**	**2 621**
Dépôts et cautionnements	3 971	3 658	(3 711)	3 918
Titres Tasly BioPharmaceuticals	-	41 458	-	41 458
Compte-courant ElsaLys Biotech SA	257	-	(257)	-
Dépréciations	(2 144)	(1 694)	1 240	(2 598)
TOTAL (AU COÛT D'ACQUISITION)	**14 581**	**43 679**	**(12 861)**	**45 399**

Titres de participation

Joint-venture Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceuticals Co. Ltd.

En juillet 2018, Transgene a reçu des actions de Tasly BioPharmaceuticals pour un montant de 48 millions de dollars américains, en contrepartie d'une part de la cession de sa participation dans la joint-venture Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceuticals Co. Ltd., qui possédaient les droits du T601, et d'autre part de la cession des droits des brevets du T101 pour la Grande Chine.

Ces 48 millions de dollars américains équivalent à 41 458 milliers d'euros qui se décomposent en :

- 35 611 milliers d'euros correspondant à la cession des droits de TG1050 en Grande Chine à Tasly BioPharmaceuticals ;
- 5 847 milliers d'euros correspondant à la cession de la participation dans la joint-venture Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceuticals Co. Ltd.

Cette opération explique la sortie des titres pour 10 133 milliers et la reprise de provision sur titres pour 1 240 milliers d'euros enregistrée par le passé.

ElsaLys Biotech SA

En 2018, la Société a participé à l'augmentation de capital d'ElsaLys Biotech SA en convertissant sa créance en compte courant pour 257 milliers d'euros. Au 31 décembre, la Société a déprécié en totalité sa participation pour 1 694 milliers, en raison des difficultés financières rencontrées par ElsaLys Biotech SA.

Transgene BioPharmaceutical Technology (Shanghai) Co. Ltd.

La Société a une participation dans la société Transgene BioPharmaceutical Technology (Shanghai) Co. Ltd. pour 875 milliers d'euros. Cette participation est entièrement dépréciée et cette entité est en cours de liquidation.

Access Investment, Inc.

La Société a une participation dans la société Access Investment, Inc. pour 29 milliers d'euros. Cette participation est entièrement dépréciée.

Transgene Inc.

La Société a une participation dans Transgene Inc. pour 23 milliers d'euros.

Titres immobilisés

Dans le cadre des accords avec Tasly BioPharmaceuticals en juillet 2018, Transgene a reçu 27,4 millions d'actions de cette société, soit 2,53 % de son capital, valorisées à 48 millions de dollars (41 458 milliers d'euros) à la date de la transaction. Cette opération s'est produite à l'occasion d'une augmentation de capital, à laquelle des fonds institutionnels ont contribué par apport en numéraire, au même prix de souscription que la société.

Transgene, les fonds institutionnels, Tasly BioPharmaceuticals et sa maison mère Tasly Holding Group ont signé un pacte d'actionnaires pour encadrer leurs relations dans la période précédente à l'introduction en bourse. Outre des dispositions habituelles telles qu'un droit de premier refus en cas de cession par un actionnaire, Tasly Holding Group s'engage à racheter les actions souscrites par Transgene en cas d'absence d'introduction en bourse dans un délai deux ans au prix de souscription initial majoré en application d'un taux annuel contractuel.

La Société estime qu'aucun indice de perte de valeur n'existait au 31 décembre 2018.

Les principales hypothèses prises en compte par la Direction dans l'évaluation de la valeur d'utilité au 31 décembre 2018 reposent sur les hypothèses obtenues de Tasly BioPharmaceuticals et ayant servi à valoriser la société lors du refinancement pré-cotation de juillet 2018 au cours duquel la Société est devenue actionnaire, et concernent :

- l'estimation des flux futurs de trésorerie qui seront générés par les entreprises détenues et notamment par les produits en cours de développement ;
- les probabilités de succès technique et l'acceptation par les autorités réglementaires des produits en cours de développement ;
- les potentiels de marché pour ces produits en cours de développement ;
- la valeur des titres selon les dernières opérations en capital ;
- le taux d'actualisation retenu par la direction.

La Société a fait revoir et actualiser le modèle utilisé ainsi que les hypothèses à la date de clôture par un cabinet de conseil indépendant, sur la base des informations transmises par Tasly BioPharmaceuticals. Une dépréciation est comptabilisée lorsque la valeur nette comptable de cette participation est supérieure à sa valeur recouvrable. La valorisation de ces titres est directement impactée par la fluctuation de la parité euro/dollar américain ainsi que par le WACC retenu. Une hausse de 10 % du dollar américain augmenterait la valeur des titres de 11 %. Une baisse de 10 % du dollar la diminuerait de 9 %. Une variation à la hausse du WACC de 0,50 %, aurait un impact négatif de 6 % sur la valeur de ces titres et une variation à la baisse du WACC de de 0,50 % aurait un impact positif de 7 % sur les titres.

NOTE 14 CAPITAUX PROPRES

Généralités

Au 31 décembre 2018, le nombre d'actions en circulation de Transgene s'élève à 62 275 923 représentant un capital social de 62 275 923 euros.

Droits préférentiels de souscription

Les actionnaires disposent d'un droit préférentiel de souscription lors de chaque augmentation de capital, au prorata de leur participation. Les actionnaires peuvent renoncer à ce droit sous certaines conditions au cours d'une Assemblée générale extraordinaire. En l'absence de renonciation préalable, les droits préférentiels sont négociables pendant la période de souscription.

Stock-Options

Deux plans d'options de souscription d'actions sont en cours à la date du présent document de référence sur autorisation de l'assemblée générale des actionnaires, respectivement en 2008 et 2010 et mis en œuvre par le Conseil d'administration. Aucune option n'a été attribuée depuis 2012. La situation de ces plans au 31 décembre 2018 est présentée de manière synthétique dans le tableau ci-après.

Date d'attribution	Date de départ d'exercice	Date d'expiration	Prix d'exercice	Nombre d'options attribuées	Nombre d'options exercées en 2018	Nombre d'options restant à lever au 31/12/2018*
04/10/2007	05/10/2012	05/10/2017	16,105	*62* 180	0	0
19/12/2007	20/12/2012	20/12/2017	15,021	*6* 760	0	0
16/12/2008	17/12/2014	17/12/2018	11,005	*178* 676	0	0
09/12/2009	10/12/2015	10/12/2019	17,122	*76* 907	0	*72 316*
07/12/2010	08/12/2015	08/12/2020	14,198	*321* 054	0	*214 419*
13/12/2012	14/12/2017	14/12/2022	7,859	*92* 578	0	*41 238*
TOTAL	**N/A**	**N/A**	**N/A**	**N/A**	**0**	**328 063**

* *Ce montant tient compte des ajustements, en nombre d'options et en prix d'exercice, effectués conformément à la réglementation à la suite des augmentations de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires réalisées en mars 2014 et en novembre 2016.*

Plans d'attribution d'actions gratuites

Deux attributions gratuites d'actions sont en cours d'acquisition à la date du présent document de référence, adoptées par le Conseil d'administration en 2017 et 2018 au bénéfice de l'ensemble des salariés et aux dirigeants mandataires sociaux sur la base d'une délégation accordée par l'assemblée générale des actionnaires du 24 mai 2016 (le Plan 2016). Le 13 décembre 2016, 37 550 actions nouvellement émises et libres de toute obligation de conservation ont été attribuées définitivement aux bénéficiaires de l'attribution adoptée par le Conseil d'administration le 13 décembre 2012 et le 24 mai 2018, 200 733 actions nouvellement émises et soumises à une obligation de conservation ont été attribuées définitivement aux bénéficiaires du plan adopté par le Conseil d'administration le 24 mai 2016. Au total, 401 183 actions du capital social de Transgene sont issues d'attributions gratuites d'actions.

La situation des attributions en cours au 31 décembre 2018 est présentée de manière synthétique dans le tableau ci-après :

		Plan 2016	
Date d'assemblée			24/05/2016
Nombre total d'actions autorisées par l'assemblée			600 000
	Attribution 2016	**Attribution 2017**	**Attribution 2018**
Dont attributions consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et par toute société comprise dans le périmètre d'attribution aux mandataires sociaux.	37 800	31 000	34 600
Dont attributions consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et par toute société comprise dans le périmètre d'attribution, aux 10 salariés non mandataires sociaux de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'actions attribuées gratuitement est le plus élevé.	73 000	49 400	85 000
Date du Conseil d'administration	24/05/2016	17/03/2017	21/03/2018
Nombre total d'actions attribuées gratuitement	207 550	183 000	220 600
Dont solde au 31/12/2018	200 733	179 800	218 600
Dont : nombre d'actions attribuées aux mandataires sociaux et membres du Comité de direction	92 800	72 000	104 600
Date d'attribution définitive	24/05/2018	17/03/2019	21/03/2020
Date d'expiration du délai de conservation	24/05/2020	17/03/2021	21/03/2022
Valeur de l'action au jour de l'attribution (cours d'ouverture au jour de l'attribution)	2,71 €	2,63 €	3,15 €

Au 31 décembre 2018, les actions gratuites attribuées, mais non émises représentent une dilution potentielle de 398 400 actions et les options attribuées, mais non exercées représentent une dilution potentielle de 328 063 actions, soit au total approximativement 1,2 % du capital social de la Société.

Les actions gratuites sont attribuées définitivement 2 ans après leurs attibutions aux salariés toujours présents dans la Société.

4

Variation des capitaux propres

(en milliers d'euros)	Capital social	Primes et réserves	Report à nouveau	Résultat	Provisions réglementées	Capitaux propres
Au 31/12/2017	**62 075**	**507 843**	**(507 456)**	**(30 471)**	**-**	**31 991**
Affectation du résultat	-	-	-	-	-	-
Résultat net 2017	-	-	(30 471)	30 471	-	-
Engagements de retraite	-	-	-	-	-	-
Résultat net 2018	-	-	-	1 043	-	1 043
Réduction de capital	-	-	-	-	-	-
Augmentation de capital (exercice d'options de souscription d'actions et attribution définitive d'actions gratuites)	201	(201)	-	-	-	-
Au 31/12/2018	**62 276**	**507 642**	**(537 927)**	**1 043**	**-**	**33 034**

NOTE 15 AVANCES CONDITIONNÉES

Au 31 décembre 2018, les avances conditionnées concernent les avances remboursables perçues au titre du programme ADNA (« Avancées Diagnostiques pour de Nouvelles Approches thérapeutiques »), qui bénéficie d'un financement public de Bpifrance pour le développement des produits TG4010 et TG4001. Ce programme s'est achevé au 31 décembre 2016 et la Société a perçu un solde de 1 667 milliers d'euros en juillet 2017. Transgene a encaissé un montant total de 15 942 milliers d'euros d'avances remboursables sur ce programme.

Au 31 décembre 2018, la valeur de la dette des avances remboursables figurant au bilan la Société s'élève à 20 446 milliers d'euros. La Société revalorise à la clôture sa dette d'avances remboursables dans le cadre du programme ADNA, en fonction des flux actualisés des remboursements attendus, tel que décrit dans la note 1 de l'annexe aux comptes annuels.

Le remboursement de ces avances est conditionné à l'atteinte d'un certain seuil de revenus avec les produits TG4010 et TG4001 et se fera par montant fixe et prédéterminé durant les cinq années suivantes, puis proportionnellement aux revenus de ces produits jusqu'à l'atteinte d'un plafond de remboursement ou en 2035. Les flux futurs de remboursement attendus sont donc estimés sur la base d'une évaluation des revenus futurs directs et indirects associés aux produits TG4010 et TG4001 en cours de développement. Les autres hypothèses prises en compte par la Direction dans l'évaluation de la dette d'avances remboursables concernent notamment :

- le plannig de développement et commercialisation des produits ;
- la probabilté de succès des phases cliniques ;
- le marché ciblé, le taux de pénétration et le prix de traitement ;
- le calendrier et les modalités financières d'un partenariat de développement et commercialisation (paiement à la signature, paiement en fonction de jalons d'avancement, royalties ; et
- le taux d'actualisation des flux futurs.

Au 31 décembre 2018, le taux d'actualisation utilisé est de 7,5 %. Une variation à la hausse de 1 % de ce taux d'actualisation aurait un impact à la baisse d'environ 10 % sur la valorisation de cette dette.

NOTE 16 PASSIFS FINANCIERS

Financement des crédits d'impôts

Au 31 décembre 2018, les passifs financiers concernent le financement bancaire du crédit d'impôt recherche de 2015 en part courante, et de 2016 et 2017, en part non courante et du crédit d'impôt pour la compétitivité et l'emploi (CICE) de 2015 en part courante et de 2016 à 2018 en part non courante. Transgene a encaissé à ce titre le montant des créances d'impôt diminuées d'un coût du financement et d'une retenue de garantie de 10 à 15 %.

Prêt Banque européenne d'investissement (BEI)

En 2016, la Société a obtenu une facilité de crédit de 20 millions d'euros de la part de la Banque européenne d'investissement (BEI), dans le cadre du programme IDFF (Infectious Diseases Finance Facility). La première tranche de 10 millions d'euros a été encaissée le 20 juin 2016. La seconde tranche de 10 millions d'euros, exerçable jusqu'au 31 décembre 2017, n'a pas été tirée par la Société.

Le capital de ce prêt est remboursable *in fine* à 5 ans, soit au 20 juin 2021. Les intérêts seront remboursables à compter de juin 2019, notamment pour les intérêts cumulés des 3 premières années. Les intérêts courus au 31 décembre 2018 ont été reclassés en dus à moins d'un an. Ces intérêts ne sont pas capitalisables.

Aucune autre garantie n'a été donnée par la Société dans le cadre de ce prêt.

NOTE 17 PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES

(en milliers d'euros)	31/12/2017	Dotations	Report à Nouveau	Reprises (sans objet)	Utilisation de la provision	31/12/2018
Différence de change	-	2	-	-	-	2
Risque de charge	356	67	-	-	(351)	72
Engagements de retraite	4 172	300	-	(294)	-	4 178
Total provisions pour charges	**4 528**	**369**	**-**	**(294)**	**(351)**	**4 252**
Dont dotations et reprises :						
Exploitation	(44)	367	-	(294)	(351)	(322)
Financières	125	2	-	-	-	127
Exceptionnelles	-	-	-	-	-	-

Au 31 décembre 2017, la provision pour risques de charge correspondait au solde de la provision pour restructuration qui a été utilisée au cours du premier semestre 2018. Au 31 décembre 2018, la provision concerne principalement un risque de régularisation de la taxe sur les salaires constatée sur les exercices antérieurs.

Les provisions pour engagements de retraite ci-dessus correspondent à l'estimation de la valeur actuelle du capital équivalent aux versements futurs à réaliser, en fonction de l'ancienneté et du niveau de rémunération au moment du départ des salariés, sur la base des hypothèses de calcul actuariel suivantes au 31 décembre 2018 :

	31/12/2018	31/12/2017
Taux d'actualisation	1,70 %	1,70 %
Taux d'augmentation des salaires	1,50 %	1,50 %
Conditions de départ à la retraite (départ volontaire) :		
▪ cadres	65 ans	65 ans
▪ non-cadres	63 ans	63 ans

La provision inscrite au bilan concerne uniquement les indemnités de départ en retraite des salariés présents à l'effectif.

Le tableau ci-après résume les conditions et montants d'engagements actuariels de retraite aux 31 décembre 2018 et 2017 :

	31/12/2018	31/12/2017
VARIATION DE LA VALEUR DES ENGAGEMENTS		
Estimation des engagements à l'ouverture	3 710	3 725
Coût des services rendus de l'exercice	241	237
Coût de l'actualisation	58	62
Changement d'hypothèses	-	-
Réductions/cessations	-	(71)
(Gain)/perte actuariel	54	(107)
Retraite payée	(285)	(136)
Estimation des engagements dus en cas de départ à la retraite	**3 778**	**3 710**
Écart à amortir – perte actuarielle	400	462
Écart à amortir – changement de convention collective	-	-
Écart à l'ouverture non amorti	-	-
PROVISION POUR ENGAGEMENTS DE RETRAITES	**4 178**	**4 172**

4

La variation de l'engagement actuariel enregistré au passif du bilan pour les exercices 2018 et 2017 s'analyse de la manière suivante :

(en milliers d'euros)	31/12/2018	31/12/2017
COÛT DES PRESTATIONS DÉFINIES DE L'EXERCICE		
Coût des services rendus de l'exercice	241	237
Coût de l'actualisation	58	62
Amortissement de l'écart - perte actuarielle	(8)	-
Réductions/cessations	-	-
COÛT DES SERVICES ET DE L'ACTUALISATION	**291**	**299**

NOTE 18 CHARGES À PAYER

	31/12/2018	31/12/2017
Fournisseurs - factures à recevoir	4 170	2 214
Clients – avoirs à établir	-	-
Personnel et comptes rattachés	756	759
Sécurité sociale et autres organismes	898	908
TVA sur factures à établir	251	203
TVA sur avoirs non parvenus	-	-
Autres charges à payer	68	78
TOTAL	**6 143**	**4 162**

NOTE 19 COMPTES DE RÉGULARISATION

Les charges et produits constatés d'avance concernent exclusivement des éléments se rapportant à des opérations d'exploitation.

NOTE 20 ENTREPRISES LIÉES

Transgene a signé une convention de trésorerie avec l'Institut Mérieux. Les disponibilités placées dans le *cash pooling* de l'Institut Mérieux représentant une créance de 15,0 millions d'euros au 31 décembre 2018, le produit des intérêts qui en résulte est de 114 milliers d'euros au 31 décembre 2018.

Le tableau ci-dessous ne tient pas compte de ces éléments de trésorerie.

