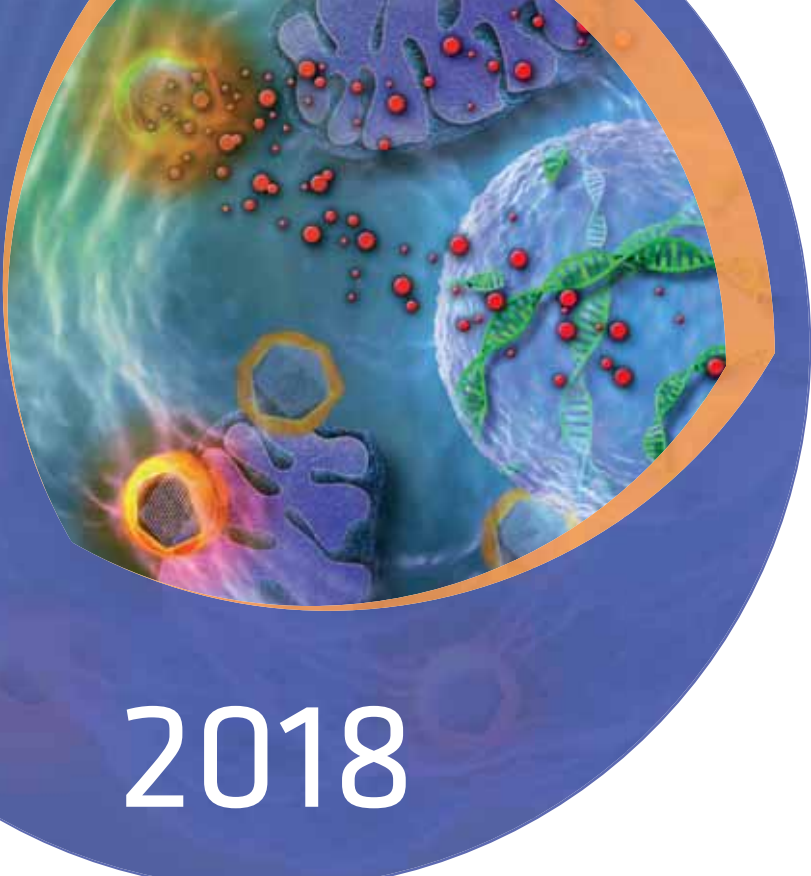




2018

DOCUMENT DE RÉFÉRENCE contenant le Rapport Financier Annuel



En application de son règlement général, notamment de l'article 212-13, l'Autorité des Marchés Financiers (l'« AMF ») a enregistré le présent document de référence le 30 avril 2019 sous le numéro R.19-018. Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF. Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

L'enregistrement, conformément aux dispositions de l'article L. 621-8-1-I du Code monétaire et financier, a été effectué après que l'AMF a vérifié que le document est complet et compréhensible et que les informations qu'il contient sont cohérentes. Il n'implique pas l'authentification par l'AMF des éléments comptables et financiers présentés.





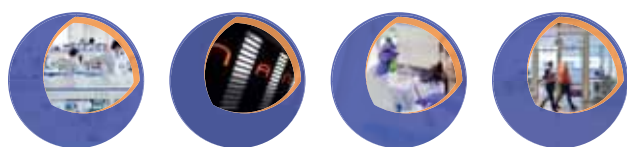
2018 _DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

Depuis plus de 17 ans,
Nanobiotix, l'un des pionniers
et leaders en nanomédecine,
a développé de nouvelles
approches pour le traitement
du cancer et a pour objectif
de changer la donne dans le
traitement du cancer.

Nanobiotix a développé une approche innovante, différente des approches classiques des autres sociétés pharmaceutiques ou biotechnologiques : une nouvelle façon de traiter les patients grâce à la nanophysique appliquée au cœur de la cellule.

Nanobiotix concentre son effort sur le développement de son produit leader, entièrement breveté, NBTXR3. L'objectif des produits-candidats de Nanobiotix est d'aider des millions de patients recevant une radiothérapie en améliorant son efficacité dans les cellules tumorales, sans augmenter la dose reçue par les tissus sains environnants.

Nanobiotix développe des produits dits « *first-in-class* » soit premiers de leur classe, avec comme objectif d'apporter un maximum de bénéfice pour un minimum de modifications des pratiques médicales, limitant ainsi le coût pour le système de santé.



PROFIL

Notes	3
Mot du Président	4
Événements clés	6
Chiffres clés de NBTXR3	7
Chiffres clés financiers	10
Pipeline de produits	12

1 PRÉSENTATION DE NANOBIOXIT ET DE SES ACTIVITÉS 15

1.1 Informations financières sélectionnées	16
1.2 Présentation et évolution de la Société	20
1.3 Description des activités	29
1.4 Situation financière et résultats du Groupe	66
1.5 Facteurs de risques	75

2 GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE 95

2.1 Organes d'administration et de direction de la Société	96
2.2 Rémunérations et avantages des membres du directoire et du conseil de surveillance	105
2.3 Gouvernance	117
2.4 Procédures de gestion des risques et de contrôle interne mises en place par la Société	118
2.5 Éléments susceptibles d'avoir une influence en cas d'offre publique	122

3 INFORMATIONS EN MATIÈRE SOCIALE, ENVIRONNEMENTALE ET SOCIÉTALE 125

3.1 Préoccupations sociales et cadre de travail	127
3.2 Informations Environnementales	132
3.3 Informations sociétales	135
3.4 Rapport d'assurance modérée du vérificateur indépendant sur une sélection d'informations RSE	138

4 COMPTES ANNUELS AU 31 DÉCEMBRE 2018 141

4.1 Comptes consolidés annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2018	142
4.2 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	180
4.3 Comptes sociaux annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2018	186
4.4 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels	205

5 INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET LE CAPITAL 211

5.1 Capital social	212
5.2 Principaux actionnaires	228
5.3 Acte constitutif et statuts	230
5.4 Information et historique sur la vie juridique de la Société sur l'exercice	234
5.5 Information sur les participations	235
5.6 Conventions réglementées	236
5.7 Salariés	238

6 INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES 239

6.1 Responsable du document de référence	240
6.2 Contrôleurs légaux des comptes	241
6.3 Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclaration d'intérêts	242
6.4 Documents accessibles au public	243
6.5 Table de concordance	244
6.6 Glossaire	248

Note : Les comptes historiques de la Société ont fait l'objet d'une remise en page pour les besoins du présent document. Les comptes historiques de la société non remis en page peuvent être consultés au siège de l'entité.

NOTES

Définitions

Dans le présent document de référence, et sauf indication contraire :

- Les termes la « Société » ou « Nanobiotix » désignent la société Nanobiotix dont le siège social est situé au 60 rue de Wattignies, 75012 Paris, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro 447 521 600 ;
- Le terme le « Groupe » désigne le groupe de sociétés constitué par la Société et ses filiales ;
- Le terme « nous » désigne la Société ou le Groupe, selon le cas.

Un glossaire définissant certains termes utilisés dans le présent document de référence figure au paragraphe 6.6.

Le présent document de référence présente notamment les comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables applicables en France pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 ainsi qu'un jeu de comptes consolidés pour la même année selon les normes comptables IFRS adoptées par l'Union Européenne.

En application de l'article 28 du règlement (CE) n° 809/2004 de la Commission, les informations suivantes sont incorporées par référence dans le présent document de référence :

- les comptes consolidés et le rapport des commissaires aux comptes y afférent ainsi que le rapport de gestion relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2017, figurant dans le rapport financier annuel et les comptes sociaux publié le 30 mars 2018, et
- les comptes consolidés et le rapport des commissaires aux comptes y afférent ainsi que le rapport de gestion relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2016, figurant dans le document de référence déposé auprès de l'AMF le 28 avril 2017 sous le numéro D.17-0470.

Le Document de référence 2016 et le Rapport Financier Annuel 2017 sont consultables sur le site internet de la Société.

Avertissement

Informations sur le marché et la concurrence

Le présent document de référence contient, notamment à la section 1.3 « Description des activités », des informations relatives aux marchés du Groupe et à sa position concurrentielle. Ces informations proviennent notamment d'études réalisées par des sources extérieures. Les informations publiquement disponibles, que la Société considère comme fiables, n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant, et la Société ne peut garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur ces marchés obtiendrait les mêmes résultats.

Informations prospectives

Le présent document de référence contient des indications sur les perspectives et axes de développement du Groupe. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel ou de termes à caractère prospectif tels que « considérer », « envisager », « penser », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entendre », « devoir », « ambitionner », « estimer », « croire », « souhaiter », « pouvoir » ou, le cas échéant, la forme négative de ces mêmes termes, ou toute autre variante ou terminologie similaire. Ces informations ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétées comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront. Ces informations sont fondées sur des données, hypothèses et estimations considérées comme raisonnables par la Société. Elles sont susceptibles d'évoluer ou d'être modifiées en raison des incertitudes liées notamment à l'environnement économique, financier, concurrentiel et réglementaire. Ces informations sont mentionnées dans différents chapitres du présent document de référence et contiennent des données relatives aux intentions, estimations et objectifs du Groupe concernant, notamment, le marché dans lequel il évolue, sa stratégie, sa croissance, ses résultats, sa situation financière, sa trésorerie et ses prévisions. Les informations prospectives mentionnées dans le présent document de référence sont données uniquement à la date du présent document de référence. Le Groupe opère dans un environnement concurrentiel et en constante évolution. Il ne peut donc anticiper tous les risques, incertitudes ou autres facteurs susceptibles d'affecter son activité, leur impact potentiel sur son activité ou encore dans quelle mesure la matérialisation d'un risque ou d'une combinaison de risques pourrait avoir des résultats significativement différents de ceux mentionnés dans toute information prospective, étant rappelé qu'aucune de ces informations prospectives ne constitue une garantie de résultats réels.

Facteurs de risques

Les investisseurs sont invités à lire attentivement les facteurs de risques décrits à la section 1.5 « Facteurs de risques » du présent document de référence avant de prendre toute décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou les perspectives du Groupe. En outre, d'autres risques, non encore identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, à la date du présent document de référence, pourraient également avoir un effet défavorable significatif.



D

epuis près de 17 ans, nous développons des approches révolutionnaires pour le traitement du cancer, avec pour objectif de changer la donne pour les patients, grâce à la nanophysique.

Notre ambition est d'apporter un bénéfice à des millions de patients qui reçoivent une radiothérapie, en améliorant l'efficacité des rayonnements dans les cellules tumorales, sans augmenter la dose reçue par les tissus sains environnants les tumeurs. L'objectif est ainsi de faire de la radiothérapie associée à NBTXR3, un nouveau standard de soin dans le traitement du cancer.

À cet égard, l'année 2018 a connu d'importants développements, et des progrès cliniques majeurs, confortant la valeur médicale de NBTXR3 et soulignant son potentiel de marché.

Nous avons déposé auprès du GMED, organisme notifié français des dispositifs médicaux, une première demande

d'autorisation de commercialisation au sein de l'Union Européenne (marquage CE). Nous ne pourrions être plus fiers d'avoir annoncé l'obtention de cette autorisation en avril 2019 et de pouvoir enfin révéler son nom commercial en Europe - Hensify®.

Sur le plan du développement clinique, NBTXR3 est désormais évalué dans 7 essais cliniques, dans 15 pays sur 3 continents et a impliqué plus de 400 médecins. En janvier 2019, nous avons également démarré une collaboration avec le centre de cancérologie MD Anderson de l'Université du Texas, l'un des centres les plus renommés au monde axé sur les soins aux patients atteints de cancers. Cette collaboration va nous permettre d'étendre et d'accélérer le développement clinique de NBTXR3 via 9 nouveaux essais cliniques de phase I/II supplémentaires portant sur différentes indications à forts besoins médicaux. Ceci portera ainsi à terme à 16 le nombre d'essais cliniques et 8 le nombre de types de cancer évalués par le Groupe et ses partenaires.

Durant l'été 2018, les résultats positifs de l'étude de phase II/III dans les Sarcomes des Tissus Mous (STM) ont été publiés. L'étude a atteint à la fois ses critères d'évaluation principal et secondaires, démontrant ainsi un bénéfice clinique

— Horizon 2019

UNE ANNÉE 2018 MARQUANTE DE
PROGRÈS ET D'AVANCÉES CLINIQUES
PRÉSAGEANT D'UN TOURNANT POUR 2019.

— Laurent Lévy, Président du Directoire

significatif apporté par NBTXR3 activé par radiothérapie sur la destruction des cellules tumorales (réponse pathologique complète) et la qualité des chirurgies (R0) par rapport à la radiothérapie seule. A cette occasion, les résultats de l'étude ont également été présentés oralement au congrès de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) ainsi qu'à l'*American Society for Radiation Oncology* (ASTRO). Ces résultats forment ainsi une première preuve de concept clinique et valident le mode d'action de NBTXR3.

Dans l'étude de phase I chez les patients fragiles et âgés atteints de cancers localement avancés de la Tête et du Cou, les données présentées durant le second semestre, ont suggéré le potentiel de NBTXR3 à améliorer la survie ainsi que la qualité de vie dans cette population de patients. Cette indication à fort besoins médicaux non-satisfaits est aujourd'hui une priorité pour Nanobiotix et, ainsi, nous avons débuté une phase d'expansion de cette phase I qui permettra de recruter 44 patients supplémentaires afin, notamment, de confirmer ces résultats préliminaires.

En parallèle, les résultats préliminaires de l'étude de phase I/II sur les cancers du Foie primitifs et les métastases hépatiques ont démontré un bon profil de sécurité pour

NBTXR3, sans effet indésirable ni aucune toxicité limitant la dose.

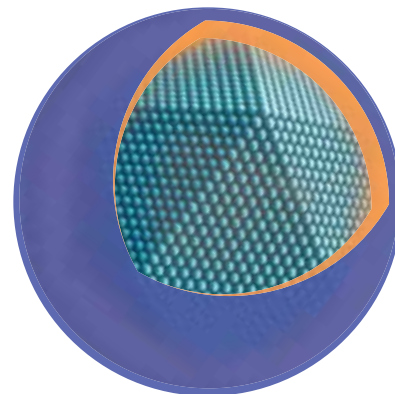
Au-delà de ces étapes cliniques majeures, nous avons également signé plusieurs partenariats avec des centres renommés dans le domaine de la cancérologie afin de démarrer des études précliniques en combinaison avec des produits d'Immunologie-Oncologie. Ces collaborations démontrent la confiance des centres d'expertise et le potentiel accordé à notre produit-candidat sur son efficacité potentielle et sa capacité à stimuler activement le système immunitaire afin qu'il attaque les cellules tumorales.

Enfin, nous avons obtenu un prêt non-dilutif, financé par la Banque Européenne d'Investissement, d'un montant de 40M€, dont 30M€ ont d'ores et déjà été versés, le solde pouvant être tiré par la Société jusqu'au 26 juillet 2020 sous réserve de l'atteinte de critères de performance convenus. Les deux

premiers versements de ce prêt ont été débloqués en octobre 2018 et en mars 2019 respectivement. Ce deuxième versement a notamment été déclenché par la détermination de la dose recommandée pour l'expansion de l'étude de phase I sur le cancer de la Tête et du Cou et l'évaluation positive du ratio bénéfice/risque clinique de NBTXR3 par l'expert clinique mandaté par le GMED dans l'étude de phase II/III STM.

Les avancées de l'année 2018 ont ainsi marqué un tournant pour Nanobiotix avec notamment la première preuve de concept clinique chez l'humain pour NBTXR3. Les défis restent cependant encore nombreux pour les mois et années à venir mais nos équipes et partenaires restent plus que jamais focalisés afin de permettre au produit-candidat NBTXR3 de bénéficier à des millions de patients potentiels et ainsi devenir un nouveau standard de soin.

PERMETTRE À NBTXR3
DE BÉNÉFICIER À DES
MILLIONS DE PATIENTS
POTENTIELS ET AINSI
DEVENIR UN NOUVEAU
STANDARD DE SOIN



_ÉVÉNEMENTS CLÉS

Nanobiotix, créée en 2003, est une société pionnière et leader en nanomédecine, qui a développé de nouvelles approches dans le traitement local du cancer. Nanobiotix ambitionne de devenir un acteur majeur de la santé, apportant des solutions nouvelles et innovantes dans l'intérêt des patients, tout en créant durablement de la valeur pour ses actionnaires.

_2003

Création de la Société, *spin-off* de l'université de Buffalo dans l'État de New York (États-Unis).

Massachusetts (États-Unis). En parallèle, obtention de l'autorisation de l'ANSM pour démarrer l'étude de phase II/III avec NBTXR3 dans les sarcomes des tissus mous localement avancés.

et de la Tête et du Cou. Ouverture de deux nouvelles filiales, l'une en Allemagne et l'autre en Espagne.

_2007-2010

Développement du programme de recherche NanoXray, menant au dépôt de plusieurs familles de brevets et lancement des essais précliniques.

_2011

Autorisation de l'Afssaps (ex ANSM) pour démarrer la première étude clinique de phase I/II chez l'Homme pour des patients atteints d'un sarcome des tissus mous.

_2015

En juillet, autorisation de l'ANSM pour démarrer un essai clinique de phase I/II dans les cancers primitifs et métastatiques du foie avec NBTXR3. Fin décembre, obtention de l'autorisation de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine concernant la demande d'*Investigational New Drug* (IND) pour démarrer la première étude clinique aux États-Unis avec NBTXR3 dans le cancer de la prostate.

_2018

Partenariat financier non-dilutif avec la Banque Européenne d'Investissement (BEI) afin de dynamiser ses activités de recherche, de développement et d'innovation, sous la forme d'un emprunt de 40 M€ maximum jusqu'au 26 juillet 2020 sous réserve de l'atteinte d'un ensemble de critères de performance convenus. Présentation des résultats positifs de la phase II/III dans les sarcomes des tissus mous avec NBTXR3 qui a démontré une supériorité et des bénéfices cliniques significatifs par rapport au standard de soin. Cet essai clinique randomisé valide le mode d'action de NBTXR3.

_2012

En août, signature d'un accord de licence pour le développement et la commercialisation de NBTXR3 en Asie-Pacifique avec la société taïwanaise PharmaEngine. Le 29 octobre 2012, Nanobiotix est introduit en bourse sur le marché d'Euronext Paris.

_2016

Lancement d'un nouveau programme de recherche en Immuno-Oncologie avec NBTXR3. Dépôt de la première demande d'autorisation de commercialisation (marquage CE) pour NBTXR3.

_2019

Nouvelle collaboration avec le centre de cancérologie MD Anderson de l'Université du Texas, Centre de recherche clinique globale à grande échelle avec, dans un premier temps, neuf nouveaux essais cliniques de phase I avec NBTXR3, dans six types de cancer différents - cancers de la tête et du cou, pancréatiques, thoraciques, pulmonaires, gastro-intestinaux et génito-urinaires - impliquant environ 340 patients.

_2013

Accord de l'ANSM pour démarrer une nouvelle étude clinique de phase I dans le cancer de la Tête et du Cou.

_2017

Ouverture de son propre site de fabrication au BioPark de Villejuif (France) afin d'augmenter les capacités de production de NBTXR3 disponibles pour répondre à la future demande croissante liée aux essais cliniques et aux besoins des patients. En parallèle, approbation de la demande d'IND par la FDA pour le 1^{er} essai d'Immuno-Oncologie aux États-Unis avec NBTXR3 en association avec un anticorps anti-PD-1 chez des patients atteints de cancers du Poumon

Obtention de l'autorisation de commercialisation en Europe (marquage CE) pour Hensify® (NBTXR3) dans le traitement des Sarcomes des Tissus Mous localement avancés.



_CHIFFRES CLÉS DE NBTXR3/HENSIFY®*

**PREMIÈRE AUTORISATION DE COMMERCIALISATION
EN EUROPE DANS LES SARCOMES DES TISSUS MOUS**



16 **ESSAIS CLINIQUES**
DANS **8 TYPES DE CANCER**
À TERME



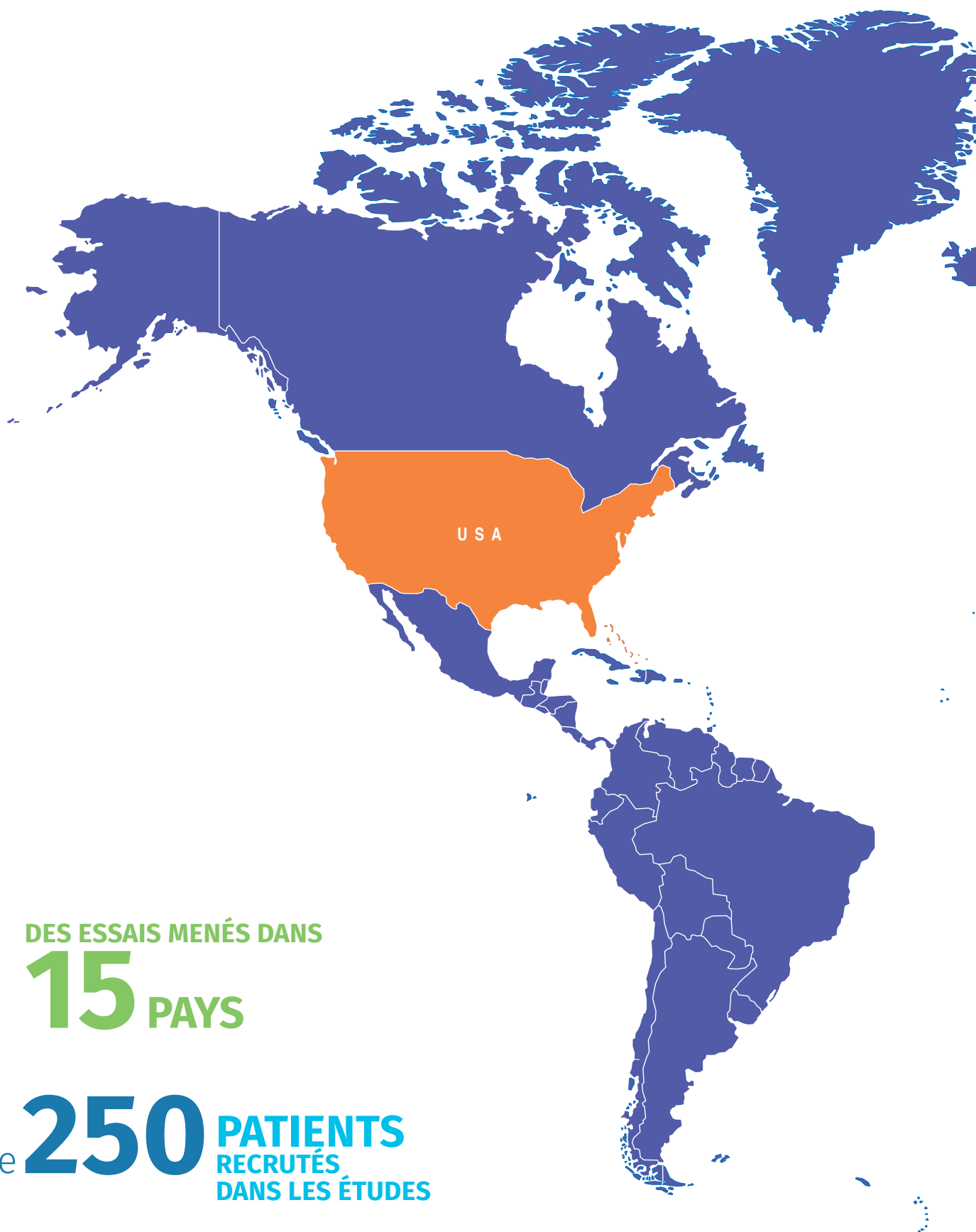
SEUL OU EN COMBINAISON,
UTILISÉ DANS DIFFÉRENTS
STANDARDS DE SOIN



PREUVE DE CONCEPT
DANS LES SARCOMES
DES TISSUS MOUS

19 **FAMILLES**
DE BREVETS

* Nom commercial de NBTXR3 dans les STS.

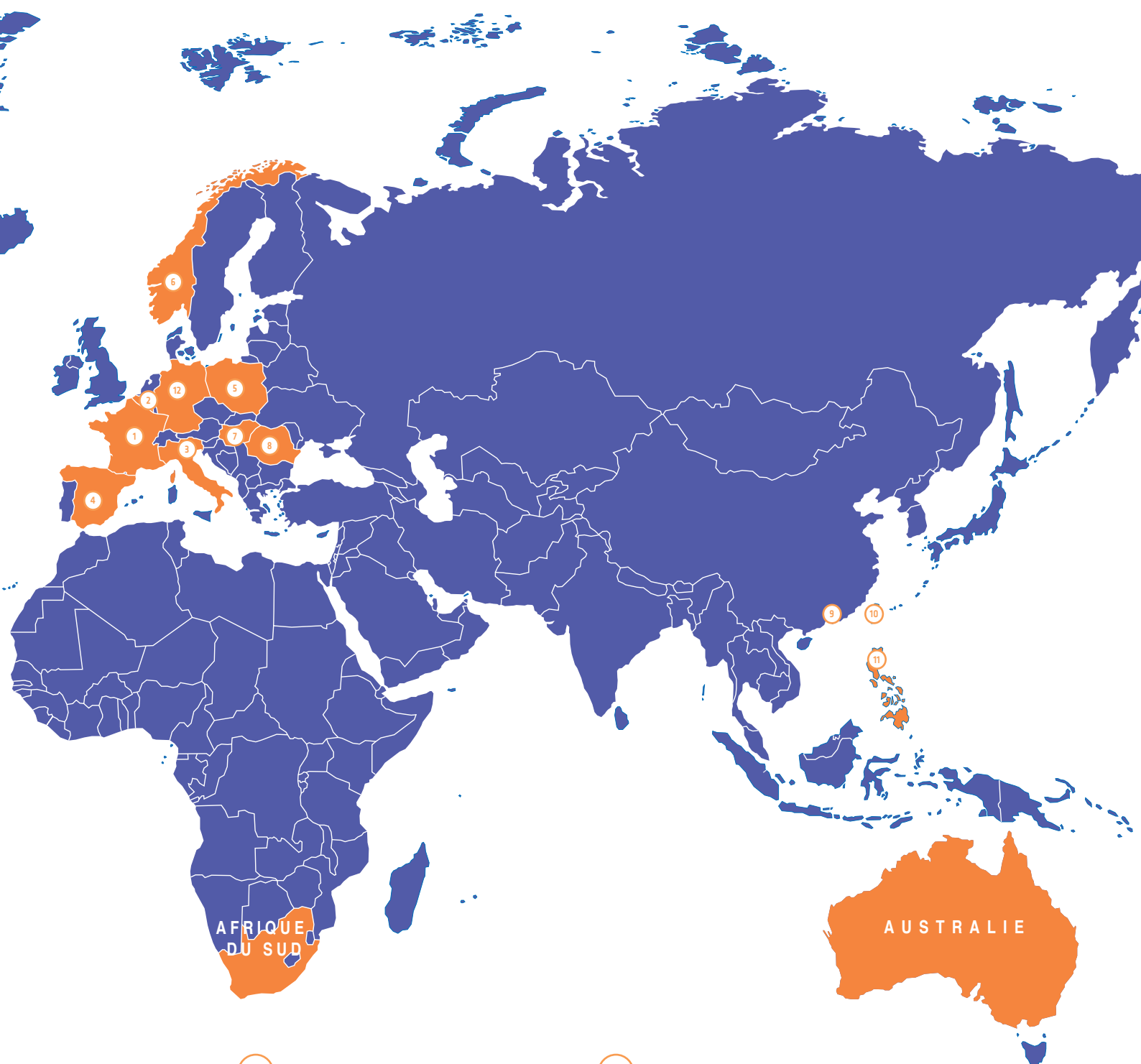


DES ESSAIS MENÉS DANS

15 PAYS

+de **250** **PATIENTS**
RECRUTÉS
DANS LES ÉTUDES

+de **400** **MÉDECINS**
IMPLIQUÉS



- ① France
- ② Belgique
- ③ Italie
- ④ Espagne
- ⑤ Pologne
- ⑥ Norvège

- ⑦ Hongrie
- ⑧ Roumanie
- ⑨ Hong Kong
- ⑩ Taïwan
- ⑪ Philippines
- ⑫ Allemagne

_CHIFFRES CLÉS FINANCIERS

+DE 195 MILLIONS D'EUROS
LEVÉS DEPUIS LA CRÉATION

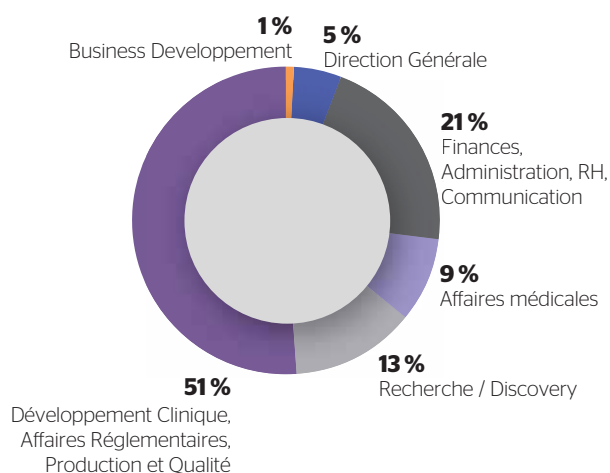
Siège à PARIS

3 filiales à _CAMBRIDGE, USA

_MADRID, ESPAGNE

_MUNICH, ALLEMAGNE

RÉPARTITION DES EFFECTIFS
(AU 31 DÉCEMBRE 2018)



102
COLLABORATEURS
(hors stagiaires)
AU 31 DÉCEMBRE 2018

FICHE SIGNALÉTIQUE

LIBELLÉ

NANOBIOTIX

MNÉMONIQUE

NANO

PLACE DE COTATION

Euronext Paris, Compartiment B

CODE ISIN

FR0011341205

DATE D'INTRODUCTION

29 octobre 2012

INDICES BOURSIERS

CAC HEALTH CARE
CAC MID & SMALL
CAC PHARMA. & BIO
CAC SMALL
CAC® PME
NEXT 150
NEXT BIOTECH
TECH 40

AUTRES INFORMATIONS

PEA-PME – Éligible au SRD

NOMBRE D'ACTIONS

(au 31 décembre 2018)

19 633 373 actions

TICKERS

Reuters : NANO.PA

Bloomberg : NANO.FP

UNE COUVERTURE ANALYSTE INTERNATIONALE

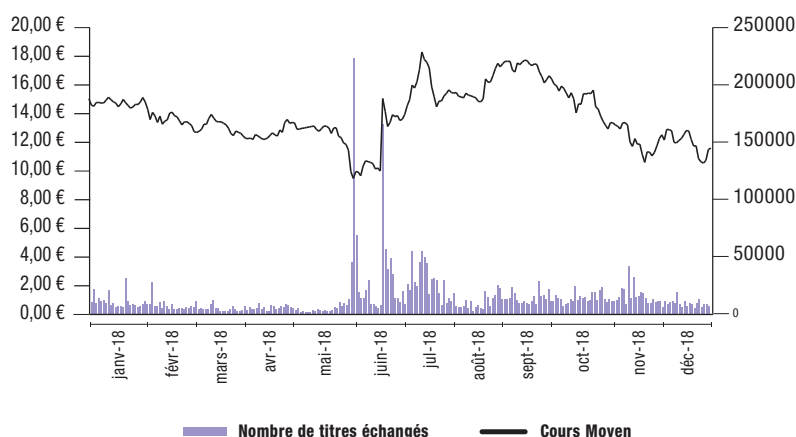
Nanobiotix bénéficie d'une couverture analyste internationale depuis son entrée en bourse en provenance majoritairement de France, des États-Unis, de Hollande ou du Royaume-Uni :

- Jefferies, UK
- Kempen, NL
- Gilbert Dupont, FR
- Kepler Cheuvreux, FR
- Stifel, UK
- H.C. Wainright, US
- Portzamparc, FR
- Degroof Petercam, BE

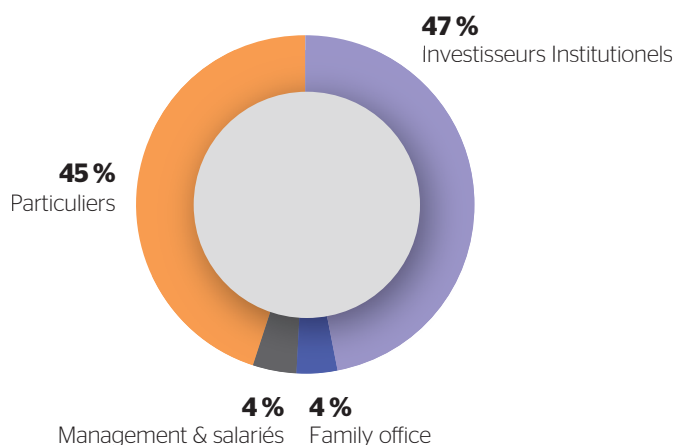
DONNÉES BOURSIÈRES

Euronext /Nombre de titres échangés

Évolution du cours de bourse



RÉPARTITION DU CAPITAL (AVRIL 2019)



CALENDRIER FINANCIER PRÉVISIONNEL

19 JUILLET 2019

Chiffre d'affaires du 2^e trimestre 2019

4 SEPTEMBRE 2019

Résultats Semestriels 2019

25 OCTOBRE 2019

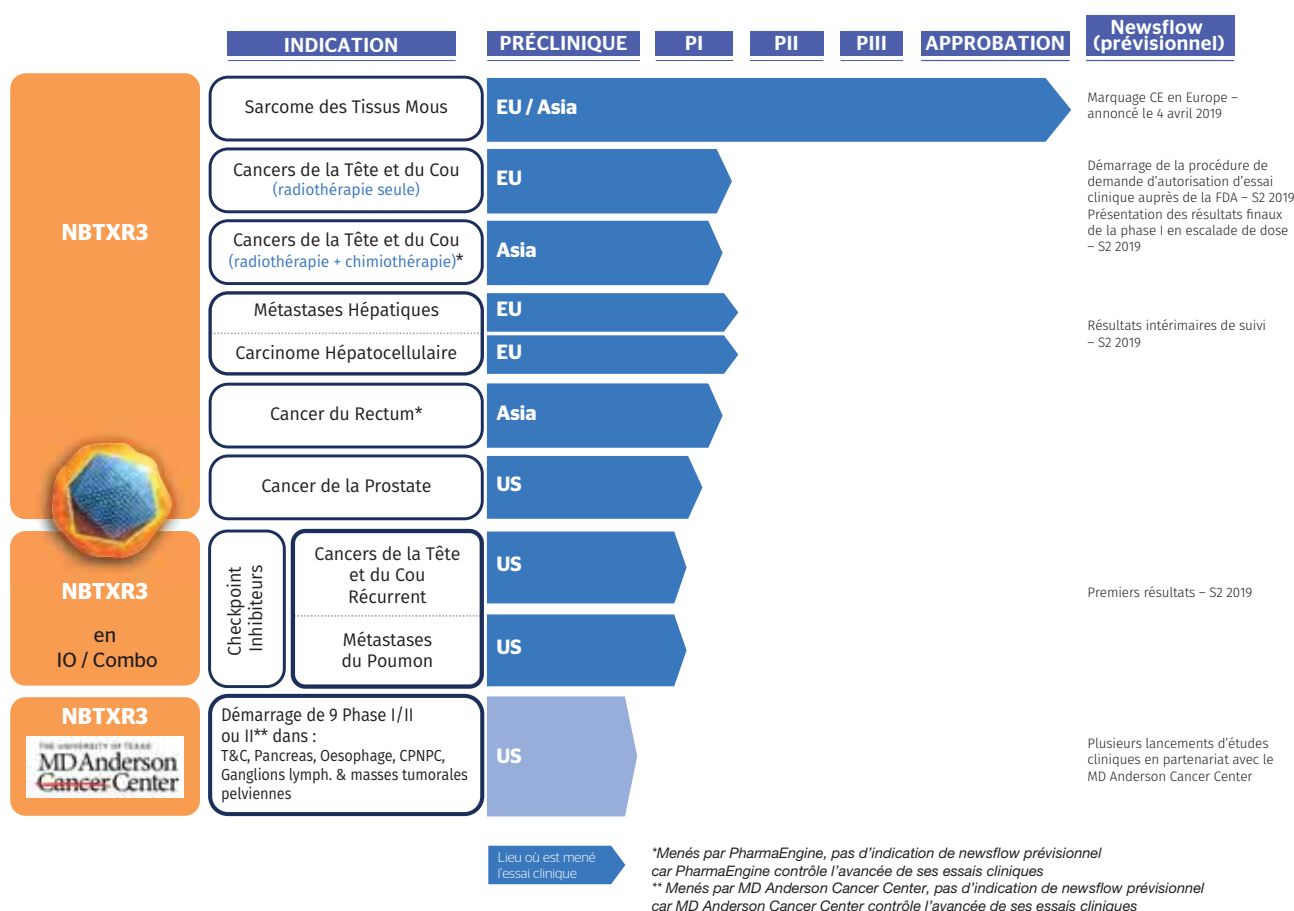
Chiffre d'affaires du 3^e trimestre 2019

PIPELINE DE NBTXR3/HENSIFY®

Nanobiotix mène un vaste programme de développement clinique global avec son produit leader NBTXR3, actuellement évalué dans 5 essais cliniques en Europe et aux États-Unis, 2 essais cliniques en Asie-Pacifique menés par PharmaEngine. Ce plan comprendra à terme 16 essais cliniques dans 8 types de cancer, en ajoutant les 9 nouveaux essais cliniques planifiés avec le MD Anderson Cancer Center.

NBTXR3, premier produit de sa classe, a été conçu pour détruire physiquement les cellules cancéreuses lorsqu'il est activé par la radiothérapie et activer le système immunitaire afin d'obtenir un contrôle local et systémique de la maladie.

NBTXR3 est un produit-candidat au dernier stade de développement clinique qui a démontré un bénéfice clinique dans un essai clinique randomisé de phase II/III dans les Sarcomes des Tissus Mous localement avancés. Nanobiotix a obtenu une première autorisation de commercialisation en Europe (marquage CE) pour Hensify®, nom commercial de NBTXR3, dans cette indication.



NBTXR3 est évalué dans les cancers de la Tête et du Cou (carcinomes épidermoïdes localement avancés de la cavité buccale ou de l'oropharynx), les essais ciblent des patients fragiles et âgés qui présentent des cancers avancés, ayant très peu d'options thérapeutiques. La phase I de l'essai a déjà montré des résultats très prometteurs sur le contrôle local des tumeurs et la survie des patients.

Nanobiotix développe un programme d'Immuno-Oncologie avec NBTXR3 qui comprend plusieurs études. Aux États-Unis, Nanobiotix a reçu l'autorisation de la *Food and Drug Administration* (FDA) pour lancer une étude clinique de NBTXR3 activé par radiothérapie en association avec un anticorps anti-PD-1 dans les cancers du Poumon et les cancers de la Tête et du Cou, dont les premiers résultats sont attendus au second semestre 2019.

Les autres études en cours évaluant NBTXR3 portent sur des patients atteints de cancers du Foie (carcinome hépatocellulaire et métastases hépatiques), de cancers du Rectum localement avancés ou inopérables en combinaison avec la chimiothérapie, de cancers de la Tête et du Cou en association à une chimiothérapie adjuvante et d'adénocarcinome de la Prostate.

NBTXR3 est également évalué cliniquement dans le cadre de différents partenariats. Un premier partenariat significatif a été signé en août 2012 avec la société taiwanaise PharmaEngine portant sur le développement et la commercialisation de NBTXR3 pour la région Asie/Pacifique. En janvier 2019, la Société a annoncé

la signature d'un second partenariat clinique d'envergure avec le centre de cancérologie MD Anderson de l'Université du Texas, centre de renommée mondiale axé sur la recherche, l'éducation, la prévention et les soins aux patients atteints du cancer, portant sur le développement de NBTXR3 dans différentes indications cliniques présentant des besoins médicaux importants.

PharmaEngine mène à ce jour deux essais cliniques de phase I/II portant sur l'évaluation du bénéfice clinique potentiel de NBTXR3 lorsqu'il est activé par radiothérapie et en combinaison avec la chimiothérapie dans les cancers de la Tête et du Cou ainsi que le cancer du Rectum.

Le partenariat avec le MD Anderson porte sur le lancement de neuf essais cliniques de phase I/II – impliquant environ 340 patients – afin d'évaluer le bénéfice clinique potentiel de NBTXR3 lorsqu'il est activé par radiothérapie, en monothérapie ou en association avec des checkpoint inhibiteurs. Les essais prévus couvrent différents stades de la maladie (risque faible/bon pronostic, maladie localement avancée ou métastatique), différents organes mais également différentes modalités de rayonnement (type de rayonnement, ré-irradiation, comparaison de différents niveaux d'intensité de rayonnement).

L'objectif de ces différents essais est de démontrer que NBTXR3, activé par radiothérapie, permet d'améliorer la survie sans progression, le contrôle locorégional, la qualité de vie et la préservation des organes chez ces patients.

Le mode d'action physique des nanoparticules NBTXR3 permet de se libérer complètement ou partiellement des contraintes liées à la variabilité biologique et génétique des patients.

Plusieurs combinaisons sont actuellement en cours d'évaluation : avec la chimiothérapie ou d'autres approches thérapeutiques comme l'immuno-oncologie et en particulier les checkpoint inhibiteurs.

L'absence de toxicité chronique chez les patients actuellement traités pour différents types de cancers et avec différentes modalités (*i.e.* types de radiothérapie et combinaisons avec d'autres produits d'oncologie) dénote de la capacité potentielle de NBTXR3 à s'intégrer dans les standards de soins internationaux tout en ne modifiant pas la pratique médicale.

NBTXR3 est un « *radioenhancer* » (amplificateur de radiothérapie), premier de sa classe présentant un mode d'action universel basé sur un double effet : local (destruction cellulaire physique) et systémique (activation du système immunitaire).

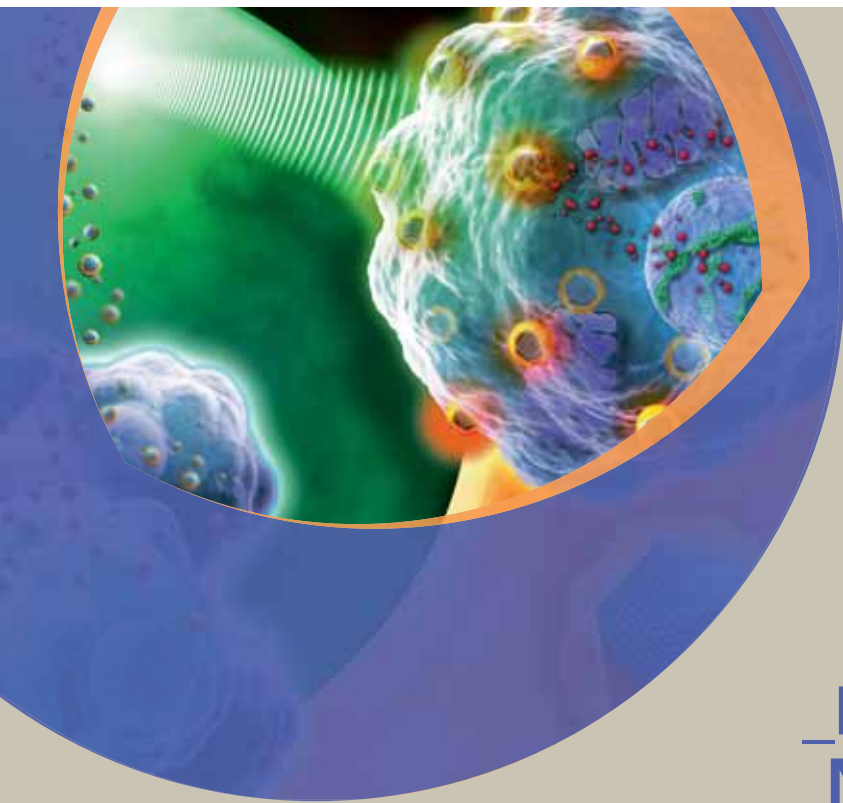
NBTXR3 possède un haut degré de biocompatibilité et est inerte par nature. C'est uniquement en présence de rayons ionisants que les nanoparticules sont activées et produisent leurs effets.

NBTXR3 ne nécessite qu'une unique administration avant le traitement complet de radiothérapie, ce qui se traduit par une absence de modifications significatives des pratiques médicales et du parcours des patients.

NBTXR3 est actuellement étudié dans le cadre de cancers présentant des besoins médicaux importants tels que les cancers dont le contrôle local et/ou systémique est inadéquat ou ceux montrant un profil de sécurité défavorable.

NBTXR3 est injecté par voie intratumorale et est ainsi localisé au cœur de la tumeur à traiter.

Par ses propriétés physico-chimiques et son mode d'action physique et universel, NBTXR3 montre un potentiel de transférabilité élevé envers différents types de cancer solide. Le produit-candidat vise ainsi à traiter potentiellement une grande variété de cancers solides pour le bénéfice de millions de patients.



1

PRÉSENTATION DE NANOBIOTIX ET DE SES ACTIVITÉS

1.1	INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES	16	1.3.16	Réglementation publique, autorisation et certification des produits	57
1.1.1	Indicateurs et chiffres clés	16	1.4	SITUATION FINANCIÈRE ET RÉSULTATS DU GROUPE	66
1.1.2	Faits marquants de l'exercice	18	1.4.1	Analyse du compte de résultat	66
1.1.3	Événements récents	19	1.4.2	Analyse du bilan	68
1.2	PRÉSENTATION ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ	20	1.4.3	Évolution prévisible, perspectives d'avenir et événements significatifs postérieurs à la clôture de l'exercice	71
1.2.1	Présentation générale de l'activité	20	1.4.4	Trésorerie, financement de capitaux	72
1.2.2	Organigramme	23	1.4.5	Présentation des comptes et affectation du résultat	73
1.2.3	Propriétés immobilières, usines et équipements	27	1.4.6	Informations sur les dividendes	74
1.2.4	Investissements	28	1.4.7	Dépenses non déductibles fiscalement	74
1.3	DESCRIPTION DES ACTIVITÉS	29	1.4.8	Résultats des cinq derniers exercices	74
1.3.1	Information sur les activités de la Société	29	1.5	FACTEURS DE RISQUES	75
1.3.2	Solutions thérapeutiques actuelles en oncologie et limitations	33	1.5.1	Risques liés à l'activité du Groupe	75
1.3.3	NBTXR3, ou comment répondre aux défis que constituent la radiothérapie et l'IO	34	1.5.2	Risques liés aux activités de recherche et de développement des produits candidats du Groupe, à l'obtention d'autorisations réglementaires ou à leur certification	76
1.3.4	Notre technologie NBTXR3	34	1.5.3	Risques liés à la fabrication et à la production des produits candidats du Groupe	82
1.3.5	Présentation de NBTXR3	37	1.5.4	Risques liés à la commercialisation des produits candidats du Groupe	82
1.3.6	Nos programmes cliniques	38	1.5.5	Risques liés à l'organisation et au fonctionnement du Groupe	85
1.3.7	Notre programme préclinique portant sur NBTXR3-gel	48	1.5.6	Risques relatifs à la propriété intellectuelle	89
1.3.8	Notre programme de recherche hors NBTXR3	48	1.5.7	Risques financiers	91
1.3.9	Fabrication	49	1.5.8	Risques de marché	94
1.3.10	Commercialisation	49	1.5.9	Assurances et couvertures de risques	94
1.3.11	Concurrence	50	1.5.10	Procédures judiciaires et d'arbitrage	94
1.3.12	Recherche et développement et brevets	50			
1.3.13	Nos contrats importants	53			
1.3.14	Nos accords de recherche	55			
1.3.15	Marques, demandes de marque et noms de domaine	56			

1.1 INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES

1.1.1 Indicateurs et chiffres clés

Les principales informations financières présentées ci-dessous sont extraites des comptes consolidés de la Société préparés selon les normes IFRS tel que publié par l'IASB (*International Accounting Standards Board*) et approuvé par l'Union Européenne à la date de préparation de ces états financiers. L'information comparative avec l'exercice précédent s'effectue sur la base des comptes annuels 2018 retraités aux normes IFRS.

Bilan simplifié

Sur la base des comptes consolidés (en K€)	31 décembre 2018 audité	31 décembre 2017 audité	31 décembre 2016 audité ⁽¹⁾
Actifs non courants	3 544	4 358	3 581
Dont immobilisations incorporelles	102	136	72
Dont immobilisations corporelles	2 884	2 990	2 433
Dont immobilisations financières	558	1 232	1 076
Actifs courants	42 651	53 109	26 821
Dont autres actifs courants	6 448	5 897	5 758
Dont trésorerie et équivalents de trésorerie	36 203	47 212	21 058
TOTAL ACTIF	46 195	57 467	30 403
Capitaux propres	14 243	43 922	17 398
Passifs non courants	20 358	3 981	4 519
Dont dettes financières - part non courante	20 021	3 747	4 344
Passifs courants	11 597	9 564	8 485
Dont dettes financières - part courante	500	770	1 084
TOTAL PASSIF	46 195	57 467	30 403

(1) Des reclassements ont été effectués comparativement aux chiffres publiés dans le rapport financier annuel 2017 et le document de référence 2016. Ces reclassements sont expliqués dans le paragraphe 3.3 des comptes consolidés, au chapitre 4 du présent document de référence.

Compte de résultat simplifié

Sur la base des comptes consolidés (en K€)	Exercice 2018 12 mois audités	Exercice 2017 12 mois audités	Exercice 2016 12 mois audités
Total des produits d'exploitation	3 479	3 722	5 422
dont chiffre d'affaires	116	252	1 558
Résultat opérationnel	(30 067)	(25 267)	(21 855)
Résultat financier	(277)	(876)	(43)
Résultat net	(30 345)	(26 143)	(21 881)
Résultat global	(30 478)	(25 708)	(21 948)
Résultat de base par action (en euros)	(1,55)	(1,50)	(1,43)
Résultat dilué par action (en euros)	(1,55)	(1,50)	(1,43)

Les charges opérationnelles sont réparties entre frais de recherche et de développement et frais commerciaux, généraux et administratifs. Le détail est présenté ci-dessous.

Frais de recherche et de développement

(en K€)	Exercice 2018 12 mois audités	Exercice 2017 12 mois audités	Exercice 2016 12 mois audités
Achats et sous-traitance	(11 358)	(10 215)	(11 526)
Charges du personnel (dont paiements fondés sur des actions, pour les exercices 2018 et 2017) ⁽¹⁾	(9 002)	(7 151)	(5 057)
Amortissements et provisions	(534)	(367)	(333)
TOTAL DES FRAIS DE RECHERCHE ET DE DÉVELOPPEMENT	(20 894)	(17 733)	(16 915)

(1) En 2016, la charge relative aux paiements fondés sur des actions n'était pas détaillée entre les frais de recherche et de développement et les frais commerciaux, généraux et administratifs. Le montant total de la charge était de 1 991 K€.

Au 31 décembre 2018, le Groupe compte dans ses effectifs 79 personnes dédiées à la recherche et au développement. La Société a procédé à 14 créations nettes de postes de R&D au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Frais commerciaux, généraux et administratifs

(en K€)	Exercice 2018 12 mois audités	Exercice 2017 12 mois audités	Exercice 2016 12 mois audités
Location, honoraires et autres charges	(5 918)	(5 709)	(5 806)
Charges du personnel (dont paiements fondés sur des actions, pour les exercices 2018 et 2017) ⁽¹⁾	(6 701)	(5 568)	(2 461)
Amortissements et provisions	(35)	22	(104)
TOTAL DES FRAIS COMMERCIAUX, GÉNÉRAUX ET ADMINISTRATIFS	(12 653)	(11 255)	(8 370)

(1) En 2016, la charge relative aux paiements fondés sur des actions n'était pas détaillée entre les frais de recherche et de développement et les frais commerciaux, généraux et administratifs. Le montant total de la charge était de 1 991 K€.

Au 31 décembre 2018, le Groupe compte dans ses effectifs 23 personnes dédiées aux fonctions commerciales et administratives. La Société a procédé à 3 créations nettes de postes au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Flux de trésorerie simplifié

Sur la base des comptes consolidés (en K€)	Exercice 2018 12 mois audités	Exercice 2017 12 mois audités	Exercice 2016 12 mois audités
Capacité d'autofinancement	(27 063)	(22 643)	(19 482)
Variation du besoin en fond de roulement lié à l'activité	1 078	1 694	1 198
Flux net lié aux activités opérationnelles	(25 985)	(20 949)	(18 284)
Flux net lié aux activités d'investissement	71	(1 563)	(445)
Flux net lié aux activités de financement	14 850	48 549	22 896
Incidences des variations des cours des devises	54	117	(112)
Flux net de trésorerie	(11 009)	26 154	4 055

1.1.2 Faits marquants de l'exercice

2018 a été une année importante pour Nanobiotix et son produit leader NBTXR3 avec plusieurs développements majeurs dans le domaine tant clinique, préclinique que financier.

Clinique

- **Résultats positifs de phase II/III avec NBTXR3 dans les Sarcomes des Tissus Mous démontrant un véritable bénéfice clinique significatif pour les patients par rapport au standard de soin**

Nanobiotix a annoncé les résultats positifs de sa phase II/III dans les Sarcomes des Tissus Mous avec NBTXR3. L'essai a atteint son critère d'évaluation principal concernant le taux de réponse pathologique complète. Il a également atteint son critère d'évaluation secondaire concernant l'opérabilité des patients. NBTXR3 a démontré une supériorité et des bénéfices cliniques significatifs par rapport au standard de soin, et le produit-candidat a été bien toléré. Par conséquent cet essai randomisé a validé le mode d'action de NBTXR3.

Ces résultats positifs ont été présentés plusieurs fois au cours de l'année 2018 par le Dr Sylvie Bonvalot notamment aux congrès de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) et de l'*American Society for Radiation Oncology* (ASTRO).

- **Mise à jour des données cliniques pour l'étude de phase I dans les cancers de la Tête et du Cou**

Nanobiotix a présenté des données de l'étude de phase I dans les cancers de la Tête et du Cou lors de l'*International Conference of Immunotherapy Radiotherapy Combinations* (ImmunoRad). L'étude de phase I en escalade de dose cible les patients fragiles et âgés atteints de cancers avancés de la Tête et du Cou inéligibles au cisplatine et intolérants au cetuximab. Les données récoltées suggèrent le potentiel de NBTXR3 à impacter la survie dans cette population de patients atteints de cancers avancés. Nanobiotix a indiqué également avoir terminé la phase I et débuté la phase d'expansion à la dose de 22 % du volume tumoral. Les données finales de la phase I en escalade de dose devraient être présentées au second semestre.

- **Premières données prometteuses dans l'essai de phase I/II dans les cancers du Foie**

Nanobiotix a présenté de premières données prometteuses de sécurité et faisabilité dans l'essai de phase I/II avec NBTXR3 dans les cancers du Foie primitifs (carcinomes hépatocellulaires, CHC) et les métastases issues d'autres tumeurs à l'*American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Annual Meeting* (ASCO GI). Ces résultats positifs ont démontré un très bon profil de sécurité, sans effet indésirable lié au produit-candidat ni aucune toxicité limitant la dose.

Préclinique

- **Données précliniques montrant que NBTXR3 peut activer la voie cGAS-STING**

Nanobiotix a présenté des données précliniques montrant que les nanoparticules NBTXR3 peuvent activer la voie cGAS-STING (mécanisme de signalisation immunitaire) au congrès annuel de l'*American Association for Cancer Research* (AACR). Ces observations confortent l'intérêt d'utiliser NBTXR3 en association

avec des agents immunothérapeutiques et/ou agonistes STING, afin de transformer les tumeurs en vaccin anti-cancer *in situ*.

Partenariat en recherche préclinique

- **Partenariat en immunothérapie avec le Providence Cancer Institute**

Nanobiotix s'est associée avec le Providence Cancer Institute pour mener une collaboration préclinique en immunothérapie dans le cancer du Pancréas. Cette collaboration doit permettre d'obtenir des réponses précliniques essentielles sur la capacité de NBTXR3 activé par radiothérapie à induire une réponse immunitaire antitumorale.

- **Lancement d'un projet de recherche préclinique avec le MD Anderson Cancer Center**

Nanobiotix et le centre de cancérologie MD Anderson de l'Université du Texas ont lancé un projet de recherche préclinique en immunothérapie dans le cancer du Poumon. Cette collaboration avec l'un des principaux centres de recherche en oncologie dans le monde, doit permettre d'obtenir des données pré-cliniques concernant l'utilisation de NBTXR3 activé par radiothérapie associé à l'anti-PD1 Nivolumab (version murine de l'Opdivo™).

- **Collaboration avec le Weill Cornell Medicine pour initier des recherches non cliniques**

Nanobiotix et Weill Cornell Medicine se sont associés pour initier des recherches non cliniques sur le mécanisme d'action de NBTXR3 sur la voie cGAS-STING dans les cancers mammaires. L'objectif est d'étudier l'impact de NBTXR3 activé par radiothérapie sur la voie cGAS-STING, un élément clé de la réponse immunitaire antitumorale. Les données obtenues pourraient soutenir les preuves indiquant que NBTXR3 activé par radiothérapie peut augmenter la réponse immunitaire antitumorale comparé à la radiothérapie seule.

Événements financiers

- **Accord de financement avec la Banque Européenne d'Investissement**

Nanobiotix a annoncé, en juillet 2018, le lancement d'un partenariat financier non-dilutif avec la Banque Européenne d'Investissement (BEI) afin de dynamiser ses activités de recherche, de développement et d'innovation. L'accord permettra à la Société d'emprunter jusqu'à 40 M€ (dont 30 M€ ont d'ores et déjà été tirés) jusqu'au 26 juillet 2020 sous réserve de l'atteinte d'un ensemble de critères de performance pré-établis.

En octobre 2018, Nanobiotix a reçu le premier versement d'un montant de 16 millions d'euros. Puis, en mars 2019, la Société a reçu un deuxième versement complémentaire de 14 millions d'euros. Ces versements permettront à la Société d'accélérer le développement clinique de NBTXR3 dans l'indication des cancers Tête et Cou et de préparer l'accès au marché.

- **Intégration du Label Tech 40 d'Euronext**

Nanobiotix a été sélectionnée pour intégrer le label Tech 40 d'Euronext. Ce label regroupe les PME et ETI innovantes européennes dans le secteur des Tech cotées sur les marchés d'Euronext. Le choix des 40 entreprises labellisées est réalisé tous les ans par un comité d'experts européens sur la base de critères de performances économique, financière et boursière.

1.1.3 Événements récents

L'expansion du développement clinique devrait se poursuivre, avec la publication de données dans plusieurs indications.

Collaboration de recherche clinique à grande échelle avec le *University of Texas MD Anderson Cancer Center*

En janvier 2019, Nanobiotix et le centre de cancérologie MD Anderson de l'Université du Texas ont annoncé une collaboration de recherche clinique à grande échelle. La collaboration comporte dans un premier temps neuf essais cliniques de phase I/II avec NBTXR3, dans six types de cancer différents – cancer de la Tête et du Cou, Pancréatiques, Thoraciques, Pulmonaires, Gastro-intestinaux et Génito-urinaires impliquant environ 340 patients. La majorité de ces études devraient être lancées courant 2019. Nanobiotix financera ces essais pour un montant total minimum d'environ 11 millions de dollars, une partie a été effectuée au démarrage de la collaboration, une autre le sera au cours du développement et la dernière en cas de succès d'un premier enregistrement de NBTXR3 auprès de la FDA.

Intention de procéder à une offre au public aux États Unis

Le 16 janvier 2019, Nanobiotix a annoncé son intention de procéder à une offre au public de ses actions ordinaires sous la forme d'*American Depositary Shares* (les « ADSs ») aux États-Unis. Nanobiotix a déjà soumis confidentiellement un projet de document d'enregistrement (Form F-1) auprès de l'*US Securities and Exchange Commission* (SEC).

Deuxième versement de la Banque Européenne d'Investissement (BEI)

En mars 2019, Nanobiotix a reçu un deuxième versement de 14 millions d'euros de la Banque Européenne d'Investissement. Ce paiement a été déclenché par l'atteinte de 2 étapes clés : détermination de la dose recommandée à 22 % du volume tumoral à l'issue de la phase I dans les cancers de la Tête et du Cou avec NBTXR3 et une évaluation positive du ratio bénéfice/risque clinique de NBTXR3 dans la phase II/III sur les Sarcomes des Tissus Mous par l'expert clinique mandaté par l'organisme notifié français des dispositifs médicaux (GMED).

