

## HYBRIGENICS

Société anonyme au capital de 4.675.394,80 euros  
Siège social : 3-5, Impasse Reille - 75014 Paris  
415 121 854 R.C.S. Paris

### RAPPORT DE GESTION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

#### Comptes consolidés semestriels au 30 juin 2018 établis en « valeur de liquidation »

Mesdames, Messieurs,

Nous vous présentons le rapport de gestion sur les activités du Groupe pour la période ouverte le 1<sup>er</sup> janvier 2018 et close le 30 juin 2018.

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

Les comptes au 30 juin 2018 ont été établis en valeur de « liquidation » suite à la décision du conseil d'administration en date du 23 octobre 2018 de proposer aux actionnaires la dissolution anticipée d'Hybrigenics SA et de procéder à sa liquidation amiable, et comportent le bilan, le compte de résultat et l'annexe établis suivant les normes, principes et méthodes du plan comptable à l'exception du principe de continuité d'exploitation qui n'est plus appliqué dans le contexte précité.

#### **1. Situation du Groupe et activité au cours de la période écoulée**

Le recentrage stratégique d'Hybrigenics sur son activité de Recherche et Développement pharmaceutiques s'est achevé le 1<sup>er</sup> février 2018 par la cession d'Helixio, l'établissement situé à Clermont-Ferrand et dédié aux prestations de services génomiques, à ses dirigeants et collaborateurs.

Le 30 mai 2018, à l'occasion de l'assemblée générale d'Hybrigenics Services, Hybrigenics Pharma a appris que l'exercice 2017 d'Hybrigenics Services s'était soldé par une perte de 397 000 euros. Le 27 novembre 2018, Hybrigenics Services a fait savoir à Hybrigenics Pharma que sa prévision de résultat pour l'exercice 2018 en cours est encore une perte, à hauteur d'environ 600 000 euros.

Le programme de Recherche d'Hybrigenics Pharma explore le rôle des enzymes appelées Ubiquitin-Specific Proteases (USP) dans l'équilibre entre dégradation et recyclage de protéines appelées onco-protéines en raison de leur implication dans différents cancers, et l'intérêt d'inhibiteurs d'USP comme candidat médicament anti-cancéreux. Début 2018, une série ciblée de composés inhibiteurs spécifiques d'USP7 a été synthétisée par un prestataire extérieur et testée en interne chez Hybrigenics. Les propriétés pharmacocinétiques de deux composés ont été évaluées chez le rat par voies orale et intraveineuse par le même prestataire extérieur : l'un s'est avéré peu biodisponible et l'autre a présenté une cinétique biphasique. L'optimisation de cette série chimique passe désormais par l'amélioration des propriétés *in vivo* avec d'autres nouveaux composés, et nécessite donc un budget conséquent de sous-traitance chimique et pharmacologique ; en effet, Hybrigenics ne possède pas de ressources internes de synthèse chimique ni d'expérimentation animale. Compte tenu de l'importance croissante de la sous-traitance chimique et pharmacologique, Hybrigenics Pharma a choisi d'externaliser l'ensemble de ses activités de recherche pour permettre une gestion au cas par cas des besoins expérimentaux.

En parallèle et de manière entièrement indépendante depuis octobre 2016, un projet de développement d'inhibiteur d'USP est mené seul par Servier faisant suite à cinq années de collaboration de recherche avec Hybrigenics Pharma qui est restée éligible à trois milestones potentielles :

- 2 millions d'euros lors du traitement du premier patient dans la première étude clinique,
- 5 millions d'euros lors de la décision de lancer une étude clinique susceptibles d'aboutir à l'enregistrement d'un médicament (étude « pivotale »),
- 5 millions d'euros lors du premier enregistrement d'un médicament dans sa première indication thérapeutique.

Servier n'a confirmé à Hybrigenics Pharma que le 15 novembre 2018 que le projet de développement était toujours actif mais a indiqué que le traitement du premier patient et le paiement de la milestone qui y est associée n'auront pas lieu en 2018 ni 2019 mais pourraient intervenir en 2020.

Pour Hybrigenics Pharma, la première moitié de l'année 2018 a été marquée par les résultats finaux de l'étude clinique de l'inécalcitol dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) et par l'accélération du recrutement des patients dans l'étude clinique de l'inécalcitol dans la leucémie myéloïde aiguë (LMA).

L'étude ouverte de Phase II de l'inécalcitol par voie orale ajouté à l'imatinib (le traitement standard) chez des patients souffrant de LMC qui, après au moins deux ans de traitement par imatinib, ont atteint le stade de RMM (Réponse Moléculaire Majeure) mais pas encore de RMP (Réponse Moléculaire Profonde), a livré ses résultats finaux en avril 2018. Vingt-deux patients ont été recrutés ; vingt ont suivi le traitement pendant un an. Huit d'entre eux (40%) ont montré une diminution supplémentaire du biomarqueur BCR-ABL au-delà de la RMM et, à l'issue de l'année de traitement, quatre patients (20%) ont montré une réduction supérieure à la RMP, c'est-à-dire des traces indétectables du biomarqueur BCR-ABL. A titre de comparaison, au bout d'un an de traitement sous imatinib seul, la part des patients atteignant le stade de RMP est de seulement 7,5% en moyenne.