	2018	
(en milliers d'euros)	Créances	Dettes
ABL Europe SAS	28	358
ABL Lyon	200	8
bioMérieux SA	-	(1)
bioMérieux Shanghai	-	-
ElsaLys Biotech SAS	1 301	-
Institut Mérieux	-	-
Mérieux Université	-	7
Thera Conseil	-	-
Transgene Inc.	-	110
Transgene Biomedical Technology (Shanghai) Co. Ltd	-	-
Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd.	-	-
TOTAL	**1 529**	**482**

(en milliers d'euros)	2018 Produits	2018 Charges
ABL Europe SAS (1)	195	1 580
ABL Lyon (2)	-	64
bioMérieux SA	-	(6)
ElsaLys Biotech SA (3)	85	-
Institut Mérieux (4)	-	308
Mérieux Université	-	6
Thera Conseil	-	5
Transgene Inc. (5)	-	527
Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd. (6)	59	-
TOTAL	**339**	**2 484**

(1) Les produits correspondent au contrat de refacturation de loyer pour l'hébergement de laboratoires de contrôle. Les charges correspondent aux contrats de prestations de services de production rendus par ABL Europe à Transgene SA.
(2) Les charges correspondent aux contrats de prestations de services rendues par ABL Lyon.
(3) Les produits correspondent aux contrats de prestations de services rendus par Transgene SA.
(4) Les charges correspondent au contrat de prestations de services rendus par Institut Mérieux.
(5) Les charges correspondent à la refacturation de prestations de services et de personnel de Transgene, Inc.
(6) Les produits correspondent au contrat de prestations de services conclus entre Transgene SA et Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd.

NOTE 21 TABLEAU DES ÉCHÉANCES DES CRÉANCES ET DETTES

Créances *(en milliers d'euros)*	Montant brut	À un an au plus	À plus d'un an
Autres immobilisations financières	3 918	1 874	2 044
Clients	1 868	567	1 301
Crédit d'impôt recherche et crédit d'impôt compétitivité emploi	25 887	8 041	17 846
État, TVA et autres collectivités	312	312	-
Personnel et comptes rattachés	26	26	-
Charges constatées d'avance	3 279	3 144	135
Subventions	-	-	-
Créances sur cession d'immobilisations	-	-	-
Autres créances	301	301	-
TOTAL	**35 591**	**14 265**	**21 326**

Dettes *(en milliers d'euros)*	Montant brut	À un an au plus	À plus d'un an et 5 ans au plus	À plus de 5 ans
Avances conditionnées	20 446	-	-	20 446
Financement des crédits d'impôts	20 064	8 034	12 030	-
Prêt bancaire	11 896	1 896	10 000	-
Fournisseurs	4 791	4 791	-	-
Engagements de retraite	4 178	157	911	3 110
Dettes sociales et fiscales	2 967	2 967	-	-
Produits constatés d'avance	491	333	158	-
Autres dettes	163	163	-	-
TOTAL	**64 996**	**18 341**	**23 099**	**23 556**

NOTE 22 IMPÔTS SUR LES BÉNÉFICES

Impôt courant

Crédit d'impôt recherche

Le crédit d'impôt recherche s'élève à 5 790 milliers d'euros (contre 5 397 milliers d'euros en 2017).

La Société dispose d'une créance sur l'État de 25 243 milliers d'euros au 31 décembre 2018, au titre du crédit d'impôt recherche. Cette créance peut être utilisée en règlement de l'impôt sur les sociétés. Son remboursement en numéraire peut être demandé, en cas de non-utilisation, au cours de la quatrième année suivant sa création. Les crédits d'impôt recherche peuvent être remboursés selon l'échéancier suivant :

	Crédit d'impôt recherche en milliers d'euros	
Années de remboursement prévues	2018	2017
2018	-	8 943
2019	7 759	7 759
2020	6 297	6 297
2021	5 397	5 397
2022	5 790	-
TOTAL	**25 243**	**28 396**

Situation fiscale latente

Au 31 décembre Transgene dispose de reports déficitaires en France, indéfiniment reportables, pour un total de 667 657 milliers d'euros.

NOTE 23 RÉMUNÉRATION ET ENGAGEMENTS DES DIRIGEANTS

Les jetons de présence alloués aux membres des organes d'administration se sont élevés à 202 milliers d'euros.

Depuis avril 2015, Philippe Archinard, Président-Directeur général de Transgene est principalement salarié de la Société. Au 31 décembre 2018, il est toujours salarié de l'Institut Mérieux.

En 2018, la Société n'a versé aucune rémunération à TSGH et son représentant permanent. La Société a versé en 2018 à son Président-Directeur général, M. Philippe Archinard, une rémunération brute de 743 milliers d'euros.

En 2018, Philippe Archinard a perçu de l'Institut Mérieux une rémunération brute de 278,9 milliers d'euros (dont 135 milliers d'euros de rémunération variable et 9 milliers d'euros d'avantages en nature - véhicule).

La Société a versé en 2018 au Pharmacien responsable ayant qualité de Directeur général délégué, Christophe Ancel, une rémunération d'un montant total de 131 milliers d'euros, dont 25 milliers d'euros de rémunération variable.

La Société a versé une rémunération brute globale de 1 972 milliers d'euros à son Comité de direction en 2018.

Aucune avance ou crédit n'a été alloué aux dirigeants.

NOTE 24 ENGAGEMENTS HORS BILAN

Transgene a investi en décembre 2008 dans un nouveau bâtiment de laboratoires et bureaux sur le site d'Illkirch, dans la banlieue de Strasbourg. Le coût du terrain et de la construction du bâtiment d'environ 6 900 m² s'élève à 15,6 millions d'euros. Cet investissement a été financé par un contrat de location financement d'une durée de 15 ans, conclu avec un pool bancaire en octobre 2007, avec une valeur résiduelle de 1,1 million d'euros. La première échéance de loyer a eu lieu le 1er janvier 2009.

Le tableau ci-dessous résume les principaux engagements résiduels de la Société en vertu de ce contrat :

(en milliers d'euros)	2018	2017
Location-financement immobilier :		
▪ redevances à payer	5 317	6 460
▪ prix d'achat résiduel	1 094	1 094

Dans le cadre du contrat de location-financement immobilière pour l'acquisition de son bâtiment administratif et de recherche d'Illkirch, Transgene bénéficie d'une caution donnée par la Banque Populaire au profit d'Alsabail, l'un des bailleurs, pour un montant de 1,6 million d'euros. La Société a procédé, au premier semestre 2009, à la couverture partielle du risque de taux lié à cette location-financement, selon les modalités suivantes :

- nominal : 5,9 millions d'euros (amortissable) ;
- instrument de couverture : contrat d'échange d'intérêts ;
- durée résiduelle : 5 ans ;
- taux sous-jacent : Euribor 3 mois ;
- taux fixe : 3,46 %.

La couverture étant parfaite, les variations de valeur de marché de l'instrument sont comptabilisées en situation nette. Au 31 décembre 2018, la valeur de marché de l'instrument se monte à 256 milliers d'euros. La valeur de marché correspond au montant dont aurait dû s'acquitter la Société si elle avait décidé de solder l'opération de couverture au 31 décembre 2018.

Transgene a conclu le 1er avril 2009 une convention d'occupation de locaux avec Lyonbiopôle pour ses équipes de Lyon. Cette convention, d'une durée initiale de 3 ans, a été renouvelée en 2012. Le loyer annuel a été de 331 milliers d'euros (charges comprises) en 2018.

Le tableau ci-dessous résume les principaux engagements financiers pris par la Société :

	Paiements dus par période			
(en milliers d'euros)	Montant brut	À un an au plus	D'un à cinq ans	À plus de 5 ans
Obligations en matière de location-financement immobilier	6 199	1 106	5 093	-
Obligations en matière de location-financement mobilier	715	172	543	-
Autres obligations à long terme (avances remboursables)	20 446	-	-	20 446
TOTAL	**27 360**	**1 278**	**5 636**	**20 446**

Transgene est par ailleurs engagé dans des contrats avec des sous-traitants. Ces contrats peuvent avoir des effets sur plusieurs exercices comptables. Au 31 décembre 2018, la Société estime ses engagements financiers au titre de ces contrats à environ 15 millions d'euros en valeur courante.

Dans le cadre de la cession de son site de production à la société ABL Europe, Transgene a conclu avec cette dernière un accord lui permettant de sécuriser l'approvisionnement de ses lots cliniques pendant 3 ans. Cet accord prévoit un engagement annuel de commande de 3 millions d'euros de la part de Transgene, sur les 3 prochaines années.

Dans le cadre d'accords de licence ou d'option sur licence signés avec des tiers, ceux-ci se sont engagés à verser à la Société des paiements d'étapes ou redevances qui dépendent d'événements futurs dont la réalisation reste incertaine à la date des comptes. La Société s'est engagée à l'égard d'un certain nombre de tiers à verser des paiements d'étapes ou redevances dans le cadre d'accords de collaboration ou de licences, qui dépendent d'événements futurs dont la réalisation reste incertaine à la date des comptes.

Dans le cadre des accords avec Tasly BioPharmaceuticals en juillet 2018, Transgene a reçu 27,4 millions d'actions de cette société, soit 2,53 % de son capital. Les actifs apportés par Transgene ont été valorisés à 48 millions de dollars entre les parties et la valeur unitaire des actions reçues est celle négociée par les fonds institutionnels lors d'une augmentation de capital. A cette occasion, Transgene, les fonds institutionnels, Tasly BioPharmaceuticals et sa maison mère Tasly Holding Group ont signé un pacte d'actionnaires pour encadrer leurs relations dans la période précédente à l'introduction en bourse. Outre des dispositions habituelles telles un droit de premier refus en cas de cession par un actionnaire, Tasly Holding Group s'engage à racheter les actions souscrites par Transgene en cas d'absence d'introduction en bourse dans un délai d'entre deux et trois ans selon le cas au prix de souscription initial majoré en application d'un taux annuel contractuel.

A la date du présent document, la Société n'a donné aucun engagement significatif (cautions, nantissements, etc.).

NOTE 25 EFFECTIFS

Les effectifs inscrits de la Société s'élevaient à 146 salariés au 31 décembre 2018 comme au 31 décembre 2017.

	Hommes	Femmes	Total	Dont en reclassement ou en mobilité interne
Cadres	39	67	106	
Etam	12	28	40	
TOTAL	**51**	**95**	**146***	

* *Dont 132 contrats à durée indéterminée au 31/12/2018.*

Les charges de personnel (masse salariale chargée, taxes, charges des retraites, frais annexes) au titre des exercices 2017 et 2018 s'élèvent respectivement à 14 048 milliers d'euros et 14 632 milliers d'euros.

NOTE 26 IDENTITÉ DE LA SOCIÉTÉ CONSOLIDANTE

Les comptes de la Société sont consolidés selon la méthode de l'intégration globale par la Compagnie Mérieux Alliance, 17, rue Bourgelat, 69002 Lyon.

NOTE 27 ÉVÉNEMENTS POSTÉRIEURS À LA CLÔTURE

En mars 2019, la Société a signé une lettre de mandat avec Natixis grâce à laquelle elle a obtenu, sous réserve de la signature du contrat avec les pièces adéquates avant le 30 avril 2019, un accord de crédit renouvelable (ou « revolving ») de 20 millions d'euros maximum, capable d'être tiré en une ou plusieurs fois. Cet accord a été signé à la date du présent document. Dans le cadre de cet accord de crédit, Transgene doit constituer un nantissement sur les actions détenues en Tasly BioPharmaceuticals avant le premier tirage. L'encours (hors intérêts) ne dépassera ni l'équivalent de 60 % de la valeur des actions Tasly BioPharmaceuticals soumises au nantissement ni un plafond de 20 millions d'euros. Si le montant de l'encours tiré devait dépasser 60 % de la valeur des actions, la Société devrait rembourser immédiatement la différence. Les intérêts sur l'encours tiré ainsi qu'une commission de mise à disposition pour la partie non-tirée sont payables sur une base trimestrielle. Cet accord de crédit court sur une durée de 2 ans et demi jusqu'en juillet 2021 et, selon les principes d'un crédit renouvelable, le capital tiré doit être intégralement remboursé au plus tard à la fin de la durée du programme.

NOTE 28 PRIMES ET RÉSERVES

Les possibilités de distribution offertes par les primes et réserves accumulées sont les suivantes :

(en milliers d'euros)	Total	Remboursable ou distribuable	Non distribuable
Primes	506 990	506 990	-
Réserve légale	248	-	248
Réserve indisponible	404	-	404
TOTAL	**507 642**	**506 990**	**652**

NOTE 29 TABLEAU DES FILIALES ET PARTICIPATIONS

Informations financières *(en monnaies locales)*		Transgene Inc. 5 Cambridge Center Suite 0802 Cambridge Massachusetts 02142 USA	Transgene BioPharmaceutical Technology (Shanghai) Co. Ltd. Rm 317, 379 Bao Tun Lu Shanghai 200011 China	Sas ElsaLys Biotech* 321 avenue Jean-Jaurès 69007 Lyon
Capital		30 000 USD	7 206 186 RMB	349 439 EUR
Capitaux propres autres que le capital		-	(7 070 471) RMB	490 111 EUR
Quote-part du capital détenu *(en %)*		100 %	100 %	8,25 %
Valeur comptable des titres détenus *(en euros)*	Brute	23 114	875 000	1 694 050
	Nette	23 114	-	-
Prêts et avances consenties par la Société et non encore remboursés		Néant	Néant	Néant
Montant des cautions et avals donnés par la Société		Néant	Néant	Néant
Chiffre d'affaires HT du dernier exercice écoulé		Néant	Néant	19 273 EUR
Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos)		-	(65 675) RMB	(3 645 841) EUR
Dividendes encaissés au cours de l'exercice		Néant	Néant	Néant
Observations		-	-	-

NOTE 30 HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

	Ernst & Young et Autres				Grant Thornton			
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
(en milliers d'euros)	**2018**	2017	**2018**	2017	**2018**	2017	**2018**	2017
Audit	-	-	-	-	-	-	-	-
COMMISSARIAT AUX COMPTES, CERTIFICATION, EXAMEN DES COMPTES INDIVIDUELS ET CONSOLIDÉS								
Emetteur	64	66	81 %	67 %	50	50	100 %	100 %
Filiales intégrées globalement	-	-	-	-	-	-	-	-
SERVICES AUTRES QUE LA CERTIFICATION DES COMPTES DU COMMISSAIRE AUX COMPTES								
Emetteur	15	32	19 %	33 %	-	-	-	-
Filiales intégrées globalement	-	-	-	-	-	-	-	-
Sous-total	**79**	**98**	**100 %**	**100 %**	**50**	**50**	**100 %**	**100 %**
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement	-	-	-	-	-	-	-	-
Juridique, fiscal, social	-	-	-	-	-	-	-	-
Autres (à préciser si > 10 % des honoraires d'audit)	-	-	-	-	-	-	-	-
Sous-total	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**
TOTAL	**79**	**98**	**100 %**	**100 %**	**50**	**50**	**100 %**	**100 %**

4

4.4 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS

Exercice clos le 31 décembre 2018

A l'Assemblée Générale de la société Transgene S.A.,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Transgene S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

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

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1er janvier 2018 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014 ou par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

EVALUATION DES TITRES IMMOBILISÉS DÉTENUS DANS LA SOCIÉTÉ TASLY BIOPHARMACEUTICALS

Risque identifié	Notre réponse
Le 10 juillet 2018, votre société a transféré les 50 % qu'elle détenait dans la *joint-venture* Transgene-Tasly à Tasly BioPharmaceuticals. Votre société a reçu des actions de Tasly BioPharmaceuticals pour un montant de 48 millions de dollars américains, en contrepartie, d'une part, de la cession de sa participation dans la *joint-venture*, qui possédait les droits du T601 et, d'autre part, de la cession des droits des brevets du T101 pour la Grande Chine. Au 31 décembre 2018, la valeur nette des titres détenus dans la société non cotée Tasly BioPharmaceuticals figurant au bilan de votre société s'élève à 41,5 millions d'euros et représente 2,53 % du capital de cette entité. Comme indiqué dans la note 1 de l'annexe aux comptes annuels, la valorisation des titres immobilisés est basée sur une analyse selon la juste valeur attendue des actifs. L'évaluation de ces titres requiert l'exercice du jugement de la direction dans son choix des éléments à considérer et correspondant à des éléments prévisionnels. Les principales hypothèses prises en compte par la direction dans l'évaluation de la valeur d'utilité reposent sur les hypothèses obtenues de Tasly BioPharmaceuticals et ayant servi à valoriser la société lors du refinancement pré-cotation de juillet 2018 au cours duquel votre société est devenue actionnaire, et concernent : • l'estimation des flux futurs de trésorerie qui seront générés par les entreprises détenues et notamment par les produits en cours de développement ; • les probabilités de succès technique et l'acceptation par les autorités réglementaires des produits en cours de développement ; • les potentiels de marché pour ces produits en cours de développement ; • la valeur des titres selon les dernières opérations en capital ; • le taux d'actualisation retenu par la direction. La société a fait revoir et actualiser le modèle utilisé ainsi que les hypothèses à la date de clôture par un cabinet de conseil indépendant, sur la base des informations transmises par Tasly BioPharmaceuticals. Une dépréciation est comptabilisée lorsque la valeur nette comptable de cette participation est supérieure à sa valeur recouvrable. Une erreur dans l'appréciation des hypothèses a une incidence sur l'estimation de la valeur recouvrable. Nous avons considéré la détermination de la valeur recouvrable des titres immobilisés comme un point clé de l'audit en raison du recours important au jugement de la direction qu'implique sa détermination.	Nos travaux ont consisté à examiner les modalités et les hypothèses retenues par la société pour déterminer la valeur recouvrable, notamment : • comparer le modèle de valorisation utilisé et les hypothèses retenues à ceux appliqués lors de la fixation du prix d'acquisition initial en juillet 2018 ; • nous avons inclus un spécialiste dans notre équipe d'audit afin d'étudier les modèles et les hypothèses retenus, en appréciant leur cohérence, d'une part, avec les budgets et les prévisions retenus lors de l'évaluation du prix d'acquisition initial, et d'autre part avec notre connaissance du secteur, acquise notamment lors d'entretiens avec les membres de la direction et par comparaison avec des projets similaires d'autres sociétés du même secteur d'activité ; • comparer le taux d'actualisation avec notre propre estimation de ce taux établi, en incluant nos spécialistes en évaluation dans notre équipe d'audit, et par analyse des différents paramètres. Enfin, nous avons également examiné le caractère approprié des informations fournies dans l'annexe aux comptes annuels, en particulier des analyses de sensibilité présentées.