Plan d'enregistrement clinique dans les cancers de la Tête et du Cou avec NBTXR3 aux États-Unis à la suite du retour de la FDA

En mars 2019, Nanobiotix a annoncé la clarification de sa procédure d'autorisation réglementaire dans le traitement des cancers de la Tête et du Cou avec NBTXR3. À la suite du retour de la FDA, la Société envisage de mettre en place une étude clinique événementielle de phase II/III randomisée et évaluant la survie globale, avec 50% des

patients recevant une radiothérapie standard associée à NBTXR3 et les 50% restants recevant une radiothérapie en association avec le cetuximab. Le nombre total de patients traités estimé dans cette étude globale devrait être d'environ 600. Une analyse intérimaire de l'efficacité est également prévue. La Société prévoit d'initier la procédure de demande d'autorisation d'essai clinique global auprès de la FDA au second semestre 2019.

Efficacité de la combinaison NBTXR3, radiothérapie et immunothérapie avec anti-PD-1 démontrée dans le cancer du Poumon résistant dans des modèles précliniques *in vivo*

Nanobiotix annonce des données précliniques issues de ses collaborations avec l'*University of Texas MD Anderson Cancer Center* et le *Weil Cornell Medical College*. Ces résultats ont été présentés au cours de deux sessions de posters lors du congrès annuel de l'*American Association for Cancer Research* (AACR). Ensemble, ces données supportent le plan de développement clinique pour les combinaisons de NBTXR3, avec la radiothérapie et d'agents d'Immuno-Oncologie (IO) dans le traitement de plusieurs indications telles que le cancer du Poumon et les cancers de la Tête et du Cou.

Première autorisation de commercialisation européenne de Hensify® (NBTXR3)

Le 4 avril 2019, Hensify® (NBTXR3) a reçu une autorisation de commercialisation (Marquage CE) en Europe permettant sa commercialisation dans 28 pays de l'Union Européenne pour le traitement des Sarcomes des Tissus Mous localement avancés. Hensify® est le nom commercial du NBTXR3, tel qu'autorisé pour le traitement des sarcomes des tissus mous localement avancés. Après les résultats positifs de la phase II/III, cette autorisation représente une avancée majeure dans l'établissement de NBTXR3 comme standard de soin en oncologie. Des études post-approbation sont prévues en Europe et des discussions sur les prochaines étapes concernant de potentiels développements futurs sont en cours.

Levée de fonds d'un montant d'environ 29,5 millions d'euros dans le cadre d'un placement d'actions ordinaires nouvelles par construction accélérée d'un livre d'ordre

Le 9 avril 2019, Nanobiotix a annoncé avoir placé 2 566 666 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale unitaire de 0,03€ auprès d'investisseurs institutionnels aux États-Unis d'Amérique et des investisseurs en France et à l'étranger à l'exception des États-Unis d'Amérique, via une offre effectuée par construction accélérée d'un livre d'ordre réservée à une catégorie déterminée de personnes. Le montant total du produit brut de l'Offre devrait s'élever à environ 29,5 millions d'euros, avant déduction des frais et charges.

1.2 PRÉSENTATION ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ

1.2.1 Présentation générale de l'activité

Nanobiotix, *spin-off* de l'Université de Buffalo, SUNY, a été créée en 2003. Nanobiotix est une société pionnière et leader en nanomédecine, développant de nouvelles approches pour améliorer radicalement les bénéfices pour les patients, et amener la nanophysique au cœur de la cellule.

La philosophie de Nanobiotix est de faire appel à la physique pour concevoir et proposer des solutions innovantes, efficaces et généralisables pour répondre à d'importants besoins médicaux non satisfaits.

Le premier produit d'une nouvelle classe, NBTXR3, dont Nanobiotix est propriétaire de la technologie, a pour objectif l'expansion des bénéfices de la radiothérapie à des millions de patients atteints de cancers. En outre, le programme d'Immuno-Oncologie de Nanobiotix pourrait apporter une nouvelle dimension aux immunothérapies en oncologie.

Nanobiotix est cotée sur le marché réglementé d'Euronext à Paris depuis 2012. Le siège social de la Société se situe à Paris, en France. La Société dispose d'une filiale à Cambridge, aux États-Unis et de deux filiales en Europe en Espagne et en Allemagne.

Événements marquants dans le développement de la Société

2003

- Création de la Société.

2004

- Mai : 1^{er} tour de financement à hauteur de 241 K€.

2005

- Réalisation d'une seconde levée de fonds pour un montant total de près de 650 K€ libéré en deux temps (325 K€ en avril 2005 et un montant identique en novembre 2005).

2006

- Novembre : nouveau tour de financement pour un montant total d'environ 3 M€.

2008

- Quatrième tour de financement à hauteur de 1,1 M€ afin d'accompagner le développement de l'activité.

2009

- Mars : obtention d'une aide remboursable OSEO d'un montant de 450 K€.

2010

- Avril : cinquième tour de financement au second trimestre pour un montant total de 10,9 M€ ;
- Novembre : obtention d'une aide remboursable OSEO d'un montant de 500 K€.

2011

- Août : autorisation de l'Afssaps pour la réalisation de la première étude de phase I/II (étude pilote) chez l'homme pour l'indication des Sarcomes des Tissus Mous, à l'Institut Gustave Roussy ;
- Novembre : démarrage du traitement du 1^{er} patient recruté au sein de l'étude ;
- Novembre : obtention d'une 3^e aide remboursable OSEO de 1 M€ encaissée le 30 avril 2012.

2012

- Février : financement complémentaire de 1 M€ auprès d'actionnaires existants ;
- Mai :
 - émission d'un emprunt obligataire remboursable en actions à hauteur de 1,5 M€ ;
 - recrutement du 5^e patient au sein de l'étude pilote de phase I/II.
- Août : accord de licence avec PharmaEngine prévoyant un paiement initial (*upfront payment*) de 1 M\$ (environ 0,71 M€) à la signature ;
- Octobre : levée de fonds de 14,2 M€ (hors frais de transaction) à l'occasion de l'introduction en bourse de la Société sur NYSE-Euronext Paris ;
- Novembre : recrutement d'un second groupe de cinq patients.

2013

- Mai : présentation des résultats intermédiaires de l'étude de phase pilote apportant la « preuve de concept » du NBTXR3 en termes de sécurité fondée sur le traitement de 12 patients atteints d'un Sarcome des Tissus Mous ;
- Juin : accord de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) pour démarrer une nouvelle étude clinique de phase pilote relative à une seconde indication – les cancers de la Tête et du Cou ;
- Juillet : obtention d'un financement complémentaire de 2,8 M€ de Bpifrance pour accélérer le développement du NBTXR3 dans une nouvelle indication – le cancer du Foie (carcinome hépatocellulaire) dans le cadre du projet collaboratif NICE ;
- Décembre : renforcement du portefeuille de la Société avec le lancement du développement de NBTXR3-gel.

2014

- Janvier : dans le cadre du projet NICE, un 1^{er} versement de 460 K€ est perçu au titre des subventions et avances remboursables ;
- Mars : réalisation d'une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription permettant de lever 28,1 M€ après exercice intégral de la clause d'extension a été réalisée ;
- Juin : résultats positifs de la phase I/II de l'étude clinique de NBTXR3 présentés lors de la conférence de l'ASCO et lors du *Best of ASCO* ;
- Septembre : création de la filiale américaine de la Société dans la région de Boston, Massachusetts (États-Unis) ;

- Octobre :
 - actualisation du plan de développement de NBTXR3 en Asie-Pacifique. PharmaEngine s'est associé à l'essai de phase I/II mené par Nanobiotix pour NBTXR3 dans le Sarcome des Tissus Mous, afin d'accélérer son développement en Asie-Pacifique. Nanobiotix a reçu en octobre 2014 un paiement d'étape de 1 M\$ de PharmaEngine ;
 - dans le cadre du projet NICE, un second versement de 1,1 M€ a été perçu au titre des subventions et avances remboursables ;
 - Nanobiotix reçoit l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) afin de démarrer son étude d'enregistrement de phase II/III pour son premier produit-candidat NBTXR3 chez des patients atteints d'un Sarcome des Tissus Mous localement évolué.
 - Novembre : entrée d'un nouvel investisseur américain, *Capital Ventures International*, par voie de placement privé et émission d'actions nouvelles avec bons de souscription d'actions attachés pour un montant total de 10,4 M€ avec un potentiel de 24,1 M€ supplémentaires ⁽¹⁾ (si tous les bons de souscription d'actions attachés aux actions émises lors de l'augmentation de capital étaient exercés et la faculté de tirage additionnel de la Société utilisée) pour adresser le marché américain et annonce du nouveau plan de développement pour NBTXR3.
- 2015**
- Février : le Professeur Robert Langer Institute Professor du *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) rejoint Nanobiotix en tant que Conseiller Scientifique ;
 - Mars : annonce d'un partenariat avec CordenPharma pour la production et ouverture d'une nouvelle unité de production afin d'augmenter les capacités de production ;
 - Mai : expansion de l'étude de phase II/III pour NBTXR3 dans le Sarcome des Tissus Mous (STM) en Europe et au-delà ;
 - Juin : annonce de résultats préliminaires positifs de l'essai clinique de phase I dans les cancers de la Tête et du Cou avec NBTXR3, évaluation du profil de sécurité du NBTXR3 par un comité indépendant et élargissement de la population cible potentielle ;
 - Juillet : Nanobiotix reçoit l'autorisation de démarrer un essai clinique de phase I/II dans les cancers primitifs et métastatiques du Foie avec NBTXR3, représentant une expansion significative du potentiel d'utilisation de NBTXR3.
- 2016**
- Janvier :
 - Nanobiotix annonce que la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a accepté le 30 décembre 2015 sa demande d'*Investigational New Drug* (IND). Cette autorisation permet à la Société de démarrer sa première étude clinique aux États-Unis avec NBTXR3 dans le cancer de la Prostate, une nouvelle indication touchant une très large population ;
 - Nanobiotix démarre un nouveau programme de recherche en Immuno-Oncologie, avec son produit leader NBTXR3.
 - Mars : Nanobiotix lève 21,3 M€ par placement privé d'actions ordinaires nouvelles. Les actions ordinaires nouvelles ont été émises principalement au bénéfice d'investisseurs spécialisés dans les Sciences de la Vie, dont une majorité située aux États-Unis ;
 - Mai :
 - Nanobiotix annonce avoir établi une preuve de concept préliminaire avec son produit leader NBTXR3 dans son nouveau programme en Immuno-Oncologie (IO) ;
 - Nanobiotix reçoit un nouveau paiement d'étape de 1 M\$ de la part de son partenaire taiwanais PharmaEngine à la suite du traitement du 1^{er} patient dans l'essai dédié au Sarcome des Tissus Mous en Asie.
 - Juin : *Capital Venture International* (CVI) exerce 50 000 bons de souscription d'actions donnant accès à 50 000 actions ordinaires de la Société, représentant une augmentation de capital d'un montant total de 893 500 € ;
 - Juillet : Annonce de résultats positifs dans l'essai de phase I sur les cancers de la Tête et du Cou avec le produit leader NBTXR3 ;
 - Août : Nanobiotix annonce avoir déposé sa première demande d'autorisation de commercialisation (marquage CE) pour son produit-candidat NBTXR3. Le dossier de soumission du marquage CE est entre autres basé sur l'ensemble des informations actuellement disponibles issues de l'essai d'enregistrement Act.in.sarc pour le traitement du Sarcome des Tissus Mous (STM) localement avancé ainsi que sur les autres essais cliniques menés avec NBTXR3 ;
 - Septembre : Nanobiotix annonce avoir reçu le soutien de Bpifrance au travers d'un prêt de 2 M€ à Taux Zéro pour l'Innovation (PTZI) pour accompagner la dernière phase de développement de NBTXR3 ;
 - Octobre : PharmaEngine, partenaire de Nanobiotix, a lancé en Asie un nouvel essai clinique avec le NBTXR3, chez les patients atteints de cancers de la Tête et du Cou ;
 - Novembre : Nanobiotix présente des résultats précliniques sur une nouvelle utilisation de NBTXR3 comme potentiel vaccin *in situ* contre le cancer, lors du congrès annuel de la *Society for Immunotherapy of Cancer* ;
 - Décembre :
 - Nanobiotix présente des données préliminaires de sécurité et de faisabilité chez les premiers patients de l'essai de phase I/II évaluant NBTXR3 dans les cancers du Foie primitifs (carcinomes hépatocellulaires, CHC) et les métastases hépatiques ;
 - Nanobiotix annonce le renforcement au capital de la Société de trois des membres du directoire et du Président du conseil de surveillance à la suite de l'exercice par ces derniers de BSPCE et de BSA.
- 2017**
- Mars : Nanobiotix annonce la présentation d'études précliniques avec NBTXR3 démontrant 1) l'efficacité antitumorale *in vivo* de NBTXR3 évalué dans cinq modèles de cancers humains et 2) l'efficacité antitumorale de NBTXR3 en association avec la chimiothérapie (études *in vitro* et *in vivo*) ;
 - Nanobiotix annonce que le comité d'experts indépendants (*Independent Data Monitoring Committee* – IDMC) recommande la poursuite de l'essai de phase II/III en cours avec NBTXR3 dans le Sarcome des Tissus Mous (étude « Act.in.sarc »), sur la base des données de sécurité et d'efficacité disponibles ;
 - Avril :
 - Nanobiotix annonce l'expansion et l'accélération de son plan de développement clinique : accélération du développement de l'indication Tête et Cou et présentation des données de phase I à l'ASCO, et expansion chez l'Homme du programme d'Immuno-Oncologie, ayant pour objectif de transformer des tumeurs froides en tumeurs chaudes ;
 - Nanobiotix lève 25,1 millions € par placement privé d'actions ordinaires nouvelles. Les actions ordinaires nouvelles ont été émises principalement au profit d'investisseurs qualifiés et institutionnels aux États-Unis et en Europe. Le livre d'ordre a

(1) À la date du présent document de référence, aucun des bons de souscription n'est entré en vigueur. CVI a exercé 50 000 BSA en juin 2016 donnant droit à 50 000 actions ordinaires de la Société.

Présentation et évolution de la Société

été largement couvert s'appuyant sur une forte demande de nouveaux investisseurs aux États-Unis et en Europe spécialisés dans les Sciences de la Vie et généralistes mais également d'actionnaires existants renforçant leur position.

- Mai : Nanobiotix annonce de premières données positives chez l'Homme dans son programme d'IO, positionnant NBTXR3 comme pilier potentiel de l'IO ;
- Juin :
 - Nanobiotix présente au congrès annuel de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) des données prometteuses de l'essai de phase I/II dans les cancers de la Tête et du Cou avec NBTXR3 ;
 - Nanobiotix présente de nouvelles données translationnelles lors du workshop « *Immunotherapy workshop – Incorporating Radiation Oncology into Immunotherapy* » organisé par l'*American Society of Radiation Oncology* (ASTRO), le *National Cancer Institute* (NCI) et la *Society for Immunotherapy of Cancer* (SITC).
- Septembre : Nanobiotix prévoit de lancer aux États-Unis son premier essai clinique avec NBTXR3 en combinaison avec des « *immune checkpoint inhibitors* ». Cet essai a pour objectif d'étendre le potentiel NBTXR3 aux maladies récurrentes et métastatiques ;
- Octobre :
 - Nanobiotix annonce avoir terminé l'inclusion des patients dans l'essai de phase II/III de NBTXR3 dans les Sarcome des Tissus Mous ;
 - Nanobiotix lève 27,2 millions d'euros dans le cadre d'un placement d'actions ordinaires nouvelles par construction accélérée d'un livre d'ordre.
- Novembre : Nanobiotix présente de nouveaux résultats cliniques et précliniques confirmant le potentiel de NBTXR3 en IO, lors du congrès annuel de la *Society for Immunotherapy of Cancer* (SITC) ;
- Décembre : La FDA donne son accord pour le lancement du premier essai d'IO de Nanobiotix : une phase I/II avec NBTXR3 activé par radiothérapie (SABR), chez les patients atteints de cancer du Poumon non à petites cellules ou de carcinome épidermoïde de la Tête et du Cou, traités avec un anticorps anti-PD1 (Nivolumab ou Pembrolizumab).

2018

- Janvier :
 - Nanobiotix s'associe au *Providence Cancer Institute* pour mener un programme de recherche préclinique en immunothérapie dans le cancer du Pancréas ;
 - Nanobiotix présente de premières données prometteuses dans l'essai de phase I/II avec NBTXR3 dans les cancers du Foie à l'*American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Annual Meeting* (ASCO GI).
- Avril :
 - Nanobiotix et l'*University of Texas MD Anderson Cancer Center* lancent un projet de recherche préclinique en immunothérapie combinant NBTXR3 et Nivolumab dans le cancer du Poumon ;
 - Nanobiotix présente des données précliniques montrant que les nanoparticules NBTXR3 peuvent activer la voie cGAS-STING au congrès annuel de l'*American Association for Cancer Research* (AACR) ;
 - Nanobiotix est sélectionnée pour intégrer le label Tech 40 d'Euronext regroupant les PME les plus performantes du secteur Tech cotées sur les marchés d'Euronext.
- Mai : Nanobiotix et *Weill Cornell Medicine* s'associent autour d'un projet d'études non cliniques pour évaluer l'impact de NBTXR3 sur la voie cGAS-STING dans les cancers mammaires ;

- Juin : Nanobiotix annonce les résultats *topline* positifs de sa phase II/III dans les sarcomes des tissus mous avec NBTXR3 ;
- Juillet : Nanobiotix signe un accord de financement non-dilutif de 40 M€ avec la Banque Européenne d'Investissement ;
- Septembre :
 - Mise à jour des données de l'étude de phase I dans les cancers de la Tête et du Cou et autres données présentées à l'*International Conference on Immunotherapy Radiotherapy Combinations* (ImmunoRad 2018) ;
 - Nanobiotix présente les résultats positifs de son étude de phase II/III évaluant NBTXR3 dans les Sarcomes des Tissus Mous et ses autres études de phase I/II aux prochains congrès annuels de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) et de l'*American Society for Radiation Oncology* (ASTRO).
- Octobre :
 - Nanobiotix reçoit un versement initial de 16 millions d'euros au titre du prêt accordé par la Banque Européenne d'Investissement ;
 - Les résultats positifs de la phase II/III dans les Sarcomes des Tissus Mous avec NBTXR3 ont été présentés lors du congrès de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO). NBTXR3 est le premier amplificateur de radiothérapie qui démontre un bénéfice clinique significatif pour les patients atteints de Sarcome des Tissus Mous localement avancé par rapport à la radiothérapie utilisée seule.

2019

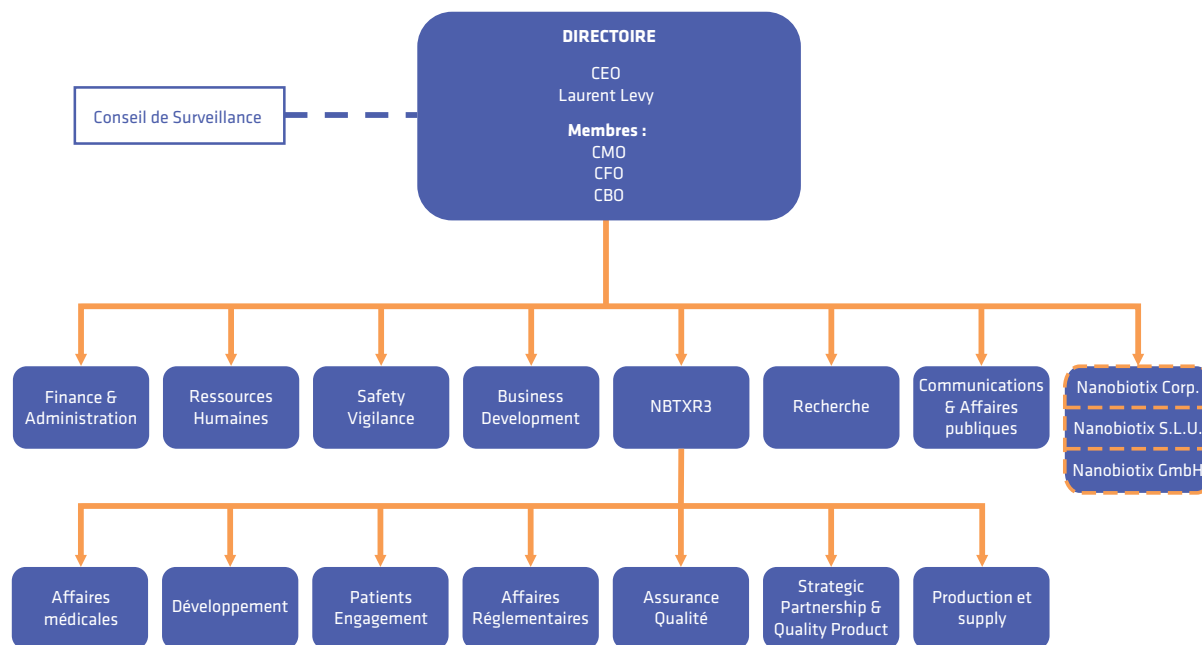
- Janvier
 - Nanobiotix et l'*University of Texas MD Anderson Cancer Center* annoncent une collaboration clinique globale de grande envergure portant sur NBTXR3. Les 9 essais cliniques évalueront NBTXR3 dans 6 types de cancers différents impliquant environ 340 patients. Nanobiotix financera cette collaboration à hauteur d'un montant total minimum d'environ 11 millions de dollars ;
 - Nanobiotix envisage de procéder à une offre au public aux États-Unis.
- Mars
 - Nanobiotix reçoit un versement de 14 millions d'euros au titre de la deuxième tranche du prêt accordé par la Banque Européenne d'Investissement ;
 - Nanobiotix annonce son plan d'enregistrement clinique dans les cancers de la Tête et du Cou aux États-Unis à la suite du retour de la FDA.
- Avril
 - Nanobiotix annonce des données précliniques issues de ses collaborations avec l'*University of Texas MD Anderson Cancer Center* et le *Weill Cornell Medical College*. Ces résultats ont été présentés au cours de deux sessions de posters lors du congrès annuel de l'*American Association for Cancer Research* (AACR) ;
 - Nanobiotix annonce la toute première autorisation de commercialisation européenne d'un *radioenhancer*, Hensify®(NBTXR3) dans le traitement des Sarcomes des Tissus Mous localement avancés ;
 - Nanobiotix lève environ 29,5 millions d'euros dans le cadre d'un placement d'actions ordinaires nouvelles auprès de nouveaux investisseurs et des actionnaires existants en provenance des États-Unis et d'Europe.
 - Nanobiotix publie une position de trésorerie au 31 mars 2019 de 40,9 millions d'euros.

1.2.2 Organigramme

Nanobiotix compte 102 collaborateurs (hors stagiaires) à fin décembre 2018, encadrés par un management complémentaire et très expérimenté ainsi que par un conseil de surveillance composé d'experts dans leur domaine.

1.2.2.1 Organigramme opérationnel

Nanobiotix a mis en place une organisation hiérarchique décrite ci-dessous :



1.2.2.1.1 La direction de la *Discovery* et de la recherche non-clinique

L'équipe de Nanobiotix dédiée à la recherche de solutions thérapeutiques innovantes pour le traitement du cancer regroupe 13 collaborateurs. Ils présentent des expertises complémentaires pour conduire l'ensemble des activités clés à l'intérieur de la Société.

Les équipes projets gèrent de façon autonome, flexible et réactive les projets innovants de la Société. Pour mener à bien leurs travaux et lorsque cela est nécessaire, les équipes de recherche font appel à des sous-traitants possédant des technologies de pointe.

La direction de la *Discovery* et de la recherche non clinique collabore étroitement avec la direction du développement clinique, la direction des affaires médicales et la direction de l'assurance qualité (*Chemical, Manufacturing and Controls*).

L'équipe de recherche intervient de façon proactive dans chaque phase du cycle de développement des produits et apporte un support au développement de nouvelles technologies et de nouveaux projets.

1.2.2.1.2 La direction médicale

Nanobiotix se consacre au développement de traitements innovants dans le domaine de l'oncologie pour les patients présentant d'importants besoins médicaux non-satisfaits. Le Directeur médical en collaboration avec la direction du développement clinique, garantit l'intégrité de la recherche et l'application des normes

éthiques les plus strictes à tous les niveaux de l'organisation du développement clinique et du contrôle de la sécurité (*safety vigilance*). Il est aussi le garant de l'application des réglementations nationales et internationales. En outre, la mise sur le marché de thérapies sûres et efficaces pour des patients atteints d'un cancer est la mission essentielle du développement clinique et du pôle de *safety-vigilance*.

L'équipe *Safety Vigilance* est notamment en charge de la formation du personnel en matériovigilance afin d'élargir et améliorer le programme de Nanobiotix qui englobe le contexte législatif et réglementaire de la matériovigilance et la préparation de l'entreprise pour la gestion des potentiels incidents et des situations de crise.

L'équipe chargée du développement travaille en étroite collaboration avec la recherche afin d'assurer un passage sûr de l'animal à l'Homme pour ses produits innovants, lorsqu'ils sont arrivés dans leur phase de développement. Le modèle opérationnel du développement de Nanobiotix est conçu autour de l'obtention de la « preuve du concept », qui exige une interaction étroite entre les différentes fonctions et une prise de décision rapide.

Fort de d'un modèle fondé sur l'innovation et la création de valeur, la Société conçoit et pilote ses programmes de développement clinique et ses protocoles d'études en étroite relation avec son comité consultatif. En revanche, leur réalisation est opérée en partenariat avec des prestataires spécialisés agréés par les agences réglementaires nationales et internationales selon la spécificité des activités.

1.2.2.1.3 La direction des affaires réglementaires

La direction des affaires réglementaires est une fonction stratégique pour l'entreprise : en interne, elle assure l'interface entre les départements de développement, du market access, de fabrication et de recherche clinique. À l'extérieur, elle est l'interlocuteur clé entre l'entreprise et les autorités réglementaires. En France, elle se réfère à l'autorité compétente, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), et à l'organisme notifié français des dispositifs médicaux (GMED).

La direction des affaires réglementaires est responsable de la veille réglementaire et de la conformité de l'entreprise à tous les règlements et à toutes les normes s'y référant. Étant donné que l'environnement réglementaire est en constante évolution, la direction des affaires réglementaires fournit des conseils sur les adaptations nécessaires aux plans de développement et aux profils de produits cibles.

La direction des affaires réglementaires est impliquée dans la stratégie de nouveaux produits de santé depuis le début du développement. Elle joue un rôle opérationnel important, en prévoyant les contraintes et les exigences réglementaires, en considérant les meilleures procédures d'enregistrement à suivre, en gérant la communication et les négociations avec les autorités, en préparant et en soumettant les dossiers réglementaires pertinents aux autorités de santé afin d'obtenir leurs approbations.

Elle est responsable du maintien des autorisations de mise sur le marché ou du marquage CE (étiquetage, notice et conditionnement inclus), et participe à la gestion du cycle de vie d'un produit.

Enfin, la direction des affaires réglementaires en tant que département support de l'entreprise travaille en étroite collaboration :

- avec le département assurance qualité afin de garantir la qualité et la traçabilité des documents soumis aux autorités de santé ;
- avec le département de *safety-vigilance* qui prend en charge également la matériovigilance/pharmacovigilance et qui assure la soumission des effets indésirables dans les temps impartis et selon la réglementation en vigueur, et
- avec le département juridique dans la compréhension et la mise en œuvre de réglementations complexes.

1.2.2.1.4 La direction du développement

Le département Développement est constitué de plusieurs équipes dont l'équipe clinique et s'appuie sur la direction médicale.

Le but ultime de la recherche chez l'Homme est d'améliorer la prise en charge et le traitement des patients, à tous les stades de la maladie. Les essais cliniques permettent d'évaluer l'efficacité et la tolérance de nouveaux traitements avant de pouvoir les proposer à tous les patients concernés.

Les missions et objectifs du département sont la détermination de la stratégie de la recherche clinique dont Nanobiotix est le promoteur, la gestion de projets incluant la mise en œuvre de plans de gestion des risques, la gestion de budgets d'études complexes et des ressources associées (organisation, administration, gestion, contrôle, appui technico-réglementaire des essais cliniques), ainsi que la politique et les partenariats hospitaliers et académiques en collaboration avec le *Business Development*.

Les objectifs opérationnels fondamentaux se résument ainsi :

- assurer de la qualité des essais cliniques réalisés en établissements de santé ;
- accélérer les recrutements de patients dans les essais ;

- assurer la sécurité des patients inclus dans les essais cliniques ; et
- optimiser les moyens dédiés à la recherche clinique.

Pour atteindre ces objectifs, le département s'appuie sur des collaborateurs multidisciplinaires :

- qui s'occupent des dépôts auprès des instances réglementaires, de la logistique, et du monitoring des essais cliniques menés par Nanobiotix qu'ils soient nationaux, européens ou internationaux ;
- qui consacrent une partie de leurs activités à la conception de la méthodologie des essais, la gestion des données, leur analyse et la publication des résultats.

Nanobiotix sous-traite les activités :

- de monitoring clinique et une partie de sa gestion à une organisation spécialisée avec une large expérience d'enregistrement en oncologie ;
- de data management incluant le stockage électronique des données et une partie de sa gestion ;
- d'analyse statistique et de gestion des IDMCs (comités externes à l'essai, responsables de l'évaluation de la sécurité des patients) ; et
- de pharmacovigilance, stockage et gestion interne conformément aux recommandations de l'EMA et la FDA.

Les sociétés prestataires choisies par la Société sont dotées d'un système d'Assurance Qualité et ont obtenu l'agrément Crédit Impôt Recherche (CIR) délivré par le Ministère de la recherche.

Ces collaborations sont la plupart du temps réalisées dans le cadre de contrats de services (mise à disposition de technologie, expertise scientifique, logistique de pharmacovigilance...). Les résultats et données obtenus dans ce cadre appartiennent exclusivement à la Société. De manière usuelle, outre le paiement des sommes dues au titre des contrats, Nanobiotix doit, dans certains cas, associer le nom du partenaire aux publications scientifiques de la Société, notamment aux publications sur la médecine oncologique.

Dans tous les cas, les études cliniques ont obtenu une validation réglementaire des autorités sanitaires, suivent des protocoles scientifiques rigoureux, et respectent, conformément à l'éthique, l'intérêt des personnes soumises à la recherche médicale.

1.2.2.1.5 La direction de l'assurance qualité

La direction de l'assurance qualité détermine les processus clés, oriente les objectifs, corrige les éventuels dysfonctionnements, améliore les produits ou services existants pour l'ensemble du système qualité. Ses interventions visent à mobiliser l'ensemble du personnel autour des objectifs « qualité ».

L'amélioration de la qualité est également recherchée par une amélioration des processus réalisés étape par étape. La démarche est itérative et vise des améliorations successives et continues.

Le département utilise une approche méthodique pour la résolution des problèmes et le traitement des dysfonctionnements (système de traitement des déviations). Le traitement des changements repose sur l'utilisation appropriée, en groupe, de méthodes et outils de la qualité (système de maîtrise du changement), ainsi que sur des réunions d'information ou de formation sur divers types de sujets.

Par ailleurs, la direction de l'assurance qualité promeut la recherche de qualité à travers une amélioration constante de la compétence technique du personnel de Nanobiotix. En effet, la spécialisation s'est accrue au sein de l'entreprise et le nombre de professionnels, tous bien formés et compétents, nécessaires aux contrôles des processus de fabrication, des résultats analytiques et/ou de rendu d'un service, a fortement augmenté.

Enfin, la démarche qualité s'inscrit également dans les processus d'obtention des certifications et de marquage CE coordonnés par la direction des affaires réglementaires qui sont nécessaires à la commercialisation des produits en Europe notamment. La documentation CMC (*Chemistry, Manufacturing and Control*) sera établie et intégrée aux dossiers de demandes de mises sur le marché.

1.2.2.1.6 La direction des affaires médicales

Au second semestre 2017, Nanobiotix a mis en place une solide équipe internationale d'agents de liaison médico-scientifiques (*Medical Science Manager*) et rédacteurs médicaux expérimentés, afin d'assurer la diffusion des informations scientifiques et d'utilisation de NBTXR3 au sein de la communauté médicale internationale dès avant l'approbation du produit.

La majorité des *Medical Science managers* et Rédacteurs médicaux sont docteurs en médecine, docteurs en pharmacie, ou docteurs en science, experts scientifiques de l'Industrie de la Santé et plus précisément en oncologie.

Les objectifs opérationnels fondamentaux de cette équipe se résument ainsi :

- apporter une information scientifique et médicale en réponse aux demandes des professionnels de santé ;

- apporter les informations scientifiques et médicales adéquates (données cliniques, de développement, publications...) en fonction des besoins des experts ou professionnels de santé, par le biais d'entretiens individuels ou de réunions scientifiques,
- rédiger des supports d'information scientifiques,
- répondre, selon les besoins, aux questions scientifiques et médicales, lors de commissions médicales d'établissements hospitaliers, en charge du bon usage du produit ;
- développer les partenariats scientifiques visant à optimiser la prise en charge des patients ;
- mettre en place la stratégie médicale régionale, nationale, européenne et aux États-Unis ;
- contribuer à la coordination des études cliniques ;
- assurer la communication des résultats des études cliniques aux congrès scientifiques ;
- rédiger les publications scientifiques présentant les résultats cliniques ;
- assurer la veille scientifique.

La direction des affaires médicales s'appuie sur la direction médicale et travaille en étroite collaboration avec la direction du développement et celle du *market access*.

1.2.2.2 Un management de qualité

La direction de la Société compte des profils particulièrement expérimentés.

Directoire/*Executive Board*



LAURENT LEVY – Ph.D., Co-fondateur, Président du directoire

Nationalité : Française

Date de renouvellement : 8 mars 2016

Date de fin de mandat : À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019

BIOGRAPHIE

Co-fondateur de Nanobiotix, Dr Laurent Levy, titulaire d'un doctorat, est Président du directoire de la Société depuis mars 2003. Il a été nommé Président du directoire de la Société le 27 mai 2004. Il a acquis une solide expérience dans les sciences et la technique appliquées au domaine des nanotechnologies, dans lequel il travaille depuis 20 ans. Ses recherches aux frontières des biotechnologies et des nanotechnologies lui ont permis de développer un certain nombre d'applications concrètes comme la technologie NBTXR3, qui pourrait ouvrir une nouvelle ère dans le domaine du traitement du cancer.

Avant de rejoindre Nanobiotix, il a occupé de 2000 à 2003, un poste de consultant pour Altran Technologies et a travaillé dans le développement d'applications de nanotechnologies auprès de groupes comme Sanofi S.A., Guerbet S.A. et Rhodia S.A., ainsi que des start-up de biotechnologie. Il est également Président du conseil de surveillance de Valbion S.A. (Euronext Paris : ALVAL) depuis mars 2017. Il est également membre fondateur du Nanomedicine Translation Advisory Board depuis juin 2014, et vice-Président de la plateforme Technologique Européenne de Nanomédecine (ETPN) depuis décembre 2012.

Auteur de plus de 35 publications et communications scientifiques internationales, Laurent Levy a déposé plusieurs brevets et intervient régulièrement sur l'utilisation des nanoparticules dans la lutte contre le cancer. À ce titre, il a été invité à présenter son innovation lors d'un TEDxParis. Il est titulaire d'un doctorat en physique-chimie, spécialisé en nanomatériaux, de l'université Paris VI Pierre et Marie Curie et du CEA, ainsi que d'un DEA en physique de la matière condensée d'UPVI-ESPCI (Paris). Il a complété son parcours par un post-doctorat à l'Institute for Lasers, Photonics and Biophotonics, de la State University of New York (SUNY), à Buffalo, aux États-Unis.

**PHILIPPE MAUBERNA – Directeur administratif et financier****Nationalité :** Française**Date de renouvellement :** 8 mars 2016**Date de fin de mandat :** À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019**BIOGRAPHIE**

Philippe Mauberna occupe le poste de Directeur financier depuis mai 2013, et il est membre du directoire depuis août 2013. Il est également fondateur et dirigeant d'Impulse Consulting Ltd. depuis septembre 2012.

Auparavant, il a exercé les fonctions de Directeur général de MitryChem de 2011 à 2012, de Directeur de mission en sciences de la vie chez Capgemini Consulting de 2010 à 2011, et dans la direction des finances et opérations chez Astellas Pharma de 2002 à 2008. Expert en management et développement des projets financiers et opérationnels pour l'industrie pharmaceutique, Philippe Mauberna a conduit de nombreux projets internationaux (Royaume-Uni, Arabie saoudite, Afrique du Sud et Indonésie). Il a soutenu financièrement le lancement de start-up et le développement de PME innovantes. En qualité de consultant, il a apporté son savoir-faire dans la gestion du changement stratégique à des entreprises pharmaceutiques européennes durant leur phase de développement. Philippe Mauberna est diplômé d'un Master en finances, gestion, administration et économie de l'Université PARIS 2 ASSAS et d'un master spécialisé en finances, marketing et droit de l'ISG (Institut supérieur de gestion), qu'il a complété par une formation en gestion à l'INSEAD à Paris.

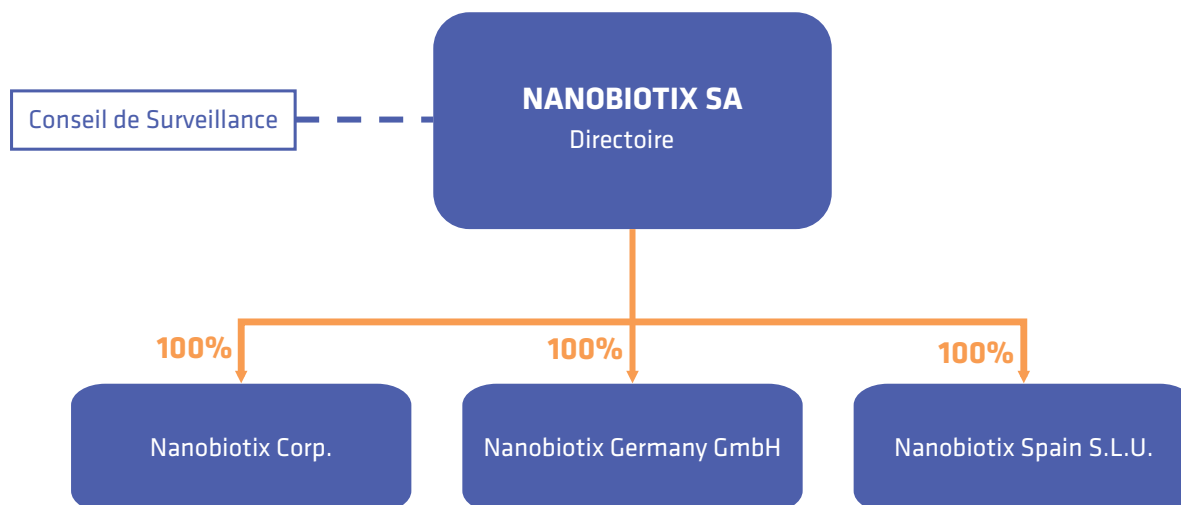
**ELSA BORGI – MD, Directeur médical****Nationalité :** Argentine/Italienne**Date de renouvellement :** 8 mars 2016**Date de fin de mandat :** À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019**BIOGRAPHIE**

Membre du directoire, Dr Elsa Borghi, Docteur en médecine, est Directeur médical depuis mars 2008. Elle a travaillé auparavant pour le département R & D d'oncologie de Sanofi S.A. de 1996 à 2007, où elle était responsable du développement de médicaments majeurs en oncologie, des essais cliniques jusqu'à leur enregistrement à l'échelle mondiale. Elle a débuté sa carrière dans l'industrie pharmaceutique en 1996, dans le secteur de la sécurité des médicaments, principalement en oncologie. Elle a travaillé dès 1999 sur des essais cliniques pivot, notamment pour le traitement du cancer du Côlon, du cancer du Sein et du cancer de la prostate. En outre, Dr Borghi a travaillé sur le sarcome des tissus mous, le cancer du Poumon et des essais de phase I de chimiothérapie, en agents antivasculaires et de thérapies ciblées avec une approche antisens. Elle est titulaire d'un doctorat en médecine de l'Université de Cordoba – *School of Medicine* en Argentine, dont elle a obtenu l'équivalent français en 1994 (Université de Paris V), complété par une spécialisation en génétique humaine en 1995. En parallèle de son diplôme de médecine, elle a également obtenu un master en Sciences biologiques à l'Université de Paris VI.

**BERND MUEHLENWEG – Ph.D., Directeur du *Business Development*****Nationalité :** Allemande**Date de renouvellement :** 8 mars 2016**Date de fin de mandat :** À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019**BIOGRAPHIE**

Membre du directoire, Dr Bernd Muehlenweg, titulaire d'un doctorat, exerce la fonction de Directeur du *Business Development* depuis mars 2012. Auparavant, de février 2011 à mars 2012, il a occupé le poste de Directeur du développement stratégique. Il a co-fondé Panoptes Pharma GmbH à Vienne, en Autriche, en 2013, et possède BioPharm Consulting à Schleswig-Holstein en Allemagne, depuis février 2011. Entre octobre 2013 et octobre 2015, il a été membre du directoire de *European Technology on Nanomedicine* (ETPN) et présidait le groupe de travail de l'entreprise. D'avril 2001 à janvier 2011, il a exercé la fonction de Directeur du *Business Development* de Willex AG à Munich, en Allemagne. Il est titulaire d'un doctorat en chimie de la Technical University of Munich, Allemagne, complété par une formation en management à la *St. Gallen Business School*. Co-auteur de plus de 17 publications et de 2 brevets, Dr Muehlenweg est membre du *Pharma Licensing Club of Germany* (Pharmalizenclub).

1.2.2.3 Organigramme juridique



1.2.2.3.1 Liste des filiales, succursales et établissements secondaires

La Société détient une participation à 100 % dans trois filiales : Nanobiotix Corp., société de droit de l'État de Delaware, Nanobiotix Spain S.L.U., société de droit espagnol, et Nanobiotix Germany GmbH, société de droit allemand. Pour plus d'information sur ces filiales, voir la section 5.5 du présent document de référence.

La Société ne possède pas de succursale. La Société dispose d'un établissement secondaire sis 1, Mail du Professeur Georges Mathé, 94 800 Villejuif, où se situe son site de production.

1.2.2.3.2 Principaux flux intragroupe

Dans le cadre de son activité, le Groupe a mis en place des conventions relatives à l'organisation des flux financiers et de services à l'intérieur du Groupe selon la structure suivante :

- convention de trésorerie : signée en 2015 entre la Société et sa filiale américaine, où les avances réalisées par l'une ou l'autre des entités du Groupe, à hauteur maximum de 5 M€ sont rémunérées sur la base du taux légal en France ;
- contrats de prestation de services : des contrats de prestations de services ont été signés entre la Société et ses filiales américaine, espagnole et allemande en 2018, permettant la rémunération des filiales pour les activités réalisées au profit de la maison mère.

1.2.3 Propriétés immobilières, usines et équipements

La Société ne détient aucune propriété immobilière. Elle loue des locaux en France, où se trouve son siège social, à Paris ainsi que, depuis le 2^e semestre 2017, dans le BioPark de Villejuif (région Parisienne) pour des activités de production actuellement en phases de contrôles et de tests. Ce bail est d'une durée de neuf années, prenant fin le 30 juin 2026. Elle loue également des espaces de travail aux États-Unis, à Cambridge (Massachusetts) pour les besoins de la filiale américaine et à New York sur une base mensuelle.

Les filiales européennes du Groupe ne louent pas de locaux, les employés étant itinérants.

La Société détient des équipements pour ses activités de recherche, développement et production. Ces équipements étaient valorisés à hauteur de 802 K€ (après dépréciation) au 31 décembre 2018 contre 915 K€ au 31 décembre 2017.

Informations relatives aux contrats de location

Pour son siège social, la Société loue deux bâtiments au 60, rue de Wattignies, dans le 12^e arrondissement de Paris. Au cours de l'exercice 2017, la Société a consolidé ses baux de location où se situe son siège social. Le bail unique pour les espaces loués au siège social est d'une durée de dix années entières, jusqu'au 30 juin 2027 et la Société peut donner congé à l'expiration de chacune des périodes triennales.

Le 24 janvier 2019, en sus du contrat de location initial, un avenant a été établi fixant un loyer annuel complémentaire de 225 K€, hors taxe et hors charge, avec effet rétroactif au 1^{er} janvier 2019. En conséquence, le loyer global annuel sera porté à 686 K€ hors taxe et hors charge. Des travaux d'aménagement sont prévus en 2019, dans le nouvel espace loué au siège social. Aucune autre dépense matérielle n'est planifiée à court terme, à la date du présent document de référence.

Les engagements hors bilan de la Société au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018 sont détaillés ci-dessous.

Informations relatives aux contrats de location (K€)

	Utilisation	Situation contractuelle au 31/12/2018				Situation contractuelle au 31/12/2017			
		Surfaces (m²)	Cautions ou garanties	Loyer trimestriel	Fin de bail	Surfaces (m²)	Cautions ou garanties	Loyer trimestriel	Fin de bail
Siège social	Bureaux, laboratoire, archives et parkings	1 873	112	112	30/06/2027	1 873	112	112	30/06/2027
Local de production	Production et activités de développement	1 195	173	87	30/06/2026	1 195	173	87	30/06/2026
Bureau filiale US	Activités administratives	36	16	34	Reconduction tacite	36	16	34	Reconduction tacite

Paielements dus par période au 31 décembre 2018

Obligations contractuelles (K€)	Paielements dus par période			
	À 1 an au plus	À plus d'1 an et à 5 ans au plus	À plus de 5 ans	Total
Contrats de location simple	794	3 178	2 435	6 407

Les obligations indiquées ci-dessus reflètent les engagements de la Société au 31 décembre 2018 et ne prennent donc pas en compte l'avenant du bail du siège social signé en janvier 2019.

Entre le 31 décembre 2017 et le 31 décembre 2018, les engagements hors bilan n'ont pas changé de façon significative.

1.2.4 Investissements

Principaux investissements réalisés depuis 2017

Au titre de la période présentée, les principaux investissements nets relatifs à l'activité de la Société ont été les suivants :

Investissements nets Nanobiotix SA

(K€)	31/12/18	31/12/17	31/12/2016 ⁽¹⁾
Immobilisations incorporelles	102	136	72
Immobilisations corporelles	2 884	2 990	2 433
Immobilisations financières	558	1 232	1 076
TOTAL	3 544	4 358	3 581

(1) Des reclassements ont été effectués comparativement aux chiffres publiés dans le rapport financier annuel 2017 et le document de référence 2016. Ces reclassements sont expliqués dans le paragraphe 3.3 des comptes consolidés, au chapitre 4 du présent document de référence.

Les principales immobilisations corporelles détenues par la Société sont principalement constituées d'agencement et installations dans les locaux loués par la Société, de matériel technique pour la recherche, le développement et la production, ainsi que du matériel de bureau et informatique. Ces immobilisations figurent en note 6 de l'annexe aux comptes consolidés établis aux normes IFRS figurant au chapitre 4 du présent document de référence.

Principaux investissements en cours

À la date du présent document de référence, la majorité des investissements sont réalisés en France, puisque c'est là que se trouve le siège social et le centre de production ainsi que 80% des employés au 31 décembre 2018. À court terme, la Société prévoit essentiellement de réaliser des travaux d'aménagement des locaux supplémentaires qu'elle loue depuis janvier 2019 à son siège social. La Société compte également investir dans l'achat de matériel informatique pour soutenir la croissance.

La Société a signé en janvier 2019 un avenant au bail existant pour les locaux de son siège social à Paris, et occupera un étage supplémentaire à partir du 1^{er} janvier 2019. Des travaux d'aménagement sont prévus au début d'année 2019.

De plus, la Société prévoit de continuer ses investissements matériels en corrélation avec l'évolution du nombre de collaborateurs.

Principaux investissements futurs

La Société prévoit également des dépenses en matériel et équipements de laboratoire mais la période dans laquelle ces dernières seront réalisées n'a pas encore été arrêtée.

D'autre part, la Société pourrait être amenée à effectuer des dépenses pour développer son programme de recherche hors NBTXR3.

1.3 DESCRIPTION DES ACTIVITÉS

1.3.1 Information sur les activités de la Société

Nous sommes une société de biotechnologie spécialisée dans le développement clinique de produits candidats dits *first-in-class* (premiers de leur classe), qui reposent sur une nanotechnologie entièrement brevetée. Avec ces produits, notre ambition est de révolutionner le traitement du cancer par une plus grande efficacité de la radiothérapie. Notre produit candidat phare, NBTXR3, est une suspension aqueuse de nanoparticules d'oxyde d'hafnium cristallisé, dont la conception permet de les injecter directement au cœur des tumeurs malignes, en amont d'une radiothérapie standard. Une fois injecté dans la tumeur et exposé aux rayonnements ionisants, NBTXR3 amplifie l'action cytotoxique de la radiothérapie de manière ultra-ciblée. En parallèle, le produit va activer la réponse immunitaire de l'organisme, et inciter ce dernier à attaquer lui-même les cellules cancéreuses. Nous avons conçu NBTXR3 de façon à potentialiser l'efficacité globale de la radiothérapie, sans que les tissus sains environnant la tumeur ne soient touchés. À ce jour, près de 170 patients ont été traités avec NBTXR3. Sept études cliniques sont actuellement en cours dans le monde. Elles visent à évaluer l'efficacité de NBTXR3 dans dix indications différentes en oncologie. En janvier 2019, nous avons annoncé la conclusion d'un partenariat avec le centre de cancérologie MD Anderson de l'Université du Texas, qui prévoit le lancement aux États-Unis de neuf essais cliniques de Phase I/II supplémentaires, évaluant NBTXR3 dans six types d'indications différentes. Notre étude clinique de phase II/III, récemment finalisée, évaluant NBTXR3 chez des patients atteints de Sarcome des Tissus Mous (« STM ») localement avancé, a montré des améliorations statistiquement significatives et cliniquement pertinentes chez ce type de patients. Hensify®(NBTXR3) a reçu une autorisation de commercialisation (Marquage CE) en Europe permettant sa commercialisation dans 28 pays de l'Union Européenne pour le traitement des Sarcomes des Tissus Mous localement avancés. Des études post-approbation sont prévues en Europe et des discussions sur les prochaines étapes concernant de potentiels développements futurs sont en cours.

La radiothérapie utilise des rayons X, également appelés rayonnements ou radiations, ou d'autres particules à forte énergie pour détruire les cellules cancéreuses qui forment les tumeurs. C'est l'un des traitements contre le cancer les plus fréquemment utilisés. Elle peut être utilisée seule, ou alors associée à une chirurgie, une chimiothérapie ou des agents biologiques. Dans les pays développés, près de 60 % des patients atteints de cancer reçoivent de la radiothérapie au moins une fois dans le cadre de leur prise en charge. La radiothérapie leur est alors proposée soit comme traitement unique, soit dans le cadre d'un protocole thérapeutique plus complexe. De nombreux patients ne parviennent toutefois pas à survivre face à la progression de leur maladie. En effet, la dose de rayonnements administrée à un patient est souvent limitée afin de ne pas engendrer de lésions délétères au niveau des tissus sains environnants et ainsi limiter les effets indésirables. Cette limitation a toutefois pour conséquence d'empêcher la destruction totale de la tumeur. En repoussant cette limite, NBTXR3 est susceptible d'allonger la vie des patients atteints de cancer et d'améliorer leur qualité de vie.

Notre approche innovante, qui repose sur des principes de nanophysique, permet d'aboutir à la destruction physique et ciblée des cellules cancéreuses. Contrairement aux chimiothérapies ou aux agents biologiques traditionnels, NBTXR3 dispose d'un mécanisme

d'action à large spectre. Son potentiel d'application couvre ainsi tous les types de tumeurs solides, dès lors qu'il est administré de manière concomitante à une radiothérapie. Avec leur densité électronique élevée, nos nanoparticules facilitent l'absorption par la tumeur d'une quantité d'énergie plus importante que la quantité habituelle lors d'une radiothérapie standard. Cette concentration en énergie contrôlée induit une destruction plus radicale et ciblée des cellules cancéreuses. Une fois l'exposition aux rayonnements terminée, les nanoparticules retournent à leur état inerte.

Nous sommes convaincus que le mode d'action de NBTXR3 est susceptible d'avoir un impact résolument positif sur les populations de patients atteints de tumeurs solides, candidats à la radiothérapie. Cela représente une opportunité de marché considérable au vu du nombre conséquent de patients concernés. En outre, nous estimons que NBTXR3 pourrait être un vecteur d'espoir pour les patients atteints de cancer chez qui la radiothérapie ne peut être envisagée en raison d'une radiosensibilité ou d'autres caractéristiques tissulaires aux abords de la tumeur. Les trois indications pour lesquelles nous disposons de données avancées, associées à des résultats cliniques positifs, sont les suivantes : le STM localement avancé, les cancers de la Tête et du Cou localement avancés, et le cancer du Foie.

La première indication pour laquelle nous avons lancé l'évaluation de NBTXR3 est le traitement du STM localement avancé. Nous avons récemment annoncé des résultats positifs, avec des différences statistiquement significatives, issus de notre essai de phase II/III. Lors de ce dernier, le critère principal de l'étude, à savoir une réponse pathologique complète (définie comme un taux inférieur à 5 % de cellules cancéreuses viables résiduelles dans la tumeur), a été atteint chez deux fois plus de patients STM ayant reçu l'association NBTXR3/radiothérapie par rapport aux patients sous radiothérapie seule. Dans le sous-groupe de patients atteints d'une forme de STM plus agressive, une réponse pathologique complète a en outre été obtenue chez environ quatre fois plus de patients sous l'association NBTXR3/radiothérapie par rapport aux patients sous radiothérapie seule.

Le critère d'évaluation secondaire de cette étude, lié à la qualité de la chirurgie, a également été satisfait grâce à NBTXR3, avec une amélioration du taux de marge chirurgicale chez les patients traités par l'association NBTXR3/radiothérapie par rapport aux patients sous radiothérapie seule. Dans cette étude, NBTXR3 a montré une bonne tolérance, sans événements indésirables graves associés au traitement.

Par ailleurs, NBTXR3 est en cours d'évaluation dans le traitement de patients atteints de cancers de la Tête et du Cou localement avancés. Nous avons récemment terminé la phase initiale d'escalade de doses de notre essai clinique de Phase I portant sur des patients âgés et fragiles, atteints de cancers de la Tête et du Cou localement avancés, et nous avons commencé une phase d'extension sur 44 patients supplémentaires. Généralement inéligible à la chimiothérapie, cette population est ordinairement traitée par une radiothérapie utilisée seule. Au cours de la phase I en escalade de dose, neuf (9) des 18 patients évaluable ayant reçu l'association NBTXR3/radiothérapie ont obtenu une réponse complète selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (critères « RECIST »). Ces critères validés permettent de définir si

Description des activités

une tumeur est en régression, en progression, ou si la maladie est restée stable au cours du traitement. Les deux doses les plus fortes de NBTXR3 associées à la radiothérapie ont permis l'obtention d'un taux de survie des patients identique à 12 mois (date de clôture des données) et 23 mois après l'arrêt du traitement. Ce résultat offre des perspectives des plus prometteuses pour une population de patients qui compte près de 50 % de décès dans les 12 mois suivant le début de la radiothérapie. Autre résultat significatif, aucun des patients traités par NBTXR3 au cours de cette étude n'a subi d'événement indésirable grave associé au traitement. Au vu de ces résultats préliminaires, NBTXR3 confirme son potentiel thérapeutique permettant d'allonger la survie des patients atteints d'une forme avancée de ce type de cancer et d'améliorer leur qualité de vie, sachant que cette population a des besoins médicaux qui restent aujourd'hui non-satisfaits, avec un pronostic en général défavorable. À la suite du retour de la *Food and Drug Administration* (la « FDA ») américaine, la Société prévoit d'initier une procédure de demande d'autorisation d'essai clinique au second semestre 2019 aux États-Unis. Cet essai global sera une étude de phase II/III portant sur environ 600 patients. Une analyse intérimaire de l'efficacité est également prévue.

Nous menons également un autre essai clinique en ouvert de phase I/II, qui vise à évaluer NBTXR3 dans les cancers du Foie au stade terminal, notamment les cancers hépatocellulaires (« CHC ») et les métastases hépatiques issues d'autres tumeurs.

Les données préliminaires de cette étude suggèrent une bonne tolérance de NBTXR3, sans événements indésirables liés au produit-candidat et sans toxicité dose-limitante observée à ce jour. Sur les neuf patients évalués en termes de meilleure réponse dans le CHC, trois ont obtenu une réponse complète, trois ont montré une réponse partielle et un patient avait une maladie stable. Ces données préliminaires suggèrent ainsi un potentiel significatif pour notre produit-candidat dans une indication dont le pronostic est en général très médiocre. Bien que préliminaires, ces données constituent une base fiable pour la potentielle transférabilité de NBTXR3 dans de multiples indications de tumeurs solides.

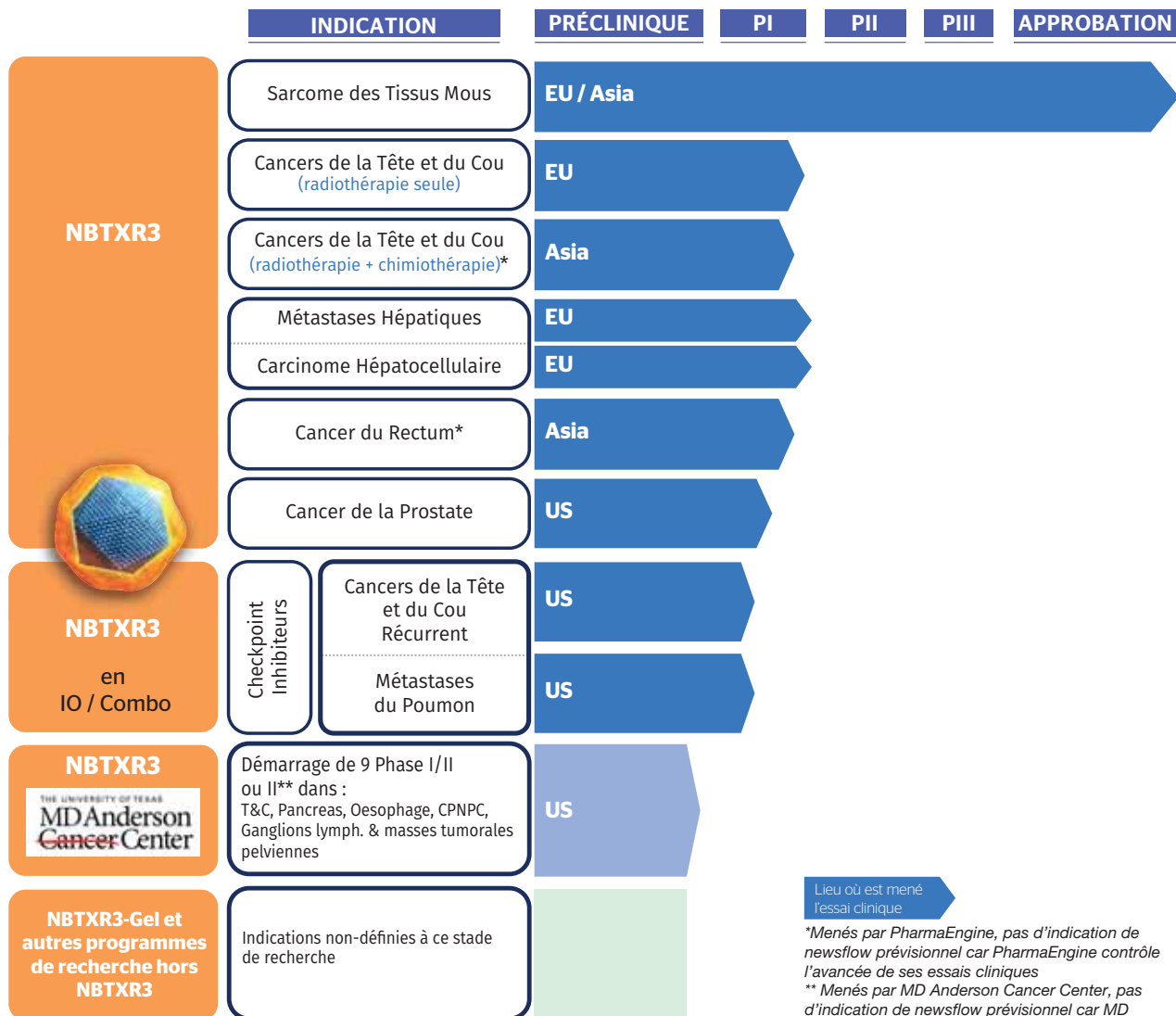
Nous menons aussi un programme de développement visant à explorer l'application de la radiothérapie activée par NBTXR3, en association avec des checkpoint (points de contrôle) inhibiteurs immunitaires dans diverses indications de tumeurs solides. Ces dernières années, les traitements dits d'« Immuno-Oncologie » (« IO »), et notamment les checkpoint inhibiteurs, ont fait l'objet d'une attention particulière.