Par ailleurs, l'inécalcitol par voie orale a fait l'objet d'une étude clinique internationale de Phase II en double aveugle contre placebo en association avec des cycles mensuels de décitabine par voie intraveineuse, chez des patients atteints de LMA qui ne pouvaient pas être traités par la chimiothérapie standard. Le critère principal de l'étude était la survie globale. Au 30 juin 2018, 102 patients avaient été recrutés sur les 110 prévus au protocole. Au cours du premier semestre 2018, les premiers patients ont été recrutés en Espagne et en Allemagne, ce qui a contribué à l'accélération notable du recrutement. Dès le 18 juillet 2018, Hybrigenics Pharma a annoncé la fin du recrutement de l'étude clinique dans le LMA avec un total de 115 patients. L'ensemble du calendrier prévisionnel s'en est trouvé accéléré.

## **2. Evénements importants survenus entre la date de clôture de l'exercice et la date d'établissement du rapport**

Comme prévu au protocole de l'étude, une analyse de futilité a été réalisée après au moins 64 événements (décès), le 19 octobre 2018, et a révélé que le seuil de futilité était atteint, indiquant ainsi que le résultat final n'avait plus aucune chance d'être positif. Par conséquent, le 23 octobre 2018, le conseil d'administration d'Hybrigenics a décidé d'arrêter cette étude ainsi que le développement clinique de l'inécalcitol dans toute indication thérapeutique et la valeur de l'ensemble des actifs liés à l'inécalcitol a été entièrement dépréciée.

Compte tenu des ressources financières restantes limitées, de l'incertitude sur la prochaine milestone de l'accord avec Servier et de l'absence de perspectives plausibles de refinancement, le conseil a décidé le 23 octobre de proposer aux actionnaires la dissolution anticipée de la société, au cours d'une assemblée générale extraordinaire dont la date a été fixée au 20 décembre 2018.

## **3. Examen des comptes et résultats**

Dans ce contexte, la dissolution de la société ouvrirait une période de liquidation amiable gérée par un liquidateur, nommé par la même AGE. Cette nomination mettra fin aux fonctions de Président-Directeur général de M. Rémi Delansorne, et aux fonctions des administrateurs de la Société. Cette hypothèse de dissolution a été retenue pour l'arrêté des comptes semestriels.

Compte-tenu des événements cités ci-dessus, les états financiers consolidés semestriels d'Hybrigenics SA au 30 juin 2018 ne peuvent pas être présentés selon le principe de continuité d'exploitation : l'ensemble des actifs à réaliser et des passifs à rembourser jusqu'à la date effective de la liquidation, a été comptabilisé, sans tenir compte

du principe de séparation des exercices. Ce changement de méthode comptable nécessite l'utilisation de jugements et d'estimations significatifs.

Par ailleurs, l'ensemble des actifs et passifs de la société sont désormais à échéance court terme et doivent être comptabilisés en actifs et passifs courants.

Les états financiers comparatifs n'ont pas été retraités.

Au bilan, la réévaluation des actifs à leur valeur de « liquidation » a généré les dépréciations des actifs principaux suivants :

- Brevets liés à l'inécalcitol : compte-tenu de l'arrêt du développement clinique de l'inécalcitol, les brevets ont été intégralement dépréciés ;
- Immobilisations corporelles : la valeur de réalisation de ces actifs a été considérée comme nulle, en l'absence d'accord sur la cession à un tiers ;
- Titres de participation de la filiale Hybrigenics Services : aucune offre officielle de rachat n'a été obtenue à date d'arrêt de ces comptes, ce qui a entraîné la dépréciation des titres concernés ;
- Créance envers la filiale Hybrigenics Services (320 K€) : la filiale a annoncé qu'elle n'est pas en mesure de rembourser sa dette pour son montant total au 1er juin 2019. Dans ce contexte, la créance a été intégralement dépréciée ;
- Créance détenue sur l'Agence Nationale de la Recherche pour un projet subventionné (148 K€) : aucune confirmation de paiement n'a été reçue par Hybrigenics SA, ce qui a entraîné la dépréciation de la créance ;

La quasi-totalité des actifs a donc été dépréciée à l'exception des crédits d'impôt-recherche de l'exercice 2017, qui reste à percevoir pour une valeur de 649 K€, et de l'exercice 2018 estimé à 348 K€ à percevoir en 2019.

L'ensemble des charges à venir jusqu'à la liquidation effective de la société a été estimé et comptabilisé sur une ligne spécifique du bilan, principalement :

- Les dépenses de personnel comprenant des salaires jusqu'au 31 janvier 2018 ainsi que les coûts de licenciement calculés selon la convention collective de la chimie ;
- Les dépenses de recherche et développement correspondant à l'ensemble des coûts en attente de facturation des hôpitaux et des cliniques dans le cadre de l'étude clinique ICT-8 ;
- Les coûts généraux et administratifs relatifs aux différents montants à payer jusqu'à l'échéance des contrats (y compris les coûts de sortie de ces derniers) et aux autres honoraires légaux ;

Certains actifs dépréciés pourraient néanmoins se réaliser dans les deux prochaines années mais restent soumis à des aléas qu'Hybrigenics ne maîtrise pas :

- Obtention de la subvention de recherche par l'Agence Nationale de la Recherche pour un montant de 148 K€ en 2019,
- Vente ou octroi de licence de brevets d'inhibiteurs d'USP,
- Vente ou octroi de licence des brevets protégeant l'inécalcitol

Par ailleurs, un levier supplémentaire qui pourrait se matérialiser dans les deux prochaines années également est l'obtention du prochain paiement d'étape dans le développement d'un inhibiteur d'USP par Servier pour une valeur de 2 M€ à partir de 2020,

---

**Le Conseil d'administration**