EVALUATION DES AVANCES REMBOURSABLES ADNA

Risque identifié	Notre réponse
Au 31 décembre 2018, la valeur de la dette sur avances remboursables figurant au bilan de votre société s'élève à 20,45 millions d'euros. Votre société revalorise à la clôture sa dette d'avances remboursables dans le cadre du programme ADNA, en fonction des flux actualisés des remboursements attendus, tel que décrit dans la note 1 de l'annexe aux comptes annuels. Le remboursement de ces avances est conditionné à l'atteinte d'un certain seuil de revenus avec les produits TG4001 et TG4010 et se fera par montant fixe et prédéterminé durant les cinq années suivantes, puis proportionnellement aux revenus de ces produits jusqu'à l'atteinte d'un plafond de remboursement ou en 2035. Les flux futurs de remboursement attendus sont donc estimés par la direction sur la base d'une évaluation des revenus futurs directs et indirects associés aux produits TG4001 et TG4010 en cours de développement. Les autres hypothèses prises en compte par la direction dans l'évaluation de la dette d'avances remboursables concernent notamment : • les probabilités de succès des phases cliniques ; • le calendrier et les modalités d'un partenariat de développement et de commercialisation de ces produits ; • le taux d'actualisation retenu par la direction. L'évaluation de la dette d'avances remboursables requiert donc l'exercice du jugement de la direction dans son choix des éléments à considérer, notamment s'agissant des éléments prévisionnels. Une erreur dans l'appréciation des hypothèses aurait une incidence sur l'estimation de la dette à rembourser. Nous avons considéré l'évaluation des avances remboursables ADNA comme un point clé de l'audit en raison du recours important au jugement de la direction qu'implique sa détermination.	Nos travaux ont consisté à examiner les modalités et les hypothèses retenues par la société pour évaluer les avances remboursables ADNA, notamment : • nous avons procédé à une évaluation du modèle de valorisation utilisé et des hypothèses retenues, en appréciant la cohérence, d'une part, avec les budgets et prévisions établis par la direction, et d'autre part avec notre connaissance du secteur, acquise notamment lors d'entretiens avec les membres de la direction ; • nous avons comparé le taux d'actualisation avec notre propre estimation de ce taux ; • nous avons examiné le cours du dollar américain par rapport à l'euro retenu dans le cadre de l'évaluation réalisée. Enfin, nous avons examiné le caractère approprié des informations fournies dans l'annexe aux comptes annuels.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires.

Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires

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

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnées à l'article D. 441-4 du Code de commerce.

Rapport sur le gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans le rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L. 225-37-3 et L. 225-37-4 du Code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-37-3 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

Concernant les informations relatives aux éléments que votre société a considéré susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique d'achat ou d'échange, fournies en application des dispositions de l'article L. 225-37-5 du Code de commerce, nous avons vérifié leur conformité avec les documents dont elles sont issues et qui nous ont été communiqués. Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur ces informations.Autres informations

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

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Transgene S.A. par votre assemblée générale du 24 mai 2016 pour le cabinet GRANT THORNTON et du 29 mai 1996 pour le cabinet ERNST & YOUNG et Autres.

Au 31 décembre 2018, le cabinet GRANT THORNTON était dans la troisième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG et Autres dans la vingt-troisième année (dont vingt et une années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé).

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;

- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;

- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Lyon et Paris-La Défense, le 2 avril 2019

Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON
MEMBRE FRANÇAIS DE GRANT THORNTON INTERNATIONAL
Françoise Méchin

ERNST & YOUNG ET AUTRES

Cédric Garcia

4.5 INFORMATIONS FINANCIÈRES *PRO FORMA*

Néant.

5

INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET SON CAPITAL

5.1 CAPITAL SOCIAL 156

5.1.1 Montant du capital souscrit 156

5.1.2 Actions non représentatives du capital 156

5.1.3 Actions détenues par la Société elle-même ou en son nom ou par ses filiales 156

5.1.4 Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription 156

5.1.5 Conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital 156

5.1.6 Information sur le capital de tout membre du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option 158

5.1.7 Historique du capital social 158

5.2 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES 159

5.2.1 Nom de toute personne non membre d'un organe d'administration ou de Direction détenant directement ou indirectement plus de 5 % (seuil légal de déclaration) du capital de la Société ou des droits de vote 159

5.2.2 Droits de vote spéciaux des principaux actionnaires 160

5.2.3 Actionnaire contrôlant 160

5.2.4 Accord pouvant entraîner ultérieurement un changement de contrôle de la Société 160

5.3 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS 161

5.3.1 Objet social (article 2 des statuts) 161

5.3.2 Administration de la Société 161

5.3.3 Catégorie d'actions 162

5.3.4 Droits des actionnaires 162

5.3.5 Assemblées générales (article 21 des statuts) 163

5.3.6 Disposition ayant pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un contrôle 163

5.3.7 Franchissements de seuils 163

5.3.8 Conditions imposées par l'acte constitutif et les statuts, une charte ou un règlement, régissant les modifications du capital, lorsque ces conditions sont plus strictes que la loi ne le prévoit 163

5.4 HISTOIRE ET INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ AU COURS DE L'EXERCICE 164

5.4.1 Histoire et évolution de la Société 164

5.5 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS 165

5.6 PROGRAMME DE RACHAT D'ACTIONS 166

5.6.1 Situation en 2018 166

5.6.2 Descriptif du programme de rachat d'actions en application des articles 241-1 et suivants du règlement général de l'Autorité des marchés financiers (AMF) 166

5.7 RAPPORT SPÉCIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS RÉGLEMENTÉS 169

5.8 SALARIÉS 173

5.8.1 Effectifs 173

5.8.2 Accord de participation 173

5.1 CAPITAL SOCIAL

5.1.1 Montant du capital souscrit

62 275 923 euros, entièrement libéré, au 31 décembre 2018 et 62 449 098 constaté à la date du présent document de référence.

5.1.1.1 Nombre d'actions émises

62 275 923 actions au 31 décembre 2018 et 62 449 098 à la date du présent document de référence, toutes de même catégorie et toutes libérées. Il n'y a pas d'actions émises non libérées. La valeur nominale de chaque action est 1 euro.

5.1.2 Actions non représentatives du capital

Néant.

La Société n'a pas connaissance de nantissements et autres sûretés portant sur ses actions existantes au 29 mars 2019.

5.1.3 Actions détenues par la Société elle-même ou en son nom ou par ses filiales

Dans le cadre du contrat de liquidité, au 31 décembre 2018, 75 343 actions étaient détenues pour le compte de la Société (voir section 5.6).

5.1.4 Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription

Néant.

5.1.5 Conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital

Capital autorisé non émis

Au 29 mars 2019, le nombre d'actions qui pourraient être émises du fait des options de souscription d'actions attribuées, mais non exercées (328 063) et d'attributions gratuites d'actions en cours d'acquisition (622 200) s'élève à 946 263, soit environ 1,49 % du capital de la Société sur une base totalement diluée (soit 63 398 361 actions).

Le tableau suivant présente les délégations accordées au Conseil d'administration par l'assemblée générale extraordinaire du 23 mai 2018 ainsi que l'usage que le Conseil en a fait à la date du présent document :

Nature de la délégation consentie	Montant maximal de la délégation et date de validité	Montant utilisé par le Conseil
Augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires	31,5 millions d'actions en une ou plusieurs tranches Validité : 23 juillet 2020	Néant
Augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires	25 millions d'actions en une ou plusieurs tranches (compris dans le plafond de 31,5 millions d'actions) Validité : 23 juillet 2020	Néant
Augmentation du capital au profit d'investisseurs qualifiés ou appartenant à un cercle restreint d'investisseurs avec suppression du droit préférentiel de souscription à leur profit	20 % du capital social avec un prix non inférieur à la moyenne des cours de trois séances de bourse avec une décote maximum de 5 % Validité : 23 juillet 2020	Néant
Détermination du prix d'émission des actions en cas de suppression du droit préférentiel de souscription conformément à l'article L. 225-136 1° al. 2 du Code de commerce	10 % du capital par an Validité : 23 juillet 2020	Néant
Augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription pour rémunérer les apports de titres en cas d'offre publique d'échange ou d'apport en nature portant sur des titres de sociétés	10 % du capital social Validité : 23 juillet 2020	Néant
Augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de personnes	25 millions d'actions en une ou plusieurs tranches (compris dans le plafond de 31,5 millions d'actions) Validité : 23 juillet 2020	Néant
Attribution gratuite d'actions de la Société aux membres du personnel salarié de la Société et du Groupe avec suppression du droit préférentiel de souscription	1 200 000 actions existantes ou à émettre Validité : 23 juillet 2021	414 800

5.1.6 Information sur le capital de tout membre du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

Néant.

5.1.7 Historique du capital social

TABLEAU D'ÉVOLUTION DU CAPITAL AU COURS DES TROIS DERNIÈRES ANNÉES

Exercice	Nature de l'opération	Nombre de titres	Augmentation de capital *(en euros)*	Prime d'émission par action *(en euros)*	Montant total des primes d'émission *(en euros)*	**Montant du capital *(en euros)***	Nombre total d'actions
2016	Réduction de capital [4]	N/A	(49 650 396,51)	N/A	N/A	38 545 397	38 545 397
2016	Augmentation de capital [3]	17 849 044	46 407 514	1,60	28 558 470	56 394 441	56 394 441
2016	Augmentation de capital [1]	37 550	37 550	-	-	56 431 991	56 431 991
2017	Augmentation de capital [3]	5 643 199	14 390 175,45	1,55	8 746 958,45	62 075 190	62 075 190
2018	Augmentation de capital (1)	200 733	200 733	-	-	62 275 923	62 275 923

(1) Augmentation de capital par attribution définitive d'actions gratuites aux salariés de l'entreprise.
(2) Augmentation de capital par exercice d'options de souscription d'actions au cours de l'exercice.
(3) Augmentation de capital par émission d'actions nouvelles.
(4) Réduction du capital social motivée par des pertes antérieures par réduction de la valeur nominale des actions de 2,28810183 euros à 1 euro par action.

Le 17 mars 2019, la Société a attribué définitivement 173 175 actions gratuites aux salariés de l'entreprise, résultant en un capital social de 62 449 098 euro divisé en 62 449 098 actions à la date du présent document de référence.

Évolution de l'actionnariat des trois dernières années (voir paragraphe 5.2.1 « Nom de toute personne non membre d'un organe d'administration ou de Direction détenant directement ou indirectement plus de 5 % (seuil légal de déclaration) du capital de la Société ou des droits de vote »).

5.2 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

5.2.1 Nom de toute personne non membre d'un organe d'administration ou de Direction détenant directement ou indirectement plus de 5 % (seuil légal de déclaration) du capital de la Société ou des droits de vote

Le tableau ci-dessous présente la répartition du capital et des droits de vote de la Société au 31 décembre 2018 sur la base d'une analyse des détentions au porteur réalisée à la demande de la Société à la suite des augmentations de capital réalisées en novembre 2017 et cette répartition à fin 2016. Il n'y a aucun actionnaire, en dehors de l'actionnaire majoritaire TSGH qui détienne plus de 5 % du capital.

	Situation au 31/12/2016			Situation au 31/12/2017			Situation au 31/12/2018		
Actionnaires	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote [2]	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote [2]	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote [2]
TSGH [1]	33 863 363	60,0	69,1	35 431 991	57,1	67,2	35 431 991	56,9	66,98
Dassault Belgique aviation	2 783 142	4,9	3,7	2 924 221	4,7	3,6	2 924 221	4,7	3,53
Autres actionnaires [3]	19 785 486	35,1	27,2	23 718 978	38,2	29,2	23 919 711	38,4	29,49
Total	**56 431 991**	**100**	**100**	**62 075 190**	**100**	**100**	**62 275 923**	**100**	**100**
Impact dilutif stock-options + attributions gratuites d'actions [4]	774 102	1,3		888 062	1,4		726 463	1,2	
TOTAL DILUÉ	**57 206 093**			**62 963 252**			**63 005 586**		

(1) Le 23 novembre 2016, TSGH a procédé à une déclaration de franchissement de seuils de ses droits de vote passant les seuils de 60 % et de 65 % à la hausse en raison d'une augmentation de capital.

(2) L'article 8 des statuts accorde un droit de vote double à toutes les actions nominatives entièrement libérées inscrites au nom d'un même titulaire depuis trois ans au moins. Conformément aux dispositions de l'article L. 233-8 du Code de commerce, Transgene publie mensuellement (dans la mesure où l'information a changé depuis la dernière publication mensuelle) le nombre total d'actions et de droits de vote sur le site de l'AMF et sur son site www.transgene.fr. Au 31 décembre 2018, le nombre total d'actions était de 62 275 923 et le nombre total théorique des droits de vote était de 82 745 779 dont 82 670 436 droits de vote exerçables. Il n'a pas été instauré de limitation des droits de vote. Le droit de vote double attaché à une action disparaît au jour de la cession du titre ou de sa conversion au porteur.

(3) Il n'existe pas, à la connaissance de la Société d'autres actionnaires détenant directement ou indirectement, seul ou de concert, plus de 5 % du capital ou des droits de vote. Au 31 décembre 2018, la Société détient 75 343 actions d'autocontrôle dans le cadre du programme de liquidité. Le pourcentage total de détention par les salariés est inférieur à 1 %. N'étant pas significatif, la Société ne suit pas l'actionnariat salarié. Il n'existe, à la connaissance de la Société, ni parts ou actions de concert, ni pactes entre ses actionnaires.

(4) Les stock-options et les actions gratuites ont été attribuées exclusivement aux salariés de la Société et de sa filiale Transgene, Inc., y compris aux membres du Comité de direction et aux deux dirigeants mandataires sociaux (Philippe Archinard, Président-Directeur général et Christophe Ancel, Pharmacien responsable et Directeur général délégué). Au 31 décembre 2018, 328 063 options restaient en circulation et 398 400 actions gratuites etaient en cours d'acquisition.

5.2.2 Droits de vote spéciaux des principaux actionnaires

Il n'existe pas de droits de vote différents pour les principaux actionnaires. En vertu de l'article 8 des statuts sociaux, un droit de vote double est attribué à toutes les actions nominatives entièrement libérées inscrites au nom d'un même titulaire depuis trois ans au moins, et ce sans distinction du nombre d'actions détenues par le titulaire.

5.2.3 Actionnaire contrôlant

Le capital de la Société est détenu à hauteur de 56,7 % (66,9 % des droits de vote) par la société TSGH SAS, elle-même détenue à 98,95 % par l'Institut Mérieux, lequel est détenu par la famille Mérieux. Il n'existe pas de mesure particulière limitant les pouvoirs de l'actionnaire principal. La Société se conforme au Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites. Le Conseil d'administration compte une majorité d'administrateurs qui sont considérés comme indépendants conformément aux critères définis dans le Code de gouvernance MiddleNext, dont l'un d'entre eux, Monsieur Habert, est lié au groupe Dassault, actionnaire de 4,7 % du capital de la Société (3,5% des droits de vote), *via* un lien familial et en tant que Président et membre du Comité stratégique de Dassault Développement. En outre, les Comité d'audit et des rémunérations sont composés en majorité d'administrateurs indépendants (trois membres sur quatre).

5.2.4 Accord pouvant entraîner ultérieurement un changement de contrôle de la Société

À la connaissance de la Société, il n'existe pas à la date du présent document de référence d'accord dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner un changement de son contrôle ni de pacte extrastatutaire, de dispositifs anti-OPA, de pouvoirs spécifiques de représentation ou de nomination aux organes de Direction.

5.3 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

5.3.1 Objet social (article 2 des statuts)

La Société a pour objet, tant en France qu'à l'étranger, pour son compte et le compte de tiers :

- toutes activités de recherches, de développements, d'études de mise au point de procédés de production et de commercialisation, de développements, précliniques et cliniques, de production et de commercialisation de tous produits et procédés dans les domaines des bio-industries, biotechnologies et plus spécialement du génie génétique, notamment en vue d'expérimenter, développer et exploiter des médicaments pour la médecine humaine et vétérinaire, et plus généralement la mise en œuvre de l'ensemble des sciences et techniques pouvant concourir au développement desdits produits et procédés ;
- la création, l'acquisition, par tous moyens, et l'exploitation, sous toutes formes, de toutes sociétés se rapportant directement ou indirectement à ces activités, ainsi que la prise de participation par tous moyens dans de telles sociétés ;
- les activités de financement de groupe ;
- la fourniture de tout type d'assistance à des sociétés faisant partie du groupe de sociétés auquel la Société appartient ;
- et plus généralement, toutes opérations commerciales, industrielles, mobilières, immobilières et financières pouvant se rattacher, directement ou indirectement, à l'objet ci-dessus, ou pouvant en favoriser la réalisation, l'extension ou le développement.