Les checkpoint inhibiteurs sont des agents d'immunothérapie, qui bloquent la protéine responsable du verrouillage du système immunitaire en présence de cellules cancéreuses. Ils lèvent ainsi l'invisibilité des cellules cancéreuses et permettent au système immunitaire, et plus particulièrement aux lymphocytes T, de les détecter. Néanmoins, un certain nombre de tumeurs, dites « froides », affichent une réponse limitée, voire nulle, à ces points de contrôle. Nos résultats précliniques et cliniques préliminaires indiquent que l'association NBTXR3/radiothérapie est susceptible d'activer la réponse immunitaire et de rendre les tumeurs froides plus facilement détectables par le système immunitaire du patient (à l'instar des « tumeurs chaudes »). De ce fait, la réaction obtenue serait potentiellement supérieure en présence d'un traitement IO, et notamment de checkpoint inhibiteurs. Dans le cadre de notre programme de développement d'une association NBTXR3/checkpoint inhibiteurs, l'agence sanitaire des États-Unis ; la FDA a approuvé en décembre 2017 notre demande de nouveau médicament expérimental (IND) pour la mise en place d'un essai clinique aux États-Unis portant sur l'association NBTXR3/nivolumab (Opdivo) et sur l'association NBTXR3/pembrolizumab (Keytruda), des anticorps anti-PD-1 utilisés comme traitement de référence dans les populations de patients spécifiquement ciblées par cet essai. Ce dernier concerne des patients atteints de carcinome épidermoïde de la Tête et du Cou, et de cancer du Poumon non à petites cellules, pathologies réfractaires aux thérapies par anti-PD-1. Des premiers résultats de cette étude devraient être présentés au cours du second semestre 2019.

La Société a été créée en 2003 en tant que *spin-off* de l'Université de Buffalo, SUNY, dans l'état de New York (États-Unis d'Amérique). Depuis plus de 15 ans, l'équipe pluridisciplinaire, qui réunit des experts dans les domaines de la physique, la biologie et la médecine, se consacre au développement de notre technologie. Grâce à ces expertises, la Société se positionne aujourd'hui comme une entreprise pionnière et leader du secteur de la nanomédecine. Forts de son expertise unique en nanomédecine, le Groupe peut désormais étendre son pipeline de produits et privilégier le développement de ses produits candidats, que ce soit de manière autonome ou par le biais de partenariats. Le siège social de la Société et les sites de production du Groupe sont basés à Paris et en région parisienne, en France, et la Société dispose également de filiales opérationnelles à New York et à Cambridge, aux États-Unis d'Amérique, ainsi qu'à Munich en Allemagne et Madrid en Espagne.

Pipeline de développement de NBTXR3 et autres programmes

Grâce à plus de 15 années de recherche et développement dans notre technologie, nous bénéficions désormais d'un pipeline de développement particulièrement robuste (voir schéma ci-dessous).



Description des activités

Notre force concurrentielle

En nous appuyant sur nos produits issus des nanotechnologies, nous avons pour ambition d'améliorer substantiellement le bénéfice pour les patients et de répondre à d'importants besoins médicaux qui restent à ce jour non satisfaits. Nous disposons d'atouts de poids pour mener à bien cette mission et nous positionner comme figure de proue du développement de la nanomédecine :

- **Un pipeline avancé et des données cliniques prometteuses, dans diverses indications oncologiques.**

À ce jour, notre produit-candidat NBTXR3 a pu être administré à près de 170 patients atteints de différents types de cancers. Notre essai clinique le plus avancé a montré une amélioration statistiquement significative du taux de réponse pathologique complète, suite au traitement par l'association NBTXR3/radiothérapie, par rapport à la radiothérapie utilisée seule. Les résultats préliminaires issus de notre étude clinique indiquent que NBTXR3 est susceptible de générer une réponse à la fois complète et durable et d'allonger la survie des patients dans plusieurs indications de tumeurs solides pour lesquelles les alternatives thérapeutiques actuelles demeurent limitées. Nos études cliniques réalisées à ce jour ont montré une bonne tolérance du produit-candidat NBTXR3.

- **Une opportunité de marché considérable dans les tumeurs solides.**

Près de 60 % des patients atteints de cancer reçoivent à un moment donné, dans leur parcours de soin, un traitement par radiothérapie. De ce fait, nous sommes convaincus que le mode d'action de NBTXR3 est susceptible de bénéficier à l'ensemble des populations de patients oncologiques candidates à la radiothérapie. De plus, selon nous, NBTXR3 est un véritable vecteur d'espoir pour les patients atteints de cancers inéligibles à la radiothérapie en raison de la sensibilité des tissus avoisinants la tumeur.

- **Un rapport bénéfices/risques amélioré grâce à une injection directement au cœur de la tumeur.**

NBTXR3 est administré en clinique, par le biais d'une injection intratumorale unique, en amont de la première séance de radiothérapie. Grâce à cette méthode, nous obtenons des concentrations élevées du produit-candidat à l'intérieur même de la tumeur, tout en évitant une exposition systémique, inhérente à d'autres méthodes telle que l'injection par voie intraveineuse. NBTXR3 n'est actif que s'il est soumis à des rayonnements ionisants ; dans le cas contraire, il reste inerte dans l'organisme jusqu'à ce qu'une nouvelle radiothérapie soit administrée.

- **Un produit-candidat hautement compatible et complémentaire avec les standards de soins actuels.**

NBTXR3 est très facile à intégrer aux radiothérapies standards. Les établissements hospitaliers et les centres de soins qui disposent de matériel de radiothérapie ne sont donc pas tenus d'acquiescer de nouveaux équipements, ni d'investir massivement dans une nouvelle technologie pour pouvoir proposer NBTXR3 à leurs patients.

- **Une propriété intellectuelle activement protégée et un savoir-faire préservé.**

Notre technologie et nos produits candidats sont protégés par plus de 300 brevets déposés ou en cours de dépôt. Aucune de nos demandes de brevet, appartenant à plus de 19 familles de brevets dans le monde et couvrant la technologie de NBTXR3, ne devrait arriver à échéance avant 2029. En outre, nous veillons à maintenir une proportion élevée de savoir-faire propriétaire dans la conception et la fabrication de nos nanoparticules. Nous estimons

que notre stratégie en matière de propriété intellectuelle nous protège de toute concurrence éventuelle de la part de sociétés souhaitant utiliser des nanoparticules métalliques en tant que « *radioenhancers* » (amplificateur de radiothérapie).

- **Un site de production récemment implanté, doté d'une forte capacité.**

La fabrication de NBTXR3 est à ce jour assurée sur un site tiers en France. Nous avons récemment ouvert notre propre site de production près de Paris, lequel devrait nous permettre d'étendre notre capacité de production à plus de 200 000 doses de NBTXR3 par an. Avec cette amélioration de notre capacité de production, nous estimons pouvoir répondre aux impératifs des essais cliniques actuellement en cours et assurer le lancement commercial projeté dans sa phase initiale. Nous avons conçu nous-mêmes notre processus de fabrication, de telle sorte que de nouvelles lignes de production puissent être ajoutées sans investissements majeurs.

Notre stratégie

Notre objectif est de porter notre Société au rang de leader du secteur des biotechnologies, avec une chaîne d'opérations totalement intégrée, reposant sur l'association systématique NBTXR3/radiothérapie dans le traitement des tumeurs solides. À ces fins, notre stratégie s'appuie notamment sur les objectifs suivants :

- **Finaliser le développement du produit-candidat NBTXR3 dans le traitement des cancers de la Tête et du Cou localement avancés, et satisfaire aux obligations réglementaires applicables.**

Nous avons récemment terminé l'étude en phase I en escalade de doses menée en Europe, portant sur NBTXR3 dans les cancers de la Tête et du Cou localement avancés. Nous avons déposé un avenant au protocole qui vise à étendre l'étude actuelle et à inclure un plus grand nombre de patients à traiter à la dose recommandée avec l'ouverture de 12 à 15 centres d'investigation supplémentaires. Au vu des premiers résultats issus de cet essai de phase I, nous prévoyons de développer rapidement le produit-candidat NBTXR3 dans les cancers de la Tête et du Cou localement avancés et de satisfaire aux obligations réglementaires préalables à sa commercialisation. En mars 2019, Nanobiotix a annoncé la clarification de sa procédure d'autorisation réglementaire dans le traitement des cancers de la Tête et du Cou avec NBTXR3 aux États-Unis. À la suite du retour de la FDA, la Société envisage de mettre en place une étude clinique évènementielle de phase II/III randomisée et évaluant la survie globale, avec 50 % des patients recevant une radiothérapie standard associée à NBTXR3 et les 50 % restants recevant une radiothérapie en association avec le cetuximab. Le nombre total de patients traités estimé dans cette étude globale devrait être d'environ 600. Une analyse intérimaire de l'efficacité est également prévue. La Société prévoit d'initier la procédure de demande d'autorisation d'essai clinique global auprès de la FDA au second semestre 2019. Nous pourrions également tenter d'obtenir le statut de « *Breakthrough Therapy* » (statut accordé par la FDA et visant à accélérer le processus d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis, de traitements dont l'impact sur la santé des patients serait majeur).

- **Satisfaire aux impératifs réglementaires pour lancer Hensify® (NBTXR3) dans le traitement du STM localement avancé sur le marché de l'Union européenne.**

En juin 2018, nous avons annoncé des résultats positifs concernant notre essai clinique de phase II/III, qui portait sur une évaluation de NBTXR3 dans le STM, les critères d'évaluation principaux et secondaires de l'étude étant atteints. En avril 2019,

Hensify®(NBTXR3) a reçu une autorisation de commercialisation (Marquage CE) en Europe permettant sa commercialisation dans 28 pays de l'Union Européenne pour le traitement des Sarcomes des Tissus Mous localement avancés. Des études post-approbation sont prévues en Europe et des discussions sur les prochaines étapes concernant de potentiels développements futurs sont en cours.

- **Étendre l'application de NBTXR3 aux cancers du Foie et d'autres types de tumeurs solides.**

De par son mode d'action physique, la Société considère que NBTXR3 est susceptible d'être applicable à d'autres tumeurs solides. Ainsi, nous envisageons de poursuivre son développement dans d'autres indications, et nous avons déjà progressé dans nos études de phase I/II dans le cancer de la Prostate aux États-Unis et dans le cancer du Rectum dans plusieurs pays d'Asie-Pacifique. D'ici quelques années, nous prévoyons aussi de mettre en place des études cliniques supplémentaires dans d'autres indications de tumeurs solides en Europe et aux États-Unis. Si nous parvenons à démontrer que NBTXR3 est applicable aux cancers du Poumon, de la Prostate, et d'autres tumeurs solides, nous serions alors en mesure de tester son application à d'autres populations de patients candidats à la radiothérapie et de répondre à leurs besoins. De plus, nous avons récemment conclu un partenariat avec MD Anderson dans le cadre duquel nous avons l'intention de lancer neuf nouveaux essais cliniques de phase I/II aux États-Unis portant sur NBTXR3 dans six indications différentes (tête et cou, pancréatique, thoracique, poumon, gastro-intestinale et génito-urinaire).

- **Faire du produit-candidat NBTXR3 le produit complémentaire de référence des checkpoint inhibiteurs.**

Au vu des résultats précliniques et cliniques préliminaires obtenus, la Société pense poursuivre le programme de développement de l'association NBTXR3/checkpoint inhibiteurs. La Société a débuté un essai clinique de phase I aux États-Unis, visant à évaluer l'activation de NBTXR3 par la radiothérapie, associée à une administration d'anticorps anti-PD-1, dans le carcinome épidermoïde de la Tête et du Cou et le cancer du Poumon non à petites cellules. Des premiers résultats de cette étude devraient être présentés au cours du second semestre 2019.

- **Mettre en place une infrastructure commerciale globale pour notre produit NBTXR3 par le développement de capacités de commercialisation et la création de nouveaux partenariats.**

Une fois les autorisations obtenues, nous prévoyons de lancer et commercialiser NBTXR3 sur les marchés européens et américains. Par l'intermédiaire de notre équipe de liaison médicale mondiale, nous avons noué des liens stratégiques clés avec un certain nombre de leaders d'opinion, hôpitaux, cliniques et centres de traitement du cancer de premier plan, aux États-Unis et sur les principaux marchés européens. Ceux-ci ont ainsi pu se familiariser avec NBTXR3. Plus de 400 médecins ont participé à nos essais cliniques. Un accord conclu avec PharmaEngine, Inc. (« PharmaEngine ») porte sur le développement et une éventuelle mise sur le marché de NBTXR3 en Asie-Pacifique. Nous conservons les droits de développement et de commercialisation de NBTXR3 dans toutes les autres régions du globe et nous envisageons la possibilité de commercialiser NBTXR3 dans certaines régions spécifiques, de manière autonome ou sous forme de partenariats.

1

1.3.2 Solutions thérapeutiques actuelles en oncologie et limitations

Les traitements anti-cancer comptent quatre approches thérapeutiques principales : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées qui contiennent des molécules ciblant spécifiquement les cellules tumorales. Elles peuvent être utilisées soit en monothérapie, soit en association les unes avec les autres.

La chirurgie reste la méthode de premier choix pour l'éradication des tumeurs solides, découvertes à un stade précoce de leur évolution. Son objectif est de réséquer non seulement la tumeur, mais également une partie des tissus sains qui entourent la tumeur primitive (ce qu'on appelle la « marge chirurgicale »), afin de garantir l'exérèse de l'intégralité des cellules tumorales. La chirurgie peut ne pas être une solution viable lorsque la santé du patient ou certaines caractéristiques de son cancer constituent une contre-indication. Par exemple, en cas de dissémination du cancer chez un patient, c'est-à-dire de la présence de métastases, la chirurgie seule peut ne pas être une méthode adéquate pour l'éradication de la maladie. Lorsque la chirurgie est considérée comme une option valide, elle est fréquemment associée à une radiothérapie ou à une chimiothérapie, lesquelles sont administrées soit en amont de la chirurgie pour tenter de réduire la taille de la tumeur et en faciliter l'exérèse et obtenir des marges saines, soit après la chirurgie afin d'éliminer les cellules cancéreuses résiduelles.

La radiothérapie consiste à administrer des rayonnements, ou radiations, constitués de particules à haute énergie, comme les rayons X, les rayons gamma, les faisceaux d'électrons ou de protons, afin de détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se développer, à se diviser et à se multiplier. La radiothérapie est administrée sur une période de plusieurs semaines à une dose

déterminée pour chaque patient. En général, la radiothérapie est administrée par fractions de la dose totale calculée, chaque fraction étant délivrée à des intervalles définis. La durée et la posologie utilisées sont déterminées en fonction de critères standards spécifiques à chaque indication oncologique.

La dose de radiothérapie est généralement exprimée en Grays (« Gy »), ce qui correspond à une dose de rayonnements ionisants au cours de laquelle un Gy représente l'absorption d'un joule d'énergie par kilogramme. Dans les pays développés ayant accès à la radiothérapie, près de 60 % des patients atteints de cancer en bénéficient au moins une fois dans le cadre de leur prise en charge, celle-ci leur étant proposée soit en tant que traitement unique de leur maladie, soit dans le cadre d'un protocole thérapeutique plus complexe.

Les principaux moteurs de croissance du marché de la radiothérapie, à l'échelle mondiale, sont les avancées technologiques et l'instauration grandissante de dispositifs et procédures de radiothérapie associés. Une plus grande précision et un affinement de la dose de rayonnements délivrée augmentent l'efficacité de la radiothérapie, tout en diminuant la survenue d'effets indésirables et de lésions sur les tissus sains environnants, d'où une augmentation du recours à ces techniques par le corps médical et leur utilisation généralisée parmi les patients atteints de cancer. La radiothérapie à forte dose pouvant être administrée d'une manière beaucoup plus précise, elle peut être utilisée pour cibler des tumeurs qui demeuraient jusque-là inaccessibles, comme les tumeurs cérébrales, ce qui a permis une ouverture du marché de la radiothérapie à d'autres populations de patients. Par ailleurs, il existe dorénavant de nouvelles technologies qui permettent de

Description des activités

détruire des cellules cancéreuses avec de plus faibles doses de rayonnements, d'où la possibilité de les utiliser chez des patients que l'on considèrerait précédemment trop fragiles pour recevoir des rayonnements à forte dose.

Malgré ces avancées technologiques et un recours accru à la radiothérapie dans le traitement du cancer, d'importantes limitations demeurent quant à son utilisation. Bien que la radiothérapie constitue une approche locale du traitement de la tumeur, elle engendre fréquemment des lésions aux tissus sains environnants et peut ne pas être efficace dans le traitement des cancers disséminés ou métastasés. En conséquence, les médecins décident parfois de ne pas recourir à la radiothérapie, puisque la dose qui serait nécessaire à une destruction efficace des cellules tumorales entraînerait des lésions inacceptables au niveau des tissus sains environnants, ainsi que d'autres effets secondaires délétères.

La méthode dite « IO », pour « immuno-oncologie », figure parmi les autres approches thérapeutiques du cancer existantes. Cette technique relativement récente ne cible pas directement la tumeur, mais vise une stimulation et une activation du système immunitaire du patient, lequel va à son tour reconnaître les cellules cancéreuses et se mettre à les détruire. Les traitements IO ont montré leur efficacité dans le traitement d'un grand nombre de types de cancers, dont les leucémies et les mélanomes, ainsi que les cancers des Poumons, de la Prostate, de la Peau, de l'Appareil Digestif, des Ovaires et du Cerveau. À noter, toutefois, que tous les patients ne peuvent pas bénéficier d'un traitement par IO. En effet, l'IO peut se révéler inefficace lorsqu'un patient est atteint d'une tumeur dite « froide », c'est-à-dire en cas de tumeur non reconnue par le système immunitaire ou ne provoquant pas chez lui une réponse suffisamment forte. Le défi posé par ce type de tumeur est de trouver de nouvelles façons de les transformer en tumeurs dites « chaudes » afin de les rendre réceptives aux approches par IO.

1.3.3 NBTXR3, ou comment répondre aux défis que constituent la radiothérapie et l'IO

NBTXR3 a été conçu de telle sorte à contourner les limitations inhérentes à la radiothérapie, que celle-ci soit utilisée seule ou en association avec d'autres approches thérapeutiques :

- en amplifiant l'effet cytotoxique intratumoral de la dose de rayonnements appliquée sur les cellules cancéreuses, NBTXR3 potentialise l'efficacité de cette dose ;
- en circonscrivant la dose de rayonnements administrée au cœur de la tumeur, NBTXR3 permet d'augmenter l'efficacité

de la radiothérapie tout en évitant de provoquer des lésions supplémentaires aux tissus sains environnant la tumeur.

Nos résultats précliniques et cliniques préliminaires indiquent que l'association NBTXR3/radiothérapie est susceptible d'activer la réponse immunitaire et de rendre les tumeurs froides plus facilement détectables par le système immunitaire du patient. De ce fait, la réaction obtenue serait potentiellement supérieure en présence d'un traitement d'IO, et notamment de checkpoint inhibiteurs.

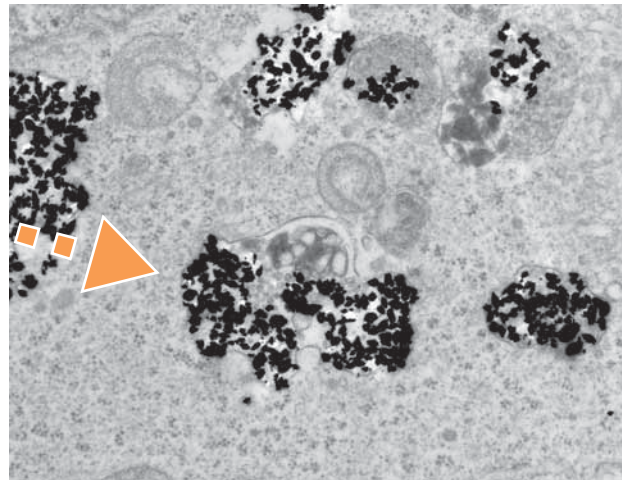
1.3.4 Notre technologie NBTXR3

Nous étudions le potentiel des nanotechnologies afin de les appliquer à la médecine et de répondre à des besoins non satisfaits en oncologie. Notre approche innovante, qui repose sur des principes de nanophysique, permet une destruction physique et ciblée des cellules cancéreuses. Utilisées en association avec la radiothérapie, les nanoparticules NBTXR3 augmentent l'absorption de la dose de rayonnements administrée tout en circonscrivant la dose administrée à la tumeur maligne seule, d'où une potentialisation de l'effet des rayonnements sans augmenter les lésions des tissus sains périphériques. Grâce à cette potentialisation, il nous paraît manifeste que la technologie de notre produit-candidat NBTXR3 est susceptible d'augmenter le rapport bénéfices/risques de la radiothérapie chez les patients atteints de cancer.

La quantité d'énergie qu'il est possible de délivrer à une cellule par l'intermédiaire de la radiothérapie est fonction de la capacité de la cellule à absorber le rayonnement, laquelle dépend de la quantité et de la forme d'énergie utilisée, ainsi que de la densité électronique des molécules réceptrices.

Les cellules cancéreuses sont principalement composées d'eau, laquelle présente une densité électronique très faible. D'une taille d'environ 50 nanomètres en moyenne, nos nanoparticules sont directement injectées dans une tumeur maligne, en amont d'une séance de radiothérapie standard. Elles vont se retrouver assimilées au cœur de la cellule par endocytose, et pouvoir agir en tant que « radioenhancers » (amplificateurs de radiothérapie). À l'état inerte, les nanoparticules disposent d'un noyau inorganique d'oxyde d'hafnium cristallisé, lequel présente une densité électronique élevée. Une fois exposées aux rayonnements, ces nanoparticules vont permettre aux cellules cancéreuses d'absorber une quantité d'énergie plus importante que celle normalement absorbée par les molécules d'eau présentes dans la tumeur. Cette forte densité électronique inhérente aux nanoparticules est essentielle à leur interaction efficace avec le rayonnement, tandis que leurs propriétés physico-chimiques évitent l'ajout d'éventuelles lésions sur les tissus sains environnants.

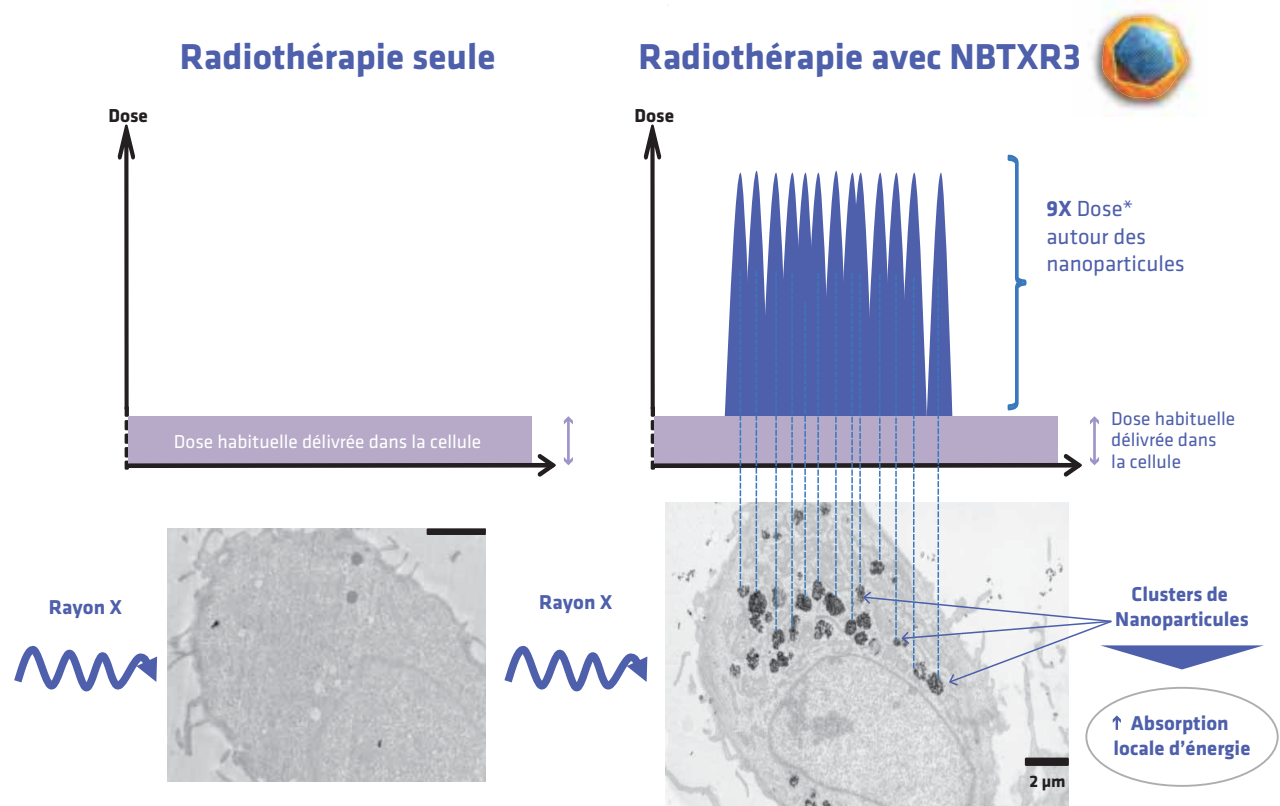
L'illustration suivante est une coupe transversale de tumeur ayant reçu des nanoparticules par injection, observée au microscope à transmission électronique.



Agrégat nanométrique de particules de 50 nm dans le cytoplasme

NBTXR3 constitue une approche innovante dans le traitement local du cancer. Selon nous, il apporte une solution aux limitations intrinsèques de la radiothérapie, à savoir une incapacité à délivrer des quantités suffisantes de rayonnements pour pouvoir éradiquer la tumeur, en raison d'une faible tolérance au rayonnement

des tissus avoisinant la tumeur. L'illustration suivante montre une augmentation représentative de la dose de rayonnements absorbée autour des nanoparticules de NBTXR3 injectées dans des cellules cancéreuses.



Amplification de l'effet des radiations par les nanoparticules de NBTXR3

* Note: Augmentation de la dose déterminée par simulation de MonteCarlo (CEA Saclay, France).

Mode d'action des nanoparticules de NBTXR3

Au cours de la radiothérapie, l'interaction entre les rayonnements et les molécules dans les cellules entraîne une ionisation des atomes de ces dernières, ayant pour effet une libération des électrons présents en orbite. Ces électrons dissipent leur énergie par le biais d'interactions multiples avec les molécules environnantes, ce qui engendre la production de radicaux libres, des molécules ionisées, fortement réactives dans la cellule. Ces radicaux libres sont les principaux ressorts de l'efficacité de la radiothérapie, car ils provoquent principalement des lésions de l'ADN et finalement la mort cellulaire.

Le mode d'action des nanoparticules de NBTXR3 peut être décrit en quatre étapes :

Étape 1 : Principe d'activité/inactivité

Nos nanoparticules sont inertes, ce qui signifie qu'elles ne produisent aucun effet en l'absence de rayonnements. Une fois activées par les rayonnements, se produit alors une cascade de phénomènes. Le rayonnement est tout d'abord absorbé par le noyau d'oxyde d'hafnium des nanoparticules. Avec une densité électronique particulièrement supérieure à celle de l'eau, ce noyau peut absorber une quantité d'énergie bien plus importante que celle normalement absorbée par les cellules dépourvues d'agrégats de nanoparticules. Une plus forte absorption énergétique génère davantage d'électrons, et donc davantage de radicaux libres.

Étape 2 : Lésions cellulaires

Les électrons générés au cours de l'absorption énergétique se dispersent d'une cellule cancéreuse à l'autre et dissipent leur énergie par le biais d'interactions multiples, induisant la production de radicaux libres. Les radicaux libres sont fortement réactifs et tendent à détruire les liaisons covalentes des molécules avec lesquelles ils interagissent, comme l'ADN, l'ARN et les protéines. Plus précisément, ils entraînent des lésions sévères et irréparables de l'ADN, lesquelles sont principalement responsables de l'effet létal des rayonnements ionisants sur les cellules. Les radicaux libres augmentent alors la destruction localisée des cellules cancéreuses.

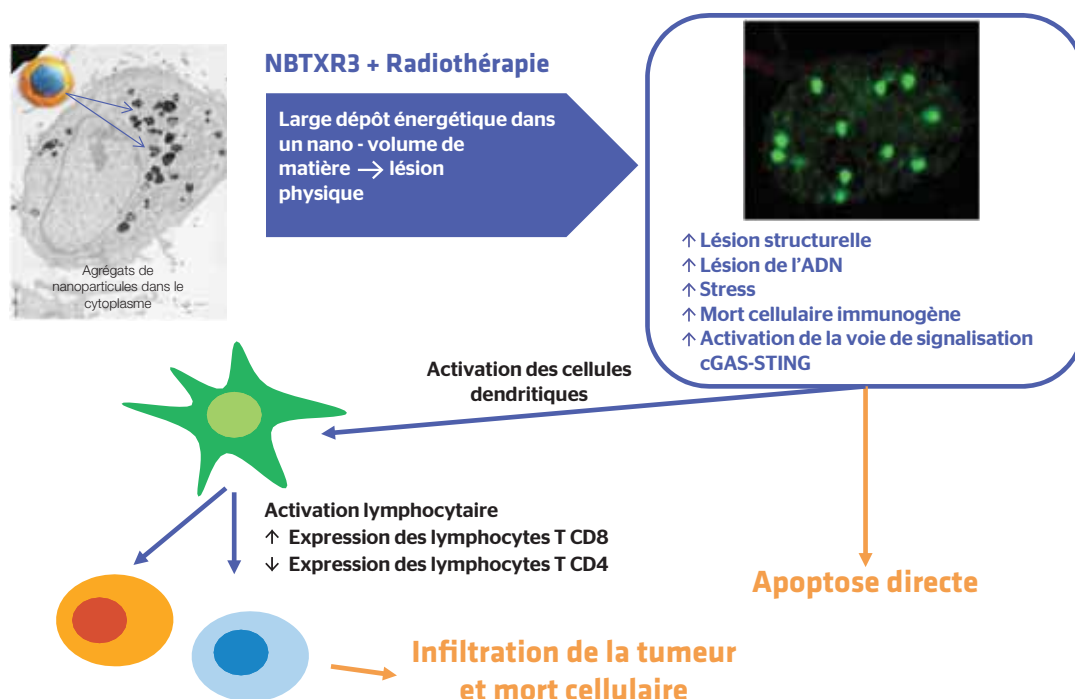
Étape 3 : Nouvelle action au cœur de la cellule

L'effet destructeur des radicaux libres est amplifié, de façon localisée, par les nanoparticules activées par les rayonnements, ce qui génère une concentration en énergie contrôlée au cœur même de la tumeur. Les rayonnements ionisants peuvent être appliqués aux nanoparticules de manière répétée, car celles-ci retournent à leur état inerte et inactif une fois chaque exposition aux rayonnements terminée. Plusieurs séances de radiothérapie peuvent être administrées à une même tumeur après une seule injection de nanoparticules.

Étape 4 : Activation du système immunitaire

Nos études précliniques ont montré que les nanoparticules activées par rayonnements entraînent la destruction des cellules métastatiques par mort cellulaire immunogène, d'où une activation du système immunitaire. Au vu de ces observations, nous considérons que nos nanoparticules sont susceptibles d'activer la réponse immunitaire de l'organisme et de rendre les tumeurs plus facilement détectables par le système immunitaire.

Sur l'illustration ci-dessous, des agrégats de nanoparticules NBTXR3 sont injectés dans la cellule. Une fois activées par la radiothérapie, elles entraînent la destruction des cellules cancéreuses en raison d'une forte absorption énergétique. Cette destruction peut inclure des lésions structurales, des lésions de l'ADN, un stress cellulaire, une apoptose immunogène (forme spécifique de mort cellulaire associée à une réponse immunitaire) et une activation de la voie « cGAS-STING » (mécanisme de signalisation immunitaire). Résultent alors à la fois une mort cellulaire directe et une activation des cellules dendritiques. Une fois activées, les cellules dendritiques déclenchent une activation du système immunitaire, et notamment une activation de certains lymphocytes (ou « globules blancs »), comme les lymphocytes T CD4 (lymphocytes T régulateurs) et CD8 (lymphocytes T cytotoxiques). Cette activation des lymphocytes entraîne une mobilisation du système immunitaire, lequel se retrouve en position de mieux reconnaître les cellules cancéreuses, afin de les éliminer.



1.3.5 Présentation de NBTXR3

NBTXR3 est une suspension aqueuse de nanoparticules d'oxyde d'hafnium cristallisé. Il est administré par le biais d'une injection unique, guidée par imagerie, directement au cœur de la tumeur en amont de séances de radiothérapie. Lors de nos essais cliniques, la dose de NBTXR3 injectée est calculée en fonction d'un pourcentage du volume tumoral, lequel est déterminé au cours de la première phase de chaque essai clinique pour chaque indication. Les nanoparticules NBTXR3 présentent un revêtement de surface chargé négativement qui leur permet d'interagir avec la surface de la tumeur et de se déposer au cœur des cellules tumorales. NBTXR3 a été conçu afin de faciliter l'exérèse de la tumeur cible ou à contribuer à sa destruction totale.

NBTXR3 est très facile à intégrer aux radiothérapies standards. Les établissements hospitaliers et les centres de soins qui disposent de matériel de radiothérapie ne sont donc pas tenus d'acquérir de nouveaux équipements, ni d'investir massivement dans de nouvelles technologies pour pouvoir proposer NBTXR3 à leurs patients.

Les premières indications d'oncologie dans lesquelles nous étudions actuellement NBTXR3 sont : le Sarcome des Tissus Mous (STM) localement avancé, les cancers de la Tête et du Cou localement avancés, les cancers hépatiques primitifs et secondaires, le cancer du Rectum, le cancer de la Prostate et le cancer du Poumon non à petites cellules. Nous considérons que NBTXR3 peut

potentiellement être appliqué à tous types de tumeurs solides, dès lors qu'il est associé à une radiothérapie. Nous avons également observé que, une fois activé par radiothérapie, notre produit-candidat peut moduler la réponse immune antitumorale, ce qui conforte son utilisation en tant que vaccin anticancéreux *in situ*, éventuellement en association avec des traitements d'IO. Dans le cadre de notre programme de développement de checkpoint inhibiteurs, les premières indications oncologiques de NBTXR3 en association avec des anticorps anti-PD-1 sont : le carcinome épidermoïde de la Tête et du Cou et le cancer du Poumon non à petites cellules. Hensify®(NBTXR3) a reçu une autorisation de commercialisation (Marquage CE) en Europe permettant sa commercialisation dans 28 pays de l'Union Européenne pour le traitement des Sarcomes des Tissus Mous localement avancés. Des études post-approbation sont prévues en Europe et des discussions sur les prochaines étapes concernant de potentiels développements futurs sont en cours.

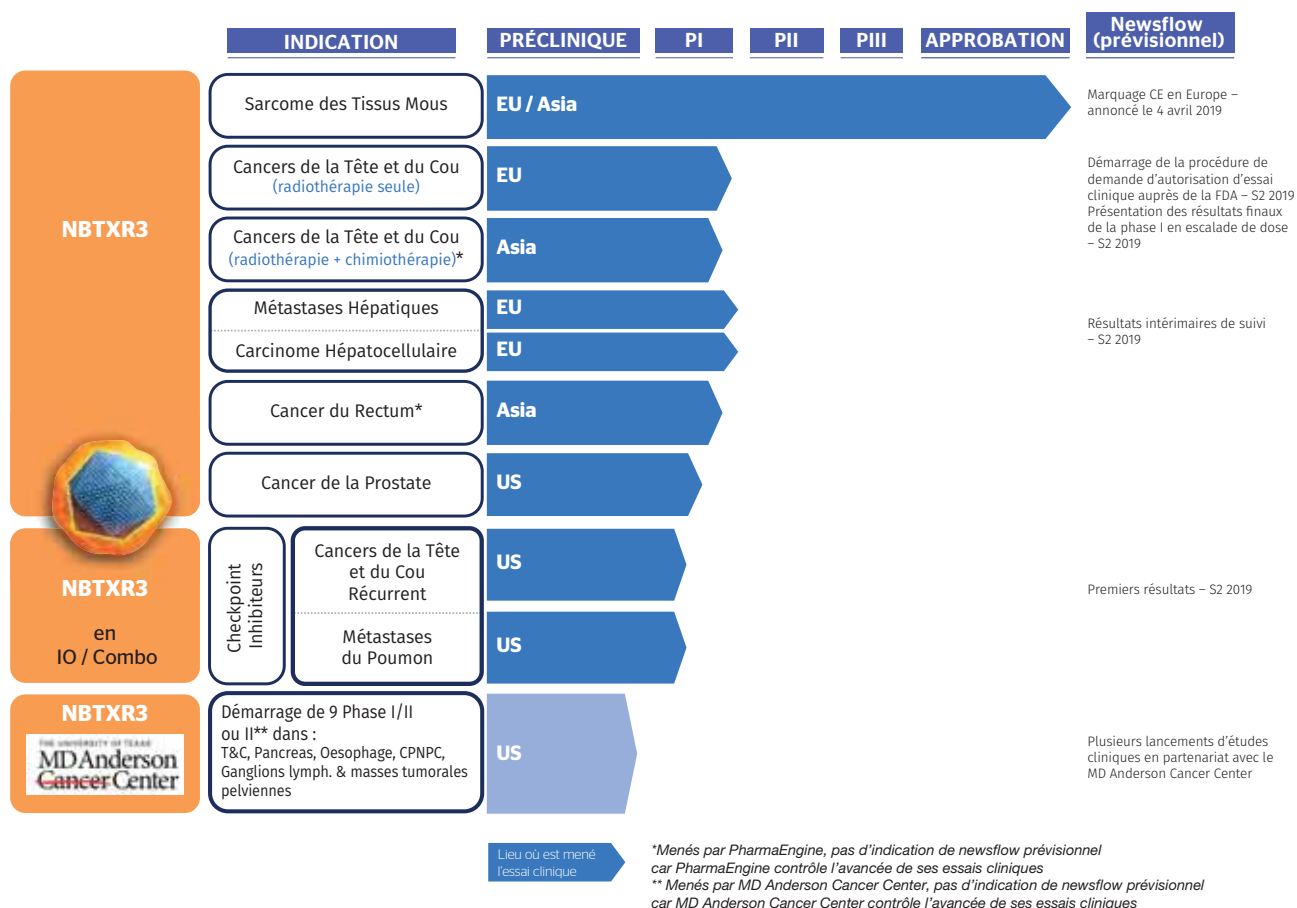
Dans certaines indications oncologiques, NBTXR3 peut être associé à un gel. Cette nouvelle formulation, appelée NBTXR3-gel, peut être appliquée directement dans la cavité tumorale, suite à l'exérèse chirurgicale de la tumeur. Les indications oncologiques susceptibles de bénéficier de NBTXR3-gel sont certains types de cancer du Sein, les cancers du Poumon inopérables, les métastases Vertébrales et le STM rétropéritonéal.

1.3.6 Nos programmes cliniques

NBTXR3 est actuellement évalué dans le cadre de sept essais cliniques à travers le monde, et le plan de développement comprendra à terme 16 essais cliniques dans 8 types de cancer différents, comme l'illustre le diagramme suivant. De plus, nous avons récemment conclu un partenariat avec MD Anderson dans le cadre duquel nous avons l'intention de lancer neuf nouveaux essais

cliniques de phase I/II aux États-Unis portant sur NBTXR3 dans six indications différentes (tête et cou, pancréatique, thoracique, poumon, gastro-intestinale et génito-urinaire).

Nanobiotix a obtenu une première autorisation de commercialisation en Europe (marquage CE) pour Hensify®, nom commercial de NBTXR3, pour le traitement du STM localement avancé.



Pipeline d'études cliniques de NBTXR3

En août 2012, nous avons conclu un accord de licence et un contrat de collaboration avec PharmaEngine portant sur le développement et la commercialisation de NBTXR3 dans plusieurs pays de la région Asie-Pacifique. Pour plus d'informations sur les termes de ce contrat, voir la section 1.3.13 « Contrats importants » du présent document de référence. PharmaEngine mène actuellement deux essais cliniques portant sur NBTXR3 dans la région Asie-Pacifique.

En janvier 2019, nous avons annoncé une collaboration de recherche clinique à grande échelle avec MD Anderson. La collaboration concerne dans un premier temps neuf nouveaux essais cliniques de phase I/II portant sur NBTXR3 dans six indications différentes (tête et cou, pancréatique, thoracique, poumon, gastro-intestinale et génito-urinaire), sur environ 340 patients. La plupart des essais devraient être lancés en 2019. Voir la section 1.3.13 du présent document de référence.

1.3.6.1 Sarcome des Tissus Mous (STM) localement avancé

Contexte et besoins

Les STM sont des cancers rares qui se développent au sein de différents types de tissus mous, comme les muscles, les structures articulaires, le tissu adipeux, les nerfs et les vaisseaux sanguins. Bien que le STM puisse se développer dans n'importe quel site anatomique, il survient aux extrémités (bras et jambes) dans environ 60 % des cas. L'*American Cancer Society* estime que le nombre de patients diagnostiqués d'un STM aux États-Unis en 2019 est d'environ 12 750 patients, avec une perspective de décès pour 5 270 d'entre eux. Au sein de l'Union européenne, plus de 23 000 patients sont diagnostiqués comme porteurs d'un STM chaque année. Le NCI (National Cancer Institute, organisme américain) estime que le taux de survie à cinq ans des patients STM est d'environ 65 %. La survie médiane globale des patients atteints de STM avancé et métastatique est estimée à 18-19 mois. Une radiothérapie suivie d'une chimiothérapie font partie d'un des protocoles thérapeutiques habituellement mis en place pour les patients STM en Europe.

La possibilité de procéder à un contrôle localisé de la tumeur est essentielle pour pouvoir améliorer les taux de survie et réduire le recours à l'amputation d'un membre. Les patients atteints de STM localement avancé sont des patients à haut risque, qui disposent de peu d'alternatives thérapeutiques susceptibles de produire un contrôle localisé. De ce fait, des traitements novateurs visant à augmenter la destruction des cellules cancéreuses et à améliorer la faisabilité de la résection chirurgicale sont nécessaires. Une fois activé par la radiothérapie, NBTXR3 permet d'améliorer l'efficacité des rayonnements à la fois en détruisant un plus grand nombre de cellules cancéreuses et en améliorant le profil de résécabilité chirurgicale de la tumeur, pour des résultats thérapeutiques améliorés.

Conception de l'essai de phase II/III

Au vu des résultats positifs issus de notre essai de phase I décrit ci-dessous, nous avons mis en place un essai de phase II/III visant à mesurer l'activité antitumorale préopératoire de NBTXR3 activé par radiothérapie, par rapport à celle obtenue avec une radiothérapie seule chez des patients atteints de STM localement avancé. Cet essai a été mené dans plus de 30 centres dans le monde, principalement en Europe et en Asie (respectivement 23 sites et 7 sites). Au cours de cette étude, un total de 180 patients adultes atteints de STM localement avancé des extrémités ou du thorax ont été randomisés, selon un rapport de 1:1, et randomisés vers un des deux bras de l'étude, à savoir :

- (i) injection intratumorale unique de NBTXR3 à la dose recommandée (10 % du volume tumoral), suivi de cinq semaines de radiothérapie (« bras NBTXR3 ») ; ou
 - (ii) cinq semaines de radiothérapie utilisée seule (« bras contrôle »)
- Dans les deux cas, la radiothérapie était suivie d'une résection chirurgicale de la tumeur. Sur les 180 patients inclus dans l'essai, 176 ont reçu un traitement ; trois (3) patients ont reçu un faux diagnostic de STM et un (1) patient a été déclaré inéligible à la radiothérapie préopératoire.

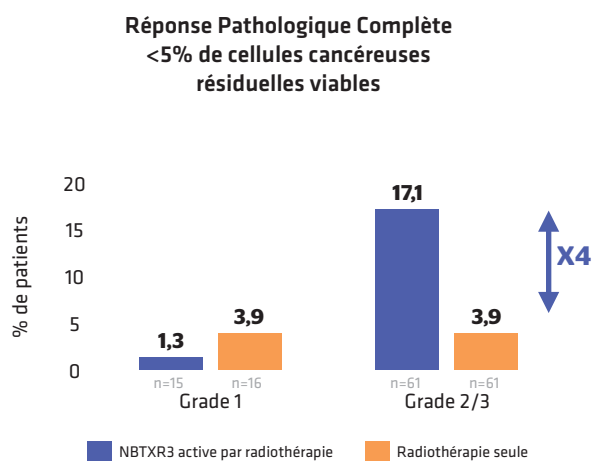
Le critère d'évaluation principal de cet essai de phase II/III était une augmentation du taux de réponse pathologique complète de l'injection intratumorale de NBTXR3 activée par radiothérapie par faisceau externe (« EBRT »), par rapport à l'EBRT utilisée seule. Le critère d'évaluation principal a été évalué conformément aux directives de l'EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*), par un groupe centralisé d'anatomopathologistes, qui ignoraient quel bras était traité avec NBTXR3. Les critères d'évaluation secondaires étaient l'évaluation du profil de sécurité de NBTXR3 activé par radiothérapie, la comparaison du taux d'exérèse tumorale de type R0 (à savoir, absence au microscope de cellules cancéreuses sur les marges chirurgicales), le pourcentage de nécrose/infarctus tumoraux, les taux d'amputation et la réponse tumorale telle que mesurée par les critères RECIST 1.1.

Résultats

TAUX DE RÉPONSE PATHOLOGIQUE COMPLÈTE

Le critère d'évaluation principal de l'essai a été atteint, avec 16,1 % des patients du bras NBTXR3 ayant obtenu une réponse pathologique complète (définie comme un taux inférieur 5 % de cellules cancéreuses viables résiduelles dans la tumeur), contre 7,9 % des patients du bras contrôle. La différence était statistiquement significative, avec une p-valeur de 0,0448. La p-valeur correspond à la signification statistique entre les deux groupes. Une p-valeur inférieure à 0,05 révèle généralement une différence significative et indique que si l'on considère l'hypothèse nulle comme étant vraie, nous observerions une différence au moins aussi importante que celle du test dans moins de 5 % des cas.

En outre, dans le sous-groupe de patients de grade histologique supérieur (c'est-à-dire atteints d'une maladie plus agressive), ce qui représente la majorité des patients inclus dans l'essai, une réponse pathologique complète a été observée selon une proportion quatre fois supérieure dans le bras NBTXR3 (17,1 %) que dans le bras contrôle (3,9 %). Le graphique suivant montre le pourcentage de patients inclus dans chaque bras, lesquels ont été répartis selon qu'ils étaient atteints d'une tumeur de Grade 1 ou de Grade 2/3. Le reste des patients de chaque bras étaient porteurs de tumeurs de grade inconnu.



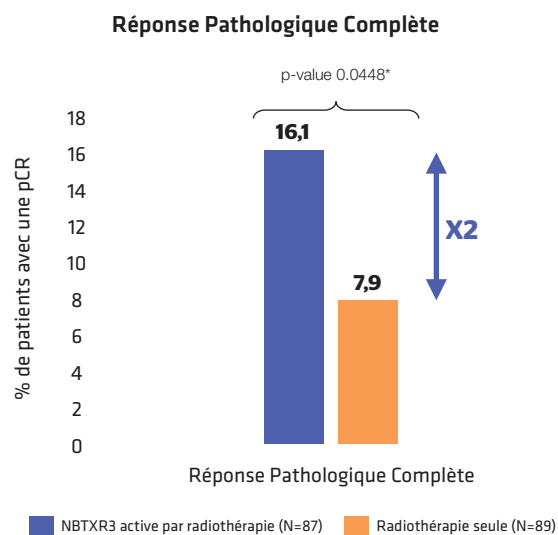
**Taux de Réponse Pathologique Complète
quadruplé dans le sous-groupe traité par
NBTXR3 et présentant des sarcomes
de haut grade**

ITT FAS – sous-groupe : patients avec réponse pathologique (pR) et grade connu

Les % sont calculés sur le nombre total de patients dans le sous-groupe
Bras A : absence de 5 pR, 6 patients de grade inconnu. Bras B : absence de 6 pR, 6 patients de grade inconnu

Les patients du bras NBTXR3 étaient plus susceptibles de présenter une réponse pathologique (non limitée à une réponse complète). Le pourcentage de patients ayant une réponse pathologique quasi-complète (définie comme un taux inférieur à 7 % de cellules cancéreuses viables résiduelles dans la tumeur) et celui des patients ayant une réponse pathologique correspondant à un taux inférieur ou égal à 10 % de cellules cancéreuses viables résiduelles étaient de respectivement 24,7 % et 34,6 % chez les patients du bras NBTXR3, contre 14,8 % et 19,8 % chez les patients du bras contrôle.

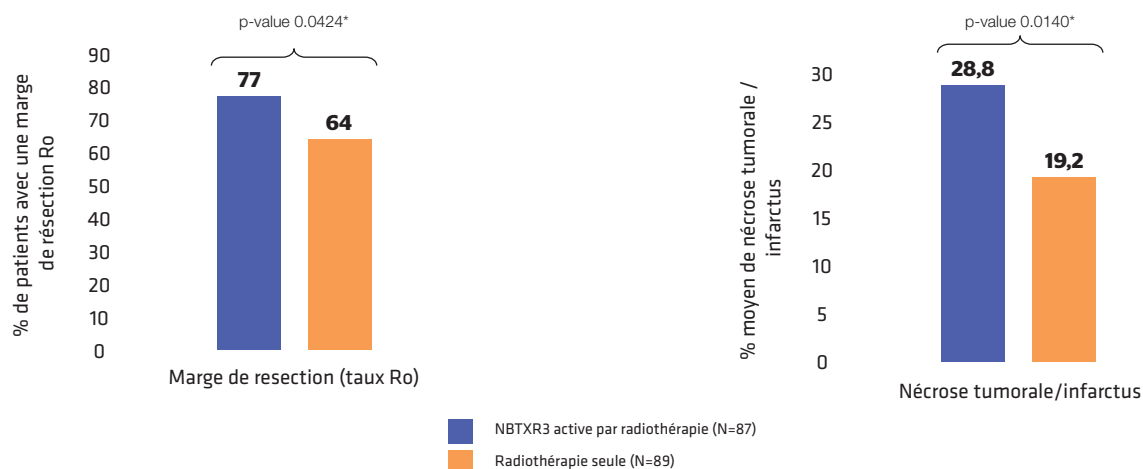
Le critère secondaire principal de l'essai, à savoir un taux d'exérèse de la tumeur avec des marges de type R0, a également été rempli. Des marges de type R0 ont été obtenues chez 77 % des patients du bras NBTXR3, contre 64 % des patients du bras contrôle. Cette différence était statistiquement significative, avec une p-valeur de 0,0424.



**Plus du double de patients avec une Réponse
Pathologique Complète
(≤ 5% viable cells)**

*Statistiquement significatif à un seuil α ajusté de 0,04575
*ITT FAS (Full Analysis Set)

MARGE D'EXÉRÈSE RO ET NÉCROSE/INFARCTUS TUMORAUX



Augmentation significative du taux de chirurgie R0 dans le bras traité par NBTXR3

*Statistiquement significatif à un seuil α de 5%
*ITT FAS (Full Analysis Set)

Augmentation significative de la nécrose tumorale/infarctus dans le bras traité par NBTXR3

L'analyse histologique a montré que le pourcentage moyen de nécrose/infarctus tumoraux a été atteint chez 28,8 % des patients du bras NBTXR3, par rapport à 19,2 % des patients du bras contrôle ; un résultat lui aussi statistiquement significatif, avec à une p-valeur de 0,014.

Des profils de sécurité similaires ont été observés dans le bras NBTXR3 et dans le bras contrôle, y compris concernant le taux de complications des plaies chirurgicales. NBTXR3 n'a pas eu d'impact sur la capacité des patients à recevoir la dose de radiothérapie prévue. Dans le bras NBTXR3, 7,9 % des patients ont présenté des

réactions immunes aiguës de grade 3-4, lesquelles ont pu être prises en charge et n'ont été que de courte durée. Par ailleurs, NBTXR3 a montré une bonne tolérance chez les patients et n'a pas eu d'impact sur la sévérité ou l'incidence des événements indésirables (« EI » dans le tableau ci-dessous) associés à la radiothérapie. Le suivi à long terme des patients se poursuit actuellement et vise à évaluer le délai avant récurrence locale/distante et le taux de récurrence locale/distante à 12 et 24 mois. Le tableau ci-dessous résume les informations spécifiques concernant la sécurité relevées durant l'essai clinique.

(en millions d'euros)	Bras A NBTXR3 activé par RT(N=89)	Bras B RT seule (N=90)
Patients avec au moins un événement indésirable au cours du traitement ^(a)	87 (97,8 %)	87 (96,7 %)
Patients avec au moins un événement indésirable lié à NBTXR3 ^(a)	31 (34,8 %)	NA
Patients avec au moins un événement indésirable ayant entraîné le décès (indépendamment de la cause) ^(a)	0	2 (2,2 %)
Patients avec au moins un événement indésirable grave au cours du traitement ^(a)	28 (31,5 %)	14 (15,6 %)
Patients avec au moins un événement indésirable grave lié à NBTXR3 ^(a)	9 (10,1 %)	NA
Patients avec au moins un événement indésirable grave lié à la radiothérapie ^(a)	5 (5,6 %)	5 (5,6 %)
Patients avec au moins un événement indésirable grave ^(b)	35 (39,3 %)	27 (30,0 %)
Patients avec un événement indésirable menant à l'arrêt du traitement ^(a)	1 (1,1 %)	0

(a) Événements indésirables observés pendant la période de traitement.

(b) Événements indésirables graves observés durant toute la durée l'étude (c'est à dire pendant la période de traitement et pendant la période de suivi après traitement).

NA : non applicable

UN PROFIL DE SÉCURITÉ SIMILAIRE ENTRE LE BRAS NBTXR3 ET LE BRAS DE CONTRÔLE

Les résultats de l'essai ont été présentés en octobre 2018 au cours du Congrès ESMO (*European Society for Medical Oncology*) 2018 et de la 60^e conférence annuelle de l'*American Society for Radiation Oncology*. Nous prévoyons d'en rapporter les résultats exhaustifs dans la littérature scientifique.

Hensify®(NBTXR3) a reçu une autorisation de commercialisation (Marquage CE) en Europe, pour 5 ans, permettant sa commercialisation dans 28 pays de l'Union Européenne pour le traitement des Sarcomes des Tissus Mous localement avancés. Après les résultats positifs de la phase II/III, cette autorisation représente une avancée majeure dans l'établissement de NBTXR3 comme standard de soin en oncologie. Des études post-approbation sont prévues en Europe et des discussions sur les prochaines étapes concernant de potentiels développements futurs sont en cours.

Conception de l'essai de phase I

Nous avons réalisé un essai clinique de phase I afin d'évaluer la tolérance et la faisabilité de doses croissantes de NBTXR3, administré par injection intratumorale et activé par radiothérapie externe, chez des patients atteints de STM des extrémités localement avancé. Au cours de cette étude d'escalade de doses, nous avons traité 22 patients dans deux centres d'investigation en France. Ces patients ont reçu une injection intratumorale unique de NBTXR3 en amont de leur première séance de radiothérapie.



Radiothérapie
+ NBTXR3



Tumeur
NBTXR3

Reconstruction en 3D d'une tomodensitométrie d'un STM localement avancé

Les résultats finaux de l'essai de phase I étaient positifs et ont montré, en moyenne, un rétrécissement de 40 % de la taille de la tumeur et une réponse pathologique moyenne de 73 % dans des tumeurs connues pour leur résistance aux traitements, à savoir différents sous-types de sarcomes, tels que le sarcome indifférencié, le rhabdomyosarcome et le sarcome synovial. Une exérèse élargie complète à but thérapeutique a été réalisée chez l'intégralité des patients ayant participé à l'essai. Une résection complète de la tumeur constitue un objectif optimal en raison de son impact sur le taux de récurrence locale et de ses répercussions positives sur le pronostic et les taux de survie. L'illustration ci-dessous fait apparaître le rétrécissement tumoral chez un patient représentatif de l'essai après cinq semaines de traitement.

1.3.6.2 Cancers de la Tête et du Cou localement avancés chez des patients âgés et fragiles

Contexte et besoins

Les cancers de la Tête et du Cou incluent les cancers de la cavité buccale, de la langue et de l'oropharynx (une partie de la gorge). Ces parties du corps jouent un rôle clé dans la capacité d'un individu à déglutir, respirer et s'exprimer. L'*American Cancer Society* estime qu'en 2019, aux États-Unis, plus de 53 000 patients ont été diagnostiqués d'un cancer de la bouche ou de l'oropharynx, avec une issue fatale chez environ 10 860 d'entre eux. En Europe, en 2014, environ 140 000 nouveaux patients ont été diagnostiqués d'un cancer de la tête et du cou, et environ 300 000 nouveaux cas sont diagnostiqués en région Asie-Pacifique chaque année. Le taux de survie à cinq ans des patients atteints de cancer buccal ou oropharyngé est d'environ 65 %. Ces cancers représentent donc un enjeu de santé publique majeur.

La chimiothérapie associée à une radiothérapie concomitante constitue le traitement standard des cancers de la Tête et du Cou localement avancés, tant aux États-Unis qu'au sein de l'UE. Toutefois, cette option est rarement proposée aux patients âgés et fragiles, qui ne sont pas en mesure d'endurer l'épreuve physique que constitue un traitement par chimiothérapie. On estime pourtant que ces patients représentent près de 11 % des patients atteints de cancers de la Tête et du Cou. Le taux de survie de ces patients est généralement court (souvent inférieur à 12 mois suite au diagnostic) et leur qualité de vie est généralement médiocre, étant donné que leurs alternatives thérapeutiques se limitent à la radiothérapie utilisée seule. L'utilisation de NBTXR3 dans cette population de patients vise donc à améliorer les résultats de la radiothérapie utilisée seule, en obtenant un meilleur contrôle local de la tumeur et en améliorant les bénéfices systémiques, ainsi que la qualité de vie.

Conception de l'essai de phase I

Nous avons récemment terminé le traitement des patients inclus dans l'essai clinique de phase I portant sur NBTXR3 en escalade de doses, activé par Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI), chez des patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la cavité buccale ou de l'oropharynx, inéligibles au cisplatine, l'agent cytotoxique classique utilisé dans les chimiothérapies en cas de cancer de la tête et du cou, ou intolérants au cétuximab, un anticorps monoclonal utilisé dans le cadre d'une thérapie ciblée de cette pathologie. L'essai en escalade de dose a été mené dans cinq centres en Europe.

18 patients ont reçu une injection de NBTXR3, suivie d'une RCMI (70 Gy au total, soit 2 Gy par jour, cinq jours par semaine pendant sept semaines), conformément à la pratique médicale standard, laquelle a été lancée 1 à 5 jours après l'injection de NBTXR3.

Le critère d'évaluation principal de l'essai de phase I est l'évaluation de la sécurité d'emploi de NBTXR3 et la détermination de la dose recommandée. Les critères d'évaluation secondaires sont l'évaluation du taux de réponse globale et le taux de réponse complète (d'après les critères RECIST 1.1) obtenus avec NBTXR3, l'évaluation du délai de survie sans progression locale ou systémique, l'évaluation de la faisabilité d'une administration locale de NBTXR3 par injection intratumorale, et la détermination de la distribution d'une injection intratumorale de NBTXR3 dans l'organisme au fil du temps.

Résultats

La phase d'escalade de doses est arrivée à son terme. Les résultats préliminaires démontrant une bonne tolérance de NBTXR3, sans survenue d'effets indésirables graves liés au produit-candidat, et une faisabilité de l'injection selon différents dosages, lesquels n'ont pas entraîné de fuite dans les tissus sains environnants. Nous devons présenter les résultats finaux de la phase d'escalade de dose au cours du second semestre 2019. L'illustration ci-dessous fait apparaître le rétrécissement tumoral au fil du temps, observé chez un patient représentatif de l'essai suite au traitement. Le rétrécissement tumoral s'est poursuivi après la fin du traitement et une réponse complète a été obtenue chez ce patient à sept mois.



Reconstruction en 3D d'une tomodensitométrie d'un cancer de la tête et du cou localement avancé

En novembre 2018, neuf (9) des 18 patients évaluable ayant reçu NBTXR3 ont obtenu une réponse complète (critères RECIST 1.1). Les deux doses les plus élevées de NBTXR3 (15 % et 22 %) ont permis l'obtention d'un taux de survie des patients identique à 12 mois (date de clôture des données) et à 23 mois suite au traitement. Parmi les 12 patients évaluable ayant reçu les doses plus élevées, sept (7) ont obtenu une réponse complète. Cet essai est actuellement en cours de réalisation et nous poursuivons le suivi des patients ayant reçu

le traitement. Au vu des résultats préliminaires, nous considérons que NBTXR3 a le potentiel d'allonger la survie et d'améliorer la qualité de vie de cette population de patients atteints d'un cancer de stade avancé. Le graphique suivant montre les données issues de 18 patients traités selon différents dosages de NBTXR3, y compris, pour chaque patient, leur type de cancer, leur grade tumoral, leur âge et leur statut en papillomavirus humain.



Nous pourrions également tenter d'obtenir le statut de « *Breakthrough Therapy* » (statut accordé par la FDA et visant à accélérer le processus d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis de traitements dont l'impact sur la santé des patients serait majeur).

Conception de l'essai

Les critères d'évaluation principaux visent à déterminer la dose optimale de NBTXR3 et à évaluer le profil de sécurité et d'efficacité préliminaire de NBTXR3 administré par injection intratumorale et associé à une combinaison radiothérapie/cisplatine.

1.3.6.4 Cancers hépatiques

Contexte et besoins

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, le cancer du Foie constitue à ce jour la quatrième cause la plus fréquente de décès par cancer dans le monde, avec plus de 782 000 décès recensés en 2018. L'*American Cancer Society* estime qu'en 2019, aux États-Unis, plus de 42 000 individus ont été diagnostiqués comme porteurs d'un cancer du Foie, avec une issue fatale pour plus de 31 000 d'entre eux. En Europe, près de 47 000 patients décèdent d'un cancer hépatique chaque année. Le taux de survie à cinq ans chez les patients atteints de cancer du Foie localisé est d'environ 31 % ; une fois le cancer disséminé à d'autres organes ou tissus, ce taux de survie chute à environ 3 %.

Parmi les cancers du Foie, on compte le carcinome hépatocellulaire (CHC), le type le plus fréquent de cancer hépatique, et le cancer du Foie secondaire (ou métastases hépatiques) qui est une forme disséminée d'une tumeur primitive localisée ailleurs dans l'organisme vers le foie. La résection chirurgicale n'est généralement pas envisagée chez les patients atteints de CHC ou de métastases hépatiques. Les alternatives thérapeutiques locales et systémiques sont peu nombreuses et comportent d'importantes limitations. La radiothérapie améliore les résultats obtenus chez ce type de patients et des essais cliniques menés par des tiers ont montré une corrélation directe entre des doses de rayonnements élevées et une augmentation des taux de survie. Notre essai clinique de phase I/II présenté ci-dessous évalue NBTXR3 chez des patients atteints de cancers du Foie chez qui une alternative thérapeutique est nécessaire, en raison d'une impossibilité de recourir aux protocoles de traitement standards ou d'une absence de traitement disponible. En augmentant l'absorption de la dose de rayonnements administrée au cœur même de la tumeur, sans

toutefois entraîner de lésions supplémentaires sur les tissus sains environnants, et en permettant une destruction plus efficace de la tumeur, nous sommes d'avis que NBTXR3 est susceptible d'améliorer le pronostic de cette population de patients.

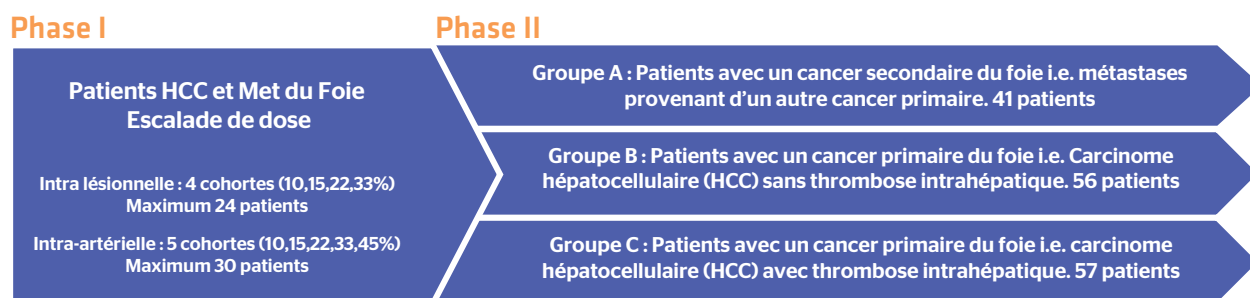
Conception de l'essai de phase I/II

Nous réalisons actuellement un essai clinique de phase I/II visant à évaluer l'utilisation de NBTXR3, associé à une technique de radiothérapie de haute précision, qui permet de délivrer des doses radiobiologiquement élevées par fraction, appelée « radiothérapie stéréotaxique » (RTS). La RTS est une technique de radiothérapie fréquemment utilisée dans le traitement des tumeurs hépatiques malignes. Notre essai se déroule actuellement dans sept centres en France et prévoit de traiter jusqu'à 208 patients – 54 patients dans la phase I et 154 patients dans la phase II.

Le critère d'évaluation de la phase I de cet essai est la détermination de la dose recommandée de NBTXR3. Au cours de cette partie de l'essai, les patients recevront une injection unique intralésionnelle ou intra-artérielle de NBTXR3 selon un dosage croissant, suivie d'une activation par RTS. Le critère d'évaluation de la phase II de cet essai est l'évaluation de la sécurité de NBTXR3 après administration à trois groupes de patients différents :

- (i) patients atteints d'un cancer hépatique secondaire ;
- (ii) patients atteints d'un cancer hépatique primitif ne présentant pas de thrombose des branches intrahépatiques de la veine porte ; et
- (iii) patients atteints d'un cancer hépatique primitif avec thrombose des branches intrahépatiques de la veine porte. L'un des critères d'évaluation secondaire est le taux de meilleure réponse globale obtenu.

Le graphique suivant montre le nombre de patients prévus dans chaque bras de traitement de la phase I et de la phase II de l'étude.



Essai de phase I/II sur les cancers hépatiques

Description des activités

Résultats

En janvier 2018, nous avons annoncé les résultats préliminaires de nos cohortes intralésionnelles démontrant une bonne tolérance de NBTXR3, sans survenue d'événement indésirable lié au traitement. Les effets indésirables n'étant pas liés au traitement survenus dans le cadre de l'essai clinique sont présentés dans les tableaux suivants.

Evénements indésirables liés à l'injection

Dose de NBTXR3	Evénements indésirables	Grade	Grave
10% du volume tumoral	Malaise	2	-
15% du volume tumoral	Douleurs abdominales	3	-
22% du volume tumoral	Epanchement pleural bilatéral	1	-

Evénements indésirables liés à l'irradiation (45 Gy au total en 3 fractions)

Niveau de dose

	Evénements indésirables	Grade	Grave
1	Lésions cutanées dues aux radiations	1	-
	Maux de tête	1	-
	Nausées	2	-
	Vomissements	2	-
2	Fatigue	2	-
		3	-
	Pyrexie	2	-
	Asthénie	1	-
	Nausées	1	-
	Distensions abdominales	1	-
	Douleurs abdominales	2	-
3	Asthénie	1	-
	Ascite	2	-
	Thrombose de la veine porte	2	-

Les résultats ont montré la faisabilité d'une injection avec des doses à 10 % et 15 %, sans fuite dans les tissus sains environnants. Sur les neuf patients évalués en termes de meilleure réponse dans le CHC, trois ont obtenu une réponse complète, trois ont montré une réponse partielle et un patient avait une maladie stable. Les deux autres patients sont morts des suites de leur cancer avant que nous ayons été en mesure d'observer une réponse au traitement. L'investigateur de l'essai a jugé que ces décès n'étaient pas liés au traitement.

Les résultats préliminaires ont également été présentés lors du Congrès ESMO d'octobre 2018.

1.3.6.5 Cancer de la Prostate

Contexte et besoins

Le cancer de la prostate constitue la deuxième cause majeure de décès par cancer chez les hommes aux États-Unis. L'*American Cancer Society* estime qu'aux États-Unis, près de 175 000 individus ont fait l'objet d'un diagnostic de cancer de la prostate en 2019, avec une issue fatale pour environ 31 620 d'entre eux. À l'échelle mondiale, on estime que près de 1,3 million de nouveaux cas surviennent chaque année. Dans les cancers de la Prostate locorégionaux, le pronostic reste favorable, mais en cas de dissémination à d'autres parties du corps, le taux de survie à cinq ans est d'environ 30 %.

La possibilité de procéder à un contrôle localisé constitue un paramètre clé du traitement du cancer de la Prostate, étant donné qu'il permet de prévenir les récurrences et la dissémination

ultérieure de la maladie. Les patients atteints de cancer de la Prostate reçoivent généralement l'une des deux formes de radiothérapie suivantes : une RTS ou une curiethérapie associée à une RTS. Les données cliniques publiées par des tiers montrent que la radiothérapie, et en particulier l'augmentation de la dose d'irradiation délivrée, améliore de manière significative le contrôle localisé des tumeurs prostatiques, tout en diminuant les risques de récurrence et de dissémination par métastases.

Conception de l'essai de phase I/II

Nous réalisons actuellement un essai clinique de phase I/II sur NBTXR3 dans le traitement du cancer prostatique par le biais d'une demande de nouveau médicament expérimental (« IND »), laquelle a pris effet en janvier 2016. Au cours de cet essai, nous avons inclus des patients atteints de cancer prostatique à risque intermédiaire et élevé, éligibles à l'un des deux schémas de radiothérapie de référence. Dans un groupe de patients, nous cherchons à évaluer NBTXR3 associé à une RTS en tant que radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI). Dans l'autre groupe de patients, notre objectif est d'évaluer NBTXR3 associé à une combinaison curiethérapie/RTS. Cet essai se déroule actuellement dans deux centres aux États-Unis et prévoit le traitement d'un nombre de patients compris entre 24 et 54 au cours de la phase I, et de 40 patients au cours de la phase II.

Les critères d'évaluation principaux de cet essai de phase I/II sont la détermination du profil de sécurité et des doses recommandées de NBTXR3, ainsi que de ses toxicités dose-limitantes précoces. Les critères d'évaluation secondaires sont l'évaluation de la toxicité

et de la tolérance des doses de NBTXR3 administrées, l'évaluation du taux de réponse complète du produit-candidat, le temps de survie sans progression locale et systémique et le taux de survie globale, l'évaluation de la faisabilité d'une administration localisée de NBTXR3 par injection intratumorale et la détermination de la récurrence biochimique avant activation par RCM.

1.3.6.6 Cancer du Rectum (essai PharmaEngine)

Contexte et besoins

L'*American Cancer Society* estime qu'aux États-Unis près de 44 180 individus ont été diagnostiqués comme porteurs d'un cancer du Rectum en 2019. Les décès par cancer du Rectum font fréquemment l'objet d'un classement erroné en tant que décès par cancer du Côlon ; les décès combinés par cancer du Côlon et du Rectum auraient dépassé les 140 000 cas aux États-Unis en 2019. À l'échelle mondiale, le cancer colorectal constitue la troisième cause la plus fréquente de cancer chez l'homme et la deuxième chez la femme, avec une estimation à près de 1,8 million de nouveaux cas en 2018. Le taux de survie à cinq ans chez les patients atteints de cancer rectal varie de manière significative en fonction du stade de la tumeur et de son éventuel état métastatique. Dans le cancer du Rectum avancé (stade III), le taux de survie à cinq ans est compris entre 58 % et 83 % environ, et dans le cancer du Rectum métastatique (stade IV), ce taux chute à près de 13 %.

Conception de l'essai

Notre partenaire PharmaEngine réalise actuellement un essai clinique de phase I/II en ouvert évaluant NBTXR3 activé par radiothérapie, en association avec une chimiothérapie, chez des patients atteints d'un cancer du Rectum non résectable. L'objectif de cet essai est d'évaluer NBTXR3 activé par radiothérapie, en association avec une chimiothérapie, en tant que traitement susceptible d'aboutir à un rétrécissement de la tumeur et de faciliter l'exérèse chirurgicale. Cet essai est actuellement réalisé dans un centre à Taiwan, et prévoit le traitement de près de 42 patients.

Les critères d'évaluation principaux et secondaires visent à évaluer le profil de sécurité et à déterminer la toxicité dose-limitante du traitement, à évaluer la posologie recommandée et l'activité antitumorale par observation du taux de réponse de NBTXR3 administré par injection intratumorale, activé par irradiation externe, lorsqu'il est associé de manière concomitante à une chimiothérapie dans le cancer du Rectum non résectable.

1.3.6.7 Carcinome épidermoïde de la Tête et du Cou et cancer du Poumon non à petites cellules traités par anticorps anti-PD-1

Ces dernières années, le potentiel des traitements d'IO, et notamment des checkpoint inhibiteurs a fait l'objet d'une attention marquée. Les checkpoint inhibiteurs sont des agents d'immunothérapie qui bloquent certaines protéines responsables du verrouillage du système immunitaire en présence de cellules cancéreuses. Ils lèvent ainsi l'invisibilité des cellules cancéreuses et permettent au système immunitaire, et plus particulièrement aux lymphocytes T, de les détecter. Néanmoins, un certain nombre de tumeurs, dites « froides », affichent une réponse limitée, voire nulle, à ces inhibiteurs de points de contrôle.

Nos résultats précliniques et cliniques préliminaires indiquent que l'association NBTXR3/radiothérapie est susceptible d'activer

la réponse immunitaire et de rendre les tumeurs froides plus facilement détectables par le système immunitaire du patient. De ce fait, la réaction obtenue serait potentiellement supérieure par traitement d'IO, notamment de checkpoint inhibiteurs. Par ce processus, des tumeurs froides sont transformées en tumeurs dites « chaudes ».

Les données publiées montrent que seuls 15 à 20 % des cancers bronchiques non à petites cellules, et 13 % à 22 % des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou répondent à certains checkpoint inhibiteurs. Le mode d'action physique de NBTXR3 provoque une réaction immunogène différente, et nous considérons que cette caractéristique spécifique pourrait augmenter de manière significative le nombre de patients atteints de cancer éligibles à un traitement d'IO. NBTXR3 activé par radiothérapie entraîne une réaction immunitaire adaptative spécifique qui est susceptible de convertir un patient non-répondeur en un patient immuno-répondeur, chez qui un traitement par les checkpoint inhibiteurs disponibles apporterait une réponse thérapeutique à long terme.

Notre demande d'IND relative à la mise en place d'un essai clinique sur NBTXR3 activé par radiothérapie stéréotaxique ablative (« SABR »), et administré en association avec un produit d'anticorps anti-PD-1 approuvé par la FDA, a pris effet en décembre 2017. Nous prévoyons que les premiers résultats éventuels seront disponibles au cours du second semestre 2019.

Conception de l'essai de phase I/II

Nous avons mis en place un essai prospectif de phase I/II, multicentrique, non randomisé, en ouvert, visant à évaluer le profil de sécurité et d'efficacité de NBTXR3 activé par SABR, en association avec des checkpoint inhibiteurs (nivolumab ou pembrolizumab). Cet essai inclut des populations de patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou à récurrence locorégionale et/ou métastatique, ou de patients atteints d'un cancer du Poumon non à petites cellules qui, au stade métastatique, sont réfractaires ou résistants à un traitement par anti-PD-1. Cet essai est actuellement réalisé en deux phases consécutives, à savoir une phase d'escalade de doses et une phase d'expansion de doses. L'essai sera mené dans plusieurs centres d'investigation aux États-Unis, et prévoit le traitement de 36 à 72 patients dans la phase I, et de 40 patients dans la phase II.

La phase d'escalade de doses a été conçue selon un plan classique de phase I 3+3, signifiant qu'au moins 3 patients seront traités selon le dosage initial, avec une escalade du traitement au niveau supérieur en l'absence de toxicité dose-limitante de quelque nature que ce soit, lequel vise à identifier la dose appropriée de NBTXR3 à injecter dans la tumeur, ainsi que la dose d'activation adéquate dans un contexte de SABR. Les doses de NBTXR3 seront augmentées par palier, toutefois, la dose d'anticorps anti-PD-1 restera constante. Un seul des anticorps anti-PD-1 approuvés pour la phase d'expansion de doses sera sélectionné en fonction du rapport bénéfices/risques observé au cours de la phase I de l'essai.

Les critères principaux et secondaires viseront à évaluer le profil de sécurité et d'efficacité, tandis que les critères exploratoires viseront à caractériser davantage l'expression génique induite par le traitement, y compris l'activité augmentée des cytokines et les marqueurs de la réponse immunitaire adaptative, ainsi que les voies de signalisation médiées par les récepteurs des lymphocytes T.

Rationnel étayant l'approche d'IO

Nous avons observé que NBTXR3 activé par radiothérapie pouvait détruire davantage de cellules cancéreuses *in vitro* que la radiothérapie utilisée seule, avec pour conséquence la libération d'un plus grand nombre d'antigènes associés aux tumeurs. Par ailleurs, les expériences *in vitro* menées sur différentes lignées

Description des activités

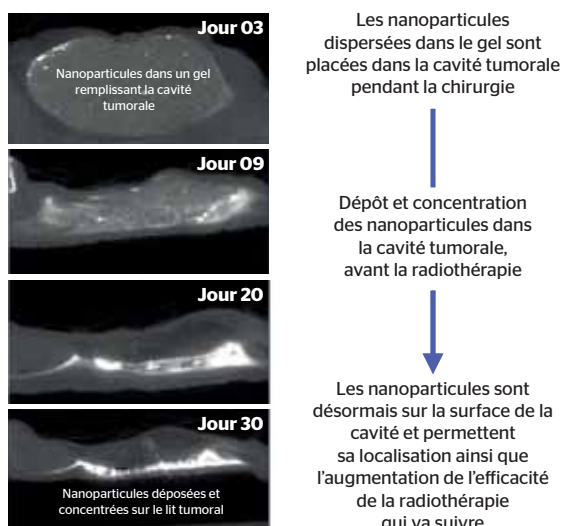
de cellules tumorales humaines ont montré que NBTXR3 activé par radiothérapie augmentait l'expression des marqueurs de mort cellulaire immunogène, et potentialisait l'activation de la voie cGAS-STING (une composante du système immunitaire détectant l'ADN tumoral et générant une immunité antitumorale intrinsèque). Ces résultats suggèrent que NBTXR3 activé par radiothérapie est susceptible de moduler l'immunogénicité des cellules cancéreuses.

Au cours des expérimentations précliniques, nous avons observé que NBTXR3 activé par radiothérapie *in vivo* générait un effet abscopal, à savoir une réduction des métastases au-delà des zones irradiées. Cet effet abscopal dépend de l'augmentation des infiltrats de lymphocytes T CD8+ (dont l'action aboutit à la destruction des cellules malignes) à la fois dans les tumeurs traitées et non traitées, augmentation induite par NBTXR3 activé par radiothérapie.

Au cours de notre essai clinique de phase II/III dans le STM localement avancé, et au vu des analyses immunohistochimiques obtenues, nous avons observé que NBTXR3 activé par radiothérapie (23 patients) comparé à la radiothérapie utilisée seule (29 patients) augmentait la densité des lymphocytes T CD8+ et diminuait également le nombre de lymphocytes régulateurs FOXP3+ (lesquels contribuent à une suppression de la réponse immune) dans les tumeurs, tandis que le nombre de macrophages restait relativement constant.

Collectivement, ces données suggèrent que NBTXR3 activé par radiothérapie est susceptible de moduler la réponse immune antitumorale et de transformer la tumeur en un vaccin *in situ*.

1.3.7 Notre programme préclinique portant sur NBTXR3-gel



Application de NBTXR3-gel dans la cavité tumorale

Nous procédons actuellement au développement de NBTXR3-gel, une formulation de NBTXR3 sous forme de gel, destinée à une application directe dans la cavité tumorale suite à l'ablation de la tumeur ou à son exérèse chirurgicale, préalablement à la fermeture de la plaie opératoire. Comme illustré ci-dessous, NBTXR3-gel est conçu de telle sorte à préparer le site chirurgical à une radiothérapie post-opératoire (traitement adjuvant), afin de pouvoir détruire les cellules cancéreuses résiduelles non éliminées au cours de la chirurgie.

Ce produit candidat pourrait offrir une valeur unique en répondant à deux objectifs distincts : une destruction efficace des cellules cancéreuses après la chirurgie et une amélioration de l'irradiation de la cavité tumorale par un rayonnement ciblé.

Les premières indications oncologiques que nous étudions pour NBTXR3-gel sont certains types de cancer du Sein, des cancers des Poumons inopérables, les métastases vertébrales et le STM rétropéritonéal.

1.3.8 Notre programme de recherche hors NBTXR3

La Société mène actuellement plusieurs projets de recherche en nanomédecine dont les concepts diffèrent de NBTXR3. Un de ses concepts s'appuie notamment sur le développement de nouveaux objets issus des nanotechnologies permettant de répondre à la question « est-il possible d'augmenter la dose utile ou de réduire la dose inutile d'un agent thérapeutique administrée chez un patient afin d'optimiser sa biodisponibilité et/ou réduire sa toxicité ? ». Pour répondre à cette question l'équipe de recherche dédiée a créé différents types de nanoparticules aux propriétés physico-chimiques spécifiques (appelées nanoprimer) leur permettant de s'accumuler

au foie dans le but d'occuper transitoirement les principales voies d'élimination hépatique des agents thérapeutiques ciblés et ainsi augmenter leur dose utile et / ou diminuer leur toxicité potentielle. Les différents nanoprimer créés ont pour but de s'adapter aux différentes familles d'agents thérapeutiques concernées par une forte élimination hépatique, principalement les nanomédecines. Les nanoprimer ouvrent de ce fait, de nouvelles possibilités dans leurs développements et pourraient améliorer l'efficacité de différents agents thérapeutiques..

1.3.9 Fabrication

Nous avons conclu des accords visant à sous-traiter la production de NBTXR3 à des partenaires spécialisés dans la production de produits de haute précision. Nos contrats avec ces tiers prévoient généralement l'interdiction pour le fabricant partenaire de transférer ses droits ou de sous-traiter les services couverts. Ces contrats stipulent que nous conservons les droits exclusifs des produits, ainsi que les droits de propriété intellectuelle et le savoir-faire dérivé ou relatif aux services rendus par ces tiers. Nos partenaires chargés de la production sont tenus de s'acquitter de leurs obligations conformément aux normes professionnelles internationales, y compris aux recommandations de Bonnes Pratiques de Fabrication du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (CIH).

En janvier 2014, nous avons conclu un accord avec le groupe Amatsigroup SAS (« Amatsigroup ») en vertu duquel Amatsigroup est chargé de fournir un local dédié à la production de NBTXR3 et assure la fabrication des nanoparticules NBTXR3 utilisées dans la conduite des essais cliniques. Spécialisé dans la fabrication de médicaments injectables, Amatsigroup est certifié pour la fabrication de cytotoxines, de produits de biotechnologie, d'émulsion, de vaccins et de lyophilisats. Amatsigroup, certifiée par l'Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en France pour la fabrication de produits stériles, est un laboratoire pharmaceutique accrédité. Une évolution des prestations de services sera envisagée afin de préparer la commercialisation de NBTXR3.

Nous restons titulaires de tout droit de propriété intellectuelle, titre ou autre intérêt y afférent développé par Amatsigroup, seul ou en collaboration avec nous ou un tiers, dans le cadre de l'exécution de l'accord. Amatsigroup est titulaire de tout droit de propriété, titre ou autre intérêt y afférent en ce qui concerne le savoir-faire de fabrication général développé par Amatsigroup dans le cadre de l'exécution de l'accord.

Amatsigroup nous accorde une licence exclusive à l'égard de certains droits de propriété intellectuelle, dans la mesure où ces

droits de propriété intellectuelle sont nécessaires à la fabrication, la commercialisation, la vente et l'importation de NBTXR3.

En novembre 2016, nous avons conclu un contrat d'approvisionnement à long terme avec Framatome SAS (anciennement Areva NP SAS) (« Framatome »).

En vertu de cet accord, Framatome nous fournira les matières premières utilisées pour la fabrication de nos nanoparticules pour une période de 10 ans à compter de l'octroi de notre premier marquage CE (la « période d'approvisionnement »). Pour les cinq premières années de la période d'approvisionnement, Framatome sera notre seul fournisseur de ces matières premières et nous accordera une exclusivité d'approvisionnement sur ces dernières. Le prix des matières premières n'est pas volatil. Le contrat demeurera en vigueur pendant toute la durée de la période d'approvisionnement ou jusqu'à ce qu'il y soit mis fin (i) par l'une des parties en cas de manquement grave par l'autre partie à ses obligations n'ayant pas été remédié ; (ii) par nous, en respectant un préavis de six mois, sous réserve du respect de certaines obligations de paiement à l'égard des matières premières déjà commandées, produites ou prévues, (iii) par Framatome, en respectant un préavis de six mois, en cas de décision d'interrompre la production, ou si toutes les matières premières ont été utilisées ; ou (iv) au choix de l'une ou l'autre partie sous d'autres conditions spécifiées.

En novembre 2017, nous avons ouvert un nouveau site visant à augmenter notre capacité de production de NBTXR3 destiné aux essais cliniques, et à préparer la phase de commercialisation. Ce nouveau site se situe au sein du Villejuif BioPark, un centre d'innovation et de recherche scientifique localisé près de Paris, en France. Selon nos prévisions, ce site nous permettra de porter notre capacité de production à plus de 200 000 doses de NBTXR3 par an, volume que nous considérons comme suffisant pour la conduite des essais cliniques en cours et la phase initiale de mise sur le marché du produit-candidat. Nous avons assuré nous-même la conception de notre processus de fabrication, de telle sorte que de nouvelles lignes de production puissent être implantées sans investissements majeurs.

1.3.10 Commercialisation

Sous réserve de satisfaire pleinement aux exigences réglementaires préalables à toute commercialisation, la Société envisage de débiter la phase de commercialisation et de créer une infrastructure commerciale mondiale, en renforçant ses compétences commerciales et en évaluant ses opportunités de partenariat. Par l'intermédiaire de notre équipe de liaison médicale mondiale, la Société a établi d'importantes relations stratégiques avec un certain nombre de leaders d'opinion, hôpitaux, cliniques et centres de traitement du cancer clés aux États-Unis et dans les principaux marchés européens, qui ont ainsi pu se familiariser avec NBTXR3. Plus de 400 médecins ont participé à nos essais cliniques. Nous pensons que grâce à la planification de notre organisation commerciale, nous serons en mesure de cibler la communauté de médecins qui sont les principaux spécialistes du traitement des patients pour lesquels NBTXR3 est développé. Des accords de développement et de commercialisation supplémentaires pourront être conclus avec des tiers sur des territoires géographiques déterminés, pour tous les produits candidats qui ont satisfait aux exigences réglementaires préalables à la commercialisation.

Nous envisageons également de créer une équipe marketing ventes, afin de mettre au point et d'appliquer des stratégies marketing

destinées à tous les produits que nous commercialisons. Cette équipe aura pour mission de mettre en place et assurer le suivi de la stratégie marketing pour les produits autorisés, et de développer des relations avec les Leaders d'opinion dans le domaine médical.

À la suite de l'obtention du marquage CE en Avril 2019 dans les STM localement avancés, des études post-approbation sont prévues en Europe et des discussions sur les prochaines étapes concernant de potentiels développements futurs sont en cours. Ceci s'inscrit dans un cadre réglementaire classique après l'obtention d'une autorisation de commercialisation en Europe.

En amont de toutes les étapes réglementaires de codification nécessaires à la commercialisation d'un dispositif médical de classe III en Europe, ces études permettront également de mettre à disposition Hensify® pour les patients atteints de STM localement avancés afin que ces derniers puissent bénéficier très rapidement du traitement.

La société envisage également de procéder à des demandes de remboursement pour Hensify® lorsque suffisamment de données cliniques concernant un potentiel bénéfice de survie et de qualité de vie chez les patients atteints de cancers auront été accumulées.

1.3.11 Concurrence

Le développement des traitements du cancer se caractérise par des évolutions technologiques fulgurantes. Un grand nombre de sociétés, centres de recherche universitaires, organismes gouvernementaux et instituts de recherche publics et privés mettent au point des produits, dispositifs et autres traitements qui visent les mêmes pathologies que les nôtres.

Près de 60 % des patients atteints de cancer suivent un traitement par radiothérapie à un moment donné au cours de leur maladie. Les recherches actuelles en radiothérapie portent principalement sur (1) des méthodes visant à augmenter la sensibilité des tumeurs aux rayonnements et (2) des méthodes visant à protéger les tissus sains des rayonnements. En outre, de nombreux chercheurs pensent que la radiothérapie peut renforcer les réactions immunitaires de l'organisme, et donc permettre de rendre une tumeur, auparavant non réceptive, réceptive aux vaccins.

MagForce AG, NH TherAguix et Nanospectra Biosciences, Inc. font partie des sociétés qui développent des traitements visant à rendre les tumeurs plus sensibles aux rayonnements et à d'autres sources d'énergie. À l'instar de Nanobiotix, ces sociétés continuent de développer différentes technologies, dont celles prévoyant la libération d'une substance dans une tumeur afin de détruire les cellules cancéreuses sans endommager les tissus sains autour. Tous les produits candidats développés et commercialisés par ces sociétés, ou par Nanobiotix, risquent d'entrer en concurrence avec des traitements existants, ainsi qu'avec de nouveaux traitements susceptibles d'être disponibles à l'avenir.

De nombreux concurrents, seuls ou en collaboration avec leurs partenaires, peuvent disposer de ressources financières

et d'expertises pour la recherche et le développement, les tests précliniques, les essais cliniques, la fabrication et la commercialisation, qui sont largement supérieure à celles de Nanobiotix. De nouvelles collaborations et fusions-acquisitions à l'avenir peuvent engendrer une concentration des ressources pour un nombre de concurrents réduit. La compétitivité de ces concurrents se fait également sentir dans le recrutement et la fidélisation du personnel qualifié en recherche et développement et en management, dans l'ouverture de centres d'essais cliniques, et l'enregistrement des patients y participant, et enfin dans l'acquisition de technologies complémentaires ou nécessaires à nos programmes. Des entreprises plus petites ou des start-up peuvent également se révéler être des rivales de taille, notamment via des partenariats avec de plus grandes sociétés.

Les principaux facteurs compétitifs à l'origine du succès de NBTXR3 et de tous les autres produits candidats que Nanobiotix développe, une fois autorisés, seraient certainement leur efficacité, leur sécurité, leur commodité, leur prix et leur taux de remboursement par le gouvernement et autres tiers payeurs. Il est également essentiel de protéger notre technologie propriétaire qui permet de développer nos produits candidats. La part de marché de Nanobiotix pourrait se réduire si ses concurrents développaient et commercialisaient des produits qui se révélaient plus efficaces ou démontraient un meilleur profil de sécurité que n'importe lequel des produits que nous développons. Il se peut également que nos concurrents complètent avec succès, et plus rapidement que nous, les démarches réglementaires requises aux fins de la commercialisation.

1.3.12 Recherche et développement et brevets

1.3.12.1 Recherche et développement (R & D)

Depuis la création de la Société, l'essentiel des ressources a été consacré aux activités de Recherche et Développement. Ces activités sont décrites de façon détaillée au paragraphe 1.3.1.

Pour les activités de Recherche et Développement (recherche, précliniques, cliniques, affaires médicales et réglementaires) et de Production, les équipes projets gèrent de façon autonome, flexible et réactive les projets innovants de la Société. Afin de mener à bien leurs travaux, les équipes de R & D font appel à des sous-traitants possédant des technologies de pointe et/ou l'expertise nécessaire.

Au sein de l'effectif 2018 et de façon identique à 2017, 30 salariés sont titulaires d'un doctorat en médecine, pharmacie ou science. La fonction R&D demeure largement dominante puisqu'elle représente 77 % des salariés.

1.3.12.2 Politique d'Innovation

Nanobiotix a mis en place une politique d'innovation pour faire émerger, promouvoir et transformer les nouvelles idées en produits pour la santé humaine.

Depuis sa création, l'essentiel des ressources de la Société a été consacré au développement du portefeuille-brevets « NBTXR3 »

et autres formulations, permettant à Nanobiotix de proposer une approche sans précédent du traitement du cancer.

La Société développe aussi des programmes de recherche exploratoire portant sur de nouvelles nanoparticules pour de nouvelles applications en nanomédecine.

1.3.12.3 Publications

La nanomédecine est un champ de recherche très novateur. Pionnier et acteur majeur de ce secteur, Nanobiotix a développé des technologies reconnues par les communautés scientifiques et médicales internationales.

Les travaux majeurs de nos chercheurs et les résultats de nos essais cliniques sont régulièrement publiés et présentés lors d'événements scientifiques internationaux (liste non-exhaustive) :

- Hafnium oxide nanoparticles activated by radiotherapy triggers an abscopal effect dependent on CD8 T cells. Audrey Darmon, Ping Zhang, Sébastien Paris. Poster presentation, OncoRad 2018 ;
- Phase I/II trial : NBTXR3 activated by SABR for patients with advanced HNSCC or NSCLC in combination with an anti-PD1 treatment. Seiwert T, Le Tourneau C, Paris S, Bonvalot S. Poster presentation, OncoRad 2018 ;
- NBTXR3, hafnium oxide nanoparticles in the treatment of liver cancer : a phase I/II trial. Enrique Chajon, Marc Pracht, Thierry De Baere, France Nguyen, Jean-Pierre Bronowicki, Veronique Vendrely,

Anne-Sophie Baumann, Valérie Croisé-Laurent, Emmanuel Rio, Yan Rolland, Samuel Le Sourd, Pierre Gustin, Christophe Perret, Françoise Mornex, Didier Peiffert, Philippe Merle, Eric Deutsch. Online abstract, ASCO 2018 ;

- Hafnium oxide nanoparticles and radiotherapy for solid tumors : a promising new treatment strategy. Le Tourneau C, Le Pechoux C, Kantor G, Carrere S, Bonvalot S, Le Prise E, Nguyen F, Baumann A.S, Vendrely V, Bronowicki J.P, Moreno-Garcia V, Delannes M, Thariat J, Papai Z, Ruthowski P, Tiangco B, Rastrelli M, Agoston P, Sunyach M.P, Rubi Li K, Mervoyer A, Sy-Ortin T, Hong A, Anghel R, Gronchi A. Poster presentation, ESTRO 2018 ;
- Activation of the cGAS-STING pathway by NBTXR3 nanoparticles exposed to radiotherapy. Marill J, Darmon A, Zhang P, Paris S. Poster presentation, AACR 2018 ;
- Hafnium oxide nanoparticles as a promising emergent treatment for head and neck cancer. C. Le Tourneau, V. Calugaru, T. Jouffroy, J. Rodriguez, C. Hoffmann, B. Dodger, V. Moreno, Laurent Levy, E. Calvo. Poster presentation, Multidisciplinary Head and Neck Symposium 2018 ;
- A phase I/II trial of NBTXR3 nanoparticles activated by SBRT in the treatment of liver cancers. Chajon E, Pracht M, De Baere T, Nguyen F, Bronowicki J-P, Vendrely V, Baumann A-S, Croisé-Laurent V, Deutsch E. Poster presentation, ASCO GI 2018 ;
- Hafnium Oxide Nanoparticles and Radiotherapy to Convert Immunologically "Cold" Tumor into "Hot" Tumor. Tetreau R, Chateau MC and Bonvalot S. Oral Presentation Immuno-Oncology Summit 2018 ;
- Transforming immunologically "Cold" tumor into "Hot" tumor with hafnium oxide nanoparticles and radiation therapy. S. Paris, A. Darmon, P. Zhang, M. Bergère and L. Levy. Poster presentation SITC 2017 ;
- Antitumor immunity in patients with locally soft tissue sarcoma treated with hafnium oxide nanoparticles and radiation therapy. J. Galon, M. Laé, J. Thariat, S. Carrere, Z. Papai, M. Delannes, P. Rochoix, L. Mangel, F. Hermitte, Z. Sapi, T. Tornoczky, V. Servois, I. Birtwisle Peyrottes, R. Tetreau, M-C. Chateau, S. Paris, H. Brisse, and S. Bonvalot. Poster presentation SITC 2017 ;
- A phase I dose-escalation study of intratumoral injection of NBTXR3 in combination with IMRT in patients with locally advanced HNSCC. Le Tourneau C, Moreno V, Calugaru V, Jouffroy T, Rodriguez J, Hoffman C, Dodger B, Dimitriu M, Levy L and Calvo E. Oral Presentation THNO 2017 ;
- Hafnium oxide nanoparticles as an emergent promising treatment for solid tumors. Dimitriu M, Pottier A, Le Tourneau C, Sargos P, Le Pechoux C, Kantor G, De T, Baere, Le Cesne A, Moreno V, Garcia, Calvo E and Bonvalot S. Oral Presentation Journées annuelles Cancéropole Grand Sud Ouest 2017 ;
- First human study testing a new concept of radio enhancement using nanoparticles (NBTXR3) activated by radiation therapy in patients with locally advanced soft tissue sarcomas (STS). Bonvalot S, Le Pechoux C, Debaere T, Kantor G, Buy X, Stoeckle E, Sargos P, Terrier P, Coindre J-M, Lassau N, Ait Sarkouh R, Dimitriu M, Borghi E, Levy L, Deutsch E et Soria J-C. Clinical Cancer Research, 6 October 2016, 10.1158/1078-0432.CCR-16-1297 ;
- Hafnium oxide nanoparticles, a radiation enhancer for *in situ* cancer vaccine. Paris S., Pottier A., Levy L., et Lu B. Poster presentation, conférence SITC 2016 ;
- Metals as radio-enhancers in oncology : The industry perspective. Pottier A, Borghi E, Levy L. Biochem Biophys Res Commun. 2015 ;
- The future of nanosized radiation enhancers. Pottier A, Borghi E, Levy L. Br J Radiol 2015 ; 88 : 20150171 ;

- A phase I/II study evaluating the impact of NBTXR3 nanoparticles activated by pre-operative radiotherapy in locally advanced soft tissue sarcoma. Le Pechoux C, Kantor G, Deutsch E, Sargos P, Levy A, de Baere TJ, Buy X, Martinetti F, Stoeckle E, Terrier P, Le Cesne A, Italiano A, Dimitriu M, Levy L, Soria JC, Bonvalot S. Poster #PD-0045, ESTRO 2015 ;
- The impact of NBTXR3 nanoparticles combined with radiotherapy in advanced soft tissue sarcoma (STS) : a phase I/II study. Bonvalot S. Scientific presentation CTOS 2014 ;
- Hafnium oxide nanoparticles : toward an *in vitro* predictive biological effect ? Marill J, Mohamed Anesary N, Zhang P, Vivet S, Borghi E, Levy L. Radiation Oncology 2014, 9 : 150 ;
- New Use of Metals as Nanosized Radioenhancers : Hafnium Oxide for Local Treatment of Cancer. Pottier A, Borghi E, Levy L. Anticancer Research 2014, 34 : 443-454 ;
- Phase I study OF NBTXR3 nanoparticles, in patients with advanced soft tissue sarcoma (STS). Bonvalot S, Le Pechoux C, de Baere TJ, Buy X, Sargos P, Stoeckle E, Terrier P, Lassau N, Le Cesne A, Italiano A, Antoine M, Lezghed N, Goberna A, Dimitriu M, Levy L, Soria JC, Deutsch E. Poster #10563, ASCO 2014 ;
- MRI contrast variation of thermosensitive magnetoliposomes triggered by focused ultrasound : a tool for image-guided local drug delivery. Lorenzato C, Cernicanu A, Meyre ME, Germain M, Pottier A, Levy L, de Senneville BD, Bos C, Moonen C, Smirnov P. Contrast Media Mol Imaging 2013 ; 8 (2):185-92 ;
- Nanoscale radiotherapy with hafnium oxide nanoparticles. Maggiorella L, Barouch G, Devaux C, Pottier A, Deutsch E, Bourhis J, Borghi E, Levy L. Future Oncology, 2012 Sep ; 8 (9):1167-1181 ;
- One pot synthesis of new hybrid versatile nanocarrier exhibiting efficient stability in biological environment for use in photodynamic therapy. Thienot E, Germain M, Piejos K, Simon V, Darmon A, Marill J, Borghi E, Levy L, Hochepeid JF, Pottier A. J Photochem Photobiol B 2010 2 ; 100 (1):1-9 ;
- Overview of the main methods used to combine proteins with nanosystems : absorption, bioconjugation, and encapsulation. Di Marco M, Shamsuddin S, Razak KA, Aziz AA, Devaux C, Borghi E, Levy L, Sadun C. Int J Nanomedicine 2010 ; 5:37-49 ;
- Pp IX silica nanoparticles demonstrate differential interactions with *in vitro* tumor cell lines and *in vivo* mouse models of human cancers. Simon V, Devaux C, Darmon A, Donnet T, Thiénot E, Germain M, Honnorat J, Duval A, Pottier A, Borghi E, Levy L, Marill J. Photochem Photobiol 2010 ; 86 (1):213-22 ;

1.3.12.4 Propriété intellectuelle

Les innovations de Nanobiotix reposent sur l'application des nanotechnologies à l'oncologie. La Société s'appuie sur tout un arsenal de brevets, marques, droits d'auteur et dispositions législatives sur le secret commercial, aux États-Unis et dans d'autres juridictions, en vue de protéger ses droits en matière de propriété intellectuelle. Aucun brevet ne représente toute l'activité du Groupe.

Nous nous attachons à protéger et à optimiser notre technologie propriétaire, nos produits candidats, nos inventions et améliorations, qui sont essentiels au développement de nos activités sur le plan commercial en vue d'obtenir, de conserver et de défendre nos droits d'exploitation de brevets, qu'ils aient été développés en interne ou concédés par des tiers. Par ailleurs, Nanobiotix a pour objectif de bénéficier de la protection réglementaire accordée par le biais de la désignation de médicaments orphelins, l'exclusivité des données, l'exclusivité commerciale et les prolongations d'exploitation des brevets, le cas échéant.

Description des activités

Pour y parvenir, nous maintenons un cap stratégique en matière d'identification et d'autorisation de brevets clés, qui assure la protection des droits et constitue un moyen optimal de renforcer notre propriété intellectuelle et notre base de connaissances technologiques. Notre technologie et nos produits candidats sont protégés par plus de 300 brevets et dépôts de brevets délivrés et en instance appartenant à plus de 19 familles de brevets à travers le monde. Nous pouvons faire valoir des brevets et dépôts de brevets clés concernant les concepts, produits et utilisations de nanoparticules activées par des rayonnements ionisants grâce à la technologie du produit-candidat NBTXR3 et les nouvelles applications dans le domaine de la nanomédecine. Nous possédons également des brevets et des dépôts de brevets, ou accordons exclusivement des licences, afin de protéger les innovations en matière d'oncologie portant sur les nanoparticules magnétiques utilisées dans les diagnostics et traitements, ainsi que les nanoparticules utilisés dans les traitements encapsulant des agents photosensibles. De plus, nous possédons en commun avec le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) une famille de brevets relatifs à une méthode de contrôle de la libération des molécules actives par les liposomes. Les droits sont non seulement

protégés par des brevets, mais également par des marques dans de nombreux pays, couvrant les nom et logo « Nanobiotix » et « Hensify® ». Nous possédons ainsi plus de 300 marques enregistrées et déposées pour protéger nos produits, produits candidats, processus et technologies dans le monde entier. Nous envisageons de déposer des demandes supplémentaires de brevets et de marques à l'avenir lorsque nous développerons de nouveaux produits, produits candidats, processus et technologies.

Nous nous appuyons également sur le secret commercial pour développer et maintenir notre position d'exclusivité et protéger les aspects de notre entreprise qui ne peuvent l'être par un brevet, ou que nous ne considérons pas judicieux de protéger par un brevet. Nous nous attachons à protéger nos technologies brevetées, en partie, par le biais d'accords de confidentialité avec nos employés, consultants, conseillers scientifiques, sous-traitants et autres parties ayant accès à des informations confidentielles dans l'exécution d'accords de confidentialité. Toutefois, rien ne garantit que ces accords assureront une protection suffisante, ou ne permettront des recours appropriés en cas de violation de nos droits, ou empêcheront que nos secrets industriels soient révélés ou découverts par nos concurrents.

Tableau récapitulatif des familles de brevets détenues par Nanobiotix et publiées au 21 février 2019

Produit / Technologie	Nombre de famille de brevets	Date d'expiration pour chacune des familles de brevets *	Liste des pays pour lesquels les brevets ont été délivrés
Technologie « NanoXray » ⁽¹⁾	10	2025-2031	France, Australie, Canada, Chine, Eurasie (5 pays), Europe (35 pays), Israël, Inde, Japon, Corée du Sud, Mexique, États-Unis, Afrique du Sud, Hong Kong, **
		2029-2031	Australie, Canada, Chine, Algérie, Eurasie (9 pays), Europe (34 pays), Indonésie, Israël, Japon, Corée du Sud, Maroc, Mexique, Nouvelle Zélande, États-Unis, Afrique du Sud, Macao, Hong Kong, Singapour, **
		2030	Australie, Canada, Chine, Eurasie (4 pays), Europe (36 pays), Indonésie, Israël, Inde, Japon, Corée du Sud, Maroc, Mexique, Nouvelle Zélande, États-Unis, Afrique du Sud, Hong Kong, **
		2032-2035	Chine, Europe (19 pays), Japon, États-Unis, **
		2032	Australie, Chine, Russie, Europe, Indonésie, Israël, Japon, Maroc, Mexique, Nouvelle Zélande, Singapour, Ukraine, Afrique du Sud, **
		2034	Australie, Chine, Israël, Ukraine, États-Unis, Afrique du Sud, **
		2034	**
		2034	Singapour, Afrique du Sud, **
		2034	**
		2036	**
Autres technologies	8	2034	Japon, Ukraine, Singapour, Afrique du Sud, **
		2035	**
		2035	**
		2035	**
		2035	**
		2037	**
		2037	**

* Cette date d'expiration ne prend pas en compte la protection supplémentaire qui pourrait être accordée pour certains de nos brevets aux États-Unis, Europe, ou autres pays. Par ailleurs, la durée de protection de nos brevets non encore délivrés aux États-Unis pourrait être prolongée au-delà de la durée de base de protection via le « patent term adjustment ».

** Demande de brevet publiée ou en cours d'examen par l'autorité compétente.

(1) Le pipeline NanoXray est constitué de trois produits conçus avec le même cœur d'oxyde d'hafnium. Nanobiotix via sa plateforme de produits-candidats NanoXray, ambitionne d'accroître l'efficacité de la radiothérapie sans augmenter la dose reçue par les tissus sains environnants. Les trois produits du portefeuille NanoXray se différencient par la composition du revêtement des nanoparticules, qui a été développé afin de couvrir la majorité des applications de la radiothérapie à travers différents modes d'administration. Le premier produit-candidat de la plateforme est NBTXR3. La technologie NanoXray couvre notamment ces 3 produits.

Tableau récapitulatif des familles de brevets détenues par Nanobiotix en copropriété et publiées au 21 février 2019

Produit / Technologie	Nombre de famille de brevets	Date d'expiration pour chacune des familles de brevets *	Liste des pays pour lesquels les brevets ont été délivrés
Autres technologies	1	2032	États-Unis

* Cette date d'expiration ne prend pas en compte la protection supplémentaire qui pourrait être accordée pour certains de nos brevets aux États-Unis, Europe, ou autres pays

1

1.3.13 Nos contrats importants

Nous avons conclu des accords de collaboration afin d'optimiser nos ressources, de faciliter le développement de nos produits-candidats, de générer d'éventuels revenus et de maintenir une exposition limitée en matière de risques en dehors de l'Europe.

PharmaEngine

En août 2012, nous avons conclu un accord de licence et un contrat de collaboration avec PharmaEngine, une société sise à Taiwan et cotée au Taipei Exchange (anciennement le *GreTai Securities Market*), portant sur le développement et la commercialisation de NBTXR3 (sous le nom de code PEP503) dans plusieurs pays de la région Asie-Pacifique (collectivement, le « Territoire »). En vertu de cet accord, PharmaEngine est responsable du développement (recherche non clinique et clinique) et de la commercialisation de NBTXR3 à travers le Territoire. En contrepartie, elle nous verse des paiements en fonction de la réalisation d'étapes de développement et de commercialisation de NBTXR3. Ce partenariat stratégique nous permet d'exploiter les données générées par PharmaEngine dans l'accélération de la croissance et la poursuite du développement de nos produits-candidats.

Nous avons reçu un paiement initial de 1 million de dollars à la signature de l'accord et, à ce jour, nous avons reçu 2 millions de dollars au titre de deux paiements intermédiaires. Nous pourrions être en droit de recevoir des paiements ultérieurs s'élevant à 54 millions de dollars, en fonction de la réalisation effective par PharmaEngine d'étapes cliniques, réglementaires et commerciales définies.

Nous sommes également en droit de recevoir des paiements pour l'approvisionnement en NBTXR3 et des redevances, calculées pays par pays sur les ventes nettes réalisées par PharmaEngine, à un taux compris entre un chiffre élevé et deux chiffres bas des ventes nettes de produits réalisés par PharmaEngine sur le Territoire, à l'exclusion de l'Australie et de la Nouvelle Zélande, territoires sur lesquels un taux de redevance plus élevé sera appliqué si NBTXR3 est approuvé en vertu de l'accord de reconnaissance mutuelle, sous réserve, dans chaque cas, d'un ajustement à la baisse ou d'une cessation éventuelle, selon l'existence et le niveau des ventes de produits génériques concurrents ou s'il est jugé nécessaire ou souhaitable d'obtenir sur le Territoire des licences de propriété intellectuelle tierces en ce qui concerne NBTXR3.

En vertu de cet accord, nous avons octroyé à PharmaEngine une licence exclusive à l'égard de certains droits de propriété intellectuelle (« licence ») dans le but de développer et de commercialiser NBTXR3 pour le traitement du cancer en combinaison avec la radiothérapie sur le Territoire (avec l'option de récupérer ces droits, sauf en ce qui concerne la Chine et Taiwan). La licence comprend le savoir-faire nécessaire pour le développement, la commercialisation ou l'exploitation de NBTXR3 (par exemple des données sur le développement, les résultats d'expériences et d'essais, les données des essais, les protocoles d'études, etc.), les brevets relatifs à NBTXR3 sur le Territoire (par exemple les brevets et demandes de brevets en

cours) et la marque commerciale « NanoXray ». PharmaEngine n'est pas autorisé à modifier la substance de NBTXR3 ou à réaliser de la rétro-ingénierie sur NBTXR3 en vertu de cet accord. PharmaEngine nous a également octroyé une licence d'utilisation de certains droits de propriété intellectuelle, en ce compris les données de développement et les brevets, afin de nous permettre de développer et commercialiser NBTXR3 à l'extérieur du Territoire pour le traitement du cancer en combinaison avec la radiothérapie.

PharmaEngine s'est engagée à entreprendre au moins deux études de phase I dans deux indications différentes de cancer sur le Territoire dans les 18 mois suivant l'entrée en vigueur de l'accord, ainsi qu'une troisième étude de phase I dans une troisième indication dans les 36 mois suivant l'entrée en vigueur de l'accord, à moins que des retards n'aient été causés par une autorité réglementaire. PharmaEngine s'est jointe de manière alternative au soutien de l'étude pivot mondiale de NBTXR3 sur les STS en Europe et en Asie que nous avons lancée en 2014. De plus, PharmaEngine est tenue de faire ses meilleurs efforts commercialement raisonnables afin de demander et d'obtenir l'approbation réglementaire de NBTXR3 dans le Territoire conformément à un plan de développement convenu.

Nous sommes tenus de fournir à PharmaEngine toutes les quantités de NBTXR3 nécessaires à son développement sur le Territoire. Dans certains cas – à compter du moment où PharmaEngine commence une étude pivot ou une étude de phase III – nous sommes tenus de transférer le procédé de fabrication des nanoparticules contenues dans NBTXR3 (i.e. les étapes de formulation, de remplissage et de finition) à PharmaEngine et le CMO (*contract manufacturing organisation*) qu'il aura désigné. Dans la mesure où PharmaEngine développe et contrôle toute amélioration dans le processus de fabrication, nous serons autorisés à mettre en œuvre de telles améliorations dans notre processus de fabrication.

L'accord a été conclu pour une durée indéterminée et pourra être résilié (i) par l'une des parties en cas de manquement grave de l'autre partie à ses obligations n'ayant pas été remédié ou en cas d'insolvabilité, ou (ii) à notre convenance, pour tout pays du Territoire, si PharmaEngine ne parvient pas à commercialiser NBTXR3 dans le pays concerné dans les deux ans suivant l'obtention de toutes les approbations réglementaires requises pour la commercialisation dans le pays concerné. Sous certaines conditions, nous avons le droit de mettre fin à la licence dans certains pays du Territoire en échange d'une somme forfaitaire payable en une fois, ainsi que de redevances calculées en fonction du niveau de développement du NBTXR3 et de nos ventes nettes après résiliation dans le pays concerné.

PharmaEngine réalise actuellement deux essais cliniques évaluant NBTXR3 dans la région Asie-Pacifique : un essai de phase I/II dans les cancers de la Tête et du Cou chez des patients recevant une radiochimiothérapie, et un essai de phase I/II dans le cancer du Rectum.

Voir en ce sens les sections 1.3.6.3 du présent document de référence.

Centre du Cancer M. D. Anderson de l'Université du Texas

Le 21 décembre 2018, la Société a conclu avec le Centre du Cancer M. D. Anderson de l'Université du Texas (« **MD Anderson** ») un contrat de collaboration de recherche clinique dans le domaine des nanoparticules afin d'améliorer l'efficacité du traitement par radiothérapie de certains types de cancers.

Engagement des parties

Aux termes de ce partenariat, MD Anderson s'engage à conduire 9 essais cliniques de phase I/II portant sur NBTXR3 dans différentes indications (tête et cou, pancréatique, thoracique, poumon, gastro-intestinale et génito-urinaire), selon un calendrier et des seuils de recrutement prédéfinis. Le recrutement des patients devrait débuter, pour la majorité des essais cliniques, en 2019. MD Anderson met à cet effet à disposition le personnel, l'équipement et les locaux nécessaires à chaque essai. Aucune exclusivité n'étant accordée au titre du partenariat, MD Anderson peut conduire des essais cliniques similaires avec des tiers, le cas échéant, de manière concomitante.

La Société, quant à elle, fournit les doses de NBTXR3 en quantité nécessaires pour chacun des essais cliniques et finance leur conduite. La Société s'engage ainsi à verser un montant minimum d'environ 11 millions de dollars US pour la réalisation des essais jusqu'au terme de la collaboration. Environ 1 million de dollars US a été versé lors de la conclusion du contrat, le solde devant être payé par tranches semestrielles (sous réserve de l'atteinte d'objectifs de recrutement) entre le 1^{er} juillet 2019 et la fin des essais cliniques. En complément de ce financement, en cas d'obtention d'un premier enregistrement concernant NBTXR3 auprès de la FDA, la Société s'engage à verser à MD Anderson un paiement d'étape unique de plusieurs millions d'euros, dont le montant augmente annuellement de manière significative en fonction de la date d'obtention de l'enregistrement.

Le protocole, le calendrier, le suivi, l'arrêt ainsi que le remplacement de chaque essai sera déterminé d'un commun accord entre MD Anderson et la Société.

MD Anderson a effectué un certain nombre de déclarations au bénéfice de la Société et lui a consenti un droit d'information et d'audit dans le cadre de ces essais cliniques, notamment au titre de la pharmacovigilance.

Propriété intellectuelle

Chacune des parties reste propriétaire de ses droits de propriété préexistants ou générés en dehors du champ d'application du contrat de collaboration, étant précisé que la Société concède à MD Anderson une licence d'utilisation de NBTXR3 dans le cadre des essais cliniques.

La Société est le titulaire exclusif de tout droit, titre ou autre intérêt portant sur des inventions ou découvertes réalisées dans le cadre d'un essai clinique qui incorpore NBTXR3 ou toute formulation relative à NBTXR3 (les « **Inventions NBTXR3** »). À ce titre, MD Anderson s'engage à céder tout droit qu'elle détiendrait sur les Inventions NBTXR3. La Société accorde à titre gratuit à MD Anderson une licence non exclusive, perpétuelle et irrévocable à des fins académiques ou de recherches à but non lucratif sur les Inventions NBTXR3.

Les autres inventions et découvertes réalisées dans le cadre d'un essai clinique (les « **Autres Inventions** ») sont la propriété de leur(s) inventeur(s), de MD Anderson et/ou de la Société, selon le cas. MD Anderson accorde à titre gratuit à la Société une licence non exclusive sur toute Autre Invention dont elle serait propriétaire

ainsi qu'une option exclusive afin de négocier une licence exclusive rémunérée sur cette Autre Invention (l'« **Option** »). Si la Société n'exerçait pas l'Option ou si les parties n'étaient pas en mesure de trouver un accord sur les termes de la licence, à chaque fois dans un délai imparti, MD Anderson serait alors libre de concéder à tout tiers une licence sur l'Autre Invention en question.

Enfin, MD Anderson et la Société sont co-propriétaires des données et résultats cliniques liés aux essais réalisés dans le cadre du partenariat, étant précisé que MD Anderson peut utiliser ces données à des fins académiques ou de recherches à but non lucratif. Pour chaque essai clinique, MD Anderson et l'investigateur principal décident de la date, du contenu et des auteurs de la première publication des données et résultats cliniques, étant précisé que la Société dispose d'un droit de regard sur ces publications. Toute donnée non publiée est considérée comme confidentielle et ne peut être transmise par une partie à un tiers sans accord écrit de l'autre partie.

Responsabilité

La Société est responsable envers MD Anderson, chaque investigateur principal ainsi que leurs affiliés de tout dommage résultant de NBTXR3 (que cela soit dû à la fabrication, au design ou à l'utilisation par un patient du produit-candidat ou à une négligence de la Société dans l'exécution de ses obligations au titre du partenariat), sous réserve de toute faute grave ou lourde de la partie indemnisable. De plus, la Société est tenue d'assumer les coûts médicaux raisonnablement engagés par un patient pour tout traitement découlant directement de l'administration de NBTXR3. En conséquence, la Société est tenue de maintenir une assurance couvrant sa responsabilité au titre des essais cliniques conduits par MD Anderson.

MD Anderson, quant à lui, est responsable envers la Société ainsi que ses affiliés de tout dommage résultant (i) d'un préjudice subi par un patient qui serait directement causé par le non-respect du protocole d'essai par MD Anderson ou son personnel ou (ii) d'une faute grave ou lourde commise par MD Anderson dans le cadre de la conduite de l'essai, sous réserve de toute faute grave ou lourde de la partie indemnisable.

Durée et résiliation

Le partenariat entre MD Anderson et la Société est conclu pour la durée des essais cliniques, sans que la durée du contrat ne puisse être inférieure à 5 ans.

Le contrat peut être résilié par chacune des parties en cas de manquement grave aux obligations qui incombent à l'autre partie aux termes du contrat, n'ayant pas été remédié dans un délai de 30 jours à compter de la notification du manquement envoyée à cette partie par la première. La résiliation du contrat n'affecte pas la conduite des essais cliniques en cours, ces derniers se déroulant selon leurs termes initiaux.