5.3.2 Administration de la Société

Conseil d'administration (extraits et résumés des articles correspondants des statuts et de la réglementation en la matière)

La Société est administrée par un Conseil composé de trois membres au moins et quinze au plus, élus par l'assemblée générale.

Les administrateurs sont nommés pour une durée de trois années. Le renouvellement des mandats se fait par roulement de telle sorte qu'un renouvellement régulier des membres du Conseil se fasse par fractions aussi égales que possible. Par exception, aux fins du roulement, l'assemblée générale ordinaire peut désigner un administrateur pour une durée de un, deux ou quatre ans. Leur fonction prend fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat. Il est fait en sorte que le nombre de mandats venant à expiration soit, chaque année, le plus régulier possible.

Les administrateurs sont rééligibles ; ils peuvent être révoqués à tout moment par l'assemblée générale. En cas de vacance d'un ou plusieurs sièges, le Conseil peut, dans les conditions fixées par la loi, procéder par cooptation à des nominations à titre provisoire ; les administrateurs ainsi nommés ne demeurent en fonction que pendant le temps restant à courir du mandat de leur prédécesseur ; leur nomination doit être ratifiée par la plus prochaine assemblée.

Le Conseil d'administration élit parmi ses membres personnes physiques un Président et, éventuellement, un ou plusieurs Vice-Présidents, dont il fixe la durée des fonctions sans qu'elle ne puisse excéder la durée de leur mandat d'administrateur, ni le temps à courir depuis leur nomination jusqu'à l'issue de l'assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice au cours duquel ils auront atteint l'âge de 67 ans.

Toutefois, le Conseil peut exceptionnellement prolonger la durée de fonction, exercice par exercice, sans que cette prolongation puisse excéder deux exercices.

En cas d'absence ou d'empêchement du Président, le Conseil désigne un Président de séance choisi parmi les Vice-Présidents ou, à défaut, parmi les administrateurs.

Le Conseil peut, en outre, désigner un Secrétaire, actionnaire ou non.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Chaque administrateur reçoit toutes les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut se faire communiquer tous les documents qu'il estime utiles.

Le Président du Conseil d'administration représente le Conseil d'administration. Il organise et dirige les travaux de celui-ci, dont il rend compte à l'assemblée générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure d'assurer leur mission.

Sous réserve des pouvoirs que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires, ainsi que des pouvoirs qu'elle réserve de façon spéciale au Conseil d'administration et dans la limite de l'objet social, il est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir, en toutes circonstances, au nom de la Société.

Toute limitation de ses pouvoirs par décision du Conseil d'administration est inopposable aux tiers.

Sous réserve des dispositions des alinéas précédents, le Conseil d'administration peut déléguer à un ou plusieurs de ses membres ou à des tiers, actionnaires ou non, tous mandats spéciaux pour un ou plusieurs objets déterminés, dans les conditions qu'il fixe, avec ou sans faculté de substitution, et faire procéder à toutes études et enquêtes. Il fixe, dans ce cas, les rémunérations tant fixes que proportionnelles. Si mandat rémunéré est donné à un administrateur, les dispositions des articles L. 225-38 et suivants du Code de commerce sont applicables.

Si le Conseil d'administration décide de dissocier les fonctions de Président et de Directeur général, sous réserve des pouvoirs que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires ainsi que les pouvoirs qu'elle réserve de façon spéciale au Conseil d'administration, et dans la limite de l'objet social, le Directeur général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la Société et de la représenter dans ses rapports avec les tiers.

Sur proposition du Directeur général, le Conseil d'administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques chargées d'assister le Directeur général, avec le titre de Directeur général délégué.

Le nombre des Directeurs généraux délégués ne peut être supérieur à cinq.

Lorsqu'ils sont administrateurs, la durée des fonctions du Directeur général et des Directeurs généraux délégués ne peut excéder celle de leur mandat.

Les rémunérations du Président du Conseil d'administration, du Directeur général et, le cas échéant des Directeurs généraux délégués sont fixées par le Conseil d'administration ; elles peuvent être fixes ou, à la fois, fixes et proportionnelles.

Les administrateurs sont convoqués aux séances du Conseil d'administration par tous moyens, même verbalement. Un règlement intérieur du Conseil peut organiser les modalités de prise de décision par moyens de télétransmission.

Les délibérations sont prises aux conditions de quorum et de majorité prévues par la loi. En cas de partage des voix, celle du Président de séance est prépondérante.

Un administrateur peut donner mandat à un autre administrateur de le représenter à une séance du Conseil d'administration.

Les procès-verbaux sont dressés et les copies ou extraits des délibérations sont délivrés et certifiés conformément à la loi.

Le Pharmacien Responsable, inscrit au Tableau « B » de l'Ordre, dont le diplôme sera déposé pour le compte de la Société, aura la responsabilité de l'observation par la Société des règles imposées par la loi et les règlements concernant l'exercice de la profession de pharmacien.

À cet effet, le Pharmacien Responsable jouit statutairement de tous les pouvoirs nécessaires pour assurer le contact direct avec toute autorité ou organisme compétent, pour constituer tous dossiers, solliciter tous visas ou autorisations, contrôler les matières premières ou en autoriser l'emploi, accéder librement aux laboratoires, surveiller les fabrications, autoriser seul l'utilisation et la commercialisation des produits terminés ; en outre, il donne son agrément à l'engagement des pharmaciens et autres chefs de services techniques devant exercer leur activité dans l'entreprise.

En cas de conflit entre le Président et le Pharmacien Responsable, le Conseil d'administration arbitrera sans pouvoir jamais imposer une décision allant à l'encontre des dispositions légales ou réglementaires et de nature à engager la responsabilité du Pharmacien.

5.3.3 Catégorie d'actions

Il n'existe qu'une seule catégorie d'actions. Chaque action donne droit à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente dans la propriété de l'actif social, dans le partage des bénéfices et dans le boni de liquidation.

5.3.4 Droits des actionnaires

Les droits des actionnaires ne peuvent être modifiés, dans les conditions prévues par la loi, que par une assemblée générale extraordinaire, selon les conditions de quorum et de majorité fixées par le Code de commerce. Il n'existe pas de disposition plus restrictive dans les statuts. Le capital social est modifié dans les conditions prévues par la loi.

5.3.5 Assemblées générales (article 21 des statuts)

Les assemblées générales sont convoquées et délibèrent dans les conditions prévues par la loi. Les réunions ont lieu, soit au siège social, soit dans un autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Le droit de participer aux assemblées générales est défini et justifié conformément aux dispositions de l'article R. 225-85 du Code de commerce.

Pour le calcul du quorum et de la majorité, sont réputés présents, le cas échéant, les actionnaires participant à l'assemblée par visioconférence ou par des moyens de télécommunication dans les conditions légales et réglementaires applicables et tel que cela est prévu ci-dessous.

Chaque actionnaire peut voter par correspondance ou donner procuration dans les conditions prévues par la réglementation en vigueur et notamment au moyen d'un formulaire établi et reçu par la Société dans les conditions fixées par la loi et les règlements.

Tout actionnaire pourra également, si le Conseil d'administration le décide au moment de la convocation de l'assemblée, participer et voter aux assemblées par visioconférence ou par tout moyen de télécommunication ou télétransmission (y compris par transmission par voie électronique d'un formulaire de vote) permettant son identification dans les conditions et suivant les modalités fixées par les dispositions légales et réglementaires en vigueur. La décision du Conseil d'administration de recourir à des moyens de télécommunication ou à la visioconférence sera publiée dans l'avis de réunion ou dans l'avis de convocation.

La saisie et la signature du formulaire électronique peuvent être directement effectuées sur ce site grâce à un code identifiant et à un mot de passe. La procuration ou le vote ainsi exprimés avant l'assemblée par ce moyen électronique, ainsi que l'accusé de réception qui en est donné, seront considérés comme des écrits non révocables et opposables à tous, étant précisé qu'en cas de transfert de propriété intervenu avant le délai légal d'enregistrement comptable des titres, la Société invalidera ou modifiera en conséquence selon le cas, la procuration ou le vote exprimé avant cette date et cette heure.

Les assemblées sont présidées par le Président du Conseil d'administration ou, en son absence, par un Vice-Président ou par un administrateur spécialement délégué à cet effet par le Conseil. À défaut, l'assemblée élit elle-même son Président.

Les procès-verbaux d'assemblées sont dressés et leurs copies sont certifiées et délivrées conformément à la loi. Le secrétaire de l'assemblée est habilité à certifier conformes les copies et extraits des procès-verbaux d'assemblées.

Un droit de vote double au bénéfice des actions inscrites en compte nominatif au nom de la même personne depuis 3 ans au moins a été instauré par l'assemblée générale extraordinaire du 9 juin 2004 et inscrit dans les statuts (article 8).

5.3.6 Disposition ayant pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un contrôle

Néant.

5.3.7 Franchissements de seuils

Néant. Les obligations prévues par la loi ou la réglementation en vigueur s'appliquent.

5.3.8 Conditions imposées par l'acte constitutif et les statuts, une charte ou un règlement, régissant les modifications du capital, lorsque ces conditions sont plus strictes que la loi ne le prévoit

Néant : il n'existe pas de telles dispositions pour la Société.

5.4 HISTOIRE ET INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ AU COURS DE L'EXERCICE

5.4.1 Histoire et évolution de la Société

5.4.1.1 Raison sociale et nom commercial

Transgene

5.4.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement de l'émetteur

La Société est immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Strasbourg, sous le numéro d'identification RCS B 317 540 581. Son Code d'activité économique (APE) est le 7211Z (Recherche-développement en biotechnologie).

5.4.1.3 Date de constitution et durée de vie

La Société a été fondée en décembre 1979 pour une durée de 99 ans expirant le 31 décembre 2078.

5.4.1.4 Siège social, forme juridique et législation applicable

Société anonyme à Conseil d'administration de droit français, soumise aux dispositions du Code de commerce.

Transgene SA
400, boulevard Gonthier d'Andernach – Parc d'Innovation
67400 Illkirch-Graffenstaden
France
Tél. : + 33 3 88 27 91 00

5.5 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

Le tableau des filiales et participations est présenté en Note 29 de l'annexe aux comptes annuels.

5.6 PROGRAMME DE RACHAT D'ACTIONS

5.6.1 Situation en 2018

Le programme de rachat d'actions en cours de validité en 2018 a été autorisé par l'assemblée du 23 mai 2018.

Conformément aux articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce, l'assemblée générale des actionnaires du 8 juin 2017 a autorisé le Conseil d'administration à opérer sur ses propres actions, sauf en période d'offre publique sur les titres de la Société, pendant une période de 18 mois, dans le respect des objectifs et modalités du programme de rachat d'actions. Les achats devaient être opérés avec un prix unitaire maximum d'achat de 25 euros par action et un prix global d'achat de 20 millions d'euros (ou la contre-valeur de ces montants à la même date dans toute autre monnaie), sans que le nombre d'actions à acquérir puisse dépasser 10 % du capital à quelque moment que ce soit.

En 2018, la Société a fait usage des autorisations d'acheter en bourse des actions de la Société pour mettre en place un contrat de liquidité auprès de Kepler Cheuvreux. La Société n'a pas eu recours à des produits dérivés.

En 2018, dans le cadre du contrat de liquidité, Kepler Cheuvreux a :

- acheté 458 344 actions pour un montant total de 1 366 104,33 euros et pour une valeur unitaire moyenne pondérée de 2,9805 euros ; et
- vendu 476 049 actions pour un montant total de 1 452 703,72 euros et pour une valeur unitaire moyenne pondérée de 3,0516 euros.

Au 31 décembre 2018, la Société détenait directement 75 343 actions affectées à un objectif de liquidité dans le cadre du contrat de liquidité (représentant environ 0,12 % du capital dont la valeur évaluée au cours du 31 décembre 2018 (2,73 €) était de 205 686 euros). À cette même date, aucune des 75 343 actions auto-détenues n'était affectée à la couverture des plans d'options d'achat ni à un objectif d'annulation.

5.6.2 Descriptif du programme de rachat d'actions en application des articles 241-1 et suivants du règlement général de l'Autorité des marchés financiers (AMF)

En application de l'article 241-2 du règlement général de l'AMF, le présent paragraphe constitue le descriptif de programme de rachat qui sera soumis à l'autorisation de l'assemblée générale du 22 mai 2019.

5.6.2.1 Nombre de titres et part du capital détenus par Transgene

Au 31 décembre 2018, le nombre total d'actions détenues par Transgene est de 75 343 actions, représentant 0,12 % du capital social de Transgene. L'intégralité de ces actions est affectée à un objectif de liquidité dans le cadre du contrat de liquidité.

5.6.2.2 Répartition par objectifs des titres de capital détenus au 31 décembre 2018

Au 31 décembre 2018, les actions auto-détenues par Transgene sont affectées comme suit :

75 343 actions sont affectées à un objectif de liquidité.

En janvier 2019, le contrat de liquidité confié à Kleper Cheuvreux s'est poursuivi. La Société n'a pas annulé d'actions auto-détenues, ni procédé à des réaffectations. La Société n'a pas eu recours à des produits dérivés et n'a pas de positions ouvertes.

5.6.2.3 Objectifs du programme de rachat

La société Transgene entend pouvoir faire usage des possibilités d'intervention sur ses propres actions dans le cadre du programme de rachat d'actions, avec pour objectif :

- d'assurer l'animation du marché par un prestataire de service d'investissement intervenant en toute indépendance dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à une charte déontologie reconnue par l'AMF ;
- de conserver en vue de remettre ultérieurement ses actions à titre de paiements ou d'échange dans le cadre d'opérations de croissance externe initiées par la Société ;
- de remettre ses actions lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant droit par conversion, exercice, remboursement ou échange à l'attribution d'actions de la Société, dans le cadre de la réglementation boursière ;
- d'annuler les titres afin notamment d'accroître la rentabilité des fonds propres et le résultat par action, et/ou de neutraliser l'impact dilutif pour les actionnaires d'opérations d'augmentation de capital ;
- d'allouer des actions aux salariés ou aux mandataires sociaux de la Société et de ses filiales dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi, notamment au titre de l'attribution d'actions gratuites, de la participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise, du régime des options d'achat d'actions ou par le biais d'un plan d'épargne d'entreprise ; et

Ce programme est également destiné à permettre la mise en œuvre de toute pratique de marché qui viendrait à être admise par l'Autorité des marchés financiers postérieurement à la présente assemblée générale, et plus généralement, la réalisation de toute opération conforme à la réglementation en vigueur. Dans une telle hypothèse, la Société informera ses actionnaires par voie de communiqué.

5.6.2.4 Part maximale du capital, nombre maximal et caractéristiques des titres que Transgene se propose d'acquérir et prix maximum d'achat

Les titres que Transgene se propose d'acquérir sont exclusivement des actions.

Extrait du projet de la résolution soumise à l'assemblée générale du 22 mai 2019 :

L'Assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'administration, décide d'adopter le programme de rachat d'actions ci-après décrit et à cette fin, autorise le Conseil d'administration, avec faculté de subdélégation, conformément aux dispositions des articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce, à acheter les actions de la Société,

- *décide que les achats d'actions de la Société pourront porter sur un nombre d'actions tel que :*

– *le nombre maximal d'actions pouvant être achetées en vertu de cette autorisation ne pourra excéder 10 % du nombre total d'actions composant le capital social de la Société et, pour ce qui concerne les acquisitions réalisées en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport, 5 % du nombre total d'actions composant le capital social de la Société, étant précisé que (i) ces limites s'appliquent à un montant du capital social de la Société qui sera, le cas échéant, ajusté pour prendre en compte les opérations affectant le capital social postérieurement à la présente assemblée et (ii) lorsque les actions sont rachetées pour favoriser la liquidité dans les conditions définies par le règlement général de l'Autorité des marchés fin*anciers (« AMF »), le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10 % susvisée correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation, et

– *les acquisitions réalisées par la Société ne pouvant en aucun cas l'amener à détenir, à quelque moment que ce soit, directement ou indirectement, plus de 10 % de son capital social ; [...]*

- *fixe à 25 euros par action le prix maximum d'achat, et décide que le montant maximum des fonds destinés à la réalisation de ce programme d'achat d'actions ne pourra dépasser vingt millions euros (20 000 000 euros) ;*
- *délègue au Conseil d'administration, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues à l'article L. 225-209 du Code de commerce, en cas de modification du nominal de l'action, d'augmentation de capital par incorporation de réserves, d'attribution gratuite d'actions, de division ou de regroupement de titres, de distribution de réserves ou de tous autres actifs, d'amortissement du capital ou de toute autre opération portant sur les capitaux propres, le pouvoir d'ajuster le prix d'achat susvisé afin de tenir compte de l'incidence de ces opérations sur la valeur de l'action ;*
- *décide que ces opérations d'achat, de cession, d'échange ou de transfert pourront être effectuées par tous moyens, c'est-à-dire sur le marché réglementé, sur un système multilatéral de négociation, au travers d'un internalisateur systématique ou de gré à gré, y compris par acquisition ou cession de blocs, ou encore par le recours à des instruments financiers, notamment des instruments financiers dérivés négociés sur un marché réglementé ou sur un système multilatéral de négociation, au travers d'un internalisateur systématique ou de gré à gré ou par le recours à des bons et ce, dans les conditions autorisées par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur à la date des opérations considérées et aux époques que le Conseil d'administration de la Société ou la personne agissant sur la délégation du Conseil d'administration appréciera ; la part maximale du capital social acquise ou transférée sous forme de blocs de titres pourra atteindre la totalité du programme [...]*

Compte tenu :

- des 75 343 actions (soit 0,12 % du capital) déjà détenues directement par Transgene au 31 décembre 2018 ;
- du nombre d'actions composant le capital social au 31 décembre 2018, s'élevant à 62 275 923 actions ;
- le rachat ne pourrait porter à ce jour que sur 6 220 058 actions (9,88 % du capital), en respectant un prix unitaire maximum d'achat de 25 euros par action et un montant global maximum de 20 000 000 euros.