Chacune des parties peut mettre un terme à un essai clinique (i) en cas de manquement grave aux obligations qui incombent à l'autre partie (y compris au titre des protocoles d'essai), n'ayant pas été remédié dans un délai de 30 jours à compter de la notification du manquement envoyée à cette partie par la première, (ii) en raison de problèmes de santé et de sécurité liés au NBTXR3 ou aux procédures applicables à cet essai clinique, ou (iii) si les parties ne parviennent pas à s'accorder sur l'identité de l'investigateur principal devant mener l'essai ou si ce dernier n'accepte pas les termes du partenariat ou du protocole d'essai. De plus, il est mis automatiquement fin à un essai clinique en cas de retrait ou de rejet des autorisations réglementaires nécessaires à la conduite de l'essai concerné.

Pour chaque essai clinique, la Société doit payer tout frais raisonnablement engagé lors de la réalisation de l'essai concerné

qui serait dû à la date de fin de l'essai ou à la date de résiliation du partenariat.

Banque Européenne d'Investissement

Le 26 juillet 2018, la Société a conclu avec la Banque Européenne d'Investissement (la « **BEI** ») opérateur du plan Juncker visant à relancer l'investissement en Europe, un contrat de prêt non dilutif pour un montant maximum de 40 millions d'euros (le « **Prêt** »), afin de financer le développement clinique de NBTXR3, notamment dans l'indication des cancers tête et cou, jusqu'à sa commercialisation au sein du marché européen.

Caractéristiques financières du Prêt

Le Prêt est divisé en trois tranches, chacune d'une maturité de cinq ans à compter de sa date de tirage :

- une première tranche d'un montant de 16 millions d'euros, versée le 12 octobre 2018 est remboursable en une seule fois à maturité, soit le 12 octobre 2023;
- une deuxième tranche d'un montant de 14 millions d'euros, versée le 4 mars 2019 ; cette deuxième tranche est remboursable semestriellement à terme échu après une période de franchise de 2 ans ;
- une troisième tranche d'un montant de 10 millions d'euros pouvant être tirée par la Société jusqu'au 26 juillet 2020 sous réserve (i) de l'obtention du marquage CE pour NBTXR3, et l'atteinte du critère d'évaluation principal de l'essai clinique pivot de phase III évaluant NBTXR3 dans les cancers localement avancés de la Tête et du Cou, et (ii) de la réalisation d'une augmentation de capital ; cette troisième tranche est remboursable semestriellement à terme échu après une période de franchise de 1 an.

Le Prêt doit être affecté au financement du développement clinique de NBTXR3. Le montant du Prêt ne peut excéder 50% du coût dudit développement.

Le Prêt porte intérêt (hors redevances dues au titre du Royalties Agreement – voir ci-dessous), pour la première tranche à taux d'intérêt annuel fixe de 6 % capitalisé payable à terme et, pour les deuxième et troisième tranches, à taux d'intérêt annuel fixe de respectivement 5 % et 4 % payable semestriellement.

Engagements pris au titre du Prêt

Le Prêt n'est pas assorti de sûretés. Toutefois, toute filiale de la Société dont les actifs, les revenus bruts ou l'EBITDA viendraient à représenter au moins 5% des actifs, des revenus bruts ou de l'EBITDA consolidé du Groupe, devra consentir à la BEI une garantie à première demande pour les obligations de la Société.

La Société a consenti à la BEI un droit d'information et d'audit. Elle a également effectué un certain nombre de déclarations au bénéfice de la BEI dont le non-respect ouvrirait à la BEI la faculté d'exiger le remboursement anticipé du Prêt (voir ci-dessous la section « Remboursement anticipé du Prêt »).

La Société a par ailleurs pris un certain nombre d'engagements auprès de la BEI, pour elle-même et ses filiales. Ainsi, sous réserve de certains seuils et exceptions et sauf accord préalable de la BEI, le Groupe ne pourra notamment pas céder ses actifs en dehors du cours normal des affaires, céder ses participations, modifier de manière significative son activité, procéder à une fusion, scission ou restructuration d'une des sociétés du Groupe, réaliser des acquisitions ou opérations de croissance externe, accroître son endettement, octroyer des sûretés sur ses actifs ou procéder au versement de dividendes. La Société a également pris des engagements tels que le maintien en vigueur de ses assurances ou de ses droits de propriété intellectuelle et industrielle.

Remboursement anticipé du Prêt

En cas de remboursement anticipé de tout ou partie du Prêt tant à l'initiative de la Société que de la BEI, des frais d'annulation dégressifs calculés en pourcentage du montant remboursé (les « **Frais d'Annulation** ») seront dus ainsi que, si la BEI le requiert, des Redevances Anticipées (telles que définies ci-dessous, voir la section « Rémunération complémentaire »).

La BEI pourra quant à elle déclarer sans préavis l'exigibilité anticipée du Prêt dans certains cas énumérés au contrat dont (i) un défaut de paiement au titre du Prêt, (ii) une inexactitude ou une omission significative concernant l'une des déclarations ou le non-respect de l'un des engagements visés dans la section précédente, (iii) la survenance d'un défaut au titre d'un autre endettement financier significatif accordé à la Société et qui entraînerait l'exigibilité de cet endettement, (iv) la survenance d'une procédure collective visant la Société ou l'une de ses filiales ou (v) la survenance d'un changement défavorable significatif.

La BEI pourra également, si elle l'estime nécessaire après discussion avec la Société et moyennant un préavis, déclarer l'exigibilité anticipée du Prêt notamment (i) en cas de prise de contrôle de la Société par toute personne agissant seule ou de concert ou (ii) dans l'hypothèse où Laurent Levy cesserait de détenir un nombre prédéfini d'actions de la Société ou d'en être le dirigeant.

Rémunération complémentaire

Dans le cadre de ce financement, la Société a signé, également le 26 juillet 2018, avec la BEI un accord de royalties (*Royalty Agreement*) aux termes duquel, la Société s'est engagée à verser à la BEI entre le 1^{er} janvier 2021 et le 1^{er} janvier 2027 une rémunération complémentaire annuelle, calculée en fonction du tirage de chaque tranche et représentant un pourcentage du chiffre d'affaires du Groupe.

Les redevances pourront être exigibles par avance, si la BEI le requiert, dans l'hypothèse où le Prêt est remboursé de manière anticipée ou en cas de changement de contrôle postérieur au remboursement du Prêt. Dans ces hypothèses, le montant des redevances dues sera égal à la valeur actuelle nette des redevances telle que déterminée par un expert indépendant, sans que ce montant ne puisse être inférieur à 35 millions d'euros (les « **Redevances Anticipées** »).

1.3.14 Nos accords de recherche

Nous avons établi des partenariats stratégiques avec un certain nombre d'hôpitaux, de cliniques et de centres de traitement du cancer en France et à l'étranger. Ces accords prévoient que nous devons négocier certains droits commerciaux avec les partenaires concernés, s'agissant des inventions communes ou des inventions de nos partenaires mises au point dans le cadre de notre collaboration.

Nous avons conclu en août 2012 avec PharmaEngine, un accord de licence et un contrat de collaboration (voir en ce sens la section 1.3.13 du présent document de référence).

Nous avons conclu en janvier 2019, avec MD Anderson un contrat de recherche clinique dans le domaine des nanoparticules (voir en ce sens la section 1.3.13 du présent document de référence).

Description des activités

Nous avons conclu, entrant en vigueur en 2008, un accord avec l'Institut Gustave Roussy, l'un des plus importants instituts de recherche sur le cancer dans le monde et le plus grand centre de traitement du cancer en France, concernant la recherche radiobiologique et le développement préclinique de NBTXR3. En vertu de cet accord, nous menons des études au sein du laboratoire de radiobiologie de cet institut, visant à évaluer l'activité antitumorale des nanoparticules activables par rayonnements ionisants. Nous conservons tous les droits relatifs aux produits de nos études ; toutefois, l'Institut Gustave Roussy pourrait utiliser librement les résultats obtenus, à la condition qu'ils soient utilisés aux fins de sa propre recherche universitaire.

Nous avons conclu en janvier 2018 un accord de partenariat avec le *Providence Portland Medical Center* (États-Unis) pour la réalisation d'une recherche préclinique en immunothérapie dans les cancers du pancréas. Cette collaboration vise à nous permettre de générer des données précliniques sur la capacité de NBTXR3 activé par radiothérapie à induire une réponse immune antitumorale.

Nous avons conclu en avril 2018 un accord de partenariat avec MD Anderson (distinct du contrat de recherche clinique décrit ci-dessus) pour réaliser une recherche préclinique en immunothérapie de l'association NBTXR3/nivolumab dans le cancer du Poumon. Ce partenariat avec MD Anderson, l'un des plus importants centres de

recherche en oncologie au monde, vise à nous permettre de générer des données précliniques sur NBTXR3 activé par radiothérapie, administré conjointement à l'anticorps anti-PD-1 nivolumab (version murine d'Opdivo).

Nous avons conclu en mai 2018 un partenariat de recherche avec le *Weill Medical College of Cornell University* (États-Unis), afin de mettre en place des études non cliniques visant à évaluer l'impact de NBTXR3 sur la voie de signalisation cGAS-STING (composante du système immunitaire inné) dans des cancers mammaires. Cette collaboration de recherche s'étendra sur deux années, avec pour objectif la poursuite de l'étude du rôle de NBTXR3 dans l'IO.

Enfin, nous avons conclu par le passé deux accords de collaboration universitaire, l'un aux États-Unis, l'autre en Irlande du Nord. Dans le cadre de notre accord de collaboration avec le Service de radiooncologie de la *Thomas Jefferson University*, nous avons octroyé une subvention de recherche visant à l'étude radiobiologique de modèles de tumeurs radiorésistants. Ce projet de collaboration s'est achevé en 2017, par une présentation au cours du congrès annuel de l'*American Association for Cancer Research*. Dans le cadre de notre accord de collaboration avec la *Queen's University* à Belfast, nous avons octroyé une subvention de recherche pour l'étude des interactions entre les rayonnements ionisants et les nanoparticules à visées diagnostiques et thérapeutiques.

1.3.15 Marques, demandes de marque et noms de domaine

La Société, dans sa stratégie de dépôt des marques, procède à leur enregistrement par la voie nationale ou internationale. Les enregistrements de marques sont en général accordés pour une durée de dix ans et sont renouvelables indéfiniment. Certains pays requièrent des preuves d'usage pour le maintien des droits. Dans d'autres pays, les enregistrements demeurent valables sauf si un tiers y ayant intérêt engage une action en déchéance pour défaut d'usage de la marque.

La Société est titulaire de différentes marques dont la principale et plus importante est :

- **Nanobiotix**

La Société est titulaire de différents domaines dont les principaux et plus importants sont :

	.com
	.fr
	.net
www.nanobiotix.	.org
	.eu
	.biz
www.actinsarc.	.com
www.hensify.	.com



1.3.16 Réglementation publique, autorisation et certification des produits

Aux États-Unis – que ce soit au niveau fédéral, de chaque État fédéré ou de l'administration locale – et dans d'autres pays, ce sont les pouvoirs publics qui réglementent de manière extensive, la recherche, le développement, les essais cliniques, la fabrication, le contrôle qualité, les autorisations, l'étiquetage, le conditionnement, le stockage, l'enregistrement des données, la promotion, la publicité, la distribution, le suivi et les rapports post-autorisation de mise sur le marché, la commercialisation, ainsi que l'exportation et l'importation des produits comme ceux que nous développons. NBTXR3 et tous les autres produits candidats que nous développons doivent obtenir une autorisation par l'agence de sécurité sanitaire américaine, la *Food and Drug Administration* (FDA), avant de pouvoir être légalement commercialisés aux États-Unis, et doivent être pleinement soumis à la procédure d'évaluation de conformité auprès de l'organisme notifié, avant de pouvoir être légalement commercialisés dans les pays de l'Union européenne.

Notre produit-candidat, NBTXR3, est soumis à la réglementation régissant les médicaments au sein des États-Unis.

1.3.16.1 Réglementation en vigueur aux États-Unis

Processus de mise au point des médicaments aux États-Unis

Aux États-Unis, la FDA est chargée de réglementer le secteur des médicaments en vertu du *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* (FDCA) et de ses règlements d'application. Les médicaments sont également assujettis à d'autres réglementations et législations au niveau fédéral, des États fédérés et de l'administration locale. Les procédures permettant d'obtenir des autorisations réglementaires, puis dans un second temps, la conformité aux législations et réglementations fédérales, des États fédérés et locales, sont très chronophages et nécessitent des ressources financières significatives. La non-conformité des produits développés aux normes en vigueur aux États-Unis, au cours du processus de mise au point, de l'obtention d'une autorisation, ou après l'autorisation, pourrait exposer le demandeur à des sanctions administratives ou judiciaires. Les sanctions de la FDA peuvent prendre la forme notamment d'un refus d'autoriser les demandes d'autorisations en cours, de retraits d'autorisation, de suspensions de recherches cliniques, de lettres d'avertissement, de rappels ou retraits de produits du marché, de saisies de produits, d'injonctions d'interdiction totale ou partielle de la production ou de la distribution, de pénalités, de refus de participer aux marchés publics, de restitutions, de redressements ou sanctions civiles ou pénales. L'application de mesures coercitives par la justice ou un organisme public pourrait avoir un effet significatif sur nos activités. En règle générale, les modalités imposées par la FDA, pour toute autorisation de mise sur le marché d'un médicament aux États-Unis, sont :

- la réalisation complète et exhaustive des tests précliniques en laboratoire, des études précliniques sur les animaux et sur la formulation, conformément aux réglementations en vigueur, dont les réglementations en matière de bonnes pratiques de laboratoire (*Good Laboratory Practice* ou « GLP ») de la FDA ;
- la demande d'une autorisation de recherche clinique pour un nouveau médicament (*Investigational New Drug* ou IND) auprès de la FDA, qui doit être opérationnelle avant le démarrage des essais cliniques chez l'être humain ;

- la réalisation d'essais cliniques appropriés et dûment contrôlés chez l'être humain, conformément aux réglementations en vigueur, dont les réglementations en matière de bonnes pratiques cliniques (*Good Clinical Practice* ou GCP) actuelles de la FDA visant à garantir la sécurité et l'efficacité du candidat médicament pour l'indication thérapeutique prévue ;
- le dépôt d'une demande d'autorisation d'un nouveau médicament (*New Drug Application* ou NDA) auprès de la FDA ;
- l'indication par la FDA, dans un délai de 60 jours à compter de la réception d'une NDA, de l'acceptation ou non de son dépôt, puis le lancement d'un examen exhaustif de la demande ;
- l'inspection menée à bien par la FDA du ou des site(s) de fabrication où les médicaments sont produits, afin d'évaluer leur conformité avec les réglementations en matière de bonnes pratiques de fabrication (*Good Manufacturing Practice* ou GMP) de la FDA, dans le but de garantir que les installations, les méthodes et les contrôles sont adaptés au maintien de l'identité, de la concentration, de la qualité et de la pureté du médicament ;
- la vérification éventuelle par la FDA des sites sur lesquels sont réalisés les essais précliniques et/ou cliniques, qui permet d'obtenir les données nécessaires à la NDA ; et
- l'examen et l'autorisation de la NDA par la FDA, avant la mise sur le marché ou la vente du médicament aux États-Unis.

Avant de tester tous les agents ayant une valeur thérapeutique potentielle chez l'être humain, le produit candidat doit être soumis à une phase d'essais précliniques. Ces derniers incluent des évaluations en laboratoire de la chimie, de la toxicité et de la formulation des produits, ainsi que des essais sur des animaux, dans le but d'évaluer la sécurité et l'activité potentielle du candidat médicament. La réalisation des essais précliniques doit être conforme aux réglementations fédérales et aux exigences en matière de GLP. Le commanditaire doit, dans le cadre du dépôt d'une IND, fournir à la FDA les résultats des essais précliniques, avec les informations relatives à la fabrication, les données analytiques, toutes les données ou renseignements cliniques disponibles, et une proposition de protocole clinique. Une IND est une demande d'autorisation soumise à la FDA afin d'administrer un médicament expérimental à des êtres humains. L'IND est essentiellement centrée sur le programme de recherche général et les protocoles en vigueur dans le cadre d'études chez les êtres humains. Une IND prend effet automatiquement 30 jours après réception par la FDA, sous réserve que la FDA n'émette d'inquiétudes et de questions concernant les essais cliniques proposés et n'impose une suspension clinique sur le médicament pendant cette période de 30 jours, ou ne publie un avis avant ce délai autorisant de procéder aux essais cliniques. En cas de suspension clinique, le commanditaire de l'IND et la FDA doivent résoudre tous les problèmes en suspens avant de démarrer les essais cliniques. La FDA est également en droit d'imposer la suspension clinique d'un candidat médicament à tout moment, avant ou pendant les essais cliniques, en cas de problèmes de sécurité ou de non-conformité. Par conséquent, rien ne garantit qu'une demande d'IND aboutisse à l'octroi par la FDA d'une autorisation de démarrer des essais cliniques, ni qu'une fois les essais démarrés, aucun problème susceptible de nous obliger, sous l'injonction ou non de la FDA, à suspendre ou à mettre fin aux essais en question, ne survienne.

Les essais cliniques sont réalisés conformément à des protocoles précisant, entre autres, les objectifs des essais cliniques, les procédures de dosage, les critères de sélection et d'exclusion des

Description des activités

sujets, et les paramètres qui serviront à contrôler la sécurité du sujet et à évaluer l'efficacité. Chaque protocole, ainsi que toute modification qui pourrait être apportée au protocole par la suite, doivent être soumis à la FDA au moment du dépôt de demande d'IND. D'autre part, chaque essai clinique doit être examiné et approuvé par un comité d'examen de l'établissement indépendant (*institutional review board* ou IRB), interne ou externe à chaque établissement pour lequel l'essai clinique doit être réalisé. La mission d'un IRB consiste à garantir le bien-être et les droits des volontaires participant aux essais cliniques, et à vérifier que les risques qu'ils encourent sont réduits au maximum et sont raisonnables par rapport aux bénéfices attendus. L'IRB approuve également le formulaire de consentement éclairé qui doit être remis à chaque participant aux essais cliniques, ou à son ou sa représentant(e) légal(e), et il doit surveiller les essais cliniques jusqu'à leur terme. Il existe également des normes régissant l'inscription dans les registres publics des essais cliniques en cours et des résultats des essais réalisés.

Les essais cliniques chez l'être humain se déroulent généralement en trois phases consécutives, qui peuvent se chevaucher ou se combiner :

- phase I. Le médicament est d'abord administré à des sujets humains sains, puis des tests sont effectués pour contrôler la sécurité, le degré de tolérance en fonction du dosage, l'absorption, le métabolisme, la distribution et les excrétions, les effets secondaires associés à l'administration de doses supérieures et, si possible, l'obtention des premières preuves de son efficacité. Dans le cas de produits prescrits dans le traitement de maladies graves ou pouvant entraîner la mort, notamment lorsqu'ils risquent de présenter une toxicité intrinsèque trop importante, d'un point de vue éthique, pour les administrer à des volontaires en bonne santé, les essais initiaux sont souvent réalisés sur des patients souffrant de la ou des pathologie(s) visée(s).
- phase II. Le médicament est évalué auprès d'un nombre de patients limité, dans le but d'identifier de possibles effets secondaires et risques en matière de sécurité, d'évaluer au préalable son efficacité dans le cas de maladies ou de pathologies spécifiques, et de déterminer le degré de tolérance en fonction du dosage, les doses optimales et la posologie.
- phase III. On procède à des essais cliniques pour poursuivre l'évaluation en matière de dosage, d'efficacité clinique et de sécurité auprès d'une population de patients plus large, sur des sites hébergeant les essais cliniques répartis sur l'ensemble du territoire. Ces essais cliniques sont destinés à établir le ratio bénéfices/risques du produit et constituent un fondement solide en vue de l'autorisation du produit. En règle générale, deux essais cliniques appropriés et dûment contrôlés de phase III sont requis par la FDA pour valider une NDA. Les essais cliniques de phase III sont habituellement menés sur plusieurs centaines, voire plusieurs milliers de volontaires.

Après obtention de l'autorisation de mise sur le marché initiale, des études ou essais cliniques de phase IV peuvent être réalisés. Ils sont destinés à acquérir une plus grande expérience en matière d'indications thérapeutiques attendues à partir du traitement des patients. Dans certains cas, la FDA peut rendre obligatoire la réalisation d'études de phase IV.

Des rapports de progression détaillant les résultats des essais cliniques doivent être présentés au moins une fois par an à la FDA. Par ailleurs, des rapports écrits d'IND sur la sécurité doivent être communiqués à la FDA et aux chercheurs, pour détecter d'éventuels effets secondaires graves et inattendus ou des résultats de tests en laboratoire sur des animaux présentant des risques significatifs pour les sujets humains. Il est possible que les essais cliniques de

phase I, II et III échouent à un moment précis, ou globalement. La FDA, l'IRB ou le sponsor peuvent suspendre ou mettre fin à un essai clinique à tout moment pour différents motifs, notamment s'il est établi que les sujets ou les patients participant à la recherche sont exposés à des risques sanitaires inacceptables. De la même manière, un IRB peut suspendre l'autorisation d'un essai clinique ou y mettre fin au sein de son établissement, si l'essai clinique n'a pas été réalisé conformément aux conditions prévues par l'IRB ou si le médicament a entraîné un préjudice grave inattendu chez les patients. En outre, certains essais cliniques sont supervisés par un groupe indépendant d'experts qualifiés, mis en place par le commanditaire de l'essai clinique, et désigné sous le nom de comité ou conseil de contrôle de la sécurité des données. Ce groupe dispense des certifications autorisant ou non l'essai à franchir les étapes de test à des points de contrôle établis en fonction de l'accès à certaines données de l'étude. Il est également possible de suspendre ou de mettre fin à un essai clinique en fonction de l'évolution des objectifs de l'entreprise et/ou de l'environnement compétitif.

Simultanément aux essais cliniques, les sociétés réalisent généralement des études complémentaires sur des animaux. Elles doivent aussi produire et fournir des informations supplémentaires concernant les caractéristiques chimiques et physiques du médicament. Enfin, elles doivent finaliser le processus de fabrication du produit en quantités commerciales, conformément aux exigences des GMP. Le processus de fabrication doit permettre de produire de façon constante des lots de qualité du candidat médicament, et il doit, entre autres, inclure des méthodes mises au point pour tester l'identité, la teneur, la qualité et la pureté du médicament final. De plus, un conditionnement approprié doit être sélectionné, puis testé, et des études de stabilité doivent être réalisées visant à démontrer que le candidat médicament ne subira pas d'altération inacceptable lors de sa conservation.

Examen de la FDA et processus d'autorisation

Les résultats liés au développement du produit, les études précliniques et les essais cliniques, ainsi que les descriptions du processus de fabrication, les tests analytiques réalisés concernant la chimie du médicament, la proposition d'étiquetage, et d'autres informations pertinentes, sont soumis à la FDA dans le cadre d'une NDA (*New Drug Application*) visant à obtenir l'autorisation de commercialiser le produit. La demande doit inclure aussi bien les résultats négatifs ou ambigus que les conclusions positives obtenus lors des essais précliniques et cliniques. Les données peuvent provenir d'essais cliniques financés par l'entreprise, destinés à tester la sécurité et l'efficacité d'une utilisation du produit, ou de plusieurs autres sources, telles que des études initiées par des chercheurs. En vue de favoriser l'autorisation de mise sur le marché, les données obtenues doivent être, en quantité et en qualité, suffisantes pour établir la sécurité et l'efficacité du médicament à l'essai aux yeux de la FDA. Le dépôt d'une NDA est soumis au versement de frais d'utilisation significatifs ; l'exonération de ces frais peut être obtenue dans certaines circonstances.

En outre, en vertu de la loi *Pediatric Research Equity* (« PREA »), une NDA ou l'extension d'une NDA doit contenir les données permettant d'évaluer la sécurité et l'efficacité du médicament pour les indications thérapeutiques revendiquées chez tous les groupes concernés de population d'enfants et d'établir la posologie et les modes d'administration chez chaque groupe d'enfants pour lequel le produit est inoffensif et efficace. La FDA peut accorder un délai supplémentaire pour l'obtention des données, voire des dispenses intégrales ou partielles. Sauf si la réglementation l'exige, la loi PREA ne s'applique pas à tout médicament dont l'indication thérapeutique a obtenu le statut de médicament orphelin. Toutefois, si une seule des indications pour lesquelles le

produit est développé a obtenu le statut de médicament orphelin, une évaluation pédiatrique peut toujours être exigée pour toute demande de mise sur le marché du produit en question pour la ou les maladie(s) non-orpheline(s).

La FDA s'assure que chaque NDA déposée est complète avant d'autoriser son enregistrement. Elle peut exiger des informations supplémentaires si besoin, plutôt que d'accepter d'enregistrer la demande. La FDA est tenue de décider si elle accepte d'enregistrer une NDA ou si elle refuse le dossier dans un délai de 60 jours à compter de sa réception. Une fois que le dépôt de la NDA est accepté en vue de son enregistrement, la FDA commence une analyse approfondie du dossier. Dans le cadre des objectifs et politiques prévus par la FDA en vertu de la loi sur les frais d'utilisation des médicaments sur ordonnance (« *Prescription Drug User Fee Act* » ou PDUFA), l'agence dispose de dix mois à compter de la période de dépôt de 60 jours pour finaliser l'analyse initiale d'une NDA standard et répondre au demandeur ; elle dispose de 6 mois à compter de la période de dépôt de 60 jours, pour une NDA prioritaire. La FDA ne respecte pas toujours le délai prévu par la PDUFA pour les NDA standard et prioritaires, et la période d'analyse est souvent sensiblement prolongée par les requêtes de la FDA en vue d'obtenir des informations supplémentaires ou des éclaircissements.

La FDA passe en revue chaque NDA en vue de déterminer, entre autres, si le produit proposé est inoffensif et efficace pour une utilisation donnée, et si le produit est fabriqué conformément aux GMP pour garantir et préserver l'identité, la concentration, la qualité et la pureté du produit. Dans le cas de médicaments novateurs ou de médicaments soulevant des difficultés en termes de sécurité et d'efficacité, l'agence peut renvoyer les demandes de produits devant un comité consultatif, généralement composé de cliniciens et autres experts, afin qu'il analyse, évalue et donne son avis sur l'autorisation ou non de la demande, et, le cas échéant, sur les conditions d'autorisation. La FDA n'est pas tenue de suivre les recommandations d'un comité consultatif, mais elle les prendra en compte avec prudence lors de sa décision.

Avant d'approuver une NDA, la FDA devra examiner les installations dans lesquelles le produit est fabriqué. Elle n'accordera l'autorisation pour un produit donné que si elle estime que le processus de fabrication et les installations sont conformes aux exigences en matière de GMP, et sont appropriés pour garantir une production constante du médicament conforme aux spécifications requises. De plus, avant d'autoriser une NDA, la FDA peut procéder à l'inspection d'un ou plusieurs sites, afin de garantir qu'ils sont conformes aux exigences en matière de GCP.

Une fois que la FDA a évalué la demande, le processus de fabrication et les installations de production, elle peut émettre une lettre d'approbation ou une lettre de réponse complète. La lettre d'approbation autorise la mise sur le marché du médicament avec des posologies spécifiques pour les indications données. La lettre de réponse complète indique que le cycle d'analyse de la demande a été mené à terme, et que la demande n'est pas prête à obtenir l'autorisation. Cette dernière décrit normalement tous les défauts et lacunes spécifiques identifiés par la FDA lors de son examen de la NDA. Une lettre de réponse complète peut exiger des renseignements cliniques supplémentaires et/ou un ou des essai(s) clinique(s) supplémentaire(s) majeur(s) de phase III, et/ou d'autres éléments significatifs et chronophages relatifs aux essais cliniques, aux études précliniques ou à la fabrication. Si une lettre de réponse complète est délivrée, le demandeur peut déposer de nouveau la NDA, une fois tous les défauts et lacunes identifiés dans la lettre corrigés et comblés, ou retirer la demande. Même si les données et informations requises sont communiquées à la FDA, celle-ci peut décider en fin de compte que la NDA ne remplit pas les critères d'autorisation. Les résultats des essais cliniques ne sont

pas toujours probants et il se peut que la FDA ait une interprétation différente de la nôtre concernant ces données.

Si un produit se voit obtenir une autorisation réglementaire, celle-ci peut faire l'objet de restrictions significatives, notamment être limitée à certaines pathologies, certaines populations de patients et ou encore à des posologies spécifiques et, dans d'autres cas, présenter des indications d'utilisation restreintes, ce qui pourrait limiter la valeur commerciale du produit. D'autre part, la FDA peut exiger que certaines contre-indications, mises en garde ou avertissements soient indiqués sur l'étiquetage du produit. Elle peut aussi soumettre l'autorisation d'une NDA à certaines conditions : la modification de l'étiquetage proposé, la mise au point de contrôles et de spécifications appropriés, ou encore l'engagement de mener une ou plusieurs études ou essais cliniques après commercialisation. Par exemple, la FDA peut demander que soient réalisés des tests de phase IV, comprenant des essais cliniques destinés à évaluer plus en profondeur la sécurité et l'efficacité d'un médicament. Elle peut également demander la mise en œuvre de programmes de test et de surveillance, visant à contrôler la sécurité des produits ayant fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché. La FDA peut aussi déterminer qu'une stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques (*risk evaluation and mitigation strategy* ou REMS) est nécessaire pour garantir l'innocuité de l'utilisation d'un médicament. Si la FDA conclut qu'il est nécessaire d'adopter une REMS, le commanditaire de la NDA doit en proposer une, et la FDA n'autorisera pas la NDA sans une REMS approuvée. En fonction des risques évalués par la FDA pour un médicament donné, une REMS pourra englober des notices de médicaments, des plans de communications pour les médecins, ou encore des éléments permettant de garantir la sécurité du produit, comme la limitation des conditions de distribution, la tenue de registres des patients, ainsi que d'autres outils d'atténuation des risques. À la suite d'une autorisation de NDA associée à une REMS, le commanditaire est tenu de commercialiser le médicament conformément à l'orientation de la REMS et se doit de présenter périodiquement des évaluations de la stratégie conformément à la REMS en question à la FDA.

Exigences applicables après obtention de l'autorisation

Tout médicament qui bénéficie d'une autorisation de la FDA est soumis aux exigences continues de l'agence, telles que des obligations en matière d'enregistrement des données, un suivi des effets secondaires du produit, l'envoi des dernières informations concernant la sécurité et l'efficacité du médicament à la FDA, des exigences en matière de distribution et d'échantillonnage du produit, qui répondent à des exigences en matière de promotion et de publicité de la FDA. Ces dernières comprennent, entre autres, des normes pour la publicité qui s'adresse directement aux consommateurs, des restrictions concernant la promotion des médicaments pour des utilisations ou chez des populations de patients qui ne sont pas décrites sur la notice autorisée du médicament (appelées « utilisation non mentionnée sur l'étiquette »), des limitations sur les activités scientifiques et pédagogiques sponsorisées de l'industrie, et des exigences applicables aux activités de promotion sur internet. Même si les médecins sont en mesure de prescrire des médicaments légalement disponibles pour des utilisations non mentionnées sur l'étiquette, les fabricants ne peuvent pas commercialiser ou promouvoir de telles utilisations hors étiquette.

En outre, les contrôles qualité et les procédures de fabrication doivent continuer de respecter les exigences applicables en matière de fabrication, après l'obtention d'une autorisation. Nous dépendons, et nous pensons continuer à dépendre de tiers pour produire nos médicaments à des fins commerciales et d'études

Description des activités

cliniques, conformément aux réglementations des GMP. Ces réglementations exigent, entre autres, un dispositif de contrôle et d'assurance qualité, ainsi que la tenue à jour des dossiers et de la documentation correspondants, et l'obligation d'enquêter et de rectifier tout écart par rapport aux GMP. Les fabricants de médicaments, et autres entités impliquées dans la fabrication et la distribution de médicaments approuvés sont tenus d'enregistrer leur établissement auprès de la FDA et de certaines agences nationales, et sont assujettis périodiquement à des inspections inopinées par la FDA et certains organismes publics dans le but de s'assurer qu'ils respectent les GMP et autres législations. Par conséquent, les fabricants doivent continuer à consacrer du temps, des ressources financières et des efforts à la production et au contrôle qualité afin de garantir le respect des GMP. Si l'on découvre qu'un produit donné présente des problèmes, alors qu'il a obtenu une autorisation, des restrictions peuvent être imposées sur le produit en question, au fabricant ou au détenteur d'une NDA, par exemple sous forme de rappel ou de retrait du marché du produit concerné. De plus, toute modification du processus de fabrication est strictement réglementée, et selon le type de changement, peut nécessiter l'autorisation préalable de la FDA. D'autres types de changements apportés au produit ayant fait l'objet d'une autorisation, comme l'ajout de nouvelles indications thérapeutiques et d'allégations sur l'étiquette, sont aussi assujettis à des contrôles et autorisations supplémentaires par la FDA.

L'agence américaine peut également requérir la mise en place de tests de phase IV et de procédures de surveillance, afin de contrôler les effets d'un produit ayant obtenu une autorisation ou d'assortir une autorisation de conditions susceptibles de limiter sa distribution ou son utilisation. La découverte de problèmes non détectés auparavant sur un produit, ou le non-respect des exigences établies par la FDA, peuvent avoir des répercussions négatives dont, entre autres une atteinte à l'image de la Société ou une publicité négative, l'engagement de procédures judiciaires et administratives, l'envoi de courriers d'avertissement par la FDA, l'obligation de diffuser des publicités ou communications rectificatives, et des sanctions civiles ou pénales. La découverte ou la mise au point de données en matière de sécurité et d'efficacité du médicament peuvent nécessiter des modifications ultérieures de son étiquetage après qu'il a fait l'objet d'une autorisation, notamment l'ajout de nouveaux avertissements et contre-indications. Elles peuvent également entraîner l'application d'autres mesures de gestion des risques, comme l'adoption d'une REMS. Par ailleurs, de nouvelles exigences peuvent être imposées par le gouvernement, telles que les dispositions prévues par de nouvelles législations. Les politiques de la FDA peuvent également évoluer, ce qui peut retarder, voire empêcher, la délivrance d'une autorisation réglementaire pour nos produits en cours de développement.

Couverture et remboursement

La capacité d'un fabricant de produits pharmaceutiques à commercialiser avec succès un médicament ayant obtenu une autorisation dépend, entre autres, de la part du médicament en question et des traitements associés qui seront pris en charge et correctement remboursés par les tiers payeurs, dont les autorités de santé publique, les mutuelles de santé, les *health maintenance organizations* (organismes de soins de santé intégrés) et autres organisations. Il appartient aux tiers payeurs de déterminer les médicaments et les traitements qu'ils prendront en charge et d'établir les taux de remboursement. Dans l'optique de la prise en charge d'un produit donné par le tiers payeur, il est possible que les taux de remboursement correspondants soient insuffisants ou que des paiements complémentaires soient nécessaires et exagérément élevés aux yeux des patients. Il est peu probable que les patients utilisent un médicament ou s'engagent dans un traitement nécessitant la prise d'un médicament, en cas de

non prise en charge ou de remboursements insuffisants qui ne couvriraient pas tout ou une partie significative du coût du médicament et du traitement associé. Par conséquent, la prise en charge et le taux des remboursements sont déterminants dans la décision d'acceptation de nouveaux médicaments. La décision de prendre en charge les produits peut dépendre de normes économiques et cliniques, qui jouent en défaveur des nouveaux médicaments lorsque des solutions thérapeutiques plus établies ou à moindre coût sont déjà disponibles ou le seront par la suite.

Les tiers payeurs mettent au point des méthodes de plus en plus sophistiquées destinées à réduire les coûts de santé, notamment en limitant la prise en charge et le montant du remboursement des médicaments et des traitements associés. De plus, le gouvernement américain, que ce soit au niveau fédéral ou des États fédérés, et les gouvernements étrangers n'ont cessé eux aussi de mettre en place des programmes de réduction des coûts, comme la maîtrise des prix, la limitation des remboursements et les exigences en matière de remplacement par des produits génériques. Qui plus est, il n'existe pas de politiques homogènes en matière de prise en charge et de remboursement de médicaments chez les tiers payeurs aux États-Unis. Par conséquent, la prise en charge et le remboursement des médicaments peuvent différer significativement d'un tiers payeur à l'autre. Ainsi, le processus visant à déterminer le degré de prise en charge est souvent chronophage et coûteux, car les fabricants de produits pharmaceutiques sont tenus d'apporter des preuves scientifiques et cliniques, concernant l'utilisation de leurs médicaments, à chaque tiers payeur individuellement, sans aucune garantie que des niveaux suffisants de prise en charge et de remboursements seront obtenus ou appliqués de manière cohérente dans un premier temps.

Législations en vigueur dans le domaine de la santé

Les Professionnels de santé, les médecins, et autres acteurs joueront un rôle déterminant dans la recommandation de médicaments ayant obtenu une autorisation et leur intégration dans des régimes de santé. Les activités commerciales d'un fabricant de produits pharmaceutiques aux États-Unis, et les ententes qu'il a mises en place avec les chercheurs cliniciens, les Professionnels de santé, les consultants, les tiers payeurs et les patients, le soumettent aux législations relatives aux fraudes et aux abus et autres lois en matière de santé, en vigueur au niveau fédéral et à l'échelon des États fédérés. Ces lois peuvent avoir des répercussions notamment sur la recherche, les ventes prévisionnelles, le marketing et les programmes d'éducation pour des produits candidats qui obtiennent une autorisation de mise sur le marché. Les restrictions prévues au titre des lois et des réglementations sur la santé à l'échelle internationale, fédérale et à l'échelon des États fédérés englobent, sans toutefois s'y limiter, les législations suivantes :

- la législation américaine (*Anti-Kickback Statute*) en vigueur au niveau fédéral, qui interdit, entre autres, à toute personne physique ou morale de solliciter, d'offrir, de recevoir ou de proposer une rémunération, sciemment et délibérément, telle que des commissions occultes, des pots-de-vin ou des remises, de manière directe ou indirecte, en espèces ou en nature, afin d'inciter ou de récompenser, ou de proposer en contrepartie, la recommandation par un individu, ou l'achat, la location, la commande ou la recommandation d'un article, d'un bien, d'une facilité ou d'un service, qui nécessiteraient un paiement dans le cadre de programmes fédéraux de soins de santé tels que Medicare et Medicaid ;
- les lois civiles et pénales américaines relatives aux fausses déclarations et les lois civiles américaines relatives aux sanctions pécuniaires, telles que le *False Claims Act*, qui peuvent être invoquées par des particuliers, par le biais de procédures civiles de dénonciation (lanceurs d'alerte ou *qui tam action*), et qui

interdisent, entre autres, à toute personne physique ou morale de déposer, ou de faire déposer, délibérément, des réclamations de paiement qui sont fausses ou frauduleuses, ou de faire une fausse déclaration dans le but de se soustraire à une obligation de paiement auprès du gouvernement fédéral, de la minorer ou de la dissimuler ;

- la loi américaine HIPAA (*Health Insurance Portability and Accountability Act*), qui a donné lieu à des dispositions pénales supplémentaires au niveau fédéral, interdit, entre autres, de planifier ou de tenter de planifier une fraude touchant un programme d'assurance maladie ou encore de falsifier, camoufler ou dissimuler, délibérément et sciemment, un fait important ou enfin de faire de fausses déclarations au sujet de questions liées à la santé ;
- la loi américaine HIPAA, telle que modifiée par la *Health Information Technology for Economic and Clinical Health Act*, ainsi que leurs règlements d'application, qui imposent certaines exigences aux organismes concernés, dont certains prestataires de santé, régimes de soins médicaux et centres d'information de soins de santé, et leurs partenaires, particuliers ou entités du secteur, qui exercent des fonctions ou des activités en lien avec des informations sur la santé d'individus identifiables pour le compte de ces organismes concernés, dont notamment des modalités contractuelles obligatoires, afin d'assurer le respect de la protection de la confidentialité, la sécurité et la transmission des informations relatives à la santé d'individus identifiables ;
- les obligations américaines en matière de transparence au niveau fédéral, en vertu du *Physician Payments Sunshine Act*, adopté dans le cadre du *Affordable Care Act* (ACA), qui exigent des fabricants éligibles de médicaments, équipements, produits biologiques et fournitures médicales, pour lesquels un remboursement est disponible dans le cadre de Medicare, Medicaid, ou du Programme d'assurance-maladie pour enfants, avec certaines exceptions spécifiques, qu'ils contrôlent et rendent compte annuellement aux *Centers for Medicare and Medicaid Services* (CMS) des paiements et autres transferts de valeur fournis aux médecins et aux hôpitaux universitaires, et de certaines participations et de certains investissements détenus par les médecins ou les membres de leur famille immédiate ; et
- les lois et réglementations similaires en vigueur aux États-Unis et à l'étranger, telles que les lois de chaque État fédéré contre les pots-de-vin et les fausses déclarations, qui peuvent s'appliquer aux articles ou services remboursés par n'importe quel tiers payeur, y compris les assureurs commerciaux ; les lois de chaque État fédéré sur la commercialisation et/ou la transparence auxquelles sont soumis les fabricants et qui peuvent avoir une portée plus large que les exigences fédérales américaines ; ces dernières exigeant des entreprises biopharmaceutiques qu'elles respectent les lignes directrices de conformité volontaire de l'industrie biopharmaceutique et le guide de conformité promulgué par le gouvernement fédéral américain ; les lois en vigueur aux États-Unis et à l'échelon local exigeant l'enregistrement des représentants de commerce de l'industrie pharmaceutique ; et enfin les lois de chaque État fédéré régissant la confidentialité et la sécurité des informations sanitaires dans certaines circonstances. Ces législations peuvent varier sensiblement de l'une à l'autre et produire des effets différents de l'HIPAA, ce qui ne simplifie pas nos démarches de mise en conformité.

Veiller à ce que nos accords commerciaux avec des tiers soient conformes aux lois et réglementations de santé publique en vigueur est coûteux. Il est possible que les autorités gouvernementales concluent que nos pratiques commerciales ne respectent pas les lois, réglementations ou la jurisprudence actuelles ou futures, au regard des lois et réglementations en matière de fraude, d'abus et de santé publique ou autre. Si les activités d'un fabricant de produits pharmaceutiques constituent une infraction à l'une de ces

lois ou toute autre réglementation gouvernementale à laquelle il est assujéti, il pourrait faire l'objet de sanctions civiles, pénales et administratives lourdes, de dommages et intérêts, d'amendes, de redressements, d'incarcération, d'une exclusion éventuelle des programmes de santé américains, tels que Medicare et Medicaid, d'une obligation renforcée de rendre des comptes ou d'une surveillance renforcée s'il fait l'objet d'un *corporate integrity agreement* ou d'un accord similaire visant à éclaircir les allégations de non-respect de ces lois. Il peut également faire face à des dommages contractuels, à une atteinte à sa réputation, à une baisse des bénéfices et des gains futurs et à une réduction de ses activités.

Réforme du système de santé

Aux États-Unis, la législation ACA a un impact significatif sur les prestations et les paiements des soins de santé. Plusieurs dispositions de la loi ACA visent à étendre la couverture des droits de Medicaid, subventionner les primes d'assurance, encourager les entreprises grâce à des mesures incitatives à proposer des prestations de santé, interdire le refus de prise en charge en raison de conditions préexistantes, établir des échanges d'assurance maladie, et apporter un soutien supplémentaire à la recherche médicale. Concernant plus précisément les produits thérapeutiques, l'ACA a notamment étendu et augmenté l'assiette de remboursement des médicaments pris en charge par le programme Medicaid, et modifié les conditions de prise en charge dans le cadre des prestations Medicare des médicaments sur ordonnance.

Depuis la promulgation de l'ACA, certaines de ses dispositions ont fait l'objet de contestations sur le plan judiciaire et législatif, ainsi qu'une volonté de la part de l'administration Trump de les abroger ou de les subroger. Depuis janvier 2017, le Président Donald Trump a signé deux décrets et d'autres directives dans le but de retarder la mise en œuvre de certaines dispositions de l'ACA ou de contourner de quelque autre façon certaines obligations imposées par l'ACA en matière d'assurance maladie. Parallèlement, le Congrès a étudié la mise en œuvre d'une loi qui abrogerait ou remplacerait l'ACA, en totalité ou en partie. Tandis que le Congrès n'a pas adopté l'abrogation totale de la législation, deux projets de loi concernant la mise en œuvre de certaines impositions en vertu de l'ACA ont été ratifiés. La loi *Tax Cuts and Jobs Act* comportait une disposition entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2019, qui a été abrogé le paiement des pénalités imposées par l'ACA pour certains individus ne parvenant pas à conserver leurs droits de prise en charge de leurs soins de santé pendant la totalité ou une partie de l'année. Cette disposition est souvent désignée sous le nom de « mandat individuel ». Le 22 janvier 2018, le Président Donald Trump a signé une résolution permanente concernant les crédits pour l'exercice 2018 qui a retardé la mise en œuvre de certains prélèvements imposés par l'ACA, notamment l'imposition dite « Cadillac » sur certains régimes d'assurance à coûts élevés parrainés par l'employeur ainsi que les frais annuels imposés à certains prestataires d'assurance maladie sur la base de leurs parts de marché. Entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2019, la *Bipartisan Budget Act* (BBA) a notamment modifié l'ACA, en vue d'accroître de 50 à 70 % les réductions aux points de vente détenus par les fabricants de produits pharmaceutiques qui participent à la section D du programme Medicare. Il prévoit également de combler les lacunes en matière de prise en charge existant dans la plupart des régimes d'assurance Medicare, communément appelé trou noir ou « *donut hole* ». En juillet 2018, les CMS ont publié un règlement définitif permettant des prélèvements et des versements supplémentaires en provenance de et vers certains régimes de santé et compagnies d'assurance maladie régis par l'ACA dans le cadre du programme de pondération des risques de l'ACA. Ceci faisait suite au règlement d'un litige à l'échelle fédérale américaine concernant la méthode employée par CMS pour déterminer ladite pondération des risques.

Description des activités

Le 14 décembre 2018, le juge fédéral du District du Texas (États-Unis d'Amérique) a statué que le mandat individuel était une caractéristique essentielle et indissociable de l'ACA, et que par conséquent son abrogation prévue par la loi *Tax Cuts and Jobs Act*, entraînait l'invalidité des autres dispositions de l'ACA. Alors le juge fédéral du District du Texas, que l'administration Trump et les CMS ont affirmé, à l'unisson, que cet arrêt n'aurait pas d'effet immédiat, il est difficile de saisir si cette décision, et les éventuels recours ultérieurs, ainsi que les efforts déployés pour abroger et subroger l'ACA, auront des répercussions sur l'ACA et notre activité.

Par ailleurs, la loi *Budget Control Act* de 2011 et l'ATRA avaient instauré, entre autres, des réductions obligatoires sur les paiements versés à certains prestataires dans le cadre du programme Medicare.

De plus, nous avons constaté que le gouvernement surveille de plus en plus étroitement la façon dont les fabricants fixent les prix de leurs produits commercialisés. Cela a récemment déclenché plusieurs enquêtes du Congrès des États-Unis, et a donné lieu à des propositions et promulgations de législations fédérales et des États fédérés. Ces dernières visent notamment à rendre la fixation des prix plus transparente, à revoir les liens entre la fixation des prix et les programmes pour les patients tenus par les fabricants, à réduire les coûts des médicaments pris en charge par Medicare et à reformer les méthodes de remboursements publics des médicaments. Par exemple, l'administration Trump a publié son plan d'action visant à baisser les prix des médicaments et à réduire la part des dépenses prises en charge par les patients. Ce plan inclut d'autres propositions pour renforcer la concurrence entre fabricants, accroître le pouvoir de négociations de certains programmes de soins de santé de l'État fédéral, inciter les fabricants à baisser les tarifs de leurs produits et pour réduire la part des dépenses payées par les consommateurs. Le 31 janvier 2019, le Bureau de l'Inspecteur Général du U.S. *Department of Health and Human Services* (le ministère de la Santé américain) a proposé de modifier les exceptions à l'interdiction des rabais aux termes de l'*Anti-Kickback Statute* afin de réduire le coût des produits pharmaceutiques pour les consommateurs, ce qui, une fois finalisé, aura notamment une incidence sur les remises versées par les fabricants à la section D du programme Medicare, aux organismes de soins gérés par Medicaid et aux gestionnaires des soins pharmaceutiques travaillant avec ces organisations. Bien qu'un certain nombre de ces actions, et d'autres mesures proposées, pourraient n'être applicables qu'après l'ajout de nouvelles législations, le Congrès américain et l'administration Trump ont tous deux indiqué qu'ils mettraient en œuvre d'autres mesures législatives et/ou administratives visant à maîtriser les dépenses des médicaments.

Par ailleurs, le 30 mai 2018, le *Right to Try Act* a été promulgué. Il prévoit, entre autres, un cadre fédéral pour permettre l'accès de certains patients à de nouveaux médicaments faisant l'objet de recherches cliniques ayant passé avec succès les essais cliniques de phase I, et qui font l'objet d'une enquête en vue de l'octroi d'une autorisation par la FDA. Dans certains cas, des patients remplissant les conditions requises pourront avoir accès aux traitements sans participer aux essais cliniques et sans attendre l'autorisation de la FDA, et ce dans le cadre du programme d'accès étendu de la FDA. Le *Right to Try Act* ne contraint pas les fabricants de produits pharmaceutiques à mettre leurs médicaments à la disposition des patients éligibles.

1.3.16.2 Réglementation au sein de l'Union européenne

Au sein de l'Union européenne (UE), les médicaments et dispositifs médicaux sont généralement considérés comme des produits sanitaires. Les conditions à remplir avant la mise sur le marché pour chacun de ces produits varient de manière significative.

Pour certains produits désignés comme des « produits hybrides », la frontière entre les définitions de « dispositif médical » et de « médicament » est souvent floue, ou difficile à définir. Dans le but de déterminer si un produit donné entre dans la catégorie du dispositif médical ou du médicament, il est nécessaire de prendre en compte un certain nombre de facteurs, notamment les indications relatives à la fonction du produit, le mode d'action sur le corps humain et la finalité première du produit. La classification de ces produits, à titre individuel, se décide à l'échelle nationale. Bien que ces décisions soient prises en fonction d'un certain nombre de principes qui sont harmonisés au sein de l'Union européenne, il est possible que ces principes soient interprétés différemment au cas par cas et que, par conséquent un produit soit considéré comme un « médicament » dans un pays de l'Union européenne et comme un « dispositif médical » dans un autre. Notre produit candidat, NBTXR3, est soumis à la réglementation régissant les dispositifs médicaux au sein de l'Union européenne. Si nos produits entraient dans la catégorie des médicaments, ils seraient régis par un cadre réglementaire différent, et devraient, à ce titre, remplir des conditions plus strictes avant toute mise sur le marché, qui diffèrent de manière significative des procédures d'évaluation de conformité applicables aux dispositifs médicaux.

Exigences liées au marquage CE

En tant que fabricant de dispositifs médicaux au sein de l'Union européenne, nous sommes tenus en vertu de la directive européenne sur les dispositifs médicaux (Directive du conseil 93/42/EEC, « DM ») d'apposer un marquage CE attestant la conformité de nos produits afin de pouvoir les vendre dans les États membres de l'Union européenne. Le marquage CE est un symbole attestant de la conformité à certains principes essentiels en matière de sécurité et de performance requis par la directive DM, désignés comme les « Exigences Essentielles ». Sous réserve de quelques exceptions, les produits arborant le marquage CE peuvent être vendus dans l'Espace Économique Européen (l'« EEE »), qui est composé des 28 États membres de l'Union européenne, auxquels s'ajoutent la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein, ainsi que dans d'autres pays qui reconnaissent la validité du marquage CE.

Au sein de l'Union européenne, les dispositifs médicaux sont répartis selon quatre classes différentes (I, IIa, IIb et III) en fonction des facteurs définis dans la directive DM. Généralement, la classe la plus élevée (III) regroupe les dispositifs qui sont supposés présenter les risques les plus élevés et qui sont donc soumis à des exigences plus strictes.

Processus de développement au sein de l'Union européenne

Pour les dispositifs médicaux de classe III, dont NBTXR3 fait partie, et pour les dispositifs implantables, il est généralement nécessaire de procéder à des recherches cliniques pour démontrer que le produit est conforme aux Exigences Essentielles en vigueur.

Les recherches cliniques visent à évaluer la sécurité et la performance d'un dispositif médical ainsi qu'à déterminer si le produit correspond à la (aux) finalité(s) et à (aux) population(s) pour lesquelles il a été conçu. Toute recherche clinique doit suivre une procédure adaptée de gestion des risques, afin d'éviter tout risque injustifié. Elle doit également être menée de façon conforme à toutes les exigences légales et réglementaires applicables. Enfin, elle doit être conçue de manière adaptée et suivre des principes éthiques pertinents.

Les recherches cliniques doivent reposer sur certains principes scientifiques encadrant la collecte de données cliniques. Elles doivent être menées conformément aux bonnes pratiques cliniques, comme précisé dans la norme européenne harmonisée EN ISO 14155, et conformément la Déclaration d'Helsinki adoptée

par la 18^e assemblée médicale mondiale, telle que modifiée dernièrement. Cela implique, par exemple, que tous les sujets de la recherche aient donné leur consentement éclairé au préalable pour participer à toute recherche clinique.

Chaque programme de recherche clinique doit être soumis à des comités éthiques indépendants et aux autorités compétentes pour évaluation, commentaires, recommandations et autorisation.

La directive DM requiert expressément que tous les effets secondaires graves soient enregistrés et immédiatement notifiés à toutes les autorités des États membres de l'Union européenne dans lesquels la recherche clinique est réalisée. Il est également obligatoire de prévenir les autorités concernées lorsque la recherche clinique prend fin. La directive DM requiert également que les résultats des recherches cliniques, dont une évaluation critique de celles-ci, soient documentés dans un rapport d'étude final, signé par la personne responsable autorisée, et inclus ou référencé dans la documentation technique du dispositif médical. La conduite d'un essai clinique est également soumise à la législation nationale des États Membres de l'Union Européenne. Par exemple, en France, il existe des règles spécifiques en matière de protection des patients (formulaire de consentement, assurance, etc.).

Procédures d'évaluation de conformité

En vue de démontrer que les dispositifs médicaux sont conformes aux Exigences Essentielles, les fabricants sont tenus de suivre une procédure d'évaluation de conformité qui varie selon le type des dispositifs médicaux et la classe de risques à laquelle ils appartiennent. Sauf dans le cas des dispositifs médicaux présentant les risques les moins élevés (la plupart des dispositifs de la classe I), une procédure d'évaluation de conformité nécessite généralement l'intervention d'un organisme de certification indépendant, agréé pour mener les évaluations de conformité, nommé « Organisme Notifié ». En vertu de la procédure d'évaluation de conformité que nous avons choisie de suivre pour nos produits, notre organisme notifié contrôlera et étudiera la documentation technique et la démarche qualité suivie pour la fabrication, la conception et les vérifications finales de nos produits. Si nous menons à bonne fin la procédure, l'organisme notifié émettra un certificat de conformité CE. Ce certificat donne droit au fabricant d'apposer le marquage CE à ses dispositifs médicaux une fois qu'il aura préparé et signé une « déclaration de conformité CE », qui atteste que le produit satisfait aux Exigences Essentielles. Ce certificat est valide pour une période maximale de cinq ans, qui peut être reconduite sur demande pour cinq années supplémentaires. Nous ne pouvons pas être certains que nous mènerons les procédures réglementaires susvisées à bonne fin pour tous nos produits.

Si nous modifions de manière significative nos dispositifs médicaux, il nous faudra le cas échéant élargir ou redemander la certification en vue du marquage CE du produit modifié. Le certificat de conformité CE peut être suspendu ou retiré, notamment lorsque qu'un Organisme Notifié constate que les exigences pertinentes de la directive DM ne sont pas respectées et que le fabricant n'a pas pris les mesures correctives appropriées. Le même traitement pourra être réservé à tout nouveau produit que nous développerons à l'avenir.

Vigilance après la mise sur le marché

Une fois qu'ils ont reçu le marquage CE et qu'ils sont commercialisés sur le marché de l'EEE, les dispositifs médicaux doivent répondre à des exigences de vigilance. Conformément à ces exigences, les fabricants doivent signaler tout incident aux autorités compétentes. Ils sont de plus tenus de prendre des mesures de sécurité (*Field Safety Corrective Actions* ou FSCA) pour réduire les risques de mortalité ou de détérioration grave de l'état de santé des patients dus à l'utilisation de dispositifs médicaux déjà commercialisés sur le marché de l'EEE. Ces mesures FSCA doivent également être

communiquées aux clients et utilisateurs finaux par le biais d'avis relatifs à la sécurité (*Field Safety Notices* ou FSN).

Réglementation régissant les dispositifs médicaux

De nouvelles règles ont récemment été adoptées au sein de l'Union européenne sur les dispositifs médicaux, qui auront un impact direct sur notre activité dans un futur proche. Plus précisément, le 26 mai 2017, la nouvelle réglementation régissant les dispositifs médicaux (règlement (UE) 2017/745, « MDR » pour *Medical Devices Regulation*) est entrée en vigueur, comprenant une période transitoire de trois ans. Le MDR remplacera progressivement la directive DM et introduira les modifications substantielles au régime réglementaire actuel applicable aux dispositifs médicaux.

En vertu des dispositions prévues par le régime transitoire applicable jusqu'au 26 mai 2020 conformément au MDR, les procédures de certification aboutissant au marquage CE des dispositifs médicaux peuvent être effectuées, au gré du fabricant, dans le cadre du MDR ou de la directive DM. Si le fabricant choisit d'adopter les démarches de certification conformément à la directive DM, les certificats associés resteront valables jusqu'à la première des deux dates suivantes :

- a) la fin de la période indiquée sur le certificat (généralement cinq ans, mais cette durée peut être réduite) ; et
- b) le 27 mai 2024.

Les dispositifs médicaux auxquels s'appliquent ces certificats pourraient être commercialisés uniquement sur le marché de l'EEE, s'ils sont toujours conformes à la directive DM et à condition qu'aucun changement significatif ne soit apporté à leur conception ou à leur finalité première. D'autre part, les fabricants des dispositifs médicaux en question qui sont certifiés en vertu de la directive DM, devront satisfaire à un certain nombre d'exigences prévues par le MDR, telles que celles relatives à la surveillance et à la vigilance de la phase de post-commercialisation. De plus, ces dispositifs ne pourront pas être vendus au-delà du 27 mai 2025. Après cette date, tous les dispositifs vendus au sein de l'EEE devront satisfaire à l'ensemble des dispositions du MDR.

En vertu du MDR, tous les dispositifs médicaux qui intègrent ou sont composés de nanomatériaux seront inclus dans la classe III s'ils présentent un potentiel d'exposition interne moyen ou élevé. Ce règlement prévoit que les données cliniques seront soumises à un niveau d'exigences plus élevé pour ces dispositifs de classe III. Les fabricants seront notamment tenus de réaliser de nouvelles recherches cliniques dans le cas où ils n'auraient pas obtenu de données cliniques « satisfaisantes », permettant de garantir la sécurité, la performance et les propriétés cliniques attribuées à leurs dispositifs. Nous ne pouvons pas garantir que les essais en cours de réalisation pour nos produits candidats, même pour notre produit candidat phare, NBTXR3, produiront des résultats « satisfaisants » au regard du MDR.

Le MDR précise que les organismes notifiés devront analyser de manière encore plus rigoureuse les évaluations de conformité des dispositifs implantables de classe III. Pour ce type de dispositifs, le MDR requiert que les groupes d'experts compétents au sein de la Commission Européenne étudient rigoureusement, dans le cadre des procédures d'évaluation de conformité, l'évaluation clinique de l'organisme notifié. Ces dispositifs médicaux relèveront ensuite d'un mécanisme permettant aux autorités compétentes du marché de l'EEE et au groupe de coordination des dispositifs médicaux de la Commission Européenne d'examiner minutieusement la documentation fournie par le fabricant, ainsi que la documentation produite par l'organisme notifié et le groupe d'experts compétents, dans le cadre des procédures d'évaluation de conformité applicables.