5.6.2.5 Modalités du programme de rachat

L'achat, la cession, l'échange ou le transfert pourront être effectuées par tous moyens, c'est-à-dire sur le marché réglementé, sur un système multilatéral de négociation, au travers d'un internalisateur systématique ou de gré à gré, y compris par acquisition ou cession de blocs, ou encore par le recours à des instruments financiers, notamment des instruments financiers dérivés négociés sur un marché réglementé ou sur un système multilatéral de négociation, au travers d'un internalisateur systématique ou de gré à gré ou par le recours à des bons et ce, dans les conditions autorisées par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur à la date des opérations considérées et aux époques que le Conseil d'administration de Transgene ou la personne agissant sur la délégation du Conseil d'administration appréciera ; la part maximale du capital social acquise ou transférée sous forme de blocs de titres pourra atteindre la totalité du programme.

5.6.2.6 Durée du programme de rachat

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-209 du Code de commerce et aux dispositions de la résolution qui sera soumise à l'assemblée générale du 22 mai 2019, ce programme de rachat pourra être mis en œuvre pendant une période de 18 mois à compter de la date de l'assemblée générale du 22 mai 2019, soit au plus tard le 22 novembre 2020. En vertu de l'article 225-209 du Code de commerce, les actions ne peuvent être annulées que dans la limite de 10 % du capital (ajusté en fonction des opérations éventuelles l'affectant postérieurement à l'assemblée générale mixte du 22 mai 2019) sur une période de 24 mois à compter de l'adoption de la dixième résolution présentée l'assemblée générale mixte du 22 mai 2019 soit au plus tard le 22 mai 2021.

5.7 RAPPORT SPÉCIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS RÉGLEMENTÉS

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018

À l'Assemblée Générale de la société Transgene S.A.,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions et engagements. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

Conventions et engagements soumis à l'approbation de l'assemblée générale

En application de l'article L. 225-38 du Code de commerce, nous avons été avisés des conventions et engagements suivants conclus au cours de l'exercice écoulé et qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Néant

Conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale

Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé

En application de l'article R. 225-30 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

1. Avec l'Institut Mérieux

Personnes concernées

MM. Alain Mérieux, Philippe Archinard et Jean-Luc Bélingard.

Nature et objet

Votre société a renouvelé en 2014 par tacite reconduction la convention de prestations de services conclue avec la société Institut Mérieux le 1er janvier 2002 (modifiée par deux avenants en 2007).

Modalités

Selon le premier avenant, la rémunération est fonction des services rendus par la société Institut Mérieux (coûts et charges de personnel majorés de 8 %) et est répartie entre les sociétés du groupe Institut Mérieux selon trois clés de répartition fondées sur les poids respectifs des immobilisations, du chiffre d'affaires et de la masse salariale.

Le second avenant traite des modalités de répartition du coût des attributions d'actions gratuites lorsque le salarié bénéficiaire a été muté à l'intérieur du groupe Institut Mérieux pendant la période d'acquisition. La société du groupe Institut Mérieux, qui attribue les actions gratuites, refacture sans marge bénéficiaire les coûts liés aux attributions gratuites d'actions au prorata du temps passé par le salarié concerné dans chacune des sociétés au cours de la période d'acquisition.

Montants de l'exercice

Au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018, votre société a enregistré une charge d'un montant de € 146 992. De plus, une régularisation au titre de l'exercice 2017 a été comptabilisée en moins des charges au cours de l'exercice 2018 pour un montant de € 302.

2. Avec la société ABL Europe S.A.S. (filiale à 100 % de la société ABL Inc., détenue à 100 % par ABL H S.A.S., elle-même détenue à 100 % par l'Institut Mérieux)

Personnes concernées

MM. Alain Mérieux, Jean-Luc Bélingard, Philippe Archinard et Mme Dominique Takizawa.

a) Nature et objet

Dans le cadre de la cession de l'actif de bioproduction de votre société à la société ABL Europe S.A.S., votre société a signé une convention portant sur la cession des actifs intitulée « Asset Purchase Agreement » ainsi que les conventions afférentes suivantes :

- compromis de vente portant sur le terrain et le bâtiment de production situés à Illkirch-Graffenstaden (Bas-Rhin) ;
- acte notarié portant sur le terrain et le bâtiment de production situés à Illkirch-Graffenstaden ;
- convention de prestation de services intitulée « Transition Services Agreement » ;
- convention de sous-location portant sur une partie du laboratoire de contrôle qualité situé au siège de la société.

Modalités

La convention intitulée « Asset Purchase Agreement » prévoit les conditions de la cession par votre société à la société ABL Europe S.A.S. de l'actif de bioproduction, comprenant le bâtiment et le terrain dédiés, pour un montant total de M€ 3,5.

La convention de prestation de services intitulée « Transition Services Agreement » prévoit les modalités de la période intercalaire entre le début de la réorganisation de votre société et la cession effective de l'actif de bioproduction.

Enfin, la convention de sous-location prévoit les modalités d'utilisation par ABL Europe S.A.S. d'une partie du laboratoire de contrôle qualité de votre société.

Montants de l'exercice

Au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018, votre société a enregistré un produit d'un montant de € 169.272 au titre de la convention de sous-location portant sur une partie du laboratoire de contrôle de qualité situé au siège social de la société.

b) Nature et objet

Dans le cadre de la cession de l'actif de bioproduction de votre société à la société ABL Europe S.A.S., votre société a signé une convention portant sur le reclassement des salariés intitulée « Social Agreement ».

Modalités

Cette convention prévoit les conditions de la reprise partielle du personnel dédié à la bioproduction.

Montants de l'exercice

Cette convention n'a pas produit d'effet au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

c) Nature et objet

Dans le cadre de la cession de l'actif de bioproduction de votre société à la société ABL Europe S.A.S., votre société a signé une convention portant sur une prestation de services exclusifs intitulée « Exclusive Services Agreement ».

Modalités

Cette convention prévoit les conditions d'exclusivité de la vente par ABL Europe S.A.S. à votre société de prestations de services de bioproduction. Le montant prévu par cette convention est de M€ 3,0 par an pendant trois ans.

Montants de l'exercice

Au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018, votre société a enregistré une charge d'un montant de € 1 320 266.

Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs sans exécution au cours de l'exercice écoulé

Par ailleurs, nous avons été informés de la poursuite des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, qui n'ont pas donné lieu à exécution au cours de l'exercice écoulé.

1. Avec les sociétés Institut Mérieux, bioMérieux, Mérieux NutriSciences Corporation, ABL Inc., Théra Conseil, Mérieux Développement, SGH S.A.S., Fondation Mérieux

Personnes concernées

MM. Alain Mérieux, Jean-Luc Bélingard, Philippe Archinard et Mme Dominique Takizawa.

Nature et objet

Accord relatif à la gestion de la mobilité des employés au sein du groupe Institut Mérieux ou de la Fondation Mérieux.

Modalités

Pour les salariés ayant travaillé dans les sociétés du groupe, et dont l'ancienneté a été reprise sans compensation, les frais de rupture des contrats de travail et/ou de départ à la retraite de ces salariés seront répartis selon une clé économique équitable entre ces dernières. Cette répartition se fera désormais au prorata de la rémunération versée par chaque société du groupe Mérieux ayant bénéficié des services des salariés, à l'exclusion des rémunérations ayant servi d'assiette au versement d'une précédente indemnité de rupture.

Montants de l'exercice

Au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018, votre société n'a pas enregistré de nouvelle charge dans le cadre de cette convention.

Motifs justifiant de l'intérêt de la convention pour la société

Votre conseil a motivé cette convention de la façon suivante : « Cet accord est justifié par l'intérêt de la société de partager les frais de rupture des contrats de travail de ses salariés, avec chacune des sociétés du groupe Mérieux (en ce compris la Fondation Mérieux), dans lesquelles lesdits salariés ont également été employés et ce, en fonction de règles et conditions communes ». Votre conseil souhaite ainsi faciliter les perspectives de mobilité des salariés de la société à l'intérieur du groupe Mérieux.

Personnes concernées

MM. Alain Mérieux, Philippe Archinard et Jean-Luc Bélingard.

Nature et objet

Votre société a renouvelé en 2014 par tacite reconduction la convention du 1er janvier 2007 prévoyant la répartition des conséquences financières d'une éventuelle rupture du contrat de travail des salariés ayant collaboré dans plusieurs sociétés du groupe Institut Mérieux.

Modalités

La société effectuant le licenciement procède au paiement de l'intégralité des « frais de rupture de contrat » au profit du salarié concerné, puis répartit ces « frais » entre les autres sociétés au prorata de la rémunération versée par chaque société du groupe depuis le début de la carrière du salarié au sein du groupe.

Le nouvel accord autorisé par le conseil d'administration du 10 décembre 2014 a modifié la durée du contrat en durée indéterminée, les autres modalités restant pour l'essentiel inchangées.

Montants de l'exercice

Cette convention n'a pas produit d'effet au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Lyon et Paris-La Défense, le 2 avril 2019

Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON *MEMBRE FRANÇAIS DE GRANT THORNTON INTERNATIONAL* Françoise Méchin	ERNST & YOUNG ET AUTRES Cédric Garcia

5.8 SALARIÉS

5.8.1 Effectifs

Voir tableau des effectifs au paragraphe 3.2.1.1.

5.8.2 Accord de participation

Il existe un accord de participation conforme à la réglementation en vigueur, mis en place en 1993. Compte tenu de la situation déficitaire de la Société, aucune participation n'a à la date du présent document de référence été distribuée aux salariés au titre de cet accord.

6

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

6.1 PERSONNES RESPONSABLES 176

6.1.1 Personnes responsables des informations 176

6.1.2 Déclaration de la personne responsable 176

6.2 RESPONSABLES DU CONTRÔLE DES COMPTES 177

6.2.1 Contrôleurs légaux des comptes 177

6.2.2 Honoraires des Commissaires aux comptes 178

6.3 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS 179

6.4 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC 180

6.5 TABLES DE CONCORDANCE 181

6.6 GLOSSAIRE 186

6.7 ANNEXE : RAPPORT DE GESTION DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2018 188

Une année 2018 positive et un portefeuille étoffé pour 2019 188

Procédures de contrôle interne 193

6.1 PERSONNES RESPONSABLES

6.1.1 Personnes responsables des informations

Philippe Archinard
Président-Directeur général

Jean-Philippe Del
Directeur financier

John Felitti
Secrétaire Général

Téléphone : 03 88 27 91 21
Télécopie : 03 88 27 91 11
www.transgene.fr

6.1.2 Déclaration de la personne responsable

J'atteste, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le présent document de référence sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la Société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et le rapport de gestion figurant en pages 188 à 198 présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

J'ai obtenu des contrôleurs légaux des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle ils indiquent avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes données dans le présent document ainsi qu'à la lecture d'ensemble du document.

Philippe Archinard
Président-Directeur général

6.2 RESPONSABLES DU CONTRÔLE DES COMPTES

6.2.1 Contrôleurs légaux des comptes

COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES

ERNST & YOUNG et Autres 1/2 place des Saisons 92400 Courbevoie - Paris-La Défense représenté par Cédric Garcia	**Grant Thornton** 44 quai Charles de Gaulle 69006 Lyon représenté par Françoise Méchin
ERNST & YOUNG et Autres est membre de la Compagnie régionale des Commissaires aux comptes de Versailles et du réseau Ernst & Young. **Grant Thornton** est membre de la Compagnie régionale des Commissaires aux comptes de Lyon et du réseau Grant Thornton International Ltd.	
DATES DE NOMINATION ET D'EXPIRATION DES MANDATS	
Nommé le 29 mai 1996 et renouvelé le 16 février 1998, puis le 9 juin 2004, le 17 juin 2010 et le 24 mai 2016 jusqu'à l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2021.	Nommé le 24 mai 2016 jusqu'à l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2021.

COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLÉANTS

Auditex Tour Ernst & Young 1/2, place des Saisons 92400 Courbevoie - Paris-La Défense 1	**IGEC** 3 rue Léon Jost 75017 Paris
DATES DE NOMINATION ET D'EXPIRATION DES MANDATS	
Nommé le 17 juin 2010 et renouvelé le 24 mai 2016 jusqu'à l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2021.	Nommé le 24 mai 2016 jusqu'à l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2021.

6.2.2 Honoraires des Commissaires aux comptes

	Ernst & Young et Autres				Grant Thornton			
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
(en milliers d'euros)	**2018**	2017	**2018**	2017	**2018**	2017	**2018**	2017
Audit	-	-	-	-	-	-	-	-
COMMISSARIAT AUX COMPTES, CERTIFICATION, EXAMEN DES COMPTES INDIVIDUELS ET CONSOLIDÉS								
émetteur	64	66	81 %	67 %	50	50	100 %	100 %
filiales intégrées globalement	-	-	-	-	-	-	-	-
Services autres que la certification des comptes du Commissaire aux comptes								
émetteur	15	32	19 %	33 %	-	-	-	-
filiales intégrées globalement	-	-		-	-	-	-	-
Sous-total	**79**	**98**		**100 %**	**50**	**50**	**100 %**	**100 %**
AUTRES PRESTATIONS RENDUES PAR LES RÉSEAUX AUX FILIALES INTÉGRÉES GLOBALEMENT								
Juridique, fiscal, social	-	-	-	-	-	-	-	-
Autres (à préciser si > 10 % des honoraires d'audit)	-	-	-	-	-	-	-	-
Sous-total	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**
TOTAL	**79**	**98**	**100 %**	**100 %**	**50**	**50**	**100 %**	**100 %**

6.3 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS

Néant.

6.4 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Pendant toute la durée de validité du présent document de référence, les documents suivants peuvent être consultés :

- les statuts sociaux ;
- tous les rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établies par un expert à la demande de la Société, dont une partie est incluse ou visée dans le document d'enregistrement ;
- les informations financières historiques de la Société et de sa filiale pour chacun des deux exercices précédant la publication du document de référence ;
- le règlement intérieur du Conseil.

Ces documents peuvent être consultés sur le site : www.transgene.fr ou auprès de Jean-Philippe Del, Directeur financier.

6.5 TABLES DE CONCORDANCE

Afin de faciliter la lecture du document de référence, la table ci-dessous permet d'identifier les principales informations prévues par l'annexe 1 du règlement européen n° 809/2004/CE.

Rubriques de l'annexe 1 du règlement européen n° 809/2004/CE		Sections
1.	**PERSONNES RESPONSABLES**	**6.1**
1.1.	Personnes responsables des informations	6.1.1
1.2.	Déclaration de la personne responsable	6.1.1
2.	**CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES**	**6.2**
3.	**INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES**	**1.1**
4.	**FACTEURS DE RISQUE**	**1.4**
4.1.	Risques propres à la Société	1.4.1.1
4.2.	Risques liés au secteur d'activité de la Société	1.4.1.2
4.3.	Risques financiers	1.4.6
4.4.	Risques juridiques	1.4.7
4.5.	Assurances et couverture des risques	1.4.8
4.6.	Risques réglementaires	1.4.5
5.	**INFORMATIONS CONCERNANT L'ÉMETTEUR**	**5.4, 1.3**
5.1.	Histoire et évolution de la Société	5.4.1
5.1.1.	Raison sociale et nom commercial	5.4.1.1
5.1.2.	Lieu et numéro d'enregistrement de l'émetteur	5.4.1.2
5.1.3.	Date de constitution et durée de vie	5.4.1.3
5.1.4.	Siège social, forme juridique et législation applicable	5.4.1.4
5.1.5.	Événements importants dans le développement des activités de la Société	1.3.1
5.2.	Investissements	1.3.5
6.	**APERÇU DES ACTIVITÉS**	**1.2, 1.3**
6.1.	Principales activités	1.2.2
6.2.	Principaux marchés	1.2.3
6.3.	Événements exceptionnels	1.3.6.3
6.4.	Dépendance de la Société à l'égard de brevets, licences et accords commerciaux	1.2.5
6.5.	Avantages concurrentiels	1.2.6
7.	**ORGANIGRAMME**	**1.2.7**
7.1.	Appartenance au groupe Institut Mérieux	1.2.7.1
7.2.	Filiales et participations	1.2.7.2
8.	**PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS**	**1.2.8, 3.3**
8.1.	Immobilier et équipements	1.2.8
8.2.	Environnement	3.3
9.	**EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT**	**1.3**
9.1.	Généralités	1.3.2.1
9.2.	Principaux principes comptables	1.3.2.2
9.3.	Situation financière	1.3.3
10.	**TRÉSORERIE ET RESSOURCES EN CAPITAUX**	**1.3.4**
11.	**RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES**	**1.2.4**