Par ailleurs, en vertu du MDR, les fabricants de dispositifs médicaux de classe III seront tenus de fournir chaque année un nouveau rapport sur la sécurité, appelé rapport périodique actualisé, faisant

Description des activités

la synthèse des résultats et des conclusions de l'analyse des données de surveillance après commercialisation, et notamment le plan du suivi clinique post-commercialisation.

Les lignes directrices sur ces nouvelles exigences sont à ce jour peu nombreuses et la Commission Européenne prévoit d'adopter un certain nombre d'actes délégués et d'actes d'exécution dans le but de préciser davantage les exigences et obligations en vigueur dans le cadre du MDR. Nous sommes actuellement en cours d'évaluation de l'impact de ce nouveau règlement sur notre activité. Nous serons en mesure de terminer l'évaluation en question une fois que ces consignes et actes auront été officiellement adoptés. En raison de ces nouvelles exigences réglementaires, les procédures d'évaluation de la conformité dans l'UE peuvent connaître des retards.

Fixation des prix et remboursement

L'issue des négociations sur les prix et le taux de remboursement avec les autorités nationales de chacun des États membres de l'Union européenne, comme les caisses de sécurité sociale nationales, sera un facteur fortement déterminant pour la vente des produits au sein du marché de l'EEE. Ces tiers payeurs limitent de plus en plus la couverture et le remboursement des produits et des services médicaux. En outre, les gouvernements du marché de l'EEE ont poursuivi la mise en œuvre de programmes de maîtrise des coûts, notamment à travers le contrôle des prix, la limitation des remboursements et les exigences de substitution avec des produits moins coûteux. L'adoption de mesures visant la limitation des prix et la maîtrise des coûts, et la mise en œuvre de politiques plus restrictives dans des juridictions dans lesquelles existent déjà des contrôles et des mesures, pourraient limiter davantage notre chiffre d'affaires et nos résultats. Des baisses de remboursement par les tiers payeurs de nos produits ou une issue négative des négociations sur les remboursements de nos produits pourraient entraîner une diminution des prescriptions de ces derniers par les médecins post-autorisation et par conséquent avoir des répercussions significatives sur nos ventes, nos résultats d'exploitation et nos conditions financières.

Commercialisation, publicité et transparence

Au sein de l'Union européenne, la commercialisation et la publicité des dispositifs médicaux sont soumises à des dispositions légales et des mesures d'autorégulation qui interdisent :

- (i) la promotion de ces produits pour des utilisations qui n'ont pas été évaluées dans le cadre de l'évaluation de conformité à l'origine du marquage CE des produits ; et
- (ii) la promotion des dispositifs médicaux ne disposant pas du marquage CE.

Certaines règles spécifiques interdisent également toute publicité trompeuse et déloyale sur les dispositifs médicaux. La publicité des dispositifs médicaux est également soumise aux lois nationales des États Membres de l'UE, qui peuvent restreindre davantage ou interdire la publicité de nos produits. En outre, toutes interactions entre les fabricants de dispositifs médicaux et les professionnels de soins de santé – y compris, en particulier, les transferts de valeurs – sont strictement réglementées dans l'ensemble de l'UE afin de garantir que (a) de telles interactions ne peuvent pas être détournées en vue d'influencer les décisions d'achat à travers l'octroi d'avantages indus ou abusifs – lesquelles interactions sont interdites dans l'UE – et (b) de garantir que ces interactions ne peuvent pas non plus être conditionnées par la vente ou l'utilisation de produits spécifiques ou des recommandations en faveur de produits spécifiques. Par exemple, le Code de la Santé Publique en France contient également des dispositions « anti-cadeaux » qui prévoient une interdiction générale pour les entreprises qui fabriquent ou commercialisent des produits de santé d'octroyer des paiements et/ou des avantages

envers des professionnels de la santé et à ces derniers de recevoir de tels paiements et/ou avantages, avec des exceptions limitées, et définit strictement les conditions dans lesquelles ces paiements ou avantages peuvent être accordés légalement.

Finalement, les exigences accrues de transparence sont obligatoires au titre de la législation nationale et/ou des Codes de conduite d'autorégulation. En vertu de ces exigences, les fabricants de produits sanitaires sont tenus de révéler publiquement tout transfert de valeur (que ce soit en espèces ou en nature) qu'ils effectuent auprès notamment des professionnels de santé et des organismes de santé. Par exemple, en France, des dispositions sur la transparence des sommes reçues par certains professionnels de santé de la part des sociétés commercialisant ou fabriquant des produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux, etc.) sont codifiées au sein du Code de la Santé Publique. En vertu de ces dispositions, ces sociétés doivent rendre publics sur un site Internet spécifique les avantages et les sommes accordés/payées aux professionnels de santé au-delà de 10 euros, ainsi que les accords conclus avec ces derniers.

En raison des exigences mentionnées ci-dessus, les fabricants de dispositifs médicaux et de médicaments sont soumis à un contrôle de plus en plus rigoureux de leurs activités promotionnelles. Toute violation des règles en vigueur peut entraîner des sanctions très sévères, notamment des sanctions civiles, administratives ou pénales selon la juridiction compétente.

Règlementation régissant la protection des données personnelles

Le Règlement n° 2016/679 du 27 avril 2016, connu comme le Règlement Général sur la Protection des Données, ou « RGPD », ainsi que les lois et règlements adoptées par les États Membres afin de mettre en conformité leur droit national au RGPD sont applicables à la collecte et au traitement des données à caractère personnel, y compris aux données de santé, par les sociétés qui sont localisées dans l'UE, ou qui collectent des données personnelles à l'occasion de l'offre de biens ou de services à des personnes concernées situées dans l'UE.

Ces règles imposent des obligations strictes en matière de traitement des données à caractère personnel, y compris les données de santé, notamment en ce qui concerne leur collecte, utilisation, communication et leur transfert. En particulier, le RGPD requiert que les traitements de données soient justifiés par une base légale, que les personnes concernées soient informées des modalités de traitement de leurs données, que soient mises en place des mesures de sécurité adaptées aux traitements, que les relations contractuelles avec les éventuels sous-traitants et les transferts de données en dehors de l'UE soient encadrés conformément à la réglementation, que les responsables de traitement tiennent et mettent à jour un registre des activités de traitement, que des analyses d'impact soient conduites lorsqu'il existe un risque ou encore que les violations de données soient notifiées à l'autorité de protection des données ou aux personnes concernées.

De la même manière, dans certains pays, en particulier en France, la conduite d'essais cliniques est soumise au respect de dispositions spécifiques de la Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'Informatique, aux Fichiers et aux Libertés, telle que modifiée, et en particulier à son Chapitre IX sur les traitements de données à caractère personnel dans le domaine de la santé. Ces dispositions imposent, entre autres, l'enregistrement d'un engagement de conformité aux « méthodologies de référence » adoptées par l'autorité de protection des données (la CNIL), ou bien, si les méthodologies applicables ne sont pas respectées, l'obtention d'une autorisation spécifique auprès de la CNIL.

Règlementation en Asie

En août 2012, nous avons conclu un accord de licence et un contrat de collaboration avec PharmaEngine portant sur le développement et la commercialisation de NBTXR3 dans plusieurs pays de la région Asie-Pacifique (voir en ce sens la section 1.3.13 du présent document de référence). Nous estimons que, dans un premier temps, PharmaEngine pourrait chercher à développer et à commercialiser le NBTXR3 à Taiwan, en Chine et au Japon.

TAIWAN

En Taiwan, le NBTXR3 a été provisoirement classé comme un médicament pour les besoins de la réglementation.

Le processus de développement de médicaments à Taiwan est supervisé par le Ministère taiwanais de la Santé et des Affaires Sociales (« MSAS »), qui gère le système de santé publique dans le pays. Le MSAS délègue la gestion du processus d'approbation de médicaments et de dispositifs médicaux à l'Administration taiwanaise de l'alimentation et du médicament (« TFDA ») en vertu du Pharmaceutical Affairs Act. Les entreprises étrangères qui envisagent d'importer ou de commercialiser des médicaments à Taiwan doivent obtenir au préalable du MSAS une autorisation de mise sur le marché. Tout comme les régimes réglementaires américain et européen, le processus de développement de médicaments à Taiwan comprend des essais précliniques, des essais cliniques et des contrôles lors de la fabrication ainsi que postérieurement à la mise sur le marché. Chaque étape est soumise au contrôle de la TFDA. En général, la TFDA suit les lignes directrices de l'ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) dans le processus d'examen et d'approbation des nouveaux médicaments.

Les processus taiwanais d'examen et d'approbation des nouveaux médicaments sont globalement semblables à ceux des Etats-Unis, et comprennent notamment :

- la réalisation complète et exhaustive des tests précliniques en laboratoire, des études précliniques sur les animaux et sur la formulation, conformément aux réglementations en vigueur ;
- la demande d'une autorisation de recherche clinique pour un nouveau médicament (Investigational New Drug – IND) auprès de la TFDA, qui doit être approuvée avant le démarrage des essais cliniques chez l'être humain.
- La réalisation d'essais cliniques chez l'être humain, qui, à Taiwan, comprennent généralement trois phases :
 - Essais de phase I. Le nouveau médicament est d'abord administré à des sujets humains sains, puis des tests sont effectués pour contrôler l'innocuité, le degré de tolérance en fonction du dosage, l'absorption, la métabolisation, les effets secondaires associés à l'administration de doses supérieures et, si possible, l'obtention des premières preuves de son efficacité.
 - Essais de phase II. Le nouveau médicament est évalué auprès d'un nombre de patients limité, dans le but d'identifier de possibles effets secondaires et risques en matière de sécurité, d'évaluer au préalable son efficacité et sa posologie.
 - Essais de phase III. Le degré de tolérance, l'innocuité et l'efficacité clinique du médicament font l'objet d'une évaluation plus poussée auprès d'une population de patients plus large.
- Dépôt d'une demande d'homologation d'un nouveau médicament (New Drug Application – NDA) auprès de la TFDA, exigeant généralement deux essais de phase III, à moins que la NDA soit exigible à une exemption dans les conditions prévues par la TFDA.

Outre l'information et les données recueillies lors des essais précliniques et cliniques, les caractéristiques chimiques du produit ainsi que des informations sur le processus de fabrication et les contrôles sont des facteurs importants dans le cadre du

processus d'examen et d'approbation de la TFDA. Lorsqu'un nouveau médicament est fabriqué dans des établissements situés à Taiwan, la TFDA a le pouvoir d'inspecter ces établissements et d'évaluer la conformité aux réglementations des Bonnes Pratiques de Fabrication (ou Good Manufacturing Practice – GMP) afin de s'assurer que les installations, méthodes et contrôles sont adéquats pour préserver l'identité, la force, la qualité et la pureté du médicament. De plus, la TFDA peut auditer les sites d'essais précliniques et/ou cliniques qui ont généré les données à l'appui de la NDA. Enfin, la TFDA doit examiner et approuver la NDA avant toute commercialisation ou vente du médicament à Taiwan.

RÉPUBLIQUE POPULAIRE DE CHINE

En République Populaire de Chine (à l'exception de Hong Kong et Macao), aucune décision n'a encore été prise quant à la classification du NBTXR3 comme médicament ou dispositif médical à des fins réglementaires.

Des données détaillées provenant de tests précliniques en laboratoire et d'études précliniques sur les animaux, répondant aux exigences de la loi chinoise, sont requises pour obtenir l'approbation par l'Administration nationale des produits médicaux chinoise (« ANPM ») d'un nouveau médicament ou dispositif médical pour procéder à un essai clinique. Si les essais cliniques établissent de façon suffisante que le produit est sûr et efficace, l'ANPM délivrera l'approbation pour la commercialisation du produit. Comme aux Etats-Unis et dans l'UE, le processus d'obtention d'une telle autorisation de mise sur le marché est long, bien que le gouvernement chinois ait récemment effectué des démarches pour réduire le temps requis et optimiser le processus.

Après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, le titulaire de cette autorisation doit mener des études post-commercialisation pour contrôler de manière rigoureuse l'utilisation du produit, afin de rendre compte auprès de l'ANPM de la sécurité et de l'efficacité telle que démontrée. De plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu de surveiller de près tout évènement indésirable ou problème de qualité du produit et d'en aviser l'ANPM ainsi qu'éventuellement les autres organismes gouvernementaux et le public.

JAPON

Au Japon, aucune décision n'a encore été prise quant à la classification du NBTXR3 comme médicament ou dispositif médical à des fins réglementaires.

Le Ministère de la Santé, du Travail et des Affaires sociales japonais (« MSTA ») régle les médicaments et les dispositifs médicaux en vertu de la loi japonaise sur les produits pharmaceutiques et les dispositifs médicaux (la « Loi PPDM ») et ses règlements d'application. Le MSTA délègue une partie du contrôle à l'Agence des Produits Pharmaceutiques et des Dispositifs Médicaux (l'« APPDM »), une autorité administrative indépendante. Pour commercialiser un médicament ou un dispositif médical hautement contrôlé au Japon, une autorisation de mise sur le marché doit être obtenue en amont. Les entreprises étrangères qui envisagent d'importer des médicaments ou des dispositifs médicaux au Japon doivent être enregistrées auprès du MSTA par le biais d'une procédure distincte. Le processus d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché comprend des essais précliniques, des essais cliniques et l'examen de la conformité de la demande d'autorisation de mise sur le marché par l'APPDM. Après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, les médicaments et les dispositifs médicaux sont assujettis à un contrôle permanent en vertu de la Loi PPDM. Un nouveau médicament fera par exemple l'objet d'un examen périodique par le MSTA et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra continuer à recueillir des données cliniques pendant cette période de réexamen. De plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit signaler au MSTA toute nouvelle information concernant l'efficacité et l'innocuité de son produit, y compris la survenue d'effets indésirables.

1.4 SITUATION FINANCIÈRE ET RÉSULTATS DU GROUPE

Les lecteurs sont invités à lire les informations qui suivent relatives à la situation financière et aux résultats du Groupe conjointement avec les comptes consolidés établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2016, 2017 et 2018, figurant respectivement (i) au chapitre 4 du document de référence déposé auprès de l'AMF le 28 avril 2017 sous le numéro D. 17-0470, (ii) en annexe du rapport financier annuel publié le 30 mars 2018, et (iii) au chapitre 4 du présent document de référence.

1.4.1 Analyse du compte de résultat

1.4.1.1 Chiffre d'affaires et autres revenus de l'activité

Les produits des activités ordinaires de la Société ont évolué comme suit :

K€	2018	2017
Services	109	229
Autres ventes	7	23
Licences	-	-
Total du chiffre d'affaires	116	252
Crédit d'impôt recherche	3 251	3 259
Subventions	90	154
Autres	22	56
Total des autres produits	3 363	3 470
TOTAL DES PRODUITS DES ACTIVITÉS ORDINAIRES	3 479	3 722

Le chiffre d'affaires de la Société sur l'exercice 2018 résulte principalement de la refacturation de matériels et services relatifs aux activités prévues dans le cadre des conventions de partenariats commerciaux de la Société pour 116 K€.

Le chiffre d'affaires correspond à la juste valeur de la contrepartie reçue ou à recevoir au titre des licences ou des prestations vendues par la Société.

1.4.1.2 Autres produits

Subventions

Depuis sa création, la Société reçoit, en raison de son caractère innovant, un certain nombre d'aides ou subventions de l'État ou des collectivités publiques destinées à financer son fonctionnement ou des recrutements spécifiques. Les subventions sont comptabilisées en produits au fur et à mesure de l'engagement des charges associées indépendamment des encaissements.

Crédit d'impôt recherche

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'État français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient des dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1^{er} janvier 2005, au sein de l'Union européenne ou dans un autre État partie à l'accord sur l'Espace Économique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et

des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire.

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis sa création. Au cours de l'exercice elle a reçu le remboursement du crédit d'impôt recherche 2017 pour 3 259 K€. Le crédit d'impôt recherche comptabilisé au titre de l'exercice 2018 s'élève à 3 251 K€. La Société a demandé son remboursement au titre du régime des PME communautaires conformément aux textes en vigueur.

Ces financements sont comptabilisés en « Autres produits » sur l'exercice qui a enregistré les charges ou dépenses correspondantes. La part des financements rattachés à des dépenses activées est déduite au bilan des dépenses activées et au compte de résultat des charges d'amortissement de ces dépenses.

1.4.1.3 Charges opérationnelles

1.4.1.3.1 Frais de recherche et de développement

Ces frais comprennent notamment :

- les frais de personnel affectés à la recherche et au développement ;
- les frais d'études précliniques et clinique de phase I (pilote) et de phase II/III (pivot) relatifs à NBTXR3 ;
- les coûts de fabrication de prototypes d'équipements et de certains produits testés ;
- certaines dépenses de propriété intellectuelle ;
- les dépenses liées aux affaires réglementaires ;
- les dépenses liées au développement du système qualité ; et
- les frais de missions et déplacements.

L'ensemble de ces dépenses de recherche et développement (R & D) engagées à ce jour ont été comptabilisées en charges, la Société considérant que la faisabilité technique de ses projets de développement ne sera démontrée qu'au moment de la délivrance

des autorisations nécessaires à la commercialisation de ses produits, qui correspond également au moment où la quasi-totalité des frais de développement ont été engagés.

Par nature, la décomposition des frais de recherche et développement est la suivante :

K€	2018	2017
Achats et sous-traitance	11 358	10 215
Charges du personnel (dont paiements fondés sur des actions)	9 002	7 151
Amortissements et provisions	534	367
TOTAL DES FRAIS DE RECHERCHE ET DE DÉVELOPPEMENT	20 893	17 733

Au 31 décembre 2018, le Groupe compte dans ses effectifs 79 personnes dédiées à la recherche et au développement et a procédé à 14 créations nettes de postes au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018. Au 31 décembre 2017, 65 personnes étaient dédiées à la recherche et au développement et 8 postes supplémentaire avaient été créés.

L'incidence des paiements fondés sur des actions sur les frais de recherche et de développement s'élève à 347 K€ en 2018, en comparaison avec 1 059 K€ en 2017.

1.4.1.3.2 Frais commerciaux, généraux et administratifs

Les frais généraux et commerciaux comprennent essentiellement les frais de personnel administratifs, les coûts de structure liés au siège social situé à Paris, des charges externes comme les honoraires comptables, juridiques, ressources humaines, de communication et de marketing stratégique. Leur montant total s'est établi comme suit au cours de la période présentée :

K€	2018	2017
Location, honoraires et autres charges	5 918	5 709
Charges du personnel (dont paiements fondés sur des actions)	6 701	5 568
Amortissements et provisions	35	(22)
TOTAL DES FRAIS COMMERCIAUX, GÉNÉRAUX ET ADMINISTRATIFS	12 653	11 255

Sur l'exercice 2017, le poste « Amortissements et provisions » présente un produit, dû à la reprise de provision pour litiges, comme indiqué en note 11, partiellement neutralisé par les dotations aux amortissements des immobilisations corporelles pour l'exercice, comme indiqué dans les notes 5, 6 et 16.4.

Au 31 décembre 2018, le Groupe compte dans ses effectifs 23 personnes dédiées aux fonctions commerciales et administratives. La Société a procédé à 3 créations nettes de postes au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

L'incidence des paiements fondés sur des actions sur les frais commerciaux, généraux et administratifs s'élève à 1 520 K€ en 2018, en comparaison avec 1 546 K€ en 2017.

1.4.1.4 Formation du résultat net

1.4.1.4.1 Produits et charges financières

Le résultat financier correspond aux intérêts perçus sur les dépôts bancaires à court terme ainsi qu'aux charges financières générées par l'emprunt bancaire et le retraitement des avances remboursables.

1.4.1.4.2 Impôts sur les sociétés

Compte tenu des déficits constatés au cours de la période présentée, la Société n'a pas enregistré de charge d'impôt sur les sociétés.

Selon la législation en vigueur, la Société dispose de déficits fiscaux indéfiniment reportables en France pour un montant total de 141 715 K€. Pour les exercices clos à partir du 31 décembre 2013, le report en avant des déficits est plafonné à 1 000 K€, majoré de 50 % de la fraction du bénéfice supérieure à ce plafond.

1.4.1.4.3 Résultat net et résultat net par action

La perte par action émise (nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice) s'est élevée respectivement à 1,55 € au titre de l'exercice 2018 et à 1,50 € au titre de l'exercice 2017.

1.4.2 Analyse du bilan

1.4.2.1 Actifs non courants

Les actifs non courants nets, composés des immobilisations incorporelles, corporelles et financières, s'élevaient respectivement à 3 544 K€ et 4 358 K€ les 31 décembre 2018 et 2017.

K€	2018	2017
Immobilisations incorporelles	102	136
Immobilisations corporelles	2 884	2 990
Immobilisations financières	558	1 232
TOTAL DES ACTIFS NON COURANTS	3 544	4 358

Au cours de l'exercice 2018, la société a engendré des dépenses en matériel informatique pour répondre à l'augmentation de son effectif et poursuivi l'aménagement de ses locaux, afin de soutenir son développement actuel et à venir.

Les immobilisations financières ont diminué de 674 K€, principalement en raison du reclassement en trésorerie des 500 K€ précédemment nantis dans le cadre du prêt de la BNP, qui a été entièrement remboursé en 2018.

1.4.2.2 Actifs courants

L'analyse de l'évolution de ces montants doit distinguer d'une part, l'évolution des actifs financiers et trésorerie et équivalents de trésorerie et d'autre part, l'évolution des autres actifs courants résumés dans le tableau ci-dessous.

L'analyse de l'évolution de ces montants doit distinguer d'une part, l'évolution des actifs financiers et trésorerie et équivalents de trésorerie et d'autre part, l'évolution des autres actifs courants résumés dans le tableau ci-dessous.

K€	2018	2017
Crédit d'impôt recherche à recevoir	3 251	3 259
Créance de TVA	1 104	793
Charges constatées d'avance	1 095	999
Subvention à recevoir	0	117
Autres créances	972	558
AUTRES ACTIFS COURANTS	6 422	5 727

La Société est éligible au CIR (Crédit d'Impôt Recherche) délivré par l'administration fiscale française. Le montant du CIR calculé pour l'exercice 2018 s'élève à 3 251 K€ contre 3 259 K€ pour l'exercice 2017. Le remboursement du CIR au titre de l'exercice 2017 a été obtenu par la Société au cours du second semestre 2018.

K€	2018	2017
Dépôts bancaires à court terme	11 503	10 914
Trésorerie et comptes bancaires	24 700	36 299
TRÉSORERIE ET ÉQUIVALENTS DE TRÉSORERIE	36 203	47 212

Au cours de l'exercice 2018, la trésorerie a diminué de 11 009 K€ pour s'établir à 36 203 K€ au 31 décembre. Cette diminution de la trésorerie est le résultat d'une capacité d'autofinancement négative de 27 063 K€ partiellement compensée par le versement de la première tranche de 16 000 K€ du contrat de financement avec la BEI.

K€	2018	2017
Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles	(25 985)	(20 949)
Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement	71	(1 563)
Flux net de trésorerie lié aux activités de financement	14 850	48 549
Incidences des variations des cours des devises	54	117
VARIATION DE TRÉSORERIE SUR LA PÉRIODE	(11 009)	26 154

Au cours de l'exercice 2018, la Société a perçu la première tranche de 16 000 K€ du prêt consenti par la Banque Européenne d'Investissement. En 2017, la Société avait procédé à deux levées de fonds ayant générées 52,3 M€ de trésorerie additionnels (hors frais de transaction).

1.4.2.3 Capitaux propres

L'évolution des capitaux propres de la Société entre 2017 et 2018 résulte principalement de la conjugaison des pertes annuelles

reflétant les efforts que la Société a consacrés, notamment aux travaux de recherche et de développement, ainsi qu'une portion des frais relatifs aux travaux de préparation à une potentielle cotation au NASDAQ.

K€	2018	2017
Capitaux propres	14 243	43 922

1.4.2.4 Passifs non courants

Les passifs non courants concernent essentiellement la part à plus d'un an des montants liés aux aides remboursables et le prêt à taux 0 accordés par OSEO/Bpifrance, ainsi qu'à l'emprunt accordé par la Banque Européenne d'investissement en 2018.

Au total, le Société a bénéficié de cinq aides remboursables et d'un prêt à taux zéro pour un montant global de 6,3 millions euros. Au 31 décembre 2018, seule une aide OSEO, le prêt à taux zéro et

le prêt accordé par la Banque Européenne d'Investissement sont encore en cours.

Le détail des avances remboursables et prêt à taux zéro restants à rembourser au 31 décembre 2018 est détaillé en note 12 des annexes aux comptes consolidés de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant à la section 4.1 du présent document de référence. Le solde restant à rembourser au 31 décembre 2018 et qui s'élève à 5,1 millions d'euros.

1.4.2.5 Passifs courants

Le poste se décompose comme suit :

K€	2018	2017
Provision - Part courante	55	105
Dettes financières - Part courante	500	770
Dettes fournisseurs	6 509	5 144
Dettes fiscales et sociales	4 108	2 860
Autres dettes	425	686
TOTAL DES PASSIFS COURANTS	11 597	9 564

En vertu des articles L. 441-6-1 et D. 441-4 du Code de commerce, la décomposition du solde des dettes fournisseurs de la Société à la date de clôture des deux derniers exercices écoulés en fonction de leurs dates d'échéances respectives est présentée ci-dessous.

EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2018

Factures reçues 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)
(A) Tranche de retard de paiement					
Nombre de factures concernées					119
Montant total des factures concernées (TTC)	690 933 €	2 378 €	126 756 €	55 751 €	875 818 €
Pourcentage du montant total des achats de l'exercice (TTC)	4,00 %	0,01 %	0,73 %	0,32 %	5,07 %
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées					
Nombre de factures exclues	0	0	0	0	0
Montant total des factures exclues (TTC)	0	0	0	0	0
(C) Délais 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	Délais contractuels : échéances inscrites sur chaque facture				

Situation financière et résultats du Groupe

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)
(A) Tranche de retard de paiement					
Nombre de factures concernées					0
Montant total des factures concernées (TTC)				0 €	0 €
Pourcentage du montant total des achats de l'exercice (TTC)				0,00 %	0,00 %
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées					
Nombre de factures exclues	0	0	0	0	0
Montant total des factures exclues (TTC)	0	0	0	0	0
(C) Délais 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	Délais contractuels : échéances inscrites sur chaque facture				

EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2017

Factures reçues 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)
(A) Tranche de retard de paiement					
Nombre de factures concernées					79
Montant total des factures concernées (TTC)	492 527 €	46 692 €	436 €	24 118 €	563 773 €
Pourcentage du montant total des achats de l'exercice (TTC)	3,09 %	0,29 %	0,00%	0,15 %	3,54 %
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées					
Nombre de factures exclues	0	0	0	0	0
Montant total des factures exclues (TTC)	0	0	0	0	0
(C) Délais 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	Délais contractuels : échéances inscrites sur chaque facture				

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)
(A) Tranche de retard de paiement					
Nombre de factures concernées					3
Montant total des factures concernées (TTC)				9 191 €	9 191 €
Pourcentage du montant total des achats de l'exercice (TTC)					
Pourcentage du chiffre d'affaires de l'exercice (TTC)				3,65 %	3,65 %
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées					
Nombre de factures exclues	0	0	0	0	0
Montant total des factures exclues (TTC)	0	0	0	0	0
(C) Délais 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	Délais contractuels : échéances inscrites sur chaque facture				

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

1.4.3.1 Information sur les tendances

Pour connaître les principales tendances depuis le 31 décembre 2018, se reporter au paragraphe 1.1.3 du présent document de référence.

1.4.3.2 Tendance connue, incertitude, demande d'engagement ou événement raisonnablement susceptible d'influer sur les perspectives de la Société

Néant.

1.4.3.3 Prévisions ou estimations du bénéfice

La Société n'entend pas faire de prévision ou estimation de bénéfice.

1.4.3.4 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

Il n'y a pas eu, à la connaissance de la Société, de changement significatif de la situation financière ou commerciale de la Société depuis le 31 décembre 2018.

1.4.4 Trésorerie, financement de capitaux

Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement du Groupe

Au 31 décembre 2018, le montant total de la trésorerie et équivalents de trésorerie détenus par la Société s'élevait à 36,2 M€ contre 47,2 M€ au 31 décembre 2017.

La trésorerie et équivalents de trésorerie comprennent les disponibilités et les instruments financiers courants détenus par la Société (essentiellement composés de dépôts bancaires à court terme rémunérés). Ces disponibilités et valeurs mobilières de placement servent à financer les activités de la Société, et notamment ses frais de recherche et développement.

En mars 2019, la Société a reçu un deuxième versement de 14 millions d'euros de la Banque Européenne d'Investissement. La Société a également annoncé en avril 2019 la levée de fonds d'un montant d'environ 29,5 millions d'euros dans le cadre d'un placement d'actions ordinaires nouvelles.

À la date du présent document de référence, le Groupe a une visibilité de trésorerie allant jusqu'à la fin 2020, lui permettant d'honorer ses engagements hors bilan et les investissements prévus.

Financement par le capital

Se reporter au chapitre 4 du présent document de référence.

Financement par avances remboursables

Se reporter au paragraphe 1.4.2.4 ci-dessus.

Financement par le crédit d'impôt recherche

Se reporter à la note 8.2 de l'annexe aux comptes consolidés, établis selon le référentiel IFRS figurant au chapitre 4 du présent document de référence.

Engagement hors-bilan

Se reporter à la note 22 de l'annexe aux comptes consolidés, établis selon le référentiel IFRS figurant au chapitre 4 du présent document de référence.

Source et montant des flux de trésorerie

À cours de la période présentée, les flux nets de trésorerie se présentent comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

K€	2018	2017
Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles	(25 985)	(20 949)
Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement	71	(1 563)
Flux net de trésorerie lié aux activités de financement	14 850	48 549
Incidences des variations des cours des devises	54	117
VARIATION DE TRÉSORERIE SUR LA PÉRIODE	(11 009)	26 154

Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

La consommation nette de trésorerie liée aux activités opérationnelles se décompose principalement en la capacité d'autofinancement déagée sur la période et la variation du besoin en fond de roulement.

K€	2018	2017
Résultat net	(30 345)	(26 143)
Élimination des amortissements et provisions	624	522
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions	1 867	2 605
Autres charges et produits calculés	827	373
Charges et produits financiers	(36)	-
Capacité d'autofinancement	(27 063)	(22 643)
Variation du besoin en fond de roulement lié à l'activité	1 078	1 694
FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX ACTIVITÉS OPÉRATIONNELLES	(25 985)	(20 949)

Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement

La consommation de trésorerie liée aux activités d'investissements doit s'analyser en distinguant d'une part les flux directement liés à l'activité opérationnelle de la Société et ceux liés à sa politique de gestion de trésorerie.

K€	2018	2017
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	(90)	(98)
Acquisitions d'immobilisations corporelles	(416)	(1 339)
Variation des immobilisations financières	577	(125)
FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX ACTIVITÉS D'INVESTISSEMENTS	71	(1 563)

Au cours de l'exercice 2018, la Société a continué à investir dans l'aménagement de ses locaux. Parallèlement, 500 K€ qui étaient précédemment nantis dans le cadre du prêt consenti par la BNP ont été relcassé en trésorerie et équivalents de trésorerie au 31 décembre 2018, ledit prêt ayant été entièrement remboursé à la date de clôture.

Flux de trésorerie liés aux activités de financement

Les flux nets liés aux activités de financement concernent principalement :

K€	2018	2017
Augmentation de capital	-	53 140
Souscription de BSA	59	57
Frais de transaction	(279)	(3 601)
Souscription d'emprunt	16 000	-
Diminution des avances conditionnées	(500)	(188)
Remboursement emprunt bancaire	(427)	(842)
Intérêts financiers	(3)	(17)
FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX ACTIVITÉS DE FINANCEMENT	14 850	48 549

La diminution des flux nets de trésorerie liés aux activités de financement s'explique par l'augmentation de capital réalisée au cours de l'exercice précédent, générant 53 140 K€ (hors frais de transactions). En octobre 2018, la Société a perçu la première tranche du prêt consenti par la Banque Européenne d'Investissement, de 16 000 K€.

Informations sur les conditions d'avances remboursables et structure de financement

L'essentiel des conditions relatives aux avances remboursables qui ont été octroyées à la Société au 31 décembre 2018 sont décrites au paragraphe 1.4.2 du présent document de référence.

Restriction à l'utilisation des capitaux

K€	2018	2017
Contrat de liquidités - Compte en espèces	176	273
Dépôts, cautionnements versés et nantissement	383	959
TOTAL	559	1 232

Sources de financement nécessaires à l'avenir

Comme exposé au paragraphe 1.5.1.3 du présent document de référence, la Société dispose d'un fonds de roulement net suffisant pour faire face à ses obligations et à ses besoins de trésorerie d'exploitation des douze prochains mois suivant la date du présent document de référence.

1.4.5 Présentation des comptes et affectation du résultat

Facteurs importants, y compris les événements inhabituels ou peu fréquents ou les nouveaux développements, influant sensiblement sur le revenu d'exploitation de l'émetteur, en indiquant la mesure dans laquelle celui-ci est affecté.

Au regard du stade de développement de l'activité de la Société, les principaux facteurs ayant une incidence sur l'activité et le résultat sont :

- l'ampleur des programmes de R & D ainsi que le respect de leur calendrier d'avancement ;
- l'existence de dispositifs fiscaux incitatifs pour les sociétés mettant en œuvre des activités de recherches d'ordre technique et scientifique tels que le crédit impôt recherche dont elle bénéficie ;
- la signature d'accord de développement et/ou de licences sur une partie de sa technologie, ou encore ;
- l'obtention de subventions et d'avances remboursables.

Par ailleurs, la Société attribue régulièrement à ses salariés, mandataires sociaux dirigeants ou non et certains partenaires des instruments financiers donnant accès à son capital. Les résultats de la Société sont affectés par la charge correspondante, comptabilisée dans les comptes établis selon le référentiel IFRS.

La Société n'a pas constaté d'événements inhabituels ou peu fréquents qui pourraient influencer son revenu d'exploitation.

Lorsque les états financiers font apparaître des changements importants du chiffre d'affaires net ou des produits nets, expliciter les raisons de ces changements.

Néant.

Mentionner toute mesure ou tout facteur de nature administrative, économique, budgétaire, monétaire ou politique ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sensiblement, de manière directe ou indirecte, sur les opérations de l'émetteur.

Néant à la date du présent document de référence.

1.4.6 Informations sur les dividendes

Dividendes versés au cours des trois derniers exercices

Néant.

Politique de distribution de dividendes

Il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court terme compte tenu du stade de développement de la Société.

1.4.7 Dépenses non déductibles fiscalement

Conformément aux dispositions de l'article 223 quater du Code général des impôts, l'assemblée générale des actionnaires a notamment approuvé les charges et les dépenses non déductibles fiscalement visées à l'article 39-4 du même Code.

Nous vous indiquons que les comptes sociaux de l'exercice écoulé ne font apparaître aucune charge ou dépense non déductibles fiscalement telles que visées au 4 de l'article 39 du Code général des impôts.

1.4.8 Résultats des cinq derniers exercices

Nature des indications	2014 (K€)	2015 (K€)	2016 (K€)	2017 (K€)	2018 (K€)
I. Situation financière en fin d'exercice :					
a) Capital social	422	425	479	589	589
b) Nombre d'actions ordinaires en circulation (en nombre d'actions)	14 064 780	14 165 780	15 965 272	19 633 373	19 633 373
c) Nombre d'options convertibles en actions (en nombre d'actions)	2 927 261	3 082 483	2 651 708	2 828 098	3 176 910
II. Résultat global des opérations effectives					
a) Chiffre d'affaires hors taxes	5	705	790	388	209
b) Bénéfice (perte) avant impôt, amortissements et provisions	(10 241)	(17 808)	(21 663)	(23 343)	(30 751)
c) (Impôt sur les bénéfices), crédit d'impôt recherche	1 404	3 549	3 611	3 259	3 251
d) Bénéfices (perte) après impôts, amortissement et provisions	(9 025)	(14 623)	(18 502)	(20 560)	(28 117)
e) Montant des bénéfices distribués	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
III. Résultat des opérations réduit à une seule action :					
a) Bénéfice (perte) avant impôt, mais avant amortissements et provisions	(0,73)	(1,26)	(1,36)	(1,19)	(1,57)
b) Bénéfice (perte) après impôt, amortissements et provisions	(0,64)	(1,03)	(1,16)	(1,05)	(1,43)
c) Dividende versé à chaque action					
IV. Personnel :					
a) Nombre de salariés	49	54	60	75	89
b) Montant de la masse salariale	3 039	3 915	4 674	6 148	7 649
c) Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux (Sécurité sociale, œuvres sociales, etc.)	1 210	1 621	1 908	2 448	3 044

1.5 FACTEURS DE RISQUES

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent document de référence, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre avant de décider d'acquiescer ou de souscrire des actions de la Société. Celle-ci a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives ou sur sa capacité à réaliser ses objectifs et elle considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés.

L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait 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 le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives, peuvent ou pourraient exister.

Le premier facteur de risques de chaque section ci-dessous est, selon l'appréciation de la Société à la date du présent document de référence, le facteur de risque le plus important de ladite section. Néanmoins, la survenance de faits nouveaux, soit internes au Groupe, soit externes, est susceptible de modifier cette hiérarchie dans le futur.

1

1.5.1 Risques liés à l'activité du Groupe

1.5.1.1 Le Groupe dispose d'un seul produit ayant obtenu un marquage CE et dans une seule indication et son historique d'exploitation est limité, ce qui rend difficile l'évaluation de perspectives futures.

L'historique d'exploitation du Groupe est limité et a, jusqu'à présent, principalement concerné la recherche et le développement en vue de la commercialisation de son produit candidat phare, NBTXR3. L'utilisation et le déploiement de sa technologie propriétaire est l'un des éléments clés de la stratégie du Groupe. Celle-ci vise à poursuivre le développement des produits candidats innovants du Groupe, afin d'augmenter l'efficacité de la radiothérapie. Le Groupe a également pour objectif de faire progresser le processus de développement clinique de ses produits candidats, afin qu'ils puissent être utilisés dans le traitement d'un grand nombre de cancers, notamment les sarcomes des tissus mous, les cancers de la tête et du cou, les cancers hépatiques, le cancer de la prostate et le cancer du Rectum. La nanotechnologie sur laquelle repose le développement des produits candidats du Groupe, et en particulier l'utilisation de nanoparticules dites *radio-enhancers* dans le traitement du cancer, est une technologie relativement récente. À la date du présent document de référence, le Groupe dispose du seul marquage CE portant sur NBTXR3 dont l'indication des STM localement avancés à l'exclusion de toute autre certification ou autorisation préalable à la commercialisation. De plus, le Groupe ne réalise aucun chiffre d'affaires issu de la vente de produits ayant obtenu une telle autorisation. Enfin, le Groupe ne peut garantir qu'il parviendra à terme à apporter aux autorités compétentes la preuve de la sécurité et l'efficacité de NBTXR3 dans d'autres indications que le sarcome des tissus mous ou à développer des produits candidats présentant un niveau de sécurité et d'efficacité suffisant pour qu'une éventuelle autorisation de mise sur le marché ou un marquage CE de ces derniers lui soit octroyée.

L'historique d'activité du Groupe se limite, à la date du présent document de référence, au développement de sa nanotechnologie dans des applications médicales et à la réalisation d'essais cliniques et d'études précliniques portant sur ses produits candidats. Le Groupe a rencontré, et continuera de rencontrer, des risques et des difficultés propres aux entreprises en croissance, ciblant un secteur nouveau qui évolue rapidement, en particulier en raison du fait que le

Groupe cherche à appliquer la nanotechnologie à la médecine afin de répondre à des besoins thérapeutiques non-satisfaits en oncologie. En conséquence, la capacité du Groupe à établir des prévisions concernant ses résultats d'exploitation futurs ou ses perspectives d'activité est de fait plus limitée que si le Groupe disposait d'un historique d'activité plus important ou commercialisait d'ores et déjà des produits ayant obtenu une certification ou une autorisation de commercialisation.

Il est possible que le Groupe ne soit pas en mesure de suivre pleinement ou de mettre œuvre sa stratégie commerciale, ou encore de voir se concrétiser, en tout ou partie et dans les délais prévus, les avantages escomptés découlant de ses stratégies de croissance. Tout retard ou échec de la stratégie du Groupe sur l'un ou l'autre des produits candidats qu'il développe pourrait avoir un impact négatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

1.5.1.2 Le Groupe dépend fortement de la réussite du développement et de la commercialisation de son produit NBTXR3.

L'activité et le succès futur du Groupe dépendent fortement de sa capacité à développer et commercialiser son produit candidat phare, NBTXR3, actuellement en cours de développement clinique, ainsi que de la capacité du Groupe à satisfaire aux exigences réglementaires préalables à sa commercialisation. À la date du présent document de référence, les programmes de développement de NBTXR3 dans le traitement de diverses indications oncologiques sont à des stades d'évolution différents (du stade préclinique dans diverses indications au marquage CE dans l'indication du STM). Dans la mesure où chacun des essais que le Groupe réalise ou envisage de réaliser implique le produit NBTXR3, si l'un de ces essais cliniques ou précliniques faisait apparaître le moindre obstacle en termes de sécurité et/ou d'efficacité thérapeutique, la validité même de la plateforme nano-technologique du Groupe pourrait être mise en cause. Cela pourrait, de fait, nécessiter du temps supplémentaire ainsi que de nouveaux investissements en recherche et développement pour remédier aux problématiques identifiées, voire une remise en cause des autorisations de commercialisation déjà obtenues, impactant potentiellement le développement de chacune des applications de NBTXR3.

En outre, bien que le Groupe ait obtenu un marquage CE pour Hensify®, l'intitulé de NBTXR3 dans l'indication du STM localement avancé, il ne peut être certain que NBTXR3 recevra des autorisations réglementaires dans d'autres indications ou sur d'autres territoires ou qu'il passera de manière satisfaisante les procédures d'évaluation de conformité requises. De même, le Groupe ne peut pas garantir que son éventuelle commercialisation sera un succès, dans l'une ou l'autre des indications oncologiques anticipées, et ce malgré le respect, le cas échéant, des exigences réglementaires préalables à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation de commercialisation (tel qu'un marquage CE). Tout retard ou échec dans le développement ou la commercialisation de NBTXR3 pourrait avoir un impact négatif sur l'activité du Groupe, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

1.5.1.3 **Le Groupe est confronté à des concurrents qui peuvent disposer de ressources financières, techniques ou autres largement supérieures aux siennes, leur permettant d'innover, développer ou obtenir des autorisations, voire commercialiser des produits, dans des délais plus courts que ceux du Groupe ou de manière plus efficace.**

Le développement de traitements anticancéreux est un domaine où les technologies évoluent rapidement. Un grand nombre de sociétés, centres de recherche universitaires, organismes gouvernementaux et instituts de recherche publics et privés poursuivent le développement de produits, dispositifs et autres thérapies médicales qui ciblent les mêmes pathologies que celles visées par le Groupe. Certaines sociétés développent des traitements visant à augmenter la sensibilité des tumeurs aux rayonnements et à d'autres sources d'énergie. A l'instar du Groupe, ces sociétés étudient diverses technologies impliquant une destruction physique de cette dernière de l'intérieur sans augmenter les dosages reçus par les tissus sains environnants. Tous les produits candidats développés et commercialisés par ces sociétés ou par

le Groupe risquent d'entrer en concurrence avec des traitements existants ainsi qu'avec de nouveaux traitements susceptibles d'être disponibles à l'avenir.

De nombreux concurrents, seuls ou en collaboration avec leurs partenaires, peuvent disposer de ressources financières et d'une expertise nettement supérieures à celles du Groupe dans le domaine de la recherche et du développement, des tests précliniques, des essais cliniques, de la fabrication ou encore du marketing. De nouvelles collaborations et de futures opérations de fusions-acquisitions peuvent entraîner une concentration des ressources chez des concurrents moins nombreux. La compétitivité de ces concurrents se joue également au niveau du recrutement et de la fidélisation du personnel qualifié en recherche et développement et en management, de l'ouverture de sites pour accueillir les essais cliniques, du recrutement de patients dans les essais cliniques et enfin de l'acquisition de technologies complémentaires ou nécessaires aux programmes du Groupe. Par ailleurs, de jeunes sociétés innovantes ou des sociétés d'une taille ou à un stade de développement inférieur à celui du Groupe pourraient devenir des concurrents significatifs, notamment par le biais d'accords de collaboration avec des entreprises plus établies.

Sous réserve de l'obtention des autorisations nécessaires dans l'ensemble des indications visées, le succès de NBTXR3 et de tous les autres produits candidats développés par le Groupe dépendra de leur efficacité, leur sécurité d'emploi, leur praticité, leur prix et leur remboursement par les organismes sociaux ou les assurances privées. Le Groupe devra également protéger sa technologie propriétaire sur laquelle repose le développement de ses produits candidats. Un ou plusieurs concurrents du Groupe pourraient développer ou commercialiser un produit qui se révélerait plus efficace ou démontrerait un meilleur profil de sécurité que les produits développés par le Groupe. Il se peut également que les concurrents du Groupe remplissent avec succès les démarches réglementaires requises aux fins de mise sur le marché, et ce plus rapidement que le Groupe.

La commercialisation d'un produit concurrent pourrait freiner le développement du Groupe, réduire ses parts de marché, voire rendre sa plateforme technologique obsolète, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur l'activité du Groupe, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

1.5.2 **Risques liés aux activités de recherche et de développement des produits candidats du Groupe, à l'obtention d'autorisations réglementaires ou à leur certification**

1.5.2.1 **Si le Groupe n'était pas en mesure de démontrer de manière satisfaisante l'efficacité et la sécurité de ses produits candidats, il pourrait être dans l'obligation d'engager des dépenses supplémentaires et subir des retards, voire être dans l'impossibilité de mener à bien le développement et la commercialisation de ses produits candidats.**

Dans l'optique, selon le cas, d'obtenir les autorisations réglementaires requises ou de mener à bien les procédures nécessaires d'évaluation de conformité, le Groupe conduit des essais cliniques et précliniques

afin d'évaluer ses produits candidats avec pour objectif ultime la commercialisation de solutions thérapeutiques visant à transformer les traitements du cancer reposant sur la radiothérapie. À la date du présent document de référence, NBTXR3, le produit candidat phare du Groupe, est évalué dans le cadre de sept essais cliniques à travers le monde. Grâce à son partenariat avec le centre de cancérologie MD Anderson de l'Université du Texas, le programme clinique de la Société comprendra à terme 16 essais cliniques évalués dans 8 types de cancer différents. Le Groupe conduisant des essais cliniques évaluant NBTXR3 dans de multiples indications oncologiques, un résultat défavorable dans un ou plusieurs de ces essais pourrait remettre en question la sécurité ou l'efficacité d'autres essais dans d'autres indications et affaiblir potentiellement la validité de la plateforme nanotechnologique du Groupe.

Les tests précliniques et les essais cliniques constituent des processus longs, coûteux et imprévisibles pouvant accuser des retards conséquents. Le Groupe ne peut garantir la réalisation de ses essais

cliniques dans les conditions et selon le calendrier prévus, ni même qu'ils seront effectivement réalisés. À titre d'exemple, deux patients ayant participé à l'essai clinique de NBTXR3 dans des cancers du foie au stade terminal sont décédés de leur maladie avant l'observation d'une quelconque réponse au traitement. Bien que ces décès ne soient en aucun cas liés au traitement, un tel revers est susceptible d'entraîner des retards dans la réalisation des essais du Groupe.

Par ailleurs, la conception d'un essai clinique peut avoir un impact sur les résultats qui sous-tendent l'approbation et la certification d'un produit, et la présence de lacunes dans la conception d'un essai clinique peut ne pas être détectée avant un stade avancé de l'essai.

De plus, l'obtention d'un résultat défavorable dans un ou plusieurs essais peut constituer un sérieux revers pour les produits candidats du Groupe et, plus généralement, pour le Groupe lui-même et l'ensemble de ses activités. Du fait de ses ressources financières limitées, tout résultat défavorable dans l'un de ses essais pourrait amener le Groupe à retarder, réduire la portée ou annuler un ou plusieurs de ses programmes de développement.

Dans le cadre de ses essais cliniques, le Groupe est confronté à un certain nombre de risques, dont :

- le risque qu'un produit candidat soit inefficace, inférieur à un traitement autorisé existant ou qu'il soit à l'origine d'une toxicité ou d'un effet secondaire inacceptable (à très court comme à long terme) ;
- le risque qu'un patient décède ou qu'il présente d'autres effets secondaires pour des raisons qui peuvent être liées ou non au produit candidat testé ;
- le risque que les études de prolongation sur la tolérance à long terme puissent invalider l'utilisation d'un produit du Groupe ;
- le risque que les résultats obtenus ne confirment pas les résultats positifs d'une étude ou d'un essai antérieur ;
- le risque que le comité indépendant d'experts chargé de la surveillance des données relatives aux essais du Groupe identifie des lacunes dans l'un ou plusieurs de ces essais ou dans leur conception, et qu'il s'oppose à leur poursuite ou à leur modification ; et
- le risque que les résultats des essais cliniques sur un produit candidat du Groupe n'atteignent pas le niveau de signification statistique requis par l'ANSM, la FDA ou par toute autre autorité réglementaire compétente afin de permettre de déterminer le profil de sécurité et d'efficacité du produit candidat concerné.

Ce type de situations pourrait, de surcroît, porter atteinte à l'image du Groupe et, dans certains cas, conduire à des poursuites amiables ou judiciaires à son encontre.

Les résultats favorables des études précliniques ne garantissent pas nécessairement un succès clinique. De même, des essais cliniques de plus grande envergure ou de phase plus avancée peuvent produire des résultats différents que ceux des essais cliniques de phase plus précoce correspondants. À la date du présent document de référence, les essais cliniques évaluant NBTXR3 dans diverses indications oncologiques ont permis d'obtenir des données de sécurité et d'efficacité favorables. Toutefois, les critères de recrutement des patients adoptés par le Groupe pour des essais cliniques futurs pourraient être différents. De même, les données issues de certains essais cliniques ne sont que préliminaires. De ce fait, il est possible que les résultats obtenus par le Groupe soient différents de ceux obtenus au cours des essais cliniques antérieurs, voire aux données préliminaires obtenues. Des résultats positifs dans un essai clinique et/ou l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation de commercialisation d'un produit dans une indication donnée (telle que le marquage CE de NBTXR3 dans l'indication du STM localement avancé) peuvent ne pas être suffisants et ne préjugent pas de l'efficacité, de la sécurité d'emploi et de l'obtention d'une autorisation de commercialisation ou

d'une autorisation de mise sur le marché dans une autre indication (telle qu'un éventuel marquage CE de NBTXR3 dans l'indication du cancer de la tête et du cou), même si celle-ci peut être connexe ou reliée par un rationnel scientifique. D'autres produits candidats mis au point par des sociétés pharmaceutiques, biopharmaceutiques et spécialisées dans la nano-médecine ont souvent montré des résultats prometteurs au cours de leurs études précliniques ou de leurs études cliniques de phase précoce, tout en ayant par la suite rencontré des obstacles majeurs, voire subi des échecs complets au cours d'études cliniques ultérieures. Par ailleurs, les essais cliniques portant sur des produits expérimentaux révèlent fréquemment qu'il n'est pas possible ou praticable de poursuivre les efforts de développement pour ces produits candidats envisagés.

Le Groupe ne peut garantir que ses démarches axées sur le développement actuel ou futur seront couronnées de succès, ni qu'elles pourront être réalisées dans les délais impartis. Si le Groupe ne parvenait pas à conduire le développement préclinique et clinique de ses produits candidats à leur terme, il serait alors tenu d'abandonner la commercialisation de ces produits candidats. En conséquence, le Groupe pourrait ne pas être en mesure de dégager des revenus conformément à ses prévisions, voire pourrait être dans l'impossibilité de dégager des revenus. Même si le Groupe parvenait à mener ses essais cliniques jusqu'à leur terme, leurs résultats ne seraient pas nécessairement des indicateurs fiables en termes de réussite d'autres essais cliniques postérieurs potentiellement requis dans le cadre, selon le cas, d'une soumission de demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'autorisation de commercialisation (tel qu'un marquage CE) ou de la mise en œuvre de procédures d'évaluation de conformité auprès de l'ANSM, de la FDA ou de toute autre autorité réglementaire compétente. Bien qu'il existe un grand nombre de médicaments et de dispositifs médicaux en développement en Europe, aux États-Unis et dans d'autres pays, la soumission d'une demande de certification ou d'autorisation de mise sur le marché ou la mise en œuvre d'une procédure d'évaluation de conformité n'aboutissent favorablement que pour un petit nombre d'entre elles seulement. Par la suite, peu de produits candidats obtiennent une autorisation de commercialisation et un nombre encore plus faible remporteront l'adhésion des médecins et des patients une fois, selon le cas, l'autorisation réglementaire obtenue ou la procédure d'évaluation de conformité dûment remplie. Si les essais cliniques du Groupe accusent des retards substantiels ou ne parviennent pas à prouver la sécurité et l'efficacité de ses produits candidats au cours de leur développement, et bien que le Groupe ait obtenu un marquage CE pour Hensify®, il ne peut garantir qu'il sera en mesure de répondre aux exigences réglementaires applicables, préalables à une mise sur le marché de ces produits candidats.

La réalisation d'un de ces événements pourrait obliger le Groupe à engager des dépenses supplémentaires, entraîner des retards dans le développement de ses produits candidats, voire l'impossibilité de mener à bien leur développement et leur commercialisation, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur l'activité du Groupe, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

1.5.2.2 L'activité du Groupe est régie par un cadre réglementaire rigoureux, complexe et en constante évolution.

Le développement, le contrôle, la fabrication et la commercialisation de solutions thérapeutiques dans le traitement du cancer sont régis par un environnement réglementaire rigoureux, complexe et en constante évolution (voir en ce sens la section 1.3.16 du présent document de référence). Les autorités réglementaires, dont l'ANSM et la FDA, ont défini des exigences strictes concernant le nombre et

le type de données nécessaires à la validation du profil de sécurité et d'efficacité d'un produit, préalablement à l'obtention des autorisations légales et réglementaires ou certifications nécessaires à sa mise sur le marché et à sa commercialisation. En outre, une fois l'autorisation ou la certification initiale obtenue, tout produit autorisé à la vente est réévalué périodiquement en termes de ratio bénéfices/risques pour le patient. La découverte éventuelle de nouveaux défauts ou effets secondaires non détectés au cours du développement du produit ou des études cliniques peut entraîner des restrictions sur les ventes, la suspension ou encore le retrait du marché du produit, avec un risque de multiplication des litiges. La généralisation d'un cadre réglementaire contraignant au niveau mondial a entraîné une augmentation des coûts d'obtention et de conservation des autorisations de commercialisation des produits thérapeutiques en oncologie ainsi que des coûts liés à la mise en œuvre des procédures d'évaluation de conformité de ces produits. Cette augmentation des coûts a pour effet de limiter potentiellement la valeur économique de nouveaux produits et, de ce fait, de diminuer les perspectives de croissance du secteur et, par voie de conséquence, des produits candidats du Groupe.

Les études cliniques portant sur Hensify® et les autres produits candidats du Groupe doivent en outre être soumises aux autorités réglementaires compétentes des pays dans lesquels elles sont réalisées. Un avis négatif sur l'un des programmes de développement clinique du Groupe émis par une telle autorité réglementaire aurait pour éventuelle conséquence la suspension, voire l'annulation de ce programme. Par ailleurs, en fonction des informations signalées aux autorités réglementaires compétentes au cours d'un essai clinique en vertu de la réglementation applicable, concernant notamment d'éventuels effets secondaires, ces autorités réglementaires pourraient décider de suspendre ou de mettre fin audit essai clinique.

NBTXR3 appartient à la famille des « dispositifs médicaux de Classe III » au sein de l'Union européenne (UE) et à celle des « médicaments » (*drugs*) aux États-Unis. Le Groupe doit ainsi s'adapter aux différentes exigences et délais spécifiques, notamment en matière de marquage CE (ou l'équivalent dans chaque juridiction hors de l'UE où le Groupe chercherait à commercialiser ses produits) et d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments dans les autres pays du monde (en particulier les délais et conditions liés à l'enregistrement, l'absence d'autorité unique favorisant un allongement des délais), et d'obligations de transparence qui y sont associées. Dès lors qu'un produit est qualifié, selon le cas, de candidat-médicament ou dispositif médical, une autorité compétente ou un organisme notifié doit approuver ou certifier la conformité de ce produit préalablement à sa mise sur le marché, sa distribution et sa commercialisation dans ces juridictions. Le Groupe est tenu de fournir à ces autorités réglementaires des données issues des études précliniques et des essais cliniques, démontrant que ses produits candidats sont efficaces et sûrs d'emploi pour une indication prédéfinie, avant de pouvoir prétendre à toute homologation ou certification préalable à leur distribution commerciale. Le Groupe est également tenu de fournir des données garantissant la fiabilité, la qualité et la pureté de ses produits et de leurs composants. Par ailleurs, le Groupe est tenu de garantir aux autorités réglementaires que les caractéristiques et performances des lots cliniques sont fiables en termes de reproductibilité, en vue de leur vente.

Ce cadre réglementaire peut également être amené à évoluer, notamment sur des marchés essentiels tels que l'Europe où la réglementation relative aux dispositifs médicaux va subir un renforcement significatif à la suite de l'adoption du règlement MDR (voir en ce sens la section 1.3.16.2 du présent document de référence). De telles évolutions pourraient avoir pour conséquence une limitation des indications pour lesquelles la Société pourrait commercialiser ses produits, empêcher toute commercialisation ou restreindre l'éligibilité

des produits à un remboursement par des autorités nationales. Le coût de la mise en conformité avec les réglementations existantes afin de conserver les autorisations ou certificats préalablement obtenus est important et croissant. Même si le Groupe prend en considération l'évolution potentielle de la réglementation ou les changements de normes ou de réglementations applicables dans les Etats dans lesquels il envisage de commercialiser ses produits, de nouvelles contraintes réglementaires pourraient empêcher la commercialisation des produits du Groupe en cas de retrait ou de suspension des autorisations de commercialisation ou la ralentir en rendant, notamment, leur production plus coûteuse.

En vue des évolutions des réglementations, les autorités compétentes des États membres de l'UE pourraient reconsidérer la classification de NBTXR3 en tant que dispositif médical au sein de l'UE et décider de le classer en tant que médicament (voir en ce sens la section 1.3.16.2 du présent document de référence). Si Hensify® ou les autres produits candidats du Groupe venaient à être classés en tant que médicament au sein de l'UE, leur développement serait alors soumis à un cadre réglementaire plus complexe. Les processus de développement et de commercialisation de ces produits seraient alors plus longs et coûteux qu'initialement planifié.

1.5.2.3 Des retards, suspensions ou annulations des essais cliniques pourraient engendrer une hausse des coûts supportés par le Groupe, et retarder ou entraver sa capacité à générer des revenus.

Les essais cliniques menés chez l'homme sont particulièrement onéreux et chronophages. Par ailleurs, ils sont difficiles à élaborer, à mettre en place et à mener à bien. Le lancement des essais cliniques portant sur les produits candidats du Groupe pourrait être retardé pour diverses raisons, notamment du fait de retards dans :

- la détermination d'un profil de sécurité et d'efficacité suffisant pour l'obtention de l'autorisation réglementaire nécessaire au lancement d'un essai clinique ;
- la validation des méthodes d'évaluation visant à étayer le contrôle qualité du produit candidat ;
- la fabrication en quantités suffisantes du produit candidat, nécessaires à la réalisation des essais cliniques ;
- l'obtention d'un aval du comité d'éthique pour la réalisation d'un essai clinique dans un centre d'essais cliniques ;
- la détermination de la posologie à utiliser dans l'essai clinique et l'élaboration de ce dernier ; et
- l'inclusion des patients, laquelle est fonction d'un grand nombre de paramètres, comme la taille de la population de patients, la nature du protocole, la proximité géographique des patients par rapport aux centres d'essais cliniques, la disponibilité de traitements efficaces pour l'indication oncologique concernée et les critères d'éligibilité définis pour l'essai clinique.

La réalisation des essais cliniques portant sur les produits candidats du Groupe peut également être retardée, suspendue ou annulée en raison d'un certain nombre de facteurs, parmi lesquels :

- un manque d'efficacité des produits candidats au cours de l'essai clinique ;
- la survenance d'effets indésirables, de problèmes liés à la sécurité de produit, ou encore d'effets secondaires indésirables des produits candidats ou de leur formulation ;

- la survenance d'événements inattendus au cours des essais cliniques, nécessitant l'introduction d'amendements au protocole ou de modifications relatives à la conception de l'essai ;
- l'incapacité à lever suffisamment de fonds supplémentaires pour assurer le financement des essais cliniques ou des programmes de développement ;
- la nécessité de réaliser les essais cliniques de manière séquentielle, au lieu de les mener en simultané, afin d'économiser certaines ressources ;
- l'incapacité du Groupe à conclure les partenariats nécessaires au développement et à la commercialisation de ses produits candidats ;
- l'impossibilité du Groupe à mener à bien les essais cliniques conformément aux exigences réglementaires ou aux protocoles d'essais cliniques ;
- l'incapacité du Groupe à fabriquer ou à obtenir de tiers des quantités suffisantes de ses produits candidats pour leur utilisation dans les études précliniques et les essais cliniques ou des matières premières nécessaires à leur fabrication ;
- des retards de la part des instances gouvernementales ou des autorités réglementaires, ou des modifications apportées aux exigences réglementaires, aux politiques ou aux directives émanant des autorités réglementaires, y compris toutes modifications imposées sur la portée ou l'élaboration des essais cliniques, ou encore des demandes d'informations supplémentaires relatives aux résultats des essais cliniques ;
- des retards dans le recrutement des patients, l'inconstance du nombre et des catégories de patients disponibles pour les essais cliniques, et des taux de rétention des patients dans les essais cliniques inférieurs aux prévisions ;
- une difficulté à assurer le suivi des patients et à recueillir des données en raison d'une perte de contact avec les patients concernés à la suite de leur traitement ; et
- des interprétations divergentes des données recueillies dans le cadre des essais cliniques du Groupe par l'Organisme Notifié, l'ANSM, l'EMA, la FDA ou toute autre autorité réglementaire compétente.

Un grand nombre de ces facteurs pourraient également aboutir à un rejet de la demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'autorisation de commercialisation (tel qu'un marquage CE), voire remettre en cause des autorisations de commercialisation déjà obtenues concernant Hensify® ou d'autres produits candidats du Groupe. En cas de retard, de suspension ou d'annulation d'un essai clinique, les perspectives commerciales du produit candidat concerné en seront impactées. La capacité du Groupe à générer des revenus à partir de ce produit sera retardée et le Groupe pourrait dégager des revenus inférieurs à ses prévisions, voire ne dégager aucun revenu.

1.5.2.4 Le Groupe pourrait être dépendant de tiers auprès desquels il se fournit en matière première ou qui réalisent ses essais cliniques et le recueil et l'analyse des données y afférant

À la date du présent document de référence, le Groupe dépend, pour certaines de ses activités d'innovation et de développement dans des phases cliniques précoces, de partenariats avec des organismes de recherche publics et privés, incluant des hôpitaux, des cliniques et des centres de traitement du cancer, et entend maintenir cette situation. Si le Groupe se retrouve dans l'incapacité de conclure des partenariats de recherche avec de tels organismes, ou si l'un de ces organismes venait à

ne pas exécuter la tâche demandée de manière efficace, la recherche, le développement ou la commercialisation de ses produits candidats tels que prévus dans le cadre de ces partenariats pourraient être retardés, voire annulés. Dans l'éventualité où un contrat de collaboration venait à son terme ou si le Groupe était dans l'incapacité de renouveler un tel accord dans des conditions acceptables, ses activités d'innovation et de développement pourraient également subir des retards.

Le Groupe dépend en outre de son savoir-faire, développé en interne, en matière de fabrication des nanoparticules composant ses produits. Le Groupe a formé ses sous-traitants afin d'assurer la bonne application de ses méthodes de production et fait le nécessaire pour garantir un contrôle qualité adéquat par le biais, notamment, de la mise en place d'un système de surveillance. Néanmoins, le Groupe n'est pas en mesure de contrôler la mise en œuvre effective de ses méthodes de production par ses sous-traitants. En outre, le Groupe ne peut garantir que ces fabricants se conformeront à l'ensemble des protocoles de sécurité nécessaires à la mise en œuvre de ses méthodes de production. Toute interruption dans la production des nanoparticules sur la base de ces méthodes de production, y compris en raison d'un dommage ou d'une problématique de sécurité liés à la mise en œuvre de ces méthodes, pourrait grandement compromettre le développement des produits du Groupe.

Enfin, le Groupe s'appuie et entend s'appuyer sur des établissements médicaux, des centres de recherches cliniques et des partenaires pour la réalisation de ses essais cliniques et le recueil et l'analyse des données y afférant. À titre d'exemple, à la date du présent document de référence, un partenaire du Groupe, PharmaEngine, conduit dans la région Asie-Pacifique deux essais cliniques portant sur NBTXR3 (voir en ce sens la section 1.3.13 du présent document de référence).

Les activités de développement ou les essais cliniques du Groupe menés en partenariat avec des tiers pourraient subir des retards, être suspendus, ou encore annulés, si :

- lesdits tiers ne consacraient pas un temps suffisant ou les efforts nécessaires à la bonne réalisation des activités du Groupe, ou s'ils ne parvenaient pas à satisfaire leurs obligations contractuelles, à satisfaire aux exigences réglementaires ou à respecter les délais impartis ;
- le Groupe venait à remplacer l'un de ses partenaires tiers ; ou
- la qualité ou la précision des données recueillies par les tiers étaient compromises en raison d'un manquement de leur part à se conformer aux protocoles cliniques, à observer les exigences réglementaires, ou pour toute autre raison.

De façon générale, le Groupe n'est pas en mesure de contrôler la performance des tiers dans la réalisation des essais cliniques et le recueil et l'analyse de données. Une performance de ces tiers en deçà des attentes du Groupe pourrait induire une hausse des dépenses de développement du Groupe, retarder sa capacité à obtenir toute autorisation réglementaire préalable à une mise sur le marché et retarder ou limiter la commercialisation des produits candidats du Groupe. En outre, les contrats conclus avec des tiers contiennent habituellement des clauses limitatives de responsabilité en leur faveur, ce qui pourrait limiter voire exclure la possibilité pour le Groupe d'obtenir une compensation en cas de pertes découlant d'un quelconque manquement de la part d'un de ces tiers. Enfin, le Groupe est tenu de veiller à ce que chacun de ses essais cliniques soit mené conformément au protocole ainsi qu'aux normes juridiques, réglementaires et scientifiques applicables, qu'il mène ces essais directement ou via des partenaires.

Dans un grand nombre de cas, d'autres prestataires sont susceptibles de fournir au Groupe ces services. Néanmoins, si le Groupe devait rechercher d'autres prestataires, il ne peut garantir être en mesure de trouver de solutions de remplacement sans subir de retards ou devoir engager des coûts supplémentaires. Il lui serait demandé de

démontrer que le changement n'a pas d'impact sur la qualité des produits fabriqués. De plus, en cas de défaillance, faillite ou d'une cessation d'activité de ce partenaire, ou encore d'une mésentente avec ce dernier, le Groupe pourrait ne pas être en mesure de conclure un nouvel accord avec un autre prestataire à des conditions commerciales acceptables et les activités du Groupe pourraient aussi être retardées voire pénalisées.

1.5.2.5 Le Groupe pourrait être dépendant des tiers avec lesquels il a conclu ou pourrait conclure à l'avenir un partenariat pour le développement et la commercialisation d'Hensify® et de ses autres produits candidats.

Les capacités du Groupe en matière de développement de produits sont limitées ; de ce fait, le Groupe pourrait chercher à établir un ou des partenariat(s) avec des tiers pour le développement et une éventuelle commercialisation de ses produits candidats. Dans l'hypothèse où le Groupe chercherait à collaborer avec un tiers dans le cadre d'un éventuel programme de développement, il ne peut garantir être en mesure d'identifier un partenaire adéquat et, à terme, de conclure un accord ou d'arriver finalement à sa conclusion mais à des conditions commerciales défavorables. Même si le Groupe parvenait à établir une relation de confiance avec des collaborateurs pour le développement et la commercialisation d'Hensify® ou de ses autres produits candidats, comme c'est le cas à la date du présent document de référence avec PharmaEngine pour le développement et la commercialisation éventuelle de NBTXR3 en région Asie-Pacifique ou avec MD Anderson pour le développement du NBTXR3 dans 6 indications différentes (voir en ce sens la section 1.3.13 du présent document de référence), le Groupe dispose d'un contrôle limité sur les investissements et la disponibilité que ses partenaires sont disposés à consacrer au développement ou à la commercialisation d'Hensify® ou de ses autres produits candidats. Ce type de collaboration comporte un certain nombre de risques, dont ceux présentés ci-après :

- ces partenaires peuvent ne pas disposer de suffisamment de ressources ou décider de ne pas consacrer les ressources nécessaires aux projets du Groupe en raison de contraintes internes, comme des limites budgétaires, un manque de ressources humaines ou un changement de leur orientation stratégique ;
- ces partenaires peuvent considérer que la propriété intellectuelle du Groupe n'est pas valide, qu'elle est inapplicable ou que le produit candidat porte atteinte aux droits de propriété intellectuelle d'autrui ;
- ces partenaires peuvent remettre en cause, y compris par voie judiciaire, l'exécution de leurs obligations au titre du partenariat, que cela soit en matière de développement et de commercialisation, de paiement des dépenses relatives aux activités menées ou de répartition éventuelle des recettes générées ;
- ces partenaires peuvent décider de développer un produit concurrent en dehors du contrat de collaboration conclu avec le Groupe ;
- ces partenaires peuvent ne pas être en mesure d'obtenir, ou considérer qu'ils ne peuvent pas obtenir, les autorisations ou certifications réglementaires requises ; ou
- ces partenaires peuvent retarder le développement ou la commercialisation des produits candidats du Groupe en faveur du

développement ou de la commercialisation d'Hensify® ou des autres produits candidats d'une autre partie.

En conséquence, la conclusion d'un partenariat visant Hensify® ou un autre produit candidat pourrait s'avérer ne pas être la manière la plus efficace de développer ou commercialiser ce produit.

Le Groupe est également confronté à une concurrence dans la recherche de partenaires. S'il n'était pas en mesure de nouer de nouvelles collaborations de confiance permettant d'atteindre les objectifs du partenaire concerné tout en répondant aux attentes du Groupe, ce dernier pourrait ne pas être en mesure de développer ses produits candidats et serait alors dans l'incapacité de générer des recettes significatives.

1.5.2.6 La commercialisation des produits du Groupe dépend de sa capacité à obtenir les autorisations nécessaires auprès des autorités gouvernementales compétentes et à satisfaire toute autre exigence réglementaire préalable à cette commercialisation.

À la date du présent document de référence, le Groupe a concentré ses efforts dans le développement de ses produits et leur commercialisation anticipée au sein de l'UE, aux États-Unis et en Asie. Bien que le Groupe ait obtenu un marquage CE pour NBTXR3 dans l'indication du STM localement avancé, il ne peut garantir que NBTXR3, ou l'un de ses futurs produits candidats, recevra l'autorisation dans d'autres indications ou sur d'autres territoires de l'ANSM, de l'EMA, de la FDA ou de toute autre autorité réglementaire compétente, ou qu'il parviendra à satisfaire aux critères des procédures d'évaluation de conformité requises au sein de l'UE. De plus, le Groupe pourrait ne jamais obtenir les autorisations requises pour NBTXR3 dans d'autres indications que le STM ou pour d'autres produits. De même, le Groupe ne peut garantir qu'il parviendra à lancer ses produits sur tout marché d'envergure, en raison notamment de diverses procédures d'autorisation, ce qui limiterait la capacité du Groupe à exploiter pleinement le potentiel commercial de ces produits.

Plusieurs paramètres sont en jeu dans l'obtention de l'autorisation de la FDA ou dans la réussite du Groupe à satisfaire aux exigences des procédures d'évaluation de conformité au sein de l'UE, lesquels incluent, sans s'y limiter :

- la capacité du Groupe à poursuivre le développement de ses produits candidats actuellement au stade clinique préliminaire, à faire évoluer ses produits actuellement en phase de développement préclinique vers une phase clinique, ou à les faire progresser d'une phase clinique actuellement en cours à la phase suivante ;
- la capacité du Groupe ou de l'un de ses partenaires à satisfaire pleinement aux exigences de réalisation des essais cliniques dans les délais impartis et avec les ressources humaines, techniques et financières prévues initialement.

Dans l'éventualité où le Groupe ne parviendrait pas à satisfaire pleinement aux exigences réglementaires préalables à la commercialisation d'un produit, imposées par les autorités ou les organismes compétents au sein de l'UE, aux États-Unis ou en Asie, le Groupe ne serait pas en mesure de commercialiser ce produit candidat.

1.5.2.7 La capacité du Groupe à générer des revenus dépend d'éventuelles restrictions gouvernementales sur la tarification et le remboursement, ainsi que d'autres initiatives de maîtrise des coûts de la part des tiers-payeurs.

Le succès commercial du Groupe dépend également en partie du niveau de remboursement de ses produits par des tiers-payeurs et notamment les organismes de santé publique, les assurances privés et les organismes sociaux. Il appartient aux tiers-payeurs de déterminer quelles sont les solutions thérapeutiques qu'ils prendront en charge et d'établir les barèmes de remboursement. Dans l'hypothèse où le Groupe obtiendrait la prise en charge d'un produit donné par un tiers-payeur, il est possible que les taux de remboursement correspondants ne soient pas suffisants ou que des paiements complémentaires, exagérément élevés aux yeux des patients, soient nécessaires. Il est peu probable que les patients utilisent les produits du Groupe si ces derniers n'étaient pas pris en charge ou remboursés à hauteur d'un montant ne couvrant pas l'intégralité ou une partie significative des coûts de ces produits et du traitement associé à leur utilisation. Par conséquent, une prise en charge et un remboursement adéquats sont déterminants pour l'adhésion à un nouveau produit. La décision de prendre en charge les produits peut dépendre de normes économiques et cliniques qui jouent en défaveur des nouveaux médicaments ou dispositifs médicaux lorsque des solutions thérapeutiques plus établies ou à moindre coût sont déjà disponibles ou le seront ultérieurement.

Les tiers-payeurs mettent au point des méthodes de plus en plus sophistiquées, destinées à contrôler les coûts des soins de santé, notamment en limitant la prise en charge et le montant du remboursement de certains types de traitement. De plus en plus de tiers-payeurs exigent des entreprises pharmaceutiques, pour pouvoir prétendre à une prise en charge, qu'elles proposent des remises de prix entrant dans le cadre de tarifs prédéterminés. En outre, ils déploient diverses techniques pour obtenir une baisse supplémentaire des prix de certaines catégories de produits soumis à la concurrence, ce qui constitue un défi en matière de tarification des médicaments ou dispositifs médicaux. De ce fait, la prise en charge et le remboursement des médicaments peuvent différer significativement d'un tiers-payeur à l'autre. En conséquence, le processus qui détermine le degré de prise en charge est souvent chronophage et coûteux.

Les efforts continus des tiers-payeurs visant à maintenir ou réduire les coûts des soins de santé peuvent avoir des conséquences négatives sur les perspectives commerciales du Groupe, et notamment sur :

- la capacité du Groupe à fixer un tarif qu'il considère comme juste pour les produits qu'il commercialise ;
- la capacité du Groupe à obtenir et maintenir l'adhésion de la communauté médicale et les patients ;
- la capacité du Groupe à générer des revenus et à dégager des bénéfices ; et
- la disponibilité de capitaux.

Le Groupe ne peut garantir qu' Hensify® ou l'un ou l'autre de ses autres produits candidats susceptibles d'être mis sur le marché fera l'objet d'une prise en charge et d'un remboursement. De plus, quand bien même le produit était remboursé, le Groupe ne peut garantir son taux de remboursement. Le niveau de couverture et de remboursement peut avoir des conséquences sur la demande ou le prix des produits candidats du Groupe qu'il est en mesure de commercialiser. Si le Groupe n'était pas en mesure d'obtenir une couverture ou le remboursement à un taux suffisant des produits

qu'il commercialise, il pourrait se retrouver dans l'impossibilité de commercialiser Hensify® ou ses autres produits candidats comme il se doit, malgré l'aboutissement positif des procédures réglementaires nécessaires à leur mise sur le marché.

Dans certains pays, les tarifs proposés pour un produit thérapeutique doivent impérativement être approuvés avant sa mise sur le marché officielle. Aussi, sur certains marchés étrangers, la tarification des produits thérapeutiques est soumise au contrôle des gouvernements et, dans certains cas, leur remboursement peut être refusé. Les exigences régissant la tarification des produits thérapeutiques varient donc fortement d'un pays à l'autre. Par exemple, l'UE prévoit des mesures applicables par ses États membres visant à limiter la gamme de produits thérapeutiques candidats à un remboursement par leurs systèmes d'assurance santé nationaux et à contrôler les prix des produits thérapeutiques à usage humain. De ce fait, un État membre est en droit d'approuver un prix spécifique pour un produit thérapeutique, de refuser le remboursement du produit au prix fixé par le fabricant, ou d'adopter à la place un système de contrôles directs ou indirects de la rentabilité de la société ayant lancé le produit en question sur le marché. Le Groupe ne peut garantir que les contrôles de tarification, ou les restrictions liées au remboursement, adoptés par un pays permettront un remboursement ou des dispositions tarifaires favorables concernant Hensify® ou un autre de ses produits candidats ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché.

Historiquement, les produits thérapeutiques lancés dans l'UE sont soumis à des grilles tarifaires différentes de celles adoptées aux États-Unis, et ils sont généralement commercialisés à des prix significativement inférieurs.

Les mesures de compression des prix appliquées aux États-Unis, au niveau fédéral et d'état, et dans les autres pays du monde vont vraisemblablement se poursuivre, voire s'intensifier. Le Groupe pourrait ne pas obtenir une autorisation de commercialisation à un prix qu'il juge acceptable ou qui est jugé acceptable par un tiers avec lequel le Groupe pourrait choisir de collaborer. Ce prix pourrait constituer un obstacle à la vente des produits candidats du Groupe, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

1.5.2.8 Les conditions d'approbation ou de certification des produits du Groupe, ainsi que les réglementations en vigueur, pourraient limiter leurs débouchés commerciaux et impacter de façon significative la capacité du Groupe à générer des revenus.

Bien que le Groupe ait obtenu un marquage CE pour Hensify et même s'il parvenait à satisfaire pleinement aux exigences réglementaires préalables à la mise sur le marché de ses produits candidats, l'obtention consécutive d'une approbation ou d'une certification peut comporter des conditions limitant la commercialisation de ses produits ou placer lesdits produits en situation de concurrence défavorable par rapport à un autre traitement. Par exemple, une autorisation réglementaire peut limiter l'usage indiqué pour lequel le Groupe espère commercialiser le produit ou restreindre la population de patients susceptibles d'utiliser ledit produit.

Ces restrictions pourraient compliquer une mise sur le marché efficace des produits du Groupe et limiter, voire supprimer, leurs débouchés commerciaux, ce qui pourrait impacter la capacité du Groupe à générer des revenus et, de ce fait, son activité, ses perspectives, sa situation financière et son développement.

1.5.3 Risques liés à la fabrication et à la production des produits candidats du Groupe

Le Groupe pourrait ne pas avoir accès aux matières premières et autres composants nécessaires à la fabrication d'Hensify® et de ses autres produits candidats. Le Groupe dépendra de tiers pour l'approvisionnement en divers matériaux nécessaires à la production d'Hensify® et de ses autres produits candidats dans le cadre des essais cliniques. Bien que le Groupe ait conclu des accords relatifs à l'approvisionnement de matières premières nécessaires à la fabrication de ses nanoparticules, cet approvisionnement peut être diminué ou interrompu à tout moment. Dans une telle éventualité, le Groupe pourrait être dans l'incapacité de trouver d'autres fournisseurs proposant des matériaux de qualité acceptable, dans des quantités et à des coûts acceptables. En cas de perte de fournisseurs clés ou en cas de limitation ou d'interruption de l'approvisionnement en matériaux, ou en cas de crise internationale ou majeure impactant l'exploitation minière ou l'extraction de minéraux dans certaines régions du globe, le Groupe pourrait ne pas être en mesure de continuer à développer, fabriquer ou commercialiser Hensify® ou tout autre produit candidat en temps opportun et dans des conditions concurrentielles. Ces matériaux sont en outre sujets à des processus de fabrication stricts et à des évaluations rigoureuses. Des retards dans l'achèvement et la validation des installations et des processus de fabrication de ces matériaux pourraient avoir des conséquences négatives sur la capacité du Groupe à mener à bien les essais et à commercialiser ses produits dans les délais impartis et de manière rentable. Si le Groupe rencontrait des difficultés dans l'approvisionnement de ces matériaux, substances chimiques ou autres produits nécessaires, s'il ne parvenait pas à maintenir les accords établis avec ses fournisseurs ou à établir de nouveaux contrats avec de nouveaux fournisseurs à l'avenir, ou si une augmentation des coûts de production venait à résulter des situations susmentionnées, le développement des produits du Groupe, ainsi que ses perspectives commerciales pourraient être significativement mis à mal.

Par ailleurs, les sites de production du Groupe ou ceux de ses prestataires sont soumis à des réglementations strictes et doivent obtenir diverses autorisations. Si le Groupe ou ses fabricants tiers ne parvenaient pas à se conformer à ces réglementations ou à conserver les autorisations octroyées, cela pourrait avoir des répercussions négatives importantes.

Le Groupe délègue la production de NBTXR3 destiné aux essais cliniques à un certain nombre de fabricants sous contrats spécialisés dans la production de produits de haute précision. En outre, le Groupe a récemment augmenté ses propres capacités de production grâce à l'ouverture de son propre site dédié à la fabrication et la production de son produit candidat, situé à Villejuif, en périphérie de Paris. Le Groupe est soumis, tout comme ses fabricants tiers, à des inspections réglementaires continues et périodiques de la part des autorités nationales compétentes des États membres de l'UE, de l'EMA, de la FDA et d'autres instances réglementaires visant à garantir le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et la conformité, selon le cas, aux normes de l'Organisation Internationale de Normalisation

(ISO). Le non-respect ou l'incapacité à justifier la conformité du Groupe ou celle de ses prestataires aux réglementations relatives aux BPF ou d'autres exigences réglementaires pourrait entraîner des retards significatifs quant à la possibilité pour le Groupe d'entamer des essais cliniques ou de commercialiser ses produits. Cela pourrait aussi avoir pour effet d'annuler ou d'interrompre un essai clinique, voire de retarder ou d'entraver le dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ou, le cas échéant, le bon déroulement des procédures de certification préalables à la commercialisation de ces produits.

Tout défaut de conformité aux réglementations applicables pourrait également avoir pour effet l'adoption de diverses mesures par l'ANSM, l'EMA, la FDA ou d'autres autorités réglementaires compétentes, notamment :

- l'application d'amendes ou d'autres sanctions civiles ;
- la suspension ou l'interruption d'un ou plusieurs des essais cliniques du Groupe ;
- la suspension ou le retrait des autorisations ou certifications réglementaires préalablement octroyées ;
- le report ou le rejet de toute demande d'autorisation préalable ou complémentaire ;
- la suspension des activités de production ou de vente, d'importations ou d'exportations de produits du Groupe ;
- l'obligation de notifier aux médecins, hôpitaux et autres parties prenantes, les problématiques réelles ou hypothétiques liées à la sécurité ou l'efficacité des produits du Groupe ;
- un rappel ou une saisie de produits ;
- des restrictions d'exploitation ; et
- des poursuites pénales.

Toute action susmentionnée pourrait avoir des conséquences néfastes sur l'image de marque du Groupe, ses activités, sa situation financière ou ses résultats d'exploitation.

Par ailleurs, aux États-Unis, au sein de l'UE ou dans d'autres pays, les fabricants de produits médicaux et pharmaceutiques sont tenus de se soumettre à un audit réalisé par les agences réglementaires compétentes avant qu'un produit ne soit considéré comme propre à la commercialisation. Le Groupe est dépendant de la coopération et de la capacité de ses fournisseurs à réussir ces audits. Ainsi, outre les coûts supplémentaires liés à ces audits, les sous-traitants du Groupe pourraient se retrouver dans l'impossibilité de produire les produits du Groupe en temps opportun et, selon le cas, dans les quantités requises.

La survenance de l'un de ces événements pourrait avoir un impact négatif sur la fabrication et la production des produits candidats du Groupe et, de ce fait, sur son activité, ses perspectives, sa situation financière et son développement.

1.5.4 Risques liés à la commercialisation des produits candidats du Groupe

1.5.4.1 Le succès commercial des produits du Groupe n'est pas garanti.

À la date du présent document de référence, seul NBTXR3 dans l'indication STM localement avancé a été approuvé à des fins de

commercialisation au sein de l'UE. Malgré cette autorisation et même si le Groupe parvenait à satisfaire aux exigences réglementaires préalables à la mise sur le marché d'autres produits ou de NBTXR3 dans d'autres indications au sein de l'UE, aux États-Unis ou autre,

il devrait obtenir l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers-payeurs.

Même si la communauté médicale reconnaît un produit comme sûr et efficace pour son utilisation indiquée, les médecins peuvent choisir de restreindre l'utilisation du produit si le Groupe ne parvient pas à démontrer que son produit est préférable à toute méthode de traitement alternative, en s'appuyant sur les essais, les données cliniques, les effets secondaires et d'autres facteurs. Le degré d'acceptation sur le marché de chaque produit du Groupe dépendra de plusieurs facteurs, dont les suivants :

- les bénéfices thérapeutiques du produit perçus par les prescripteurs de soins ;
- la survenue éventuelle d'effets secondaires imprévus ou indésirables ;
- la facilité d'intégration du produit dans les protocoles actuels de soin/traitement ;
- les avantages et désavantages du produit par rapport aux traitements existants ou alternatifs ;
- la capacité des médecins à administrer correctement et efficacement le produit du Groupe aux patients ;
- le coût du traitement, et les politiques de couverture et de remboursement des tiers-payeurs, y compris les organismes payeurs, applicables au produit ;
- la capacité du Groupe à informer la communauté médicale de la sécurité et de l'efficacité du produit ;
- le soutien des leaders d'opinion dans le domaine de l'oncologie ; et
- le développement d'un ou plusieurs produits concurrents pour la même indication oncologique.

Même si le Groupe considère que ses produits sont en mesure d'améliorer les réponses thérapeutiques actuelles, la faible pénétration sur le marché, résultant d'un ou plusieurs facteurs énumérés ci-dessus, pourrait avoir un impact négatif sur ses perspectives commerciales. D'autres produits directement ou indirectement concurrents des produits du Groupe pourraient également nuire à ses efforts de développement ou rendre ses produits obsolètes. De même, une méthode de traitement du cancer pourrait se révéler plus efficace que la radiothérapie, ou venir supplanter cette technique.

La survenance d'un de ces événements pourrait limiter le succès commercial des produits du Groupe, voire entraîner leur échec, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur l'activité du Groupe, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

1.5.4.2 Le Groupe pourrait ne pas être en mesure de commercialiser tout ou partie de ses produits pour des raisons extra-cliniques.

Bien que le Groupe ait obtenu un marquage CE pour NBTXR3 dans l'indication du STM localement avancé et même si le Groupe menait à bien les essais cliniques pour d'autres produits candidats que NBTXR3 ou pour ce dernier dans d'autres indications que le STM et qu'il obtenait les autorisations réglementaires nécessaires, il pourrait se retrouver dans l'impossibilité de commercialiser ses produits pour différentes raisons, dont :

- l'assujettissement à des droits de propriété détenus par des tiers ;
- la difficulté ou le coût élevé de fabrication à une échelle commerciale ;
- l'incapacité à concurrencer efficacement des produits ou traitements commercialisés par les concurrents du Groupe ;
- l'incapacité du Groupe à montrer que les bénéfices à long terme de ses produits sont supérieurs à leurs risques ; ou

- le changement de la stratégie de commercialisation du Groupe, fondé sur sa conviction qu'un produit candidat donné ne rencontrera plus une demande du marché.

L'impossibilité pour le Groupe de commercialiser tout ou partie de ses produits pourrait avoir un impact négatif sur l'activité du Groupe, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

1.5.4.3 Les produits qui seront commercialisés par le Groupe pourront faire l'objet de restrictions à la suite de leur commercialisation ou d'un retrait du marché et le Groupe pourrait faire l'objet de sanctions sévères s'il ne satisfaisait pas aux exigences réglementaires applicables ou s'il rencontrait des problèmes imprévus avec ses produits après l'obtention d'une autorisation ou d'une certification.

Chacun des produits candidats du Groupe satisfaisant aux exigences réglementaires préalables à la mise sur le marché, ainsi que les processus de fabrication, les études et mesures qui suivent l'obtention de l'autorisation ou de la certification, les activités d'étiquetage et de promotion desdits produits, entre autres, seront en permanence soumis à des exigences réglementaires et feront l'objet d'un examen de la part de l'Organisme Notifié et des autorités nationales compétentes des États membres de l'UE, de la FDA et toutes autres autorités réglementaires compétentes. Ces exigences incluent la présentation des informations et rapports relatifs à la sécurité et à la post-commercialisation, aux démarches d'enregistrement et d'inscription, aux processus de fabrication, au contrôle qualité, à l'assurance qualité et à la tenue des dossiers et de la documentation associée, aux démarches concernant la distribution d'échantillons aux médecins et à la conservation des documents. Bien que le Groupe ait obtenu un marquage CE pour Hensify® et même si le Groupe obtenait une autorisation de mise sur le marché ou un marquage CE pour un autre produit candidat, l'approbation ou la certification qui en découlent, le cas échéant, pourraient faire l'objet de restrictions relatives aux utilisations indiquées pour lesquelles le produit pourrait être commercialisé, ou être soumises à des conditions d'autorisation, en ce compris l'obligation imposée par la FDA de mettre en œuvre une procédure d'évaluation des risques et une stratégie d'atténuation, afin de garantir que les bénéfices d'un médicament l'emportent sur ses risques.

La FDA et les autres organismes de réglementation peuvent également exiger des études post-commercialisation ou d'essais cliniques coûteux, et imposer un contrôle de la sécurité et de l'efficacité d'un produit, à l'image des études par observation à long terme. La FDA et d'autres instances américaines, dont le ministère de la Justice américain, réglementent et surveillent étroitement la mise sur le marché, après obtention de l'autorisation, et la promotion des produits thérapeutiques, afin d'assurer qu'ils sont fabriqués, commercialisés et distribués uniquement aux fins des indications approuvées et conformément aux dispositions de l'étiquetage approuvé. Les autorités nationales compétentes des États membres de l'UE et la FDA imposent des restrictions importantes sur les communications des fabricants concernant l'utilisation hors indication et, si le Groupe ne limitait pas la commercialisation de ses produits candidats à leurs indications approuvées, il pourrait faire l'objet d'avertissements ou d'actions coercitives au motif d'une commercialisation hors indication. De même, le Groupe ne peut promouvoir ses produits avant d'avoir

Facteurs de risques

satisfait aux exigences réglementaires, y compris de protection des consommateurs, préalables à la mise sur le marché.

La survenance de l'un de ces événements pourrait restreindre la commercialisation des produits du Groupe et engager sa responsabilité ce qui pourrait avoir un impact négatif sur l'activité du Groupe, ses perspectives, sa situation financière et son développement.

1.5.4.4 Le Groupe est tenu de constituer des équipes de vente, de marketing et de distribution pour ses produits candidats, que ce soit en interne ou sous forme d'un partenariat commercial afin de commercialiser ses produits ayant obtenu les autorisations réglementaires nécessaires.

Du fait de son historique d'exploitation limité, le Groupe ne dispose, à la date du présent document de référence, d'aucun collaborateur dédié à la vente ou au marketing, ni aucune expérience dans la vente, le marketing ou la distribution de médicaments ou dispositifs médicaux.

À la suite de l'obtention du marquage CE en Avril 2019 dans les STM localement avancés, des études post-approbation sont prévues en Europe et des discussions sur les prochaines étapes concernant de potentiels développements futurs sont en cours. Ceci s'inscrit dans un cadre réglementaire classique après l'obtention d'une autorisation de commercialisation en Europe.

En amont de toutes les étapes réglementaires de codification nécessaires à la commercialisation d'un dispositif médical de classe III en Europe, ces études permettront également de mettre à disposition Hensify® pour les patients atteints de STM localement avancés afin que ces derniers puissent bénéficier très rapidement du traitement.

La société envisage également de procéder à des demandes de remboursement pour Hensify® lorsque suffisamment de données cliniques concernant un potentiel bénéfice de survie et de qualité de vie chez les patients atteints de cancers auront été accumulées.

Le Groupe pourrait créer ses propres équipes de vente pour la commercialisation de certains de ses produits, tout en concluant des accords avec des partenaires pour la commercialisation d'autres produits. Ces partenaires pourraient ne pas atteindre les objectifs définis dans les accords conclus avec le Groupe (tels que les objectifs relatifs au calendrier de commercialisation du produit, au volume de ventes et au paiement d'acomptes et de redevances). Le fait que le Groupe constitue directement ses propres capacités de vente, de commercialisation et de distribution implique des risques. Par exemple, recruter et former le personnel commercial est coûteux et long, et pourrait retarder les lancements de produit. Si le lancement commercial d'un produit candidat, pour lequel le Groupe recrute du personnel commercial et met en place des canaux de commercialisation, était retardé ou n'avait pas lieu pour une quelconque raison, le Groupe aurait engagé ces dépenses de façon prématurée, voire inutile. Cela pourrait se révéler coûteux, voire, si le Groupe n'était pas en mesure de conserver ou réaffecter les équipes marketing et commerciales, l'investissement du Groupe serait perdu.

Les facteurs qui pourraient nuire aux efforts du Groupe de commercialiser directement ses produits incluent :

- son incapacité à recruter, former, encadrer, motiver et fidéliser un nombre adéquat de collaborateurs dédiés à la vente et au marketing ;

- l'incapacité du personnel commercial à entrer en contact avec des médecins ou à persuader un nombre adéquat de médecins d'adopter des produits futurs dans le cadre d'un traitement donné ; et

- des coûts et dépenses imprévus liés à la constitution d'équipes de vente et marketing indépendantes.

Si le Groupe n'était pas en mesure de mettre en place ses propres équipes de vente, de marketing et de distribution et devait, de ce fait, conclure des accords avec des tiers afin que ces derniers distribuent et commercialisent les produits du Groupe, son chiffre d'affaires et sa rentabilité, le cas échéant, seraient probablement plus faibles que si le Groupe assurait lui-même les opérations de vente, de marketing et de distribution des produits qu'il développe, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur son activité du Groupe, ses perspectives, sa situation financière et son développement.

1.5.4.5 En raison de ses ressources et d'un accès au capital limités, les décisions du Groupe de donner la priorité au développement de certains produits candidats ou de certaines indications peuvent nuire à ses perspectives commerciales.

En raison des ressources et de l'accès au capital limités dont le Groupe dispose pour financer ses activités, il doit décider quels produits candidats il souhaite continuer à développer et la quantité de ressources à allouer à chacun. Par ailleurs, pour les produits candidats en phase de développement comme NBTXR3, le Groupe doit décider pour quelles indications il compte développer le produit candidat. Ainsi, à la date du document de référence, le Groupe concentre principalement ses ressources et ses efforts sur le développement d'Hensify® et de NBTXR3 dans d'autres indications, notamment pour le traitement du cancer de la tête et du cou localement avancé et du cancer du Foie. Les décisions concernant l'allocation de ressources de recherche, de collaboration, de gestion et de financement en faveur de certains produits candidats, indications oncologiques ou champs thérapeutiques, pourraient ne pas aboutir au développement de produits commerciaux viables et détourner des ressources qui auraient pu être affectées à des opportunités plus prometteuses. De même, les éventuelles décisions du Groupe liées à ses programmes de développement de produits pourraient se révéler non optimales et faire manquer au Groupe des opportunités intéressantes, retarder ou mettre fin à des partenariats, ou l'obliger à collaborer avec des tiers. Si le Groupe n'évaluait pas avec précision le potentiel commercial ou le marché cible d'un produit candidat particulier, il pourrait renoncer à des droits précieux relatifs à ce produit candidat à travers une collaboration, l'octroi d'une licence ou d'autres accords, alors qu'il aurait été plus avantageux pour lui de conserver les droits exclusifs de développement et de commercialisation. Si le Groupe commet des erreurs d'appréciation concernant le potentiel commercial de ses produits candidats ou s'il interprète mal les tendances dans le domaine du traitement du cancer, ses perspectives commerciales pourraient en pâtir.

Tout erreur ou échec sur la priorité donnée au développement de certains produits candidats ou de certaines indications pourrait avoir un impact négatif sur l'activité du Groupe, ses perspectives, sa situation financière et son développement.

1.5.5 Risques liés à l'organisation et au fonctionnement du Groupe

1.5.5.1 Des poursuites liées à la responsabilité du fait des produits ou autres poursuites pourraient détourner les ressources du Groupe d'autres activités, l'exposer à des responsabilités importantes et réduire le potentiel commercial de ses produits candidats.

Le risque de poursuites relatives à la responsabilité du fait du produit est inhérent au développement et à la commercialisation de produits thérapeutiques. Les effets secondaires, les défauts de fabrication, ou l'administration inadéquate par un praticien médical de produits développés par le Groupe pourraient provoquer une détérioration de l'état de santé du patient, des dommages corporels, voire son décès. Ainsi, bien qu'à la date du présent document de référence, la responsabilité du Groupe n'ait jamais été engagée du fait de ses produits, elle pourrait l'être à l'avenir par les patients participant aux essais cliniques en raison d'effets secondaires inattendus découlant de l'administration des produits candidats du Groupe.

De plus, une fois qu'un produit satisfait aux exigences réglementaires préalables à la mise sur le marché et est commercialisé, le risque de poursuites relatives à la responsabilité du fait du produit augmente. Des plaintes pénales ou toute autre poursuite judiciaire pourraient être déposées ou engagées contre le Groupe par les patients, les praticiens médicaux, les autorités réglementaires, les sociétés pharmaceutiques et tout autre tiers utilisant ou commercialisant les produits du Groupe. La responsabilité du Groupe pourrait également être engagée en raison du comportement de ses partenaires, d'éventuels détenteurs de licences et sous-traitants, sur lesquels le Groupe n'a peu ou pas de contrôle. Ces actions en justice pourraient détourner la direction du Groupe du développement de sa stratégie commerciale et induire d'importants frais juridiques. De plus, si le Groupe était condamné dans le cadre d'une de ces poursuites, il serait exposé à des responsabilités importantes et pourrait être contraint de limiter ou renoncer à la poursuite de la commercialisation des produits concernés. De tels résultats défavorables à l'issue d'éventuelles procédures judiciaires pourraient également porter atteinte à la réputation commerciale du Groupe, ce qui pourrait à son tour avoir une incidence négative sur la capacité de ce dernier à commercialiser ses produits.

Bien que le Groupe considère disposer d'une couverture suffisante via les polices d'assurance de responsabilité-produit qu'il a souscrit pour ses essais cliniques, cette couverture pourrait s'avérer insuffisante pour rembourser les dépenses ou pertes éventuelles du Groupe (voir en ce sens la section 1.5.9 du présent document de référence).

La réalisation de l'un de ces événements pourrait empêcher ou entraver la production commerciale et la vente des produits candidats du Groupe et, de ce fait, pourrait avoir un impact négatif sur l'activité du Groupe, ses perspectives, sa situation financière et son développement.

1.5.5.2 La responsabilité du Groupe pourrait être engagée en raison de l'utilisation dans le cadre de son activité de produits chimiques dangereux.

Les programmes de recherche et développement du Groupe nécessitent la conservation, la manipulation, l'utilisation et le traitement contrôlés

de matériaux dangereux, incluant des toxines, des agents chimiques ou des substances radioactives. Le Groupe ne peut garantir l'absence de risques de contamination ou de déversement accidentels, ou encore de dommages corporels liés à ces matériaux. Bien qu'à la date du présent document de référence, la responsabilité du Groupe n'ait jamais été engagée, en raison de l'utilisation dans le cadre de son activité de produits chimiques dangereux, le Groupe pourrait être poursuivi pour tout dommage corporel ou contamination découlant de l'utilisation de ces matériaux par le Groupe ou par des co-contractants. La responsabilité du Groupe à ce titre pourrait excéder toute couverture d'assurance et engager la totalité de ses actifs. L'utilisation, la fabrication, le stockage, la manipulation et l'élimination de ces matériaux dangereux et autres déchets spécifiques, le déversement de polluants dans l'environnement ainsi que les questions de santé humaine et de sécurité sont régies par des lois et réglementations spécifiques au sein de l'UE, des États-Unis et tout autre pays dans lequel le Groupe exercerait ses activités. La mise en conformité du Groupe avec les lois et réglementations environnementales applicables pourrait se révéler coûteuse et entraver ses efforts en matière de recherche et développement. Si le Groupe ne parvenait pas à se conformer à ces dispositions, il pourrait être tenu de supporter des coûts importants afin d'acquiescer l'équipement de contrôle adéquat, de procéder à des changements opérationnels, de respecter ses obligations de dépollution ou encore de s'acquiescer d'amendes et autres sanctions civiles ou pénales.

De plus, le Groupe ne peut prédire l'impact sur ses activités de tout changement dans la législation et la réglementation environnementale applicable ou dans leur interprétation et mise en œuvre.

L'utilisation dans le cadre de son activité de produits chimiques dangereux pourrait engager la responsabilité du Groupe et, de ce fait, avoir un impact négatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière et son développement.

1.5.5.3 La responsabilité du Groupe pourrait être engagée en raison du comportement, intentionnel ou non, ou des fautes professionnelles commises par ses employés.

Le Groupe est exposé au risque de fraude ou autres fautes professionnelles commises par ses employés. Ces salariés pourraient notamment ne pas se conformer, de manière intentionnelle ou non, aux législations et réglementations applicables dans le domaine de la santé, destinées notamment à prévenir la fraude, les fautes professionnelles, la corruption, les pratiques anticoncurrentielles et autres pratiques abusives, et à toute autre législation ou réglementation au sein de l'UE, aux États-Unis et dans d'autres pays. Ces salariés pourraient également fournir des informations inexactes aux autorités gouvernementales compétentes ou rapporter des informations ou données financières d'une manière qui ne serait pas fidèle à la réalité. Les employés pourraient enfin utiliser les informations en leur possession, notamment relatives aux essais cliniques du Groupe, de manière inappropriée, notamment via un délit d'initiés, ou dévoiler des informations confidentielles ce qui pourrait entraîner des sanctions réglementaires et nuire gravement à la réputation du Groupe.

Bien que le Groupe entende adopter dans le cadre de son éventuelle introduction en bourse aux États-Unis un code de déontologie et de bonne conduite professionnelle, il ne peut garantir qu'il sera en mesure d'identifier et prévenir les fautes professionnelles de ses employés. Les procédures de contrôle mises en place par le Groupe pourraient s'avérer inefficaces, notamment afin de détecter ou prévenir tout

risque non identifié ou inconnu ou encore de protéger le Groupe contre toute poursuite judiciaire découlant de la violation de ces lois et réglementations. Bien qu'à la date du présent document de référence, la responsabilité du Groupe n'ait jamais été engagée, en raison du comportement de l'un de ses employés, dans l'hypothèse où de telles procédures seraient intentées contre une ou plusieurs entités du Groupe, sans que ce dernier soit en mesure de se défendre ou de faire valoir ses droits, elle pourraient avoir des conséquences significatives sur les activités du Groupe, notamment si elles aboutissent à des sanctions civiles, pénales ou administratives lourdes, à une condamnation à des dommages-intérêts délictuels ou contractuels, ou encore à l'exclusion éventuelle des programmes de soins de santé financés par un État dans lequel le Groupe commercialise ses produits. Ces actions pourraient également porter atteinte à la réputation du Groupe ou entraîner une baisse des bénéfices et des gains futurs et une réduction de ses activités. La survenance de l'un ou plusieurs de ces événements serait susceptible de perturber gravement les activités du Groupe.

Par ailleurs, le Groupe emploie actuellement, et pourra employer à l'avenir, des individus précédemment employés dans des universités ou des sociétés de biotechnologie, pharmaceutiques ou de nanomédecine, y compris d'éventuels concurrents du Groupe. Bien que ce dernier veille à ce que ses employés et consultants n'utilisent pas les informations confidentielles ou le savoir-faire de tiers dans le cadre de leurs activités réalisés pour le Groupe et qu'à la date du présent document de référence, la responsabilité du Groupe n'ait jamais été engagée à ce titre, ce dernier pourrait la voir engagée en raison de l'éventuelle utilisation ou divulgation, intentionnelle ou fortuite, de droits de propriété intellectuelle, incluant des secrets commerciaux, d'un ancien employeur ou d'un tiers. Le Groupe pourrait alors être tenu de verser des dommages et intérêts, perdre des droits de propriété intellectuelle significatifs ou du personnel clé ou encore voir sa réputation entachée. Ces actions en justice pourraient également détourner la direction du Groupe du développement de sa stratégie commerciale et induire d'importants frais juridiques.

Le comportement, intentionnel ou non, et les fautes professionnelles commises par ses employés pourraient engager la responsabilité du Groupe et de ce fait pourrait avoir un impact négatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière et son développement.

1.5.5.4 Le Groupe dépend des membres clés de sa direction et de sa capacité à attirer et fidéliser d'autres collaborateurs qualifiés.

Le succès du Groupe dépend dans une large mesure des compétences techniques et du maintien en fonction de certains membres de son équipe de direction, en particulier Laurent Levy, titulaire d'un doctorat et Président du directoire de la Société. Bien que la Société ait souscrit à une assurance homme clé pour ses principaux dirigeants et que ces derniers soient soumis à une clause de non-concurrence et de non-débauchage, la perte des services d'un membre de l'équipe de direction du Groupe pourrait avoir un impact négatif majeur sur la Société.

Le succès du Groupe dépendra également de sa capacité à attirer et fidéliser des dirigeants et des collaborateurs compétents et qualifiés supplémentaires dans les domaines réglementaire, technique, de la gestion, de la vente et du marketing. L'incapacité à attirer, intégrer, motiver et fidéliser ces collaborateurs supplémentaires pourrait avoir un impact négatif majeur sur les activités du Groupe. Ce dernier est en concurrence avec de nombreuses autres entreprises, y compris des sociétés de taille plus significative, mieux établies et aux ressources

financières largement supérieures à celles du Groupe. De plus, si le Groupe ne parvient pas à développer et commercialiser Hensify® ou ses autres produits candidats, il pourrait avoir plus de mal à recruter et fidéliser des collaborateurs qualifiés.

Le Groupe ne peut pas garantir qu'il parviendra à attirer ou fidéliser ces collaborateurs, ce qui pourrait avoir un impact négatif majeur sur ses activités, sa situation financière et ses résultats d'exploitation.

1.5.5.5 Les lois et réglementations en vigueur dans le domaine de la santé auxquelles le Groupe est soumis pourraient le contraindre à d'importants efforts de mise en conformité et l'exposer, entre autres, à une mise en cause de sa responsabilité.

Dans le cadre de ses activités actuelles de recherche et développement et de ses activités futures de commercialisation, le Groupe est soumis à un certain nombre de lois et réglementations en vigueur dans le domaine de la santé au sein de l'UE, aux États-Unis et dans tout autre pays concerné (voir en ce sens la section 1.3.16 du présent document de référence). Ces lois et réglementations pourraient avoir un impact, entre autres, sur les recherches du Groupe et ses ventes prévisionnelles ainsi que sur la commercialisation et les programmes d'information relatifs à ses produits candidats. A ce titre, le Groupe pourrait être notamment tenu de se conformer aux dispositions suivantes :

- les lois et réglementations en matière de lutte contre la corruption, de fraudes et fausses déclarations dans le domaine de la santé qui s'appliqueraient aux produits du Groupe remboursés par un organisme social ou un tiers-payeur, y compris les assureurs commerciaux ;
- les lois et réglementations sur la commercialisation et/ou la transparence auxquelles est soumis le Groupe en sa qualité de fabricant et producteur de produits de santé ;
- les lois et réglementations relatives à la protection de la vie privée ainsi que celles relatives à la sécurité, la confidentialité et la transmission d'informations sur la santé d'individus identifiables et, en particulier, le RGPD. À noter que le Groupe a initié une démarche de conformité (incluant l'ensemble de ses sociétés, y compris la filiale américaine) afin de se conformer aux dispositions du RGPD ;
- les obligations de transparence en matière de contreparties accordées aux médecins et aux hôpitaux universitaires et de certains investissements et participations détenus par les médecins ou les membres de leur famille immédiate ;
- les lois et réglementations relatives aux abus de pratiques anticoncurrentielles.

Pour plus d'information sur les lois et règlements applicables au Groupe dans le cadre de son activité, voir la section 1.3.16 du présent document de référence.

Une grande partie de ces réglementations peuvent varier sensiblement de l'une à l'autre et produire des effets différents, ce qui complique les efforts du Groupe de mise en conformité.

Le Groupe pourrait supporter des coûts importants en raison de la mise en conformité de ses activités ainsi que de ses accords commerciaux avec des tiers au regard des lois et réglementations en vigueur dans le domaine de la santé. Par ailleurs, les autorités gouvernementales

compétentes pourraient juger les pratiques commerciales du Groupe non conformes avec les lois, réglementations ou jurisprudences en vigueur actuellement ou dans le futur dans le domaine de la santé. Dans cette hypothèse, le Groupe pourrait être sujet à des sanctions civiles, pénales ou administratives lourdes, à une condamnation à des dommages-intérêts délictuels ou contractuels ou encore à l'exclusion éventuelle des programmes de soins de santé financés par un État dans lequel le Groupe commercialise ses produits. Ces actions pourraient également porter atteinte à la réputation du Groupe ou entraîner une baisse des bénéfices et des gains futurs et une réduction de ses activités. De même, le non-respect par un partenaire, un fournisseur ou tout autre co-contractant du Groupe des lois et réglementations en vigueur pourrait avoir des conséquences négatives sur le Groupe, son activité ou son image.

La survenance de l'un ou plusieurs de ces événements serait susceptible de générer des coûts importants pour le Groupe, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière et son développement.

1.5.5.6 Le Groupe pourrait rencontrer des difficultés lors de la gestion de son développement et de son expansion, ce qui pourrait perturber ses activités.

À la date du présent document de référence, le Groupe compte 95 employés à temps plein et prévoit d'embaucher de nouveaux employés, d'étendre le périmètre de ses activités et de s'implanter dans de nouveaux lieux. De plus, la Société pourrait supporter d'importants frais juridiques, de comptabilité et autres afin de se conformer à la réglementation boursière applicable, notamment, le cas échéant, celle de la SEC et du Nasdaq. Afin de gérer au mieux son développement, son expansion et ses dépenses supplémentaires prévus, y compris le développement et la commercialisation d'Hensify® ou tout autre produit candidat en Europe, aux États-Unis et en Asie-Pacifique, le Groupe devra continuer à mettre en œuvre et améliorer ses systèmes de gestion et ses systèmes opérationnels et financiers, à développer ses équipements et à continuer de recruter et former du personnel qualifié. Les membres de l'équipe de direction du Groupe pourraient se voir obligés de détourner leur attention de leurs activités quotidiennes en consacrant un temps important à la gestion de ces activités de développement. En raison de ses ressources limitées, le Groupe pourrait ne pas être en mesure de gérer le développement de ses activités ou de recruter et former du personnel qualifié supplémentaire. Cela pourrait se traduire par des lacunes dans les infrastructures du Groupe, donner lieu à des erreurs opérationnelles, une perte d'opportunités commerciales, une perte de personnel et une productivité réduite parmi les employés restants. Le développement physique des activités du Groupe pourrait entraîner des coûts significatifs et détourner ses ressources financières d'autres projets, tels que le développement de ses produits candidats. Si la direction du Groupe n'était pas en mesure de gérer efficacement le développement et l'expansion attendus du Groupe, les dépenses de ce dernier pourraient augmenter dans des proportions plus importantes que prévu, la capacité du Groupe à générer ou augmenter son chiffre d'affaires pourrait être amoindrie, et le Groupe pourrait ne pas être en mesure de mettre en œuvre sa stratégie commerciale. La performance financière future du Groupe et sa capacité à commercialiser Hensify® ou tout autre produit candidat qui obtiendrait les autorisations réglementaires applicables ainsi qu'à affronter efficacement la concurrence dépendra, en partie, de la capacité du Groupe à gérer de façon optimale son développement et son expansion.

Les difficultés rencontrées par le Groupe lors de la gestion de son développement et de son expansion, pourraient avoir un impact négatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière et son développement.

1.5.5.7 Le Groupe pourrait acquérir des sociétés ou des produits ou former des alliances stratégiques, sans obtenir le bénéfice escompté de ces opérations de croissance externe.

Le Groupe pourrait décider d'acquérir des sociétés ou des technologies lui facilitant l'accès ou lui permettant d'accéder à de nouvelles solutions thérapeutiques, de nouveaux projets de recherche, ou de nouvelles zones géographiques ou lui permettant de créer des synergies avec ses activités existantes. Si de telles acquisitions devenaient nécessaires ou intéressantes à l'avenir, le Groupe ne peut garantir qu'il sera en mesure d'identifier les cibles appropriées ou de réaliser des acquisitions dans des conditions, en particulier de prix, satisfaisantes.

De plus, le Groupe ne peut garantir qu'il obtiendrait le financement nécessaire à ces acquisitions dans des conditions favorables, ce qui pourrait le contraindre à financer ces opérations avec ses propres ressources, lesquelles auraient pu être allouées à d'autres fins. Si le Groupe acquiert des sociétés dont les marchés ou technologies sont prometteurs mais qu'il n'est pas en mesure de les intégrer avec succès à ses activités et à sa culture d'entreprise, il pourrait se retrouver dans l'impossibilité de bénéficier des avantages potentiels de ces acquisitions. Le Groupe pourrait également rencontrer diverses difficultés lors du développement, de la fabrication et de la commercialisation de nouveaux produits issus d'une alliance stratégique ou d'une acquisition, lesquelles retarderaient la réalisation des bénéfices attendus ou empêcheraient le Groupe de les réaliser. Cela pourrait également retarder ou même empêcher le développement des activités du Groupe. Ce dernier ne peut garantir qu'à la suite de telles acquisitions, il parviendra aux synergies attendues justifiant l'opération.

L'absence de bénéfice escompté des opérations de croissance externe menées par le Groupe pourrait avoir un impact négatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière et son développement.

1.5.5.8 Les activités internationales du Groupe comportent des risques supplémentaires, et l'exposition du Groupe à ces risques augmentera tant que ses activités continueront de se développer.

Le Groupe opère dans plusieurs juridictions et il a l'intention de continuer à renforcer sa présence mondiale. À la date du présent document de référence, le Groupe concentre son développement et planifie ses efforts de commercialisation sur l'Europe, les États-Unis et l'Asie. Ses activités internationales sont soumises aux exigences juridiques, politiques, réglementaires et sociales et aux conditions économiques des juridictions dans lesquelles elles sont menées. Les risques inhérents aux activités internationales comprennent notamment :

- des restrictions sur le change de devises ou des fluctuations des coûts et taux de change ;

Facteurs de risques

- une exposition aux instabilités économiques ou politiques locales, aux menaces ou aux actes de terrorisme et aux problèmes de sécurité en général ;
- la mise en conformité du Groupe avec les diverses lois et exigences réglementaires applicables en matière d'anti-corruption, de concurrence, de droit du travail, de santé ou encore celles relatives à la protection et la confidentialité des données personnelles ;
- la difficulté à attirer et fidéliser des collaborateurs qualifiés sur certains marchés internationaux, ainsi qu'à gérer le recrutement et les activités en raison d'une complexité accrue, de la distance, du décalage horaire, de la langue et des différences culturelles ;
- la difficulté à exécuter des accords, jugements et sentences arbitrales dans certains systèmes juridiques ; et
- l'incapacité à obtenir, conserver et faire valoir les droits de propriété intellectuelle du Groupe.

Le Groupe considère que son succès global en tant qu'entreprise internationale dépend de sa capacité à atteindre ses objectifs dans différentes situations et conditions tant sur les plans juridique, réglementaire, économique, sociale que politique.

Le Groupe pourrait être dans l'impossibilité de développer et mettre en œuvre des politiques et stratégies efficaces dans chacune des juridictions où il serait amené à développer ses activités.

Tout échec de ces politiques et stratégies ou toute erreur dans leur mise en œuvre pourrait avoir un impact négatif sur l'activité du Groupe, ses perspectives, sa situation financière et son développement.

1.5.5.9 Les systèmes informatiques internes du Groupe, ou ceux de ses sous-traitants ou consultants, pourraient subir des défaillances ou des failles de sécurité.

Malgré la mise en place de mesures de sécurité, les systèmes informatiques internes du Groupe et ceux des tiers dont le Groupe dépend restent vulnérables à différentes menaces, telles que des virus informatiques, programmes malveillants, accès sans autorisation, catastrophes naturelles, actes de terrorisme ou de guerre, défaillances de télécommunication et électriques, cyber-attaques ou cyber-intrusions sur Internet.

La survenance de tels événements pourrait provoquer l'interruption des systèmes informatiques du Groupe et perturber gravement ses activités. Ainsi, en cas de perte de données issues d'essais cliniques concernant les produits candidats du Groupe, les processus

d'approbation réglementaire, de certification et de commercialisation pourraient s'en trouver retardés. De plus, la redondance des systèmes pourrait se révéler inefficace ou inadéquate. Le Groupe pourrait alors se retrouver dans l'impossibilité de récupérer les données manquantes ou devrait mobiliser des ressources humaines et financières importantes afin de les recouvrer. De même, les données et applications du Groupe ainsi que celles relatives à la technologie ou aux produits candidats du Groupe pourraient être endommagées. Enfin, des informations confidentielles ou exclusives pourraient être divulguées.

Le Groupe pourrait alors voir sa responsabilité engagée, sa réputation atteinte et le développement de ses produits candidats retardés. De plus, le Groupe pourrait ne pas avoir la couverture d'assurance adéquate pour compenser toutes les pertes associées à ces événements (voir en ce sens la section 1.5.9 du présent document de référence).

Les défaillances ou les failles de sécurité des systèmes informatiques internes du Groupe, ou ceux de ses sous-traitants ou consultants, pourraient avoir un impact négatif sur l'activité du Groupe, ses perspectives, sa situation financière et son développement.

1.5.5.10 L'utilisation de réseaux sociaux pourrait avoir des conséquences significatives et défavorables sur le Groupe.

Des informations inexactes, défavorables ou portant atteinte aux activités ou à la réputation du Groupe, à ses produits candidats ou à sa nanotechnologie propriétaire pourraient être publiées à tout moment sur les plateformes de réseaux sociaux et autres outils similaires.

Le Groupe ne peut garantir qu'il sera en mesure de rectifier ou corriger ces informations. Il pourrait également être amené à entreprendre une campagne médiatique de défense qui pourrait détourner l'attention de son équipe de direction ou induire une augmentation de ses dépenses. De plus, la communauté médicale et les prescripteurs de soins pourraient accéder à ces informations et agir en conséquence sans procéder à des recherches ou des vérifications supplémentaires et sans se soucier de leur exactitude. Enfin, ces plateformes pourraient aussi être utilisées pour diffuser des secrets commerciaux ou mettre en péril d'autres actifs précieux de l'entreprise, ce qui pourrait nuire aux activités du Groupe.

L'utilisation néfaste de réseaux sociaux à l'encontre du Groupe pourrait avoir un impact négatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière et son développement.

1.5.6 Risques relatifs à la propriété intellectuelle

1.5.6.1 La capacité du Groupe à affronter efficacement la concurrence pourrait être affaiblie s'il ne protège pas de manière adéquate ses droits de propriété intellectuelle.