Rubriques de l'annexe 1 du règlement européen n° 809/2004/CE		Sections
12.	**INFORMATION SUR LES TENDANCES**	**1.3.6.1**
13.	**PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DE BÉNÉFICE**	**1.3.6.2**
14.	**ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION**	**2.1**
14.1.	Composition	2.1.1
14.2.	Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration et de Direction	2.1.2.2
14.3.	Déclaration concernant les organes d'administration et de Direction générale	2.1.2.3
15.	**RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES**	**2.2**
15.1.	Montant des rémunérations versées aux mandataires sociaux	2.2.1
15.2.	Montant total des provisions pour retraites	2.2.2
16.	**FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION**	**2.1, 2.3**
16.1.	Dates et expiration des mandats	2.1.1.1.1
16.2.	Contrats de service entre l'émetteur et les membres du Conseil d'administration	2.1.2.1
16.3.	Comité d'audit et Comité des nominations et rémunérations	2.1.3
16.4.	Gouvernement de société	
	Rapport du Président prévu par l'article L. 225-37 du Code de commerce	
	Rapport des Commissaires aux comptes, établi en application de l'article L. 225-235 du Code du commerce, sur le rapport du Président du Conseil d'administration de la société Transgene SA	2.3
17.	**SALARIÉS**	**3.2, 2.2, 5.8**
17.1.	Effectifs	3.2.1.1
17.2.	Stock-options	2.2.3
17.3.	Attributions gratuites d'actions	2.2.4
17.4.	Accord de participation	5.8.2
18.	**PRINCIPAUX ACTIONNAIRES**	**5.2**
18.1.	Nom de toute personne non membre d'un organe d'administration ou de Direction détenant directement ou indirectement plus de 5 % (seuil légal de déclaration) du capital de la Société ou des droits de vote	5.2.1
18.2.	Droits de vote spéciaux des principaux actionnaires	5.2.2
18.3.	Actionnaire contrôlant	5.2.3
18.4.	Accord pouvant entraîner ultérieurement un changement de contrôle de la Société	5.2.4
19.	**OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTES**	**5.5, 5.7 4.3.2 - Notes 20 et 29**
20.	**INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS**	**4**
20.1.	Informations financières historiques	4.1, 4.3
20.1.1.	Comptes consolidés et annexes	4.1
	Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	4.2
20.1.2.	Comptes annuels et annexes de la société Transgene SA	4.3
	Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels de la société Transgene SA	4.4
20.2.	Informations financières *pro forma*	4.5
20.3.	États financiers	4.1, 4.3
20.4.	Vérification des informations financières annuelles	4.2, 4.3
20.5.	Date des dernières informations financières	4.1.3
20.6.	Informations financières intermédiaires	4.1.3
20.7.	Politique de distribution des dividendes	1.3.3
20.8.	Procédures judiciaires et d'arbitrage	1.4.7.4
20.9.	Changement significatif de la situation financière ou commerciale	1.3.6.3

Rubriques de l'annexe 1 du règlement européen n° 809/2004/CE		Sections
21.	**INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES**	**5**
21.1.	Capital social	5.1
21.1.1.	Montant du capital souscrit	5.1.1
21.1.2.	Actions non représentatives du capital	5.1.2
21.1.3.	Actions détenues par la Société elle-même ou en son nom ou par ses filiales	5.1.3
21.1.4.	Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription	5.1.4
21.1.5.	Conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital	5.1.5
21.1.6.	Information sur le capital de tout membre du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option	5.1.6
21.1.7.	Historique du capital social	5.1.7
21.2.	Acte constitutif et statuts	5.3
21.2.1.	Objet social (article 2 des statuts)	5.3.1
21.2.2.	Administration de la Société	5.3.2
21.2.3.	Catégorie d'actions	5.3.3
21.2.4.	Droits des actionnaires	5.3.4
21.2.5.	Assemblées générales (article 21 des statuts)	5.3.5
21.2.6.	Disposition ayant pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un contrôle	5.3.6
21.2.7.	Franchissements de seuils (article 7 des statuts)	5.3.7
21.2.8.	Conditions imposées par l'acte constitutif et les statuts, une charte ou un règlement, régissant les modifications du capital, lorsque ces conditions sont plus strictes que la loi ne le prévoit	5.3.8
22.	**CONTRATS IMPORTANTS**	**1.2.5**
23.	**INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS**	**6.3**
24.	**DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC**	**6.4**
25.	**INFORMATION SUR LES PARTICIPATIONS**	**1.2.7.2**
26.	**INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES**	**6**
26.1.	Honoraires des Commissaires aux comptes	6.2.2
27.	**RAPPORT DE GESTION DE L'EXERCICE 2016**	**6.7**

Table de concordance entre le document de référence et le Rapport financier annuel

La table de concordance ci-après permet d'identifier les principales informations prévues à l'article L. 451-1-2 du Code monétaire et financier et à l'article 222-3 du règlement général de l'Autorité des marchés financiers.

Rubriques	Sections
Comptes annuels de la société Transgene	4.3
Comptes consolidés du groupe Transgene	4.1
Rapport de gestion *(comprenant au minimum les informations mentionnées aux articles L. 225-100, L. 225-100-2, L. 225-100-3 et L. 225-211 alinéa 2 du Code de commerce)*	6.7
Informations contenues aux articles L. 225-100 et L. 225-100-2 du Code de commerce	
▪ Analyse et évolution des affaires, des résultats et de la situation d'endettement	1.3
▪ Indicateurs clés de performance financière et non financière	1.1
▪ Utilisation des instruments financiers par l'entreprise	1.4.2.1
▪ Principaux risques et incertitudes	1.4
▪ Tableau des délégations en matière d'augmentation de capital	5.1.5
Informations contenues aux articles L. 225-100-3 du Code de commerce : éléments susceptibles d'avoir une influence en cas d'offre publique	5.2.4
Informations contenues à l'article L. 225-211 du Code de commerce : rachat par la Société de ses propres actions	5.6
Attestation du responsable du Rapport financier annuel	6.1.2
Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels	4.4
Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	4.2
Honoraires des Commissaires aux comptes	6.2.2
Rapport du Président du Conseil d'administration (article L. 225-37 du Code de commerce) sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne	2.3
Rapport des Commissaires aux comptes sur le contrôle interne	2.3

Table de concordance entre le document de référence et le rapport de gestion

Le présent document de référence comprend tous les éléments du rapport de gestion requis par les dispositions légales et réglementaires. Le tableau ci-après identifie les pages du présent document de référence constituant les principaux éléments du rapport de gestion.

Rubriques	Sections
Activité et évolution des affaires du Groupe	1.2, 1.3
Résultats des activités du Groupe	4.1
Modifications apportées au mode de présentation des comptes annuels ou aux méthodes d'évaluation suivies les années précédentes	1.3.2
Événements récents	1.3.1
Évolution prévisible de la situation de la Société et perspectives	1.3.6
Délais de paiement des fournisseurs	6.7
Montant des dividendes distribués au cours des trois derniers exercices	1.3.3
Tableau des résultats sur les cinq derniers exercices	6.7
Principaux risques, gestion et couverture	1.4
Recherche et développement	1.2.4
Filiales et participations	1.2.7.2
Informations sociales, environnementales et sociétales	3
Mandataires sociaux et dirigeants (mandats, rémunération, transactions sur titres)	2
Capital social et actionnariat salarié	5
Rachat d'actions	5.6
Éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique	5.2.4
Délégations accordées par l'assemblée générale	5.1.5
Rapport du Président du Conseil d'administration (article L. 225-37 du Code de commerce) sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne	2.3
Rapport sur la Politique de rémunération applicable aux dirigeants mandataires sociaux	2.3

6.6 GLOSSAIRE

Adénovirus : les adénovirus sont une famille de virus à ADN responsables d'affections des voies respiratoires, des yeux et du système gastro-intestinal. Les formes d'adénovirus utilisées en immunothérapie, notamment l'adénovirus de type 5 pour Transgene, sont bien tolérées.

Anticorps : les anticorps sont des protéines utilisées par le système immunitaire pour identifier et neutraliser des corps étrangers tels que les bactéries et les virus. L'anticorps se lie à un élément spécifique de sa cible appelé antigène. Cette liaison active plusieurs fonctions du système immunitaire, les anticorps ayant différents modes d'action en fonction de leur nature : certains neutralisent ou désarment les antigènes directement, d'autres les préparent à la destruction par les globules blancs.

Antigène tumoral : un antigène est une substance qui conduit l'organisme à monter une défense immunitaire contre elle. Les antigènes peuvent être produits par l'organisme lui-même (antigènes du soi) ou provenir de l'environnement (non-soi). Ces derniers comprennent les toxines, les produits chimiques, les bactéries, les virus, les parasites ou d'autres substances externes au corps. Les antigènes caractéristiques des cellules tumorales ou infectées peuvent être vectorisés et intégrés à nos immunothérapies. Ainsi, l'antigène de surface du virus de l'hépatite B a été intégré à TG1050 ; les antigènes tumoraux MUC1 pour TG4010 ou HPV-16 E6 et E7 pour TG4001 ont été intégrés à ces vaccins thérapeutiques pour augmenter la réponse immunitaire contre les cellules les exprimant.

Cellules T ou lymphocytes T : type de globules blancs faisant partie du système immunitaire et se développant à partir de cellules souches de la moelle osseuse. Elles contribuent à protéger le corps des infections et peuvent aider à combattre le cancer. Les immunothérapies de Transgene visent à augmenter la réponse immunitaire *via* notamment une activation de ces lymphocytes T.

Cytokine : catégorie importante de petites protéines impliquées dans le système de défense immunitaire. Certaines cytokines stimulent ou inhibent le système immunitaire en fonction des besoins.

Cytolyse – cytolytique : ayant trait à la dissolution (destruction) des cellules. La cytolyse peut être causée par les lymphocytes T (réponse immunitaire spécifique) ou par un virus oncolytique comme Pexa-Vec.

Désignation de médicament orphelin : statut qui peut être accordé par les autorités réglementaires, (la *Food and Drug Administration* aux États-Unis ou l'*European Medecines Agency* en Europe) à un médicament ou un produit biologique pour le traitement d'une maladie rare, mortelle ou chroniquement invalidante.

Gène : unité fonctionnelle et physique de l'hérédité, transmise de parent à descendance. Les gènes sont des éléments d'ADN et la plupart contiennent l'information nécessaire à la fabrication d'une protéine spécifique.

GM-CSF : *(granulocyte-macrophage colony stimulating factor)* cytokine qui fonctionne comme un facteur de croissance des globules blancs, particulièrement les granulocytes, les macrophages et les cellules qui vont donner les plaquettes. Pexa-Vec contient une séquence codant pour GM-CSF.

ICI, inhibiteur/bloqueur de points de contrôle immunitaire ou *immune checkpoint inhibitor* : nouveau traitement d'immunothérapie reposant sur des anticorps monoclonaux. Depuis 2015, plusieurs ICIs ont été autorisés. Leur mécanisme d'action repose notamment sur les interactions PD-1/PD-L1 ou CTLA4.

Interleukine 2 (IL-2) : cytokine qui stimule la croissance de certaines cellules dans le système immunitaire impliquées dans la défense de l'organisme.

Lymphocytes : cellules immunitaires (globules blancs) produites par la moelle osseuse et trouvées dans le sang et la lymphe. Les deux principaux types de lymphocytes sont les cellules B et les cellules T. Les lymphocytes B produisent des anticorps et les lymphocytes T aident à détruire les cellules tumorales et à contrôler la réponse immunitaire.

Métastase : dissémination de cellules cancéreuses d'une partie du corps vers d'autres.

Métronomique : traitement anticancéreux par administration de doses réduites et répétées régulièrement. Cette méthode agit non seulement sur l'environnement tumoral, mais également sur le système immunitaire par destruction des cellules bloquantes.

MUC1 : protéine présente sur certaines cellules épithéliales, qui tapissent les surfaces internes de l'organisme (poumons, estomac, seins, ovaires, intestins, etc.). MUC1 se trouve dans sa forme aberrante en quantités anormales chez des patients cancéreux, on parle d'antigène tumoral (*tumor associated antigen*, TAA).

MVA *(Modified Vaccinia Ankara)* : souche du virus de la vaccine hautement atténuée qui a été développée vers la fin des campagnes d'éradication de la variole principalement pour les populations fragiles à la vaccination classique. MVA est un virus atténué fréquemment utilisé pour le développement de vaccin pour l'expression d'antigènes. Le MVA est une souche de vaccine de choix pour les études cliniques en raison de son excellent profil de sécurité. TG4010 et TG4001 sont issus de MVA.

PD-1, PD-L1 : Il existe, à la surface des cellules T, une molécule, PD-1, qui se lie à une autre molécule à la surface de certaines cellules cancéreuses, PD-L1. Cette interaction empêche l'action du lymphocyte T contre la cellule anormale et permet le développement de la tumeur. En inhibant PD-1 ou PD-L1, les ICIs aident le système immunitaire à pouvoir à nouveau éliminer les cellules cancéreuses. Néanmoins, ces marqueurs s'expriment à différents degrés chez les patients. Lorsque les patients ont un niveau élevé de PD-L1, les ICIs ont montré une réelle efficacité dans certaines indications. Lorsque le niveau de PD-L1 est bas ou indétectable (patients « PD-L1 négatifs »), les ICIs ont démontré, à ce jour, une efficacité insuffisante.

Phase 1 (étude clinique de) : première étape d'essai d'un médicament chez l'Homme, soit chez des volontaires sains ou chez des patients atteints de diverses pathologies. L'étude de phase 1 teste un médicalement ou un traitement sur un petit nombre de personnes, dans le but d'en évaluer la sécurité et la dose maximale tolérée.

Phase 2 (étude clinique de) : les études cliniques de phase 2 incluent un plus grand nombre de patients que les phases 1 et sont conçues pour évaluer la sécurité, l'effet de dose et parfois l'efficacité des nouveaux médicaments ou traitements.

Phase 3 (étude clinique de) : les études cliniques de phase 3 peuvent inclure plusieurs centaines ou milliers de patients, selon la maladie, et sont conçues pour évaluer la sécurité et l'efficacité d'un médicament dans un cadre contrôlé.

Poxvirus : grande famille de virus à ADN dont les plus connus sont les virus de la vaccine qui ont permis l'éradication mondiale du fléau variolique à la fin des années 1970. Forte de cette efficacité, cette famille de virus est utilisée aujourd'hui pour d'autres pathologies infectieuses (HIV, Tuberculose, RSV) ou en oncologie (Vaccin thérapeutique, Agent oncolytique).

Protéine : molécule composée d'enchaînements d'éléments appelés acides aminés. Ces acides aminés sont au nombre de 21, certains dits essentiels, car ne pouvant être synthétisés par notre organisme. Ces molécules ont de multiples rôles : rôle structurel, rôle de capteurs, rôle de réparation, etc.

Protocole : plan détaillé d'une expérience scientifique ou médicale, d'un traitement ou d'une procédure. Le protocole d'une étude clinique décrit ce qui est fait, comment et pourquoi.

Randomisé(e) : dans une étude clinique randomisée, les patients sont répartis au hasard entre différents groupes pour comparer différents traitements.

Récepteur : molécule à l'intérieur ou à la surface d'une cellule qui se lie à une substance spécifique et provoque une réaction biologique dans la cellule.

Recombinant : une biomolécule (ADN ou protéine) est recombinante lorsque l'on a procédé à une nouvelle combinaison de son matériel génétique. Par exemple, lorsque des segments d'ADN de différentes sources ont été joints pour produire une séquence originale.

Réfractaire : une maladie est dite réfractaire ou résistante lorsqu'elle ne répond pas à un traitement.

Réponse tumorale objective : une réponse tumorale objective est mesurable ; elle est le plus souvent évaluée par l'imagerie médicale et est l'un des critères majeurs de l'évaluation d'un traitement thérapeutique en oncologie.

Stade : degré de l'évolution d'un cancer. Il est généralement déterminé à partir du volume de la tumeur, de l'atteinte ou non des nodules lymphatiques et finalement de l'expansion du cancer à partir du site d'origine vers d'autres régions de l'organisme. Les stades vont de 0 à IV, IV étant le stade le plus avancé.

Thérapie ciblée : traitement qui utilise des médicaments pour identifier bloquer ou détruire spécifiquement les cellules cancéreuses, avec moins de dommage pour les cellules normales.

Tumeur solide : amas anormal de tissu qui ne contient généralement ni kyste ni liquide. Les tumeurs solides peuvent être bénignes (non cancéreuses) ou malignes (cancéreuses).

Vaccin thérapeutique : ils ont pour but d'induire des réponses immunitaires innées et adaptatives, en suscitant une cascade de réactions immunitaires qui aboutit à la production de lymphocytes T détruisant spécifiquement les cellules tumorales/infectées.

Vascularisation : elle est constituée par les vaisseaux sanguins du corps humain ou d'un organe.

Vecteur viral vaccinal : une forme atténuée d'un virus transportant un ou plusieurs transgènes. Le vecteur est utilisé pour produire dans l'organisme un ou des antigènes et stimuler le système immunitaire, le forçant à monter une réponse immunitaire contre le ou les antigènes ciblés.

Virus oncolytique : virus qui infecte de préférence les cellules cancéreuses et les détruit. Lorsque les cellules cancéreuses infectées sont détruites par la lyse, elles libèrent de nouvelles particules virales infectieuses qui vont contribuer à leur tour à détruire les cellules tumorales environnantes. Outre la destruction directe des cellules tumorales, les virus oncolytiques stimulent de réponses immunitaires antitumorales du patient. Pexa-Vec et TG6002 sont des virus oncolytiques. Un premier virus oncolytique a été autorisé, Imlygic®, chez des patients atteints de mélanome métastatique.

Certaines définitions ont été adaptées à partir du Dictionnaire en ligne du National Cancer Institute à l'adresse www.cancer.gov.

6.7 ANNEXE : RAPPORT DE GESTION DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2018

Mesdames, Messieurs,

Nous vous avons réunis en assemblée générale ordinaire à l'effet de statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018 et diverses autres résolutions.

Ce rapport de gestion, outre ses mentions obligatoires, rend compte de l'activité de notre Société au cours de l'exercice écoulé, en rappelle les faits marquants, analyse les comptes et précise les perspectives pour l'exercice 2019.

En 2018, Transgene a progressé dans son plan développement clinique avec des essais menés sur ses cinq produits. En parallèle, la Société a confirmé sa capacité d'innovation avec l'avancement de sa plateforme Invir.IO™, en poursuivant le développement de virus oncolytiques de nouvelle génération, et le lancement de myvac™, sa nouvelle plateforme de vaccination individualisé, pour laquelle une collaboration avec NEC a été conclue.

Par ailleurs, la Société a cédé les droits chinois de deux de ses produits, TG1050 et TG6002, pour 48 millions de dollars, à la société chinoise Tasly Bioparmaceuticals.

Une année 2018 positive et un portefeuille étoffé pour 2019

2018 a été une année intense pour Transgene, au cours de laquelle des progrès significatifs ont été réalisés sur tous les fronts de nos activités. Nous avons poursuivi la progression de nos actifs cliniques prometteurs et sommes impatients d'annoncer les résultats de nos essais cliniques clés, au second semestre de 2019.

Nos efforts de R&D, axés sur notre expertise mondiale en matière de vecteurs viraux, ont été appliqués à nos deux plateformes technologiques de pointe : les virus oncolytiques et les vaccins thérapeutiques, conçus pour améliorer notablement le traitement des tumeurs solides.

Avec notre plateforme Invir.IO™, nous concevons de nouveaux virus qui ont un effet oncolytique plus important et sont armés de puissants agents immuno-modulateurs capables de traiter des tumeurs qui sont aujourd'hui résistantes aux thérapies existantes. En 2018, des données positives ont été présentées au congrès annuel de la *Society for Immunotherapy of Cancer* (SITC). Nous avons un programme ambitieux en développement préclinique que nous nous engageons à amener en clinique dès le premier semestre 2020.

En septembre, nous avons lancé *myvac*™, une immunothérapie individualisée particulièrement innovante basée sur un vecteur viral, associant l'identification des néoantigènes de la tumeur à l'expertise des vecteurs viraux de Transgene, afin de créer un nouveau traitement contre les tumeurs solides spécifique pour chaque patient. Nous avons signé une collaboration stratégique avec NEC pour bénéficier de ses capacités dans l'intelligence artificielle afin d'identifier des cibles de candidats néoantigènes. Avec le savoir-faire et les experts hautement qualifiés de NEC, ainsi que ceux de l'Institut Curie, HalioDx et Traaser, nous avons pour objectif de lancer deux études cliniques dès le second semestre de 2019 avec notre premier candidat issu de myvac™, TG4050.

Nous arrivons aujourd'hui dans une période excitante pour Transgene, afin de transformer la lutte contre les tumeurs solides.

Vente des droits de TG1050 et TG6002 en Grande Chine

Le 10 juillet 2018, Transgene a signé un ensemble d'accords avec Tasly BioPharmaceuticals Co., Ltd. («Tasly») aux termes desquels Transgene a vendu à la fois les droits de brevet T101 en Grande Chine et la totalité de sa participation de 50 % dans la joint-venture Transgene-Tasly (Tianjin) qui détenait les droits de brevet T601 en Grande Chine. À la suite de ces accords, Tasly détient maintenant tous les droits de recherche, de développement et de commercialisation des T601 et T101 pour la Grande Chine.

En contrepartie, Transgene a reçu un total de 27,4 millions de nouvelles actions Tasly d'une valeur de 48 millions de dollars (41 millions d'euros) sur la base du prix de souscription lors d'un tour de financement précédant l'introduction en bourse de Tasly, réalisé en même temps que la transaction avec Transgene. La participation de Transgene représente 2,53 % du capital élargi de Tasly. Tasly a annoncé son intention de s'introduire sur la Bourse de Hong Kong.

Les transactions ont été finalisées en août 2018.

NB : Les T601 et T101 sont des produits développés en Chine et incorporant respectivement les technologies brevetées TG6002 et TG1050 de Transgene.

Développement des produits en clinique

Les principaux faits marquants et avancées de 2018 en matière de développement des produits en clinique sont listés ci-après :

- **TG4010 :**

– traitement du premier patient dans l'essai clinique de phase 2 de TG4010 en combinaison avec nivolumab et la chimiothérapie standard, en première ligne de traitement du cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC), dans le cadre d'un accord de collaboration avec Bristol-Myers Squibb, avec mise à disposition du nivolumab par Bristol-Myers Squibb ;

- **Pexa-Vec :**

– essai de phase 3 dans le cancer du foie avancé – première ligne de traitement, comparant l'efficacité de Pexa-Vec + sorafenib par rapport à sorafenib seul. Poursuite du recrutement ; 1er patient traité en Chine (septembre 2018),

– essai de phase 2 dans le cancer du foie avancé – première ligne de traitement, associant Pexa-Vec et nivolumab. Poursuite du recrutement des patients en 2018 ;

- **TG4001 :**

– confirmation de la sécurité et de la tolérabilité de TG4001 en combinaison avec avelumab dans la partie 1b de l'essai de phase 1/2 dans les cancers positifs au virus du papillome humain (HPV), notamment de la tête et du cou, dans le cadre d'un accord de collaboration clinique avec Merck KGaA et Pfizer, et traitement des premiers patients de la partie phase 2 ;

- **TG6002 :**

– recrutement du premier patient de l'essai clinique de phase 1/2a de TG6002 dans les tumeurs gastro-intestinales avancées, par administration intra-veineuse ;

- **TG1050 :**

– présentation à l'AASLD (*American Association for the Study of Liver Disease*) des résultats complets de l'essai clinique de phase 1/1b qui ont confirmé le bon profil de sécurité du produit en injection simple ou répétée et l'induction d'une réponse immune spécifique aux antigènes encodés par le virus ;

– présentation au même congrès de l'AASLD de données précliniques encourageantes pour envisager le développement du produit en combinaison avec des antiviraux ou de immunomodulateurs,

– poursuite de l'essai clinique en Chine de T101 (produit intégrant les séquences de TG1050).

En 2018, la Société a poursuivi son plan stratégique visant à lancer les études de combinaison de ses produits avec d'autres produits d'immunothérapie, dont les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire. Les lancements d'études et les collaborations associées démontrent la capacité de Transgene de s'imposer comme un acteur majeur et reconnu en immunothérapie. Ces éléments permettent à la Société d'être dans une position favorable pour concrétiser des partenariats structurants avec l'industrie pharmaceutique et apporter un bénéfice clinique aux patients atteints de maladies sévères et en attente de meilleurs traitements.

Les principales nouvelles attendues pendant l'exercice 2019 sur les produits en développement sont les suivantes :

- **TG4010 :**

– obtention des résultats intérimaires de l'essai en première ligne de traitement du cancer du poumon ;

- **Pexa-Vec :**

– obtention des résultats intérimaires dans l'essai associant Pexa-Vec et nivolumab en première ligne de traitement du cancer du foie au stade avancé,

– confirmation de la non-futilité de l'essai de phase 3 évaluant Pexa-Vec et sorafenib ;

- **TG4001 :**

– premiers résultats de l'essai dans les cancers HPV-positifs, notamment de la tête et du cou ;

- **TG6002 :**

– premiers résultats de l'essai dans les tumeurs gastro-intestinales avancées,

– premier patient traité d'une nouvelle étude dans les cancers du côlon métastatiques avec une administration par voie intra-hépatique ;

- **TG1050 :**

– recherche de partenaires pour la poursuite du développement du produit ;

- **TG4050 :**

– premier patient traité dans une étude de phase 1 chez des patients atteints de cancers de l'ovaire,

– premier patient traité dans une étude de phase 1 chez des patients atteints de cancers de la tête et du cou HPV-négatifs.

Invir.IO™: la prochaine génération de virus oncolytiques multifonctionnels pour le traitement des tumeurs solides avancées

Avec Invir.IO™, Transgene réalise des progrès significatifs dans le domaine de plus en plus attractif des nouveaux virus oncolytiques. Ces virus constituent une nouvelle classe de traitements anticancéreux ciblés, conçus pour infecter, se répliquer et lyser les cellules malignes, sans nuire aux tissus sains et normaux. En complément de leur activité oncolytique directe, les virus oncolytiques se sont montrés doublement prometteurs en tant qu'agents immunothérapeutiques : d'une part l'infection virale entraîne la mort immunogénique des cellules tumorales, déclenche des réponses immunitaires innées et adaptatives qui induisent une destruction supplémentaire de la tumeur et d'autre part, ces virus peuvent également délivrer des agents immunothérapeutiques très

puissants directement dans le micro-environnement tumoral. Transgene estime que ses virus issus d'Invir.IO™ apporteront un changement radical sur ces deux fronts.

La plateforme Invir.IO™ est conçue pour générer de nouveaux virus oncolytiques multifonctionnels basés sur une souche virale oncolytique plus puissante et qui intègrent plusieurs transgènes codant pour une gamme d'armes anticancéreuses spécifiques, capables de mieux moduler le micro-environnement tumoral, dans le but d'améliorer l'efficacité des traitements pour les patients atteints de tumeurs solides.

En novembre 2018, Transgene a présenté des données positives sur son virus oncolytique de la vaccine au congrès « *Society for Immunotherapy of Cancer* » (SITC). Ce virus oncolytique a démontré sa capacité à assurer l'expression de l'anticorps anti-CTLA-4 de BioInvent dans la tumeur, avec une exposition systémique faible. Il a également montré dans les modèles précliniques une meilleure efficacité et un meilleur profil d'innocuité par rapport à la combinaison de l'anticorps et du virus correspondant non armé.

La Société progresse très bien dans le développement de son large portefeuille de candidats. Nous nous sommes engagés à lancer en clinique le virus oncolytique codant pour l'anticorps anti-CTLA-4 (en collaboration avec BioInvent), ainsi qu'un autre virus au moins, codant pour un agent anticancéreux, au premier semestre 2020.

myvac™ : Une nouvelle génération d'immunothérapie individualisée

En septembre 2018, Transgene a annoncé le lancement de sa plateforme *myvac*™, conçue pour produire des immunothérapies individualisées basées sur un MVA, qui stimulent et éduquent le système immunitaire des patients afin de reconnaître et de détruire les cellules tumorales.

Ce produit d'immunothérapie personnalisé est basé sur les mutations identifiées dans la propre tumeur du patient. Ces mutations sont des cibles pertinentes car elles conduisent à l'expression de néoantigènes tumoraux connus pour déclencher une réponse immunitaire plus puissante que les antigènes associés aux tumeurs.

En mars 2019, Transgene a finalisé un accord de collaboration stratégique avec NEC dans le traitement des tumeurs solides. Les algorithmes d'intelligence artificielle de NEC seront utilisés pour prédire quels néoantigènes des tumeurs, identifiés par le séquençage de la tumeur solide d'un patient donné, sont les plus appropriés à intégrer dans le génome du vecteur viral (MVA). Transgene concevra et fabriquera un vaccin personnalisé pour le traitement de ce patient, en utilisant la plateforme *myvac*™.

NEC co-financera les deux premières études cliniques menées par Transgene avec TG4050, le premier vaccin issu de *myvac*™.

Ces deux essais cliniques seront conduits en Europe et aux Etats-Unis, chez des patients atteints de cancer de la tête et du cou HPV négatif et de cancer de l'ovaire. Ces essais devraient commencer au 4ème trimestre 2019.

Transgene a développé et validé une unité de fabrication PilotClin afin de produire efficacement des lots GMP de ses vaccins personnalisés. Plusieurs pistes de recherche sont également poursuivies afin d'optimiser davantage l'immunogénicité de nos vaccins thérapeutiques *myvac*™.

En mars 2019, le projet NEOVIVA, qui soutient le développement de la plateforme *myvac*™, a obtenu un financement dans le cadre du programme « Investissements pour l'avenir » de Bpifrance. En vertu de cet accord, Transgene recevra de Bpifrance 2,6 millions d'euros sur les cinq années du programme. Le projet NEOVIVA vise à amplifier le développement de cette technologie innovante en collaboration avec ses trois partenaires : HalioDx, Traaser et l'Institut Curie. Le projet NEOVIVA complète la collaboration existante entre Transgene et NEC.

Propriété intellectuelle

En 2018, Transgene a déposé plusieurs demandes de brevets sur de nouvelles technologies, dont des développements d'Invir.IO™. Plus de 20 brevets assurant la protection de technologies innovantes développées ont également été obtenus.

Évolution de la situation financière

Au 31 décembre 2018, la trésorerie disponible et les actifs financiers disponibles à la vente de Transgene SA s'élevaient à 16,9 millions d'euros. La Société prévoit une consommation de trésorerie en 2019 entre 25 et 30 millions d'euros.

Les comptes sociaux de l'exercice 2018, dont l'approbation sera soumise à votre assemblée générale ordinaire, font apparaître un bénéfice de 1 million d'euros et des capitaux propres de 33 millions d'euros.

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

En mars 2019, la Société a signé une lettre de mandat avec Natixis grâce à laquelle elle a obtenu, sous réserve de la signature du contrat avec les pièces adéquates avant le 30 avril 2019, un accord de crédit renouvelable (ou « revolving ») de 20 millions d'euros maximum, capable d'être tiré en une ou plusieurs fois. Dans le cadre de cet accord de crédit, Transgene doit constituer un nantissement sur les actions détenues en Tasly BioPharmaceuticals avant le premier tirage. L'encours (hors intérêts) ne dépassera ni l'équivalent de 60 % de la valeur des actions Tasly BioPharmaceuticals soumises au nantissement, ni un plafond de 20 millions d'euros. Si le montant de l'encours tiré devait dépasser 60 % de la valeur des actions, la Société devrait rembourser immédiatement la différence. Les intérêts sur l'encours tiré ainsi qu'une commission de mise à disposition pour la partie non-tirée sont payables sur une base trimestrielle. Cet accord de crédit court sur une durée de 2 ans et demi jusqu'en juillet 2021 et, selon les principes d'un crédit renouvelable, le capital tiré doit être intégralement remboursé au plus tard à la fin de la durée du programme.

Autres mentions

Opérations réalisées par les dirigeants et mandataires sociaux sur les titres de la Société

Néant.

Participation des salariés au capital social de la Société

La participation des salariés au capital social n'est pas significative. Il n'y a aucun plan collectif (*e.g.*, PEE ou FCPE), et au 31 décembre 2018, il est estimé que des salariés détenaient 401 183 actions nominatives issues des plans d'actions.

Éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique

Structure du capital : l'actionnaire majoritaire, comme indiqué ci-dessus est la société TSGH. La Société est par conséquent contrôlée *in fine* par MM. Alain et Alexandre Mérieux *via* Compagnie Mérieux Alliance, qui détient 100 % de la société Institut Mérieux qui détient 98,95 % de TSGH.

Dans le cadre du programme de rachat d'actions autorisé par l'assemblée générale des actionnaires du 8 juin 2017, la Société a eu recours à un contrat de liquidité depuis 2016. Au 31 décembre 2018, la Société détenait au titre de ce contrat 75 343 de ses propres actions.

La Société n'a par ailleurs mis en place aucune mesure, statutaire ou conventionnelle susceptible d'avoir une incidence en cas d'offre publique et n'a pas connaissance d'accords entre actionnaires susceptibles d'en avoir une.

Information sur les délais de paiement des fournisseurs et clients

L'article L. 441-6 du Code de commerce, alinéa 9, prévoit que le délai convenu entre les parties pour régler les sommes dues ne peut dépasser quarante-cinq jours fin de mois ou soixante jours à compter de la date d'émission de la facture. En l'absence d'accord, le délai maximum est de 30 jours à compter de la date de réception des marchandises ou d'exécution de la prestation.

En ce qui concerne les factures fournisseurs de Transgene non payées à la fin de l'exercice, la ventilation par échéance de règlements de celles-ci est la suivante :

	Au 31/12/2018		Au 31/12/2017	
Échéances	Euros	% du total	Euros	% du total
Échus	148 074	30 %	294 224	61 %
Entre 1 et 30 jours	327 496	68 %	170 666	36 %
Entre 31 et 45 jours	1 440	1 %	15 112	3 %
Entre 46 et 60 jours	2 207	1 %	-	-
Entre 61 et 75 jours	-	-	-	-
Entre 76 et 90 jours	-	-	-	-
Entre 91 et 105 jours	-	-	-	-
Entre 106 et 120 jours	-	-	-	-
Supérieure à 120 jours	-	-	-	-
TOTAL	**479 217**	**100 %**	**480 002**	**100 %**

RÉCAPITULATIF DES FACTURES REÇUES ET ÉMISES NON RÉGLÉES À LA DATE DE CLÔTURE DE L'EXERCICE DONT LE TERME EST ÉCHU :

	FOURNISSEURS: Factures reçues non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu					CLIENTS: Factures émises non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu				
	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total (1 jour et plus)	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total (1 jour et plus)
(A) TRANCHES DE RETARD DE PAIEMENT										
Nombre de factures concernées	-	-	-	-	52	-	-	-	-	17
Montant total des factures concernées TTC	76 007	5 723	4 002	62 342	148 074	651	3 727	6 205	78 180	88 763
Pourcentage du montant total des achats de l'exercice TTC	0,38 %	0,03 %	0,02 %	0,31 %	0,75 %	-	-	-	-	-
Pourcentage du chiffre d'affaires de l'exercice préciser TTC	-	-	-	-	-	0,04 %	0,24 %	0,39 %	4,95 %	5,61 %
(B) FACTURES EXCLUES DU (A) RELATIVES À DES DETTES ET CRÉANCES LITIGIEUSES OU NON COMPTABILISÉES										
Nombre des factures	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(C) DÉLAI DE PAIEMENT DE RÉFÉRENCE UTILISÉS (CONTRACTUEL OU DÉLAI LÉGAL - ARTICLE L. 441-6 OU ARTICLE L. 443-1 DU CODE DE COMMERCE)										
Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards de paiement	Délai légal et parfois contractuel					Délai contractuel				

Procédures de contrôle interne

La Société a mis en place un ensemble de procédures de fonctionnement, notamment en ce qui concerne l'engagement de moyens financiers et humains, contribuant ainsi à créer un environnement de contrôle. Au fur et à mesure de son évolution, la Société fait évoluer ses objectifs et méthodes de contrôle, en particulier en vue de la maîtrise de sa principale ressource financière, sa trésorerie, de ses principaux risques d'exécution liés à la gestion de ses projets et de ses partenariats stratégiques, ainsi que, d'une manière plus générale, à la maîtrise de sa conformité aux exigences réglementaires en tant que société de biotechnologie et en tant que société cotée.

Objectif et définition du contrôle interne

Le contrôle interne est un dispositif de la Société, défini et mis en œuvre sous sa responsabilité, qui vise à assurer :

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

D'une façon générale, le contrôle interne de la Société contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources. En contribuant à prévenir et maîtriser les risques de ne pas atteindre les objectifs que s'est fixés la Société, le dispositif de contrôle interne joue un rôle clé dans la conduite et le pilotage de ses différentes activités. À ce titre, la Société a mis en place un contrôle renforcé sur les éléments essentiels au regard de ses risques principaux : le risque de liquidité et la préservation de sa trésorerie, le risque d'exécution de son plan de développement clinique à travers une gestion de projets renforcée et le risque de qualité à travers une organisation de l'assurance-qualité. Toutefois, le contrôle interne ne peut fournir une garantie absolue que les objectifs de la Société seront atteints.

Transgene adopte le cadre de référence de contrôle interne fourni par l'AMF pour les valeurs moyennes et petites.

Environnement de contrôle

Les acteurs et contributeurs du contrôle interne à Transgene

Conseil d'administration et ses comités

La première partie du présent rapport décrit les conditions dans lesquelles le Conseil d'administration concourt à l'optimisation des opérations de la Société. Le Comité d'audit revoit le processus de contrôle interne, notamment concernant la validation du plan d'action de contrôle interne et pour la communication financière de la Société. À ce titre, il prend connaissance, avant chaque publication semestrielle et annuelle, des comptes du Groupe et des commentaires qui les accompagnent. Les administrateurs indépendants médecins ou chercheurs (les Drs Bizzari, Saïd et Zitvogel) contribuent lors de réunions spécifiques au suivi de la politique de développement clinique de la Société, et ont un rôle de conseil auprès de la Direction et des Affaires Médicales et réglementaires de la Société.

Comité de direction (Codir)

Le Codir, animé par le Président-Directeur général, réunit chaque semaine par téléconférence et chaque mois physiquement les huit membres représentant chacune des directions fonctionnelles et opérationnelles de l'entreprise. Outre les missions en liaison avec la gestion des projets, il fait le point sur la marche de la Société, veille, dans tous les aspects de la gestion, au respect du plan de marche et des objectifs assignés par le Conseil d'administration et débat de toutes les questions d'organisation et de stratégie opérationnelle portées à l'ordre du jour par ses membres. Le Codir procède deux fois par an à des revues de Direction-Qualité.

L'organisation « projets »

L'organisation de Transgene s'articule autour de directions fonctionnelles dont la coordination est assurée par une forte dimension « projets ». Les axes de recherche appliquée, produits en développement et contrats de sous-traitance sont gérés par projet, doté d'un chef de projet et d'un reporting. Le chef de projet est chargé de coordonner, d'animer et d'optimiser les différentes tâches transverses nécessaires à la réussite du projet. Il établit un plan de développement, un calendrier et émet un rapport mensuel des jalons atteints et des alertes. Un comité spécialisé (le Comap) se réunit au moins mensuellement pour suivre la gestion des projets ; ce comité est composé de la plupart des membres du Codir et des chefs de projets, qui sont entendus dans le cadre de la revue du projet qu'ils gèrent. Il permet de suivre l'ensemble des projets de recherche et développement, de vérifier la bonne allocation des ressources par projet et de définir les priorités le cas échéant.

La Société dispose d'une application informatique de gestion de projet, collaborative et partagée par tous les métiers, dont les principales fonctions sont :

- la gestion consolidée du portefeuille de projets ;
- la planification détaillée des projets et ressources ;
- le suivi de l'avancement des tâches et des temps passés.

Direction financière

La Direction financière a pour mission d'apporter un support aux directions opérationnelles dans leur fonctionnement administratif et budgétaire, de fournir à la Direction générale les analyses de gestion permettant un pilotage financier efficace et l'optimisation des ressources et d'assurer la conformité aux réglementations comptables et financières, notamment dans le contexte d'une société cotée. Au sein de cette Direction, le responsable administratif et financier est chargé de la mise en place et de l'amélioration des procédures comptables et financières ainsi que du suivi du plan d'action défini à la suite de l'audit annuel.

Secrétariat général

Le Secrétaire général veille à la sécurité juridique des activités de la Société et de ses filiales, s'assure du respect des lois et règlements en vigueur et assume la fonction de contrôle interne et de management des risques. Il est notamment le référent éthique de l'organisation.

L'environnement de contrôle de l'industrie pharmaceutique

La recherche et le développement, les tests précliniques, les essais cliniques, les locaux et leur équipement, la fabrication et la commercialisation des produits thérapeutiques, sont soumis à une réglementation très complète élaborée par de nombreuses autorités gouvernementales en France, en Europe, aux États-Unis, ou dans d'autres pays. L'Agence des Médicaments Européenne (EMA), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis et d'autres imposent le respect de conditions rigoureuses pour la fabrication, le développement et la commercialisation des produits comme ceux que Transgene développe. Les établissements pharmaceutiques font l'objet d'inspections régulières conduites par ces organismes, permettant d'identifier des écarts et les corrections appropriées.

À cet environnement de contrôle rigoureux doit répondre une organisation de contrôle interne à même de s'assurer du respect des normes. À cet effet, la Société s'est dotée, sous l'autorité du Pharmacien responsable :

- d'une Direction Assurance-Qualité dont l'objectif est de satisfaire aux exigences réglementaires de qualité et de sécurité des produits pharmaceutiques à usage humain. Ainsi, l'Assurance-Qualité regroupe ;
- la Qualité Système en charge de la mise en œuvre, de la gestion et de l'amélioration des processus d'Assurance Qualité globale, la gestion du système documentaire qualité, des audits qualité internes et externes, des audits cliniques de l'Assurance-Qualité fournisseur, des formations qualité, de la validation des systèmes informatisés et du maintien de la mise en conformité de l'entreprise selon les standards pharmaceutiques. Cette entité est également en charge de gérer les inspections réglementaires et les audits partenaires ainsi que leurs suivis ;
- un groupe en charge de la qualité des opérations cliniques qui conduisent des audits de la documentation et de l'application des procédures dans le domaine des études cliniques. Transgene se conforme aux prescriptions décrites par les Bonnes Pratiques Cliniques de l'*International Conference on Harmonisation* ou aux réglementations nationales, si ces dernières sont plus strictes ;
- d'une équipe de Qualité Recherche intégrant la démarche « Qualité » en amont du développement d'un produit et d'experts technologiques chargés de la liaison avec les sous-traitants dans le cadre de transferts de technologie.

L'environnement de contrôle au sein du groupe Institut Mérieux

Les sociétés membres du groupe Institut Mérieux participent, depuis fin 2010, à un programme global d'audit interne piloté par l'Institut Mérieux. Chaque société du groupe analyse ses risques et valide son propre programme d'audit. L'audit proprement dit est réalisé par une équipe transverse d'auditeurs internes, en provenance des sociétés du groupe et spécialement formés aux techniques d'audit interne. Les activités de la joint-venture Transgene Tasly (Tianjin) BioPharmaceutical Co. Ltd. en Chine ont fait partie de l'audit interne groupe dans ce pays en 2016. Il n'a pas été fait d'audit interne en France en 2018.

Procédures de contrôle interne et de gestion des risques

Des procédures sont établies et diffusées dans la Société pour assurer que les principaux risques sont gérés en interne conformément aux politiques et aux objectifs fixés par la Direction.

Détermination des risques et processus prioritaires

Procédure de gestion des risques

La Société a mené en 2017 une analyse globale des risques afin de déterminer une nouvelle cartographie des risques. Cette mission a impliqué l'ensemble des directeurs et managers de la Société et la cartographie finale a été soumise au Comité d'audit et au Conseil d'administration. Des plans d'actions ont été lancés afin d'optimiser la couverture des risques identifiés.

Cette démarche a conduit à identifier les principaux facteurs de risques susceptibles d'affecter significativement son activité et ses perspectives et à décrire ceux-ci en section 1.4 de son document de référence. Elle réalise ainsi une revue dont elle a décidé de formaliser le processus en recensant les risques et les procédures à mettre en place pour leur gestion.

Cette analyse des risques est mise à jour annuellement et présentée au comité d'audit.

Transgene considère certains risques opérationnels et financiers comme significatifs, soit par leur probabilité d'occurrence, soit par leur impact sur la Société. Ils font l'objet des procédures suivantes :

Protection de l'intégrité des données scientifiques, médicales et informatiques stratégiques ; protection du matériel biologique stratégique

La sauvegarde des données stratégiques de la Société est assurée principalement par des procédures d'archivages, de duplication et de stockage séparés. Ces stockages sont réalisés chez un opérateur spécialisé présentant un niveau élevé de protection des données. La Société a toutefois conservé un équipement permettant une sauvegarde locale des données les plus critiques.

Préservation de la trésorerie

La trésorerie constitue le principal actif financier de Transgene. Les contrôles mis en place visent à s'assurer de la bonne utilisation et de la sécurité des fonds placés, notamment :

- établissement d'un budget détaillé par section et contrôle budgétaire trimestriel ;
- établissement d'une situation de trésorerie ;
- définition et suivi de la politique de placement par le Comité d'audit.

La trésorerie de Transgene est actuellement placée dans des fonds communs de placement, directement ou au sein du pool de trésorerie du groupe Institut Mérieux. Ce pool de trésorerie est placé sous la supervision d'un Comité des trésoriers (pour Transgene : le Directeur financier) du Groupe qui se réunit une fois par mois pour examiner la situation des participants (prêteurs/emprunteurs), les rendements et les décisions de gestion du pool. Le Comité d'audit fait un point sur la situation de trésorerie lors de chacune de ses réunions.

Fiabilité des informations financières et comptables

Pour assurer la qualité et la fiabilité des informations financières et comptables qu'elle produit, la Société s'appuie d'une part sur un cadre de référence de principes et normes comptables et d'autre part sur un système de reporting de gestion analysant les données comptables suivant les axes suivants : centres de coût, natures de charges et de revenus, projet.

Politique d'assurance

Afin d'externaliser une partie de la charge financière des risques opérationnels, la Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables pour elle et pour ses filiales avec des montants de garanties qu'elle estime compatibles avec ses impératifs de consommation de trésorerie.

Gestion des relations avec les partenaires stratégiques

La Société est amenée à conclure des partenariats de licence et développement pour les dernières étapes de mise au point de ses produits, leur fabrication et leur commercialisation. Afin de maintenir le meilleur niveau de collaboration avec les partenaires et d'assurer ainsi un développement optimal du produit, un chef de projet dédié s'assure du bon déroulement du programme, sous la supervision d'un comité de suivi qui se réunit mensuellement. Par ailleurs, les partenariats stratégiques bénéficient d'une gouvernance particulière, généralement sous la forme d'un Comité de pilotage conjoint, qui se réunit régulièrement ou de manière *ad hoc* pour prendre les décisions clés (nouvelles orientations, nouveaux engagements, gestion des divergences, etc.) tout au long de la vie de l'accord.

Contrôle interne relatif à l'élaboration de l'information comptable et financière

La Société établit des comptes consolidés annuels aux normes IAS/IFRS, ainsi que des comptes individuels de Transgene SA. La Société prépare des comptes consolidés semestriels en normes IAS/IFRS qui font l'objet d'un examen limité par les Commissaires aux comptes. Le processus de consolidation ne présente pas de complexité particulière, dans la mesure où le périmètre de consolidation comprend, en 2018, Transgene SA, sa filiale à 100 %, Transgene Inc., dont l'activité est la représentation de Transgene SA auprès des autorités de santé américaine (1 salarié en 2018) et une filiale en liquidation en Chine, Transgene BioPharmaceutical Technology (Shanghai) Co. Ltd. (pas de salarié au 31 décembre 2018). La participation de la Société au capital de la société ElsaLys Biotech SA (France) est mise en équivalence.

Les documents de référence déposés annuellement auprès de l'Autorité des marchés financiers sont élaborés conjointement par la Direction financière et le Secrétaire général. Ils font l'objet d'une revue par les conseils juridiques et les auditeurs du Groupe, sous la responsabilité du Président-Directeur général.

La clôture des comptes est effectuée grâce au système d'information financier opérationnel (« ERP »). Cet ERP assure la gestion des achats et approvisionnements, des magasins, de la comptabilité générale et analytique, ainsi que le reporting budgétaire. Il permet une séparation des tâches grâce à des profils utilisateurs individuels, ainsi que l'unicité des informations. Des procédures de validation hiérarchique informatisée des achats, des ordres de mission et des notes de frais sont en place.

L'ERP permet l'intégration et la traçabilité des écritures de retraitement en normes IAS/IFRS, ce qui limite le risque d'erreur.

Une liste des tâches et contrôles à effectuer à chaque clôture par les services comptables permet de s'assurer du bon déroulement des opérations de clôture.

Un reporting trimestriel est préparé par la Direction financière et présenté au Codir. Il se compose de différents états de suivi financier et opérationnel de l'activité de la Société et de ses filiales, et présente notamment une analyse quantitative et qualitative entre les données comptables réelles et budgétaires.

Le processus budgétaire est élaboré et coordonné durant le 4e trimestre par la Direction financière, en étroite collaboration avec les chefs de projets et les responsables opérationnels. Un contrôleur de gestion est intégralement dédié à la collecte et au suivi de l'information financière relative aux projets.

Le processus budgétaire s'appuie d'une part, sur la validation des priorités des projets suite à la revue annuelle du portefeuille et d'autre part, sur l'application informatique de gestion de projet qui permet de garantir l'adéquation des ressources financières et humaines avec les besoins et planning des projets. Le budget est présenté pour validation par le Codir, qui le soumet ensuite au Conseil d'administration, après revue par le Comité d'audit. Le budget est ajusté semestriellement et un réestimé est présenté au Conseil d'administration durant le 3e trimestre.

TABLE DE CONCORDANCE RAPPORT DE GESTION/DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

Autres éléments du rapport de gestion incorporés dans le présent document de référence		Se reporter au document de référence
	Comptes sociaux de l'exercice 2018	Section 4.3
Comptes annuels	Comptes consolidés de l'exercice 2018	Section 4.1
	Liste des mandats	Paragraphe 2.1.1
Mandataires sociaux	Rémunérations	Section 2.2
Filiales et participations		Paragraphe 4.3.2 Note 27
	Facteurs de risques	Section 1.4.2
	Tableau des délégations au Conseil pour augmenter le capital	Paragraphe 5.1.5
	Information sur l'actionnariat	Section 5.2
Autres informations	Responsabilité sociale, environnementale et sociétale	Chapitre 3
	Rapport sur les options de souscription	Paragraphe 2.2.3
Rapports spéciaux	Rapport sur les attributions gratuites d'actions	Paragraphe 2.2.4

TABLEAU DES RÉSULTATS FINANCIERS DE LA SOCIÉTÉ AU COURS DES CINQ DERNIERS EXERCICES TRANSGENE

(Articles R. 225-81, R. 225-83 et R. 225-102 du Code de commerce)
(en milliers d'euros sauf pour le nombre d'actions et les résultats par action)

Nature des indications	2014	2015	2016	2017	2018
1. SITUATION FINANCIÈRE EN FIN D'EXERCICE					
a) Capital social	88 156	88 196	56 432	62 075	62 276
b) Nombre d'actions émises	38 527 968	38 545 397	56 431 991	62 075 190	62 275 923
2. RÉSULTAT GLOBAL DES OPÉRATIONS EFFECTIVES					
a) Chiffre d'affaires H.T.	2 340	1 821	3 984	2 099	1 335
b) Bénéfice avant impôts, amortissements et provisions	(56 685)	(41 646)	(35 378)	(35 004)	(2 647)
c) Impôts sur les bénéfices	8 463	7 943	6 337	5 430	5 824
d) Bénéfice après impôts, amortissements et provisions	(50 884)	(45 006)	(22 056)	(30 471)	1 043
e) Montant des bénéfices distribués	-	-	-	-	-
3. RÉSULTAT DES OPÉRATIONS RÉDUIT À UNE SEULE ACTION					
a) Bénéfice après impôts, mais avant amortissements et provisions	(1,25)	(1,08)	(0,63)	(0,56)	0,05
b) Bénéfices après impôts, amortissements et provisions	(1,32)	(1,17)	(0,39)	(0,49)	0,02
c) Dividende versé à chaque action	-	-	-	-	-
4. PERSONNEL					
a) Nombre de salariés	284	256	176	146	146
b) Montant de la masse salariale	14 055	12 341	13 502	9 497	9 459
c) Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux (sécurité sociale, œuvres sociales, etc.)	7 216	6 670	5 402	4 550	4 607

Crédits photos : couverture © TRANSGENE

Ce document est imprimé en France par un imprimeur certifié Imprim'Vert
sur un papier certifié PEFC issu de ressources contrôlées et gérées durablement.

Conception & réalisation LABRADOR +33 (0)1 53 06 30 80

transgene

400, Boulevard Gonthier d'Andernach
Parc d'Innovation - CS80166
67405 ILLKIRCH GRAFFENSTADEN CEDEX - FRANCE
www.transgene.fr

L'IMMUNOTHÉRAPIE APPLIQUÉE AUX CANCERS ET AUX MALADIES INFECTIEUSES