Le succès commercial du Groupe dépend en partie de l'obtention et de la conservation de droits couvrant sa propriété intellectuelle et celle de ses partenaires lui concédant une licence sur lesdits droits (les **concedants**), ainsi que de la défense de ces droits face à des tiers. Le Groupe sera capable de protéger ses produits, produits candidats, processus et technologies d'une utilisation non autorisée par des tiers uniquement s'ils sont couverts par des brevets valides et opposables ou des secrets commerciaux efficacement protégés. La capacité du Groupe à obtenir une protection par brevet pour ses produits, produits candidats, processus et technologies est incertaine en raison de plusieurs facteurs, dont le fait que :

- le Groupe ou ses concedants n'ont peut-être pas été les premiers à inventer la technologie couverte par les demandes de brevet ou brevets du Groupe ou de ses concedants ;
- le Groupe ne peut garantir que ses concedants ou lui-même ont été les premiers à soumettre une demande de brevet couvrant les produits du Groupe, ses produits candidats, ses processus ou technologies, puisqu'aux États-Unis et dans la plupart des pays, les dépôts de brevet sont confidentiels dans la période qui suit la demande ;
- d'autres acteurs pourraient développer de leur côté des produits, produits candidats, processus et technologies identiques, similaires ou alternatifs ;
- les informations contenues dans les demandes de brevet du Groupe ou celles de ses concedants pourraient ne pas satisfaire aux exigences légales de brevetabilité ;
- l'une ou l'ensemble des demandes de brevets du Groupe ou de ses concedants pourraient ne pas donner lieu à la délivrance de brevets ;
- le Groupe ou ses concedants pourraient renoncer ou se voir refuser une protection par brevet dans des pays ou juridictions qui auraient pu à terme offrir au Groupe des opportunités commerciales significatives ;
- tous les brevets étant délivrés au Groupe ou à ses concedants ne servent pas forcément de base à des produits, produits candidats, processus et technologies commercialement viables, ou pourraient être contestés avec succès par des tiers, ce qui pourrait restreindre la portée des revendications de brevet du Groupe et de ses concedants, les invalider ou les rendre inopposables ;
- les produits du Groupe et de ses concedants, leurs produits candidats, leurs processus et technologies pourraient ne pas être brevetables ;
- des tiers pourraient contourner les brevets du Groupe ou de ses concedants afin de produire des produits, produits candidats, processus et technologies concurrents qui n'entrent pas dans le champ d'application des brevets du Groupe ou de ses concedants ; ou
- des tiers pourraient identifier un état antérieur de la technique ou d'autres fondements afin de contester et, à terme, invalider les brevets du Groupe et de ses concedants ou, tout du moins, les rendre inapplicables.

L'obtention d'un brevet pouvant prendre de nombreuses années, les produits du Groupe, ses produits candidats, processus ou technologies pourraient contrefaire à la date du présent document de

référence des demandes de brevet dont le Groupe ignore le contenu, et qui pourraient à l'avenir donner lieu à l'obtention de brevets. Ces demandes de brevet pourraient être prioritaires sur les demandes de brevet du Groupe ou de ses concedants.

Les collaborateurs du Groupe pourraient revendiquer des droits de propriété intellectuelle sur les inventions qu'ils ont aidé à développer ou demander une rémunération pour celles-ci. Le Groupe pourrait ne pas être en mesure de négocier des droits de propriété et commerciaux suffisants et à des conditions acceptables pour les inventions découlant de l'utilisation des droits revendiqués par ces collaborateurs. Les termes de ces accords pourraient par ailleurs entrer en conflit avec ceux d'accords précédents.

De plus, la durée de vie des brevets du Groupe pourrait ne pas être suffisante pour protéger efficacement ses produits et ses activités. Obtenir et conserver un portefeuille de brevets implique d'engager des dépenses significatives et de disposer de ressources importantes. Pour cette raison, le Groupe et ses concedants pourraient choisir de renoncer à la protection d'inventions spécifiques ou voire l'extinction délibérée ou involontaire de leurs brevets ou demandes de brevets, entraînant une perte partielle ou complète des droits concernés dans la juridiction compétente.

Même si le Groupe est ou devient titulaire de brevets couvrant ses produits, processus et technologies, il pourrait se retrouver dans l'impossibilité de les fabriquer, les utiliser ou les vendre à cause des droits de brevets d'autres acteurs, couvrant des produits, processus ou technologies similaires ou identiques à ceux du Groupe.

De même, les brevets du Groupe ou de ses concedants pourraient faire l'objet d'opposition et autres procédures administratives. La propriété intellectuelle du Groupe pourrait également être contestée en raison d'éventuels changements ou de différences d'interprétations concernant le droit des brevets des pays au sein desquels le Groupe cherche à protéger sa propriété intellectuelle. Enfin, la propriété intellectuelle du Groupe pourrait être remise en cause dans le cadre d'un litige dans lequel le Groupe serait impliqué (voir en ce sens la section 1.5.6.2 du présent document de référence).

De tels événements sur des demandes de brevet et des brevets du Groupe ou de ses concedants pourraient entraîner le refus ou la réduction du champ d'application d'autres brevets ou demandes de brevets du Groupe ou de ses concedants.

En outre, même s'ils ne sont pas contestés, les brevets et demandes de brevet du Groupe et de ses concedants pourraient ne pas protéger les produits du Groupe, ses produits candidats, ses processus ou technologies de manière adéquate, ou ne pas empêcher des tiers de concevoir des produits ou technologies similaires ou identiques à celles du Groupe. De même, les partenaires actuels ou éventuels du Groupe pourraient être dissuadés de collaborer avec lui sur le développement voire la commercialisation de ses produits.

La réalisation de l'un de ces événements pourrait limiter le Groupe dans sa capacité à capitaliser sur le plein potentiel de marché de ces inventions et pourrait entraver lourdement la capacité du Groupe à développer et commercialiser ses produits candidats ou à vendre ses produits, s'ils sont approuvés.

Par ailleurs, le Groupe s'appuie pour partie sur la protection du secret commercial pour protéger ses technologies et processus de fabrication. Les secrets commerciaux sont complexes à protéger, nécessitant la surveillance de leurs utilisations et des communications non autorisées. Le Groupe conclut notamment des accords de confidentialité avec ses employés, consultants, collaborateurs externes, chercheurs commandités et autres conseillers et protège

Facteurs de risques

ses informations confidentielles par le biais de mesures de sécurité physiques et technologiques.

Le Groupe ne peut garantir que les mesures prises pour protéger ses technologies et processus de fabrication seront efficaces. Il ne peut pas non plus garantir que ses secrets commerciaux et autres informations confidentielles ne seront pas indûment divulgués, notamment à ses concurrents, ni que les parties à ses accords de confidentialité respectent leurs termes.

En cas de divulgation de ses secrets commerciaux, le Groupe pourrait ne pas être en mesure d'obtenir de recours adéquats contre de telles violations. Faire valoir une demande selon laquelle une partie a illégalement divulgué ou détourné un secret commercial peut être difficile, coûteux et long, et l'issue d'une telle demande est imprévisible. Certains tribunaux pourraient être peu disposés à protéger les secrets commerciaux. En outre, les informations confidentielles du Groupe pourraient être développées indépendamment par des tiers d'une manière qui pourrait empêcher un recours juridique de la part du Groupe.

Si tout ou partie des informations confidentielles ou exclusives du Groupe, y compris ses secrets commerciaux, devait être divulguée ou détournée, ou si de telles informations étaient développées de façon indépendante par un concurrent, les effets pourraient être néfastes pour la compétitivité et les activités du Groupe et avoir ainsi un impact négatif sur l'activité du Groupe, ses perspectives, sa situation financière et son développement.

1.5.6.2 Tout litige relatif à la contrefaçon ou au détournement des droits de propriété intellectuelle du Groupe ou ceux de tiers pourrait être long et coûteux, et une issue défavorable pourrait nuire au Groupe.

Il existe des contentieux importants dans les domaines du développement pharmaceutique et des dispositifs médicaux, concernant les brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Bien qu'à la date du présent document de référence, le Groupe ne fait face à aucun litige relatif à la propriété intellectuelle, et qu'il n'a connaissance d'aucun risque de litige d'une telle nature, il pourrait à l'avenir être exposé à des litiges basés sur une éventuelle contrefaçon de ses produits, produits candidats, processus, technologies ou activités avec les droits de propriété intellectuelle de tiers.

S'il était établi que les activités de développement du Groupe contrefont de tels droits, ce dernier pourrait être contraint de verser des dommages-intérêts conséquents ou d'obtenir des licences pour ces droits. Un donneur de brevet pourrait empêcher le Groupe d'utiliser des médicaments, dispositifs médicaux ou compositions brevetés. Le

Groupe pourrait être tenu d'intenter une action en justice pour faire valoir un de ses brevets afin de protéger ses secrets commerciaux, ou pour déterminer le champ d'application et la validité des droits de propriété d'un tiers. Dans certains cas, le Groupe pourrait être amené à embaucher du personnel ou des consultants scientifiques préalablement employés par d'autres entreprises actives dans un ou plusieurs domaines similaires aux activités du Groupe. Le Groupe, y compris son personnel et ses consultants, pourrait faire l'objet d'allégations d'appropriation frauduleuse de secrets commerciaux ou d'autres réclamations similaires découlant d'affiliations antérieures. Quelle que soit son issue, un contentieux pourrait accaparer une grande part des ressources de direction et financières du Groupe. Le Groupe pourrait se retrouver dans l'impossibilité d'assumer le coût d'une telle action en justice. Toute décision de justice à l'encontre du Groupe ou de ses collaborateurs pourrait obliger le Groupe à verser des dommages et intérêts, restreindre sa capacité à développer ou commercialiser des produits, à concéder une licence sur tout ou partie de ses produits dans des termes défavorables.

La réalisation de l'un de ces risques pourrait nuire à la situation de trésorerie ou financière du Groupe, à sa capacité à développer et commercialiser ses produits candidats et de ce fait, pourrait avoir un impact négatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière et son développement.

1.5.6.3 Dans l'hypothèse où les marques et noms commerciaux du Groupe ne seraient pas protégés de façon adéquate, l'accroissement de sa notoriété sur les marchés qui l'intéressent s'en trouverait limitée.

Les marques ou noms commerciaux du Groupe, qu'ils soient déposés ou non, pourraient être contestés, contrefaits, contournés, déclarés génériques ou considérés comme contrefaisant d'autres marques. Le Groupe pourrait se retrouver dans l'impossibilité de protéger ses droits sur ces marques et noms commerciaux, ou contraint d'arrêter d'utiliser ces noms et marques nécessaires à l'accroissement de sa notoriété à l'issue d'éventuelles poursuites engagées par des partenaires ou des clients sur les marchés qui intéressent le Groupe. Si ce dernier n'était pas en mesure d'accroître sa notoriété à partir de ses marques et noms commerciaux, il pourrait ne pas être à même d'affronter efficacement la concurrence, ce qui pourrait nuire au Groupe.

La protection inadéquate des marques et noms commerciaux du Groupe pourrait freiner l'accroissement de sa notoriété et ainsi avoir un impact négatif son activité, ses perspectives, sa situation financière et son développement.

1.5.7 Risques financiers

Les données comptables mentionnées dans le présent paragraphe sont issues des comptes annuels de la Société retraités en normes IFRS au titre des exercices 2018 et 2017.

1.5.7.1 Le Groupe aura besoin de fonds supplémentaires, lesquels pourraient ne pas être disponibles ou accessibles dans des délais acceptables, voire ne pas l'être du tout. Tout échec dans l'obtention de ces fonds nécessaires en temps voulu pourrait obliger le Groupe à retarder, limiter ou interrompre ses programmes de développement de produits ou autres opérations.

Le développement des produits candidats du Groupe repose sur un processus onéreux, à long terme, et qui comporte des risques. Le Groupe prévoit une hausse importante de ses dépenses en recherche et développement. Il privilégie en effet des programmes de développement clinique et identifie de nouveaux produits candidats dont le développement est prometteur. Du fait de la multiplication par le Groupe des démarches pour la commercialisation de NBTXR3, et des coûts supportés par la Société inhérents à son statut de société cotée, le cas échéant, aux États-Unis, le Groupe estime que ses frais commerciaux, généraux et administratifs vont augmenter significativement dans les prochaines années.

Au 31 décembre 2018, la trésorerie et équivalents de trésorerie de la Société avoisinaient 36,2 millions d'euros. La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir au cours des 12 prochains mois.

Toutefois, afin de poursuivre ses efforts en recherche et développement, de continuer ses démarches relatives aux autorisations réglementaires et aux certifications, et d'intensifier ses efforts commerciaux, le Groupe aura besoin de fonds supplémentaires conséquents. Par ailleurs, le plan d'exploitation du Groupe, qui inclut les plans de développement de ses produits candidats, peut être modifié en raison de plusieurs facteurs dont le Groupe n'aurait pas connaissance à la date du présent document de référence. Le Groupe pourrait ainsi être obligé de lever des fonds supplémentaires plus tôt qu'initialement anticipé, par le biais de financements publics ou privés ou de financements par endettement, d'accords de commercialisation et de distribution, et autres alliances stratégiques et contrats de licence, ou par une combinaison de ces approches.

Les actionnaires de la Société pourraient voir leur participation diluée dans l'hypothèse où cette dernière lèverait des capitaux supplémentaires via une augmentation de capital ou une émission d'instruments financiers convertibles. Par ailleurs, la Société pourrait émettre des instruments financiers accordant des droits spécifiques à leurs titulaires qui seraient susceptibles d'avoir des répercussions négatives sur les droits des actionnaires existants. De plus, en cas de recours à un financement par endettement, la Société pourrait être tenue de rembourser de manière périodique des montants fixes, ce qui aurait pour conséquence d'allouer une partie de son flux de trésorerie d'exploitation au remboursement du principal et des intérêts de cet emprunt. Elle pourrait également prendre des engagements restrictifs en matière d'exploitation, tels que des

restrictions en matière d'endettement, de dépenses en capital ou de distribution de dividendes. De même, dans le cas où le Groupe lèverait des fonds supplémentaires par le biais d'accords avec des partenaires en recherche et développement ou d'autres partenaires, ce dernier pourrait être contraint de renoncer à certaines de ses technologies, à certains produits candidats ou flux de revenus, ou à accorder des licences sur ses technologies ou produits candidats à des conditions peu avantageuse, voire défavorables.

Toute démarche visant à lever de nouveaux fonds pourrait détourner l'attention des équipes de direction du Groupe de leurs activités quotidiennes, ce qui pourrait avoir des conséquences négatives sur la capacité du Groupe à développer et commercialiser ses produits candidats. Par ailleurs, le Groupe ne peut garantir qu'un financement futur sera disponible en quantités suffisantes ou à des conditions acceptables, voire qu'il y aura tout simplement accès.

Enfin, bien que le Groupe considère qu'il dispose de fonds suffisants pour ses plans d'exploitation actuels ou futurs, il pourrait devoir rechercher de nouveaux capitaux si les conditions de marché s'avéraient favorables ou au regard de considérations stratégiques particulières.

Si le Groupe n'était pas en mesure d'obtenir des financements en temps voulu, ses perspectives de croissance pourraient en être altérées, le cours de bourse de ses actions pourrait décliner et il pourrait notamment être amenés à :

- retarder ou réduire le nombre ou la portée de ses essais cliniques et précliniques, voire de les annuler totalement ;
- accorder des licences sur ses technologies à des partenaires ou à des tiers ; ou
- conclure de nouveaux contrats à des conditions moins favorables que ceux qu'il aurait été en mesure d'obtenir dans des circonstances différentes.

1.5.7.2 Le Groupe a enregistré des pertes significatives et prévoit une poursuite de cette tendance dans un avenir proche.

Depuis sa création, le Groupe n'a pas généré de revenus substantiels et a enregistré, en parallèle, des pertes d'exploitation importantes. À la date du présent document de référence, les recettes et autres revenus du Groupe proviennent principalement de versements liés à sa licence exclusive et de contrats de collaboration, ainsi que de crédits d'impôt recherche.

À la date du présent document de référence, le Groupe n'a généré aucun revenu substantiel issu de la vente de produits ou de redevances, et il ne prévoit pas qu'une telle situation survienne avant la commercialisation réussie de ses produits. Le Groupe enregistré des pertes nettes s'élevant à 30 millions d'euros pour l'exercice clos au 31 décembre 2018. L'ampleur des pertes nettes futures du Groupe dépendra, en partie, du volume de ses dépenses d'exploitation futures et du rythme auquel elles interviendront. Elle dépendra aussi de la capacité du Groupe, par le biais de ses activités de commercialisation, à lever des fonds propres ou encore de sa capacité de financement sous forme d'emprunt, de subventions de recherche ou encore de partenariats collaboratifs.

À la date du présent document de référence, les pertes du Groupe sont principalement imputables aux dépenses engagées dans le développement de sa nanotechnologie et dans la mise en œuvre

de ses programmes de recherche cliniques et précliniques. Selon les prévisions du Groupe, ces niveaux de dépenses et de pertes se poursuivront dans un avenir proche. Le Groupe estime que ses dépenses et ses besoins en fonds de roulement devraient augmenter de façon significative puisque le Groupe s'est fixé les objectifs suivants :

- poursuivre ses programmes de recherche cliniques et précliniques actuellement en cours ;
- étendre la portée de ses essais cliniques actuels et lancer de nouveaux essais cliniques visant à déterminer quelles sont les nouvelles indications oncologiques dans lesquelles sa nanotechnologie pourrait s'appliquer ;
- étendre ses capacités de production pour garantir la fabrication de ses produits candidats et assurer la conformité aux exigences réglementaires applicables en matière de fabrication ;
- obtenir les autorisations réglementaires et de mise sur le marché, ou mettre en œuvre les procédures d'évaluation de conformité nécessaires, le cas échéant, pour ses produits candidats ayant révélé des résultats positifs à l'issue des essais cliniques ;
- mettre en place des infrastructures de vente, de commercialisation et de distribution permettant de proposer au marché les produits qui auront répondu de manière satisfaisante aux exigences réglementaires préalables applicables ;
- continuer de déployer tous ses efforts en matière de recherche et développement, ce qui pourrait se traduire par l'acquisition de nouvelles technologies, produits ou licences ;
- maintenir, protéger et étendre son portefeuille de propriété intellectuelle ;
- attirer de nouveaux collaborateurs et engager les moyens nécessaires à la fidélisation de son personnel qualifié en poste.

Les pertes nettes enregistrées sont susceptibles de fluctuer de manière importante d'une année sur l'autre, voire d'un trimestre à l'autre, si bien qu'une comparaison avec une période antérieure des résultats d'exploitation du Groupe peut ne pas constituer un indicateur fiable de ses rendements futurs. Ses résultats d'exploitation pourraient, au cours d'une ou de plusieurs périodes données, être inférieurs aux prévisions de ses analystes financiers et aux attentes de ses investisseurs, ce qui pourrait induire une baisse du cours de bourse des actions de la Société.

1.5.7.3 Risque de crédit et utilisation des instruments financiers par la Société

La Société a notamment souscrit un emprunt bancaire auprès de la Banque européenne d'investissement pour un montant maximum de 40 millions d'euros, dont 30 millions d'euros ont été tirés à la date du présent document de référence : un défaut de paiement de tout ou partie du prêt, notamment en raison d'une demande de remboursement anticipé par la Banque européenne d'investissement (pour les différents cas de remboursement anticipé, voir la section 1.3.13 du présent document de référence) pourrait entraîner l'éventuelle exigibilité d'autres emprunts contractés par le Groupe et avoir un effet défavorable sur la réputation et la situation financière du Groupe.

Pour plus d'informations sur la dette financière du Groupe, voir la note de l'annexe aux comptes consolidés du Groupe au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

1.5.7.4 La participation des actionnaires de la Société pourrait se retrouver diluée

Depuis sa création, la Société a émis ou attribué des options de souscription d'actions (Options), des bons de souscription d'actions (BSA), des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) et des actions gratuites (AGA).

A la date du présent document de référence, l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation (en supposant remplies l'ensemble des conditions d'exercice ou d'attribution desdits instruments) permettrait la souscription de 1 982 278 actions nouvelles se décomposant comme suit :

- 818 350 BSPCE dont l'exercice conduirait à la création de 818 350 actions ordinaires nouvelles ;
- 251 028 BSA dont l'exercice conduirait à la création de 251 028 actions ordinaires nouvelles ;
- 100 400 Options dont l'exercice conduirait à la création de 100 400 actions nouvelles ;
- 812 500 AGA dont l'acquisition définitive conduirait à la création de 812 500 actions ordinaires nouvelles.

Ceci représente une dilution potentielle maximum de 9 % sur la base du capital et 8 % sur la base des droits de vote existants à la date du présent document de référence, et de 8 % sur une base pleinement diluée (pour une synthèse des instruments dilutifs émis par la Société et en circulation, voir la section 5.1.4.5 du présent document de référence).

Par ailleurs, les actionnaires de la Société pourraient voir leur participation diluée dans l'hypothèse où cette dernière lèverait des capitaux supplémentaires via une augmentation de capital ou une émission d'instruments financiers convertibles, en particulier si cette levée est réalisée avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires.

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants et salariés et afin d'attirer des compétences complémentaires, la Société pourrait procéder à l'avenir à l'émission ou l'attribution d'actions nouvelles ou de nouveaux instruments financiers donnant accès au capital de la Société pouvant entraîner une dilution supplémentaire, potentiellement significative, pour les actionnaires actuels et futurs de la Société.

1.5.7.5 Le crédit d'impôt recherche dont bénéficie la Société permet au Groupe de financer une partie de son activité

Le Crédit d'Impôt Recherche (CIR) consiste pour l'Etat à offrir un crédit d'impôt aux entreprises investissant significativement en recherche et développement. Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent, notamment, les salaires et traitements, les amortissements du matériel de recherche, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les frais de propriété intellectuelle.

Le CIR dont bénéficie la Société permet au Groupe de financer une partie de son activité. Ainsi, au titre des exercices clos les 31 décembre 2017 et 2018, le CIR comptabilisé par la Société reste inchangé à

3,3 millions d'euros. Au titre des exercices 2015 à 2017, le CIR perçu par la Société correspond à un montant total de 10,3 millions d'euros (le CIR au titre de l'exercice 2018 n'ayant pas encore été perçu).

Le Groupe ne peut exclure que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement qu'il a retenus alors même que le Groupe se conforme aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses ou que le CIR soit remis en cause (au titre des exercices passés ou à venir) par un changement de réglementation. Une telle situation pourrait avoir un effet défavorable sur les résultats, la situation financière et les perspectives du Groupe.

Il est précisé qu'à la date du présent document de référence, la Société n'a pas fait l'objet d'un contrôle de l'administration fiscale sur les sommes perçues au titre du CIR.

1.5.7.6 La Société a bénéficié d'aides remboursables

Au 31 décembre 2018, la Société a bénéficié au total de cinq aides remboursables à l'innovation et d'un prêt à taux zéro accordées par OSEO/Bpifrance pour un montant global de 6,3 millions d'euros. Le détail des avances remboursables et prêt à taux zéro restants à rembourser au 31 décembre 2018 est détaillé en note 12 des annexes aux comptes consolidés de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant à la section 4.1 du présent document de référence. Le solde restant à rembourser au 31 décembre 2018 et qui s'élève à 5,1 millions d'euros est détaillé ci-dessous :

Dans le cas où le Groupe ne respecterait pas les obligations contractuelles prévues dans les conventions d'aides qu'il a conclues, notamment l'échéancier de remboursement prévu entre les parties, il pourrait être amené à rembourser les sommes avancées de façon anticipée.

Une telle situation pourrait priver le Groupe de certains des moyens financiers requis pour mener à bien ses projets de recherche et développement. En effet, le Groupe ne peut garantir qu'il disposera alors des moyens financiers supplémentaires nécessaires, du temps ou de la possibilité de remplacer ces ressources financières par d'autres.

(en milliers d'euros)	Montants encaissés	Montants à rembourser	
		Au 31/12/2018	Au 31/12/2017
OSEO 3	1 000	-	188
BPI	2 000	1 750	2 000
BPI NICE	2 083	2 083	2 083
TOTAL	5 083	3 833	4 271

1.5.7.7 L'utilisation future des déficits reportables de la Société pourrait être remise en cause

Au 31 décembre 2018, après prise en compte de la perte nette dégagée sur l'exercice, la Société dispose d'un déficit reportable s'élevant à 141 600 K€ en France et 52 000 K€ aux États-Unis, contre 110 600 K€ en France et 5 800 K€ aux États-Unis au 31 décembre 2017. À la date du présent document de référence, ce déficit est indéfiniment reportable sur les bénéfices futurs.

En France, l'imputation de ces déficits est plafonnée à 1 million d'euros, majoré de 50 % de la fraction des bénéfices excédant ce plafond. Le solde non utilisé du déficit reste reportable sur les exercices suivants, et est imputable dans les mêmes conditions sans limitation dans le temps.

Il ne peut être exclu que les évolutions fiscales à venir en matière de fiscalité des sociétés viennent remettre en cause, pour tout ou partie, l'imputation de ces déficits antérieurs sur les bénéfices futurs ou à la limiter dans le temps. La France a par ailleurs décidé, pour les années à venir, une diminution progressive du taux de droit commun de l'impôt sur les sociétés applicable aux bénéfices imposables sur lesquels ces déficits pourraient être imputés.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

Les déficits ayant été générés avant le 1^{er} janvier 2018, ils expireront 20 ans après avoir été engendrés. Les déficits fiscaux aux États-Unis sont régis par les règles s'appliquant au niveau fédéral et chacun des états, mis à jour dans la *Tax Cuts and Jobs Act* (« TCJA ») de 2017.

1.5.8 Risques de marché

1.5.8.1 La Société pourrait à l'avenir être exposée à un risque de change

La Société est exposée à ce stade de développement à un risque de change très peu significatif du fait de sa faible exposition aux échanges hors zone euro dans ses opérations courantes.

Le Groupe entend mener aux États-Unis certaines activités et essais cliniques, notamment via le partenariat conclu avec le Centre du Cancer M. D. Anderson de l'Université du Texas (voir la section 1.3.13 du présent document de référence). Le Groupe supportera de ce fait des dépenses croissantes en dollars américains. Par conséquent, les résultats d'exploitation et les flux de trésorerie du Groupe pourraient être soumis aux fluctuations des taux de change. À la date du présent document de référence, le Groupe n'a mis en place aucune opération de couverture visant à se protéger des incertitudes relatives aux futurs taux de change entre des devises étrangères particulières et l'euro.

1.5.8.2 La Société est exposée à un risque de taux d'intérêt

La Société estime son exposition à un risque de taux d'intérêt comme suit :

- la rémunération de la trésorerie et équivalents de trésorerie, exclusivement composés de Comptes à Terme, est soumise à la variation des taux d'intérêt de ces dépôts à terme ; et
- l'emprunt contracté auprès de la Banque européenne d'investissement d'un montant maximum de 40 millions d'euros est soumis à différents taux d'intérêt fixes (voir la section 1.3.13 du présent document de référence).

Une description de l'endettement existant au 31 décembre 2018 figure à la note 12 des annexes aux comptes consolidés de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant à la section 4.1 du présent document de référence.

1.5.9 Assurances et couvertures de risques

Le Groupe a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'il estime compatibles avec ses impératifs de consommation de trésorerie. Le total des primes versées au titre de l'ensemble des polices d'assurance s'élève, au cours de l'exercice 2018, à 128 551,73 euros et, au cours de l'exercice 2017, à 97 070,96 euros.

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

- une police dite « responsabilité civile Produits » qui couvre tous dommages causés aux tiers, y compris les dommages immatériels non consécutifs, ayant lieu dans le cadre de l'activité professionnelle et des études cliniques en vigueur, dont le plafond annuel total de garantie s'élève à 1 000 000 euros ;
- une police dite « responsabilité civile exploitation » qui couvre tous dommages, y compris corporels, causés à des tiers et qui résultent d'événements survenant au cours des activités déclarées de l'entreprise que ce soit dans l'enceinte ou à l'extérieur de celle-ci, mais ne résultant pas de l'exécution d'une prestation, dont le plafond annuel principal de garantie s'élève à 3 500 000 euros ;
- deux polices dites « responsabilité civile des dirigeants et mandataires sociaux » qui couvrent la responsabilité civile des dirigeants de fait et de droit et des mandataires sociaux de la Société, et notamment celle des membres du directoire et du conseil de surveillance de la Société et des Directeurs de filiales, lorsque celle-ci est mise en cause dans l'exercice de leurs fonctions, dont le plafond annuel principal de garantie s'élève à environ 6 000 000 euros ;

- une police dite « expédition & transport des marchandises » qui couvre les risques liés à l'expédition et le transport des produits du Groupe, dont le plafond annuel total de garantie s'élève à 1 400 000 euros ; et
- une police dite « déplacements professionnels du personnel » qui couvre les risques aériens et terrestres ainsi que certains dommages pouvant survenir lors de déplacements professionnels du personnel du Groupe, à hauteur de 75 000 000 euros, risques terrestres et aériens confondus.

Par ailleurs, la responsabilité du fait des essais cliniques du Groupe est couverte par des contrats spécifiques, dont la tarification et les montants garantis dépendent de la réglementation locale applicable au centre d'investigation clinique concerné, du nombre d'essais, de leur localisation et du nombre prévisionnel de patients à inclure dans ces essais.

Le Groupe ne peut exclure que sa responsabilité soit recherchée au-delà des plafonds de garantie ou pour des faits qui ne seraient pas couverts par les assurances auxquelles il a souscrit. Le Groupe pourrait ainsi être tenu de verser des indemnités importantes ou d'engager des dépenses qui seraient partiellement ou non remboursées par ses assureurs. La survenance de l'un de ces risques pourrait avoir un impact significatif sur l'activité, les résultats, la situation financière et le développement du Groupe.

Enfin, dans la mesure où le Groupe sera amené dans le futur à lancer, directement ou via ses partenaires, un plus grand nombre d'essais cliniques, il est anticipé que le montant des primes d'assurances versées par le Groupe puisse croître, ce montant devant cependant rester peu significatif au regard du montant de ses dépenses de recherche et développement, de ses résultats et de la valeur de ses actifs.

1.5.10 Procédures judiciaires et d'arbitrage

À la date du présent document de référence, il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont le Groupe est menacé, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité du Groupe.



2

_GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

2.1	ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIÉTÉ	96	2.2.5	Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des membres du directoire et du conseil de surveillance	110
2.1.1	Composition du directoire et du conseil de surveillance de la Société	96	2.2.6	Bons de souscription d'actions (BSA) et/ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) attribués et actions attribuées gratuitement aux membres du directoire et du conseil de surveillance	110
2.1.2	Autres mandats sociaux	98	2.2.7	Principes et critères applicables à la détermination, à la répartition et à l'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables aux membres du directoire et aux membres du conseil de surveillance au titre de l'exercice 2019	113
2.1.3	Biographies des membres des organes sociaux	99	2.3	GOUVERNANCE	117
2.1.4	Déclarations relatives aux membres du directoire et du conseil de surveillance	101	2.4	PROCÉDURES DE GESTION DES RISQUES ET DE CONTRÔLE INTERNE MISES EN PLACE PAR LA SOCIÉTÉ	118
2.1.5	Fonctionnement du directoire et du conseil de surveillance	101	2.4.1	Principes généraux de contrôle interne	118
2.1.6	Conflit d'intérêt	104	2.4.2	Les objectifs prioritaires du contrôle interne	121
2.1.7	Conventions visées à l'article L. 227-7-4 du Code de commerce	104	2.5	ÉLÉMENTS SUSCEPTIBLES D'AVOIR UNE INFLUENCE EN CAS D'OFFRE PUBLIQUE	122
2.2	RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES DES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE	105			
2.2.1	Rémunérations et avantages versés aux membres du directoire	105			
2.2.2	Rémunérations et avantages versés aux membres du conseil de surveillance	109			
2.2.3	Restrictions concernant la cession par les membres du directoire et du conseil de surveillance de leur participation dans la Société	109			
2.2.4	Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier (CMF) sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018	109			

2.1 ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIÉTÉ

2.1.1 Composition du directoire et du conseil de surveillance de la Société

À la date du présent document de référence, le directoire et le conseil de surveillance se composent comme suit :

2.1.1.1 Composition du directoire

Nom	Mandat	Principale fonction dans la Société	Principale fonction hors de la Société	Date de 1 ^{ère} nomination	Date de fin de mandat
Laurent LEVY	Président du directoire	Directeur de la Société	Néant	27/05/04	Renouvelé par le conseil de surveillance du 19/01/2016 pour une durée de 4 ans à compter du 8/03/2016 venant à expiration à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019
Elsa BORGHİ	Membre du directoire	Directeur médical	Néant	07/03/08	Renouvelé par le conseil de surveillance du 19/01/2016 pour une durée de 4 ans à compter du 8/03/2016 venant à expiration à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019
Bernd MUEHLENWEG	Membre du directoire	Directeur du <i>business development</i>	Néant	22/03/12	Renouvelé par le conseil de surveillance du 19/01/2016 pour une durée de 4 ans à compter du 8/03/2016 venant à expiration à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019
Philippe MAUBERNA	Membre du directoire	Directeur administratif & financier	Néant	28/08/13	Renouvelé par le conseil de surveillance du 19/01/2016 pour une durée de 4 ans à compter du 8/03/2016 venant à expiration à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019

Les membres du directoire ont pour adresse professionnelle le siège social de la Société.

2.1.1.2 Composition du conseil de surveillance

Nom	Mandat	Principale fonction dans la Société	Principale fonction hors de la Société	Date de 1 ^{ère} nomination	Date de fin de mandat
Laurent CONDOMINE	Président (Membre indépendant)*	Néant	Néant	23/06/2011	À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2022
Anne-Marie GRAFFIN	Vice-Président (Membre indépendant)*	Néant	Experte consultante pour l'industrie pharmaceutique	18/12/2013	À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2023
Alain HERRERA	Membre	Néant	Directeur Général de PharmaEngine Europe Sarl Gérant d'AOC	28/06/2013	À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2023
Enno SPILLNER	Membre indépendant*	Néant	Directeur Financier d'Evotec	18/06/2014	À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019
Christophe DOUAT	Censeur	Censeur	Président de Medincell	14/06/2017	À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2022

* Au sens du code de gouvernement d'entreprise tel qu'il a été publié en septembre 2016 par MiddleNext.

Les adresses professionnelles des membres du conseil de surveillance sont les suivantes :

- Laurent CONDOMINE et Mme Anne-Marie GRAFFIN : siège social de la Société ;
- Alain HERRERA chez Alain Oncologie Consulting (AOC), 77 rue de Vaugirard 75006 Paris ;
- Enno SPILLNER, chez EVOTEC, Manfred Eigen Campus, Essener Bogen 7, 22 419 Hamburg, Allemagne ; et
- Christophe DOUAT, Medincell SA, 1 rue Charles Cros, 34830 Jacou.

L'expertise et l'expérience en matière de gestion des membres du directoire et du conseil de surveillance résultent de différentes fonctions salariées et de direction qu'ils ont précédemment exercés.

2.1.2 Autres mandats sociaux

2.1.2.1 Autres mandats en cours exercés en dehors du Groupe

MEMBRES DU DIRECTOIRE

	Autres mandats en cours	
	Nature du mandat	Société
Laurent LEVY	Président du conseil de surveillance	VALBIOTIS *

* Société cotée.

À la date du présent document de référence, les autres membres du directoire n'exercent pas de mandat en dehors du Groupe.

MEMBRES DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

	Autres mandats en cours	
	Nature du Mandat	Société
Laurent CONDOMINE (Membre indépendant) **	Néant	
Anne-Marie GRAFFIN (Membre indépendant) **	Membre du directoire	VALNEVA SE *
	Administrateur	SARTORIUS STEDIM BIOTECH SA *
	Gérant	SMAG CONSULTING
Alain HERRERA	Directeur Général	PharmaEngine Europe Sarl *
	Membre du conseil d'administration	IDDI (Belgique)
	Membre du conseil d'administration	FONDATION ARCAD
	Membre du conseil d'administration	ISOFOF *
	Membre du conseil d'administration	PDC' LINE PHARMA
	Gérant	AD BIO CONSULTING
	Gérant	ALAIN ONCOLOGIE CONSULTING
Enno SPILLNER (Membre indépendant) **	Directeur Financier	EVOTEC *
	Membre du Conseil d'Administration	
Christophe DOUAT (Censeur)	Président Directeur Général	Medincell SA *
	Administrateur	CM Biomaterials BV

* Société cotée.

** Au sens du code de gouvernement d'entreprise tel qu'il a été publié en septembre 2016 par MiddleNext.

2.1.2.2 Mandats ayant été exercés au cours des 5 derniers exercices mais ayant cessé à ce jour

MEMBRES DU DIRECTOIRE

Néant.

MEMBRES DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Nom	Mandats exercés au cours des cinq derniers exercices mais ayant cessé à ce jour	
	Nature du Mandat	Société
Laurent CONDOMINE (Membre indépendant) *	Président du conseil de surveillance	DIAXONHIT
Anne-Marie GRAFFIN (Membre indépendant) *	Administrateur non dirigeant	THEMIS BIOSCHIENCE GmbH
Alain HERRERA	Néant	
Enno SPILLNER (Membre indépendant) *	Directeur Général et Directeur Financier	4SC AG
Christophe DOUAT (Censeur)	Néant	

* Au sens du code de gouvernement d'entreprise tel qu'il a été publié en septembre 2016 par MiddleNext.

2.1.3 Biographies des membres des organes sociaux

2.1.3.1 Biographies des membres du directoire

Les biographies des membres du directoire figurent au paragraphe 1.2.2 du présent document de référence.

2.1.3.2 Biographies des membres du conseil de surveillance

Les biographies des membres du conseil de surveillance sont les suivantes :



LAURENT CONDOMINE – Président du conseil de surveillance (membre indépendant)

Nationalité : Française

Date de renouvellement : 14 juin 2017

Date d'échéance du mandat : À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2022

Membre d'un comité : Membre du comité d'audit et du comité des nominations et des rémunérations

BIOGRAPHIE

Laurent Condomine est Président du conseil de surveillance de Nanobiotix depuis juin 2011. Après avoir travaillé comme consultant pour ADL, Laurent Condomine a rejoint la société ICI-Pharma (France) en 1973, où il a occupé plusieurs fonctions, dont celles de Directeur financier et Directeur commercial, avant d'être promu Président Directeur général en 1984. En 1992, il prend les fonctions de vice-Président du développement stratégique d'ICI PLC, au siège de la Société à Londres. En 1993, il participe à la scission d'ICI et à la création de Zeneca PLC, où il occupe les mêmes fonctions. En 1998, il joue un rôle clé dans la fusion avec Astra, et la création de AstraZeneca PLC, où il occupe la fonction de vice-Président du business development jusqu'en 2008. Il est titulaire d'une maîtrise d'économie, diplômé de HEC et titulaire d'un MBA de l'INSEAD.



ANNE-MARIE GRAFFIN – Vice-Présidente du conseil de surveillance (membre indépendant)

Nationalité : Française

Date de renouvellement : 23 mai 2018

Date de d'échéance du mandat : À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2023

Membre d'un comité : Présidente du comité des nominations et des rémunérations

BIOGRAPHIE

Anne-Marie Graffin est membre du conseil de surveillance depuis 2013, vice-Présidente du conseil de surveillance et Présidente du comité des nominations et des rémunérations depuis 2017. Forte d'une expérience de 20 ans dans le domaine des sciences de la vie et au sein de l'industrie pharmaceutique, elle est membre non exécutif du directoire de Valneva SE (Nantes, FR – Vienne, AT) depuis 2013, et administrateur de Sartorius Stedim Biotech SA (Aubagne, FR – Goettingen, All.) depuis 2015. Elle a plus de 20 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique, Anne-Marie Graffin possède une double expertise en développement de projets d'accès au marché et en croissance des entreprises de biotechnologie. Expert consultante pour l'industrie pharmaceutique depuis 2011, Anne-Marie Graffin accompagne de nombreux projets dans le domaine de l'innovation ainsi que des start-up, et met en relation des start-up en biotech et medtech avec des sociétés spécialisées dans le capital-risque et des investisseurs majeurs au sein de l'Union européenne. Auparavant, elle occupait la fonction de vice-Présidente au sein de Sanofi Pasteur MSD, le leader européen dans le domaine des vaccins, où elle était membre du comité exécutif. Avant de travailler au sein de Sanofi Pasteur MSD, elle a officié pendant cinq ans chez ROC en tant que chef de groupe international. Anne-Marie Graffin est diplômée de l'ESSEC Business School.



ALAIN HERRERA – Membre du conseil de surveillance

Nationalité : Française

Date de renouvellement : 23 mai 2018

Date d'échéance du mandat : À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2023

Membre d'un comité : Membre du comité des nominations et des rémunérations

BIOGRAPHIE

Dr. Alain Herrera, Docteur en médecine, est membre du conseil de surveillance depuis 2013. Fort d'une expérience de plus de 25 ans dans l'industrie pharmaceutique, Dr. Herrera s'est spécialisé dans le développement et la commercialisation de médicaments en oncologie. Il est actuellement gérant de la société de conseil en oncologie qu'il a créée, Alain Oncologie Consulting. Par ailleurs, il est actuellement chargé du développement de l'entreprise et Directeur général de PharmaEngine Europe Sarl. Auparavant, Dr. Herrera a dirigé pendant 10 ans le service Oncologie de Sanofi-Aventis. Il a également occupé la fonction de vice-Président en charge de la stratégie mondiale et du développement en oncologie de 2007 à 2008, après avoir été à la tête de la Franchise Oncologie Globale de 1998 à 2007. Lors de son expérience chez Sanofi-Aventis, il a contribué à l'enregistrement de deux produits à l'échelle mondiale : Oxaliplatine (Eloxatin®) et Rasburicase (Fasturtec®/Elitek®), ainsi qu'à l'enregistrement du Docetaxel (Taxotere®) dans des indications concernant le foie, la tête et le cou. Avant d'entrer chez Sanofi-Aventis, il a assumé différentes fonctions : Président de Chiron Therapeutics Europe, Directeur général des laboratoires Pierre Fabre Oncologie et Directeur de la plateforme Oncologie de Roger Bellon (Rhône Poulenc). Depuis 1991, Dr. Herrera est consultant hématologue à l'hôpital Antoine Béchère.



ENNO SPILLNER – Membre du conseil de surveillance (membre indépendant)

Nationalité : Allemande

Date de nomination : 18 juin 2014

Date d'échéance du mandat : À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019

Membre d'un comité : Président du comité d'audit

BIOGRAPHIE

Enno Spillner est membre du conseil de surveillance et Président du comité d'audit depuis 2014. Fort d'une expérience de 20 ans dans le secteur des sciences de la vie, il exerce aujourd'hui les fonctions de Directeur financier et membre du conseil d'administration de la société allemande de biotechnologie Evotec AG. D'avril 2013 à juin 2016, il a occupé les fonctions de Directeur général et de Directeur financier de la société 4SC AG, dont il a été Directeur financier de septembre 2005 à mars 2013. Enno Spillner a commencé sa carrière dans le secteur des sciences de la vie en qualité de Directeur financier et Directeur associé de BioM AG, un fond de capital-risque spécialisé en biotechnologie basé à Munich. Il a également été à la direction de deux sociétés, ACTIPAC Biosystems GmbH et Munich innovative Biomaterials GmbH. Avant de se spécialiser dans le domaine des sciences de la vie, il travaillait dans le secteur des médias et du marketing. Enno Spillner a obtenu son diplôme Dipl.-Kaufmann (Master en affaires) à l'Université de Bamberg, en Allemagne.



CHRISTOPHE DOUAT – Censeur

Nationalité : Française

Date de nomination : 14 juin 2017

Date d'échéance du mandat : À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2022

Membre d'un comité : Membre du comité d'audit (en qualité de censeur)

BIOGRAPHIE

Christophe Douat est censeur du conseil de surveillance et, à ce titre, il est autorisé à assister à toutes les réunions du conseil de surveillance. Ancien investisseur principal de Nanobiotix de 2006 à 2009, il fut membre du conseil de surveillance de 2011 à 2017. Il est aujourd'hui PDG de MedinCell (Euronext : MEDCL), une société pharmaceutique spécialisée dans le domaine des technologies d'administration médicamenteuses. Christophe Douat a rejoint la société de capital-risque Matignon Investissement & Gestion en 2001, jusqu'en 2009, où il a investi dans un large éventail d'entreprises et a cofondé Matignon Technologies II, un des plus importants fonds européens spécialisés en medtech. Ancien collaborateur du Boston Consulting Group, Christophe Douat est un ingénieur diplômé de l'École des Mines de Paris, titulaire d'un MS (États-Unis) et d'un MBA (Canada).

2.1.4 Déclarations relatives aux membres du directoire et du conseil de surveillance

Il n'existe entre les personnes listées ci-dessus aucun lien familial. Aucune de ces personnes, au cours des 5 dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associée en sa qualité de dirigeant ou administrateur à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation ;
- n'a été empêchée 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 ;
- n'a fait l'objet d'incriminations ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris par des organismes professionnels désignés).

2.1.5 Fonctionnement du directoire et du conseil de surveillance

Nanobiotix est une société anonyme à directoire et conseil de surveillance dont la composition figure au paragraphe 2.1.1 ci-dessus.

2.1.5.1 Direction de la Société

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018, le directoire s'est réuni 3 fois avec un taux de présence moyen de ses membres de 92 %, étant précisé que les membres du directoire se réunissent de façon informelle sur un rythme hebdomadaire.

2.1.5.2 Conseil de surveillance

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018, le conseil de surveillance s'est réuni 13 fois et le taux de présence moyen des membres du conseil de surveillance s'est élevé à 86 %.

2.1.5.2.1 Missions du conseil de surveillance

Le conseil de surveillance est soumis aux dispositions du Code de commerce, des articles 15 à 17 des statuts de la Société et du règlement intérieur qu'il a adopté lors de sa réunion du 18 mars 2019.

Le conseil de surveillance, notamment :

- exerce le contrôle permanent de la gestion de la Société par le directoire ;
- vérifie et contrôle les comptes sociaux et consolidés établis par le directoire ;
- nomme et révoque les membres du directoire chargés de définir la stratégie de la Société et de la gérer et fixe leur rémunération ;
- autorise les conventions et engagements visés aux articles L. 225-86 et L. 225-90-1 du Code de commerce ;
- propose à l'assemblée générale des actionnaires la désignation des commissaires aux comptes ;
- établit le rapport sur le gouvernement d'entreprise visé par l'article L. 225-68 du Code du commerce,
- et établit les projets de résolutions visés par l'article L. 225-82-2 du Code du commerce ainsi que le rapport y afférent.

Il veille à la qualité de l'information fournie aux actionnaires ainsi qu'au marché.

2.1.5.2.2 Conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil de surveillance

Le conseil de surveillance est régulièrement informé par le directoire de la situation financière, de la trésorerie, des engagements financiers et des événements significatifs de la Société.

Tout nouveau membre du conseil de surveillance peut demander à bénéficier d'une formation sur les spécificités de la Société et de son Groupe, leurs métiers et leurs secteurs d'activités.

Le conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'exige l'intérêt social et, en tout état de cause, au moins une fois par trimestre. Un calendrier prévisionnel des rémunérations annuelles est fixé chaque année. Les membres du conseil de surveillance sont convoqués par lettre, télécopie ou courriel cinq (5) jours au moins avant chaque réunion. Le conseil peut également être convoqué par tout moyen, même verbalement, si tous les membres du conseil sont présents ou représentés à la réunion.

Sont adressés, remis ou mis à disposition des membres du conseil de surveillance, dans un délai raisonnable préalable à la réunion, tous les documents ou projets de documents, de nature à les informer sur l'ordre du jour et sur toutes questions qui sont soumises à l'examen du conseil. Pour participer efficacement aux travaux et aux délibérations du conseil de surveillance, chaque membre du conseil de surveillance se fait communiquer les documents qu'il estime utiles. Les demandes à cet effet sont formulées auprès du directoire ou, le cas échéant, auprès de tout autre dirigeant.

En outre, le conseil de surveillance est informé, à l'occasion de ses réunions, de la situation financière, de la situation de trésorerie et des engagements de la Société.

Chaque membre du conseil de surveillance est autorisé à rencontrer les principaux dirigeants de l'entreprise, à condition d'en informer préalablement le directoire. Les membres du directoire peuvent assister à ces entretiens, sauf si le membre du conseil de surveillance concerné s'y oppose. Les membres du directoire peuvent être entendus à toute réunion du conseil de surveillance.

Les membres du conseil de surveillance peuvent participer, à défaut, à la réunion du conseil par des moyens de visioconférence ou à défaut, de télécommunication. Cette modalité de participation n'est pas applicable pour l'adoption des décisions qui ont pour objet la vérification et le contrôle des comptes de l'exercice, y compris les comptes consolidés établis en normes IFRS et l'examen du rapport de gestion et du rapport de gestion du Groupe.

Les moyens mis en œuvre doivent permettre l'identification des participants et garantir leur participation effective.

Le procès-verbal de délibération mentionne la participation de membres du conseil de surveillance par les moyens de visioconférence ou de télécommunication.

Une fois par an, le conseil de surveillance fait le point sur les modalités de son fonctionnement et, au moins tous les trois ans, il procède à une évaluation formalisée avec l'aide le cas échéant d'un consultant extérieur. Cette évaluation a, en outre, pour objet de vérifier que les questions importantes sont convenablement préparées et débattues et de mesurer la contribution de chaque membre aux travaux du conseil de surveillance eu égard, notamment, à sa compétence et à son implication.

Le conseil procède également chaque année à la revue des points de vigilance du Code MiddleNext. Il en rend compte dans le rapport du conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise et/ou dans le document de référence, s'il existe.

Le conseil de surveillance élit parmi ses membres un président et un vice-président (pour plus d'information, voir la section 5.3.2.2 du présent document de référence).

À la date du présent document de référence, le conseil de surveillance comprend également un censeur (pour plus d'information sur le collège de censeurs, voir la section 5.3.2.3 du présent document de référence).

2.1.5.2.3 Représentation équilibrée des femmes et des hommes

Le principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein du conseil de surveillance (loi du 27 janvier 2011 relative à la représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein des conseils d'administration et de surveillance et à l'égalité professionnelle) est par ailleurs respecté par la Société, ledit conseil étant composé d'une femme et trois hommes.

2.1.5.3 Comités spécialisés

La Société dispose à la date du présent document de référence de deux comités spécialisés constitués par le conseil de surveillance de la Société : un comité d'audit et un comité des nominations et des rémunérations.

2.1.5.3.1 Comité d'audit

2.1.5.3.1.1 COMPOSITION

Le conseil de surveillance du 9 septembre 2010 a mis en place un comité d'audit, dont les membres ont adopté un nouveau règlement intérieur le 11 avril 2012 tel que décrit ci-dessous, ce règlement ayant été approuvé par le conseil de surveillance du même jour.

Le comité d'audit est, si possible, composé au minimum de deux membres désignés par le conseil de surveillance après avis du comité des nominations et des rémunérations. Les membres du comité d'audit sont choisis parmi les membres du conseil de surveillance et, dans la mesure du possible, deux d'entre eux sont des membres indépendants au sens du Code de gouvernance d'entreprise tel qu'il a été publié en septembre 2016 par *MiddleNext* (le « Code MiddleNext »), dont au moins un disposant de compétences particulières en matière financière ou comptable.

À la date du présent document de référence, les membres du comité d'audit sont les suivants :

- M. Enno SPILLNER, Président (membre indépendant);
- M. Laurent CONDOMINE (membre indépendant) ; et

- M. Christophe DOUAT (en qualité de censeur) ;

chacun d'entre eux disposant de compétences particulières en matière financière et comptable.

2.1.5.3.1.2 FONCTIONNEMENT

Le comité d'audit se réunit au moins quatre fois par an, selon un calendrier fixé par son Président, pour examiner les comptes sociaux et consolidés annuels, semestriels et, le cas échéant, trimestriels, sur un ordre du jour arrêté par son Président et adressé aux membres du comité d'audit sept jours au moins avant la date de la réunion. Il se réunit aussi à la demande de son Président, de deux de ses membres, ou du Président du conseil de surveillance de la Société.

Il est précisé en tant que de besoin qu'aucun membre du conseil de surveillance exerçant des fonctions de direction au sein de la Société et des autres sociétés du Groupe ne peut être membre du comité d'audit.

Le comité d'audit peut entendre tout membre du conseil de surveillance de la Société et procéder à la réalisation de tout audit interne ou externe sur tout sujet qu'il estime relever de sa mission. Le Président du comité d'audit en informe au préalable le conseil de surveillance et le Président du directoire de la Société. En particulier, le comité d'audit a la faculté de procéder à l'audition des personnes qui participent à l'élaboration des comptes ou à leur contrôle (Directeur administratif et financier et principaux responsables de la direction financière).

Le comité d'audit procède à l'audition des commissaires aux comptes. Il peut les entendre en dehors de tout représentant de la Société.

Le Président du comité d'audit fait en sorte que les comptes rendus d'activité du comité au conseil de surveillance permettent à celui-ci d'être pleinement informé, facilitant ainsi ses délibérations.

Le comité d'audit présente un rapport à la suite de chacune de ses sessions, incluant ses recommandations, propositions, conclusions et commentaires établis sur la base des exigences de son règlement intérieur.

Si, au cours de ses travaux, le comité d'audit détecte un risque significatif qui ne lui paraît pas être traité de façon adéquate, le Président en alerte sans délai le Président du conseil de surveillance et le Président du directoire.

2.1.5.3.1.3 MISSIONS

Le comité d'audit est chargé notamment :

- d'assurer le suivi du processus d'élaboration de l'information financière ;
- d'assurer le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- d'assurer le suivi du contrôle légal des comptes sociaux et des comptes consolidés par les commissaires aux comptes ;
- d'émettre une recommandation sur les commissaires aux comptes proposés à la désignation par l'assemblée générale et de revoir les conditions de leur rémunération ;
- d'assurer le suivi de l'indépendance des commissaires aux comptes ;
- d'examiner les conditions d'utilisation des produits dérivés ;
- de prendre connaissance périodiquement de l'état des contentieux importants ;
- d'examiner les procédures de la Société en matière de réception, conservation et traitement des réclamations ayant trait à la comptabilité et aux contrôles comptables effectués en interne,

aux questions relevant du contrôle des comptes ainsi qu'aux documents transmis par des employés sur une base anonyme et confidentielle et qui mettraient en cause des pratiques en matière comptable ou de contrôle des comptes ; et

- de manière générale, d'apporter tout conseil et formuler toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

2.1.5.3.2 Comité des nominations et des rémunérations

2.1.5.3.2.1 COMPOSITION

Le conseil de surveillance du 28 février 2019 a mis en place un comité des nominations et des rémunérations, dont les membres ont adopté un règlement intérieur le même jour tel que décrit ci-dessous, ce dernier ayant été approuvé par ledit conseil de surveillance.

Le comité des nominations et des rémunérations est, si possible, composé d'au moins trois membres du conseil de surveillance désignés par ce dernier.

Il est précisé en tant que de besoin qu'aucun membre du conseil de surveillance exerçant des fonctions de direction au sein de la Société et des autres sociétés du Groupe ne peut être membre du comité des nominations et des rémunérations. À la date du présent document de référence, les membres du comité des nominations et des rémunérations sont les suivants :

- Mme Anne-Marie GRAFFIN (membre indépendant), Présidente ;
- M. Laurent CONDOMINE (membre indépendant) ; et
- M. Alain HERRERA.

2.1.5.3.2.2 FONCTIONNEMENT

Le comité des nominations et des rémunérations se réunit au moins deux fois par an, selon un calendrier fixé par son Président, sur un ordre du jour arrêté par son Président et adressé aux membres du comité des nominations et des rémunérations sept jours au moins avant la date de la réunion. Il se réunit aussi à la demande de son Président, de deux de ses membres ou du conseil de surveillance ou du Président du directoire.

Les membres du conseil de surveillance non dirigeants, qui ne sont pas membres du comité des nominations et des rémunérations, peuvent participer librement à ses réunions.

Le Président du conseil de surveillance de la Société, s'il n'est pas membre du comité, ainsi que le Président du directoire ou tout autre membre du directoire qu'il se substitue, peuvent être invité à participer aux réunions du comité. Le comité les invite à lui présenter ses propositions. Ils n'ont pas voix délibérative et n'assistent pas aux délibérations relatives à leur propre situation.

Le comité des nominations et des rémunérations peut demander au Président du directoire à bénéficier de l'assistance de tout cadre dirigeant de la Société dont les compétences pourraient faciliter le traitement d'un point à l'ordre du jour. Le Président du comité des nominations et des rémunérations ou le Président de séance attire l'attention de toute personne participant aux débats sur les obligations de confidentialité qui lui incombent.

Le Président du comité des nominations et des rémunérations fait en sorte que les comptes rendus d'activité du comité au conseil de surveillance permettent à celui-ci d'être pleinement informé, facilitant ainsi ses délibérations.

2.1.5.3.2.3 MISSIONS

Le comité des nominations et des rémunérations présente un rapport à la suite de chacune de ses sessions, incluant ses recommandations, propositions, conclusions et commentaires établis sur la base des exigences de son règlement intérieur. Le

comité des nominations et des rémunérations examine notamment le projet de rapport de la Société en matière de rémunération des dirigeants.

Le comité des nominations et des rémunérations est notamment chargé :

- en matière de nominations :
 - de présenter au conseil de surveillance des recommandations motivées sur la composition du directoire ainsi que celle du conseil de surveillance et de ses comités,
 - de proposer annuellement au conseil de surveillance la liste de ses membres pouvant être qualifiés de « membre indépendant » au regard des critères définis par le Code MiddleNext,
 - d'établir un plan de succession des dirigeants de la Société et d'assister le conseil de surveillance dans le choix et l'évaluation des membres du directoire et du conseil de surveillance,
 - de préparer la liste des personnes dont la désignation comme membre du directoire ou du conseil de surveillance peut être recommandée, et
 - de préparer la liste des membres du conseil de surveillance dont la désignation comme membre d'un comité du conseil peut être recommandée ;
- en matière de rémunérations :
 - d'examiner les principaux objectifs proposés par la direction générale en matière de rémunération des dirigeants mandataires et non-mandataires sociaux de la Société, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions,
 - d'examiner la rémunération des dirigeants mandataires et non-mandataires sociaux, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions, les régimes de retraite et de prévoyance et les avantages en nature,
 - de formuler, auprès du conseil de surveillance, des recommandations et propositions concernant :
 - la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les avantages en nature, les autres droits pécuniaires, y compris en cas de cessation d'activité, des membres du directoire. Le comité propose des montants et des structures de rémunération et, notamment, des règles de fixation de la part variable prenant en compte la stratégie, les objectifs et les résultats de la Société ainsi que les pratiques du marché, et
 - les plans d'actions gratuites, d'options de souscription ou d'achat d'actions et tout autre mécanisme similaire d'intéressement et, en particulier, les attributions nominatives aux membres du directoire,
 - d'examiner le montant total des jetons de présence et leur système de répartition entre les membres du conseil de surveillance, ainsi que les conditions de remboursement des frais éventuellement exposés par les membres du conseil de surveillance,
 - de préparer et de présenter les rapports, le cas échéant, prévus par le règlement intérieur du conseil de surveillance, et
 - de préparer toute autre recommandation qui pourrait lui être demandée par le conseil de surveillance en matière de rémunération.

De manière générale, le comité des nominations et des rémunérations apporte tout conseil et formule toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

2.1.6 Conflit d'intérêt

2.1.6.1 Examen de l'indépendance des membres et des éventuels conflits d'intérêt

Le conseil de surveillance estime que l'ensemble de ses membres actuels, à l'exception d'Alain Herrera, sont indépendants au regard du Code MiddleNext. En effet, l'ensemble des membres du conseil de surveillance respecte l'ensemble des critères d'indépendance fixés par le Code MiddleNext. Toutefois, après avoir examiné les relations que chaque membre entretient avec le Groupe et tous les autres faits et circonstances que le conseil de surveillance a jugés pertinents pour déterminer l'indépendance de chaque membre, le conseil de surveillance a considéré qu'Alain Herrera ne pouvait être qualifié de membre indépendant, ce dernier étant notamment gérant de PharmaEngine Europe Sarl, une filiale du groupe PharmaEngine, l'un des principaux partenaires du Groupe.

2.1.6.2 Conflits d'intérêt au niveau du directoire et du conseil de surveillance

Les membres du directoire qui constituent l'équipe dirigeante ainsi que certains membres du conseil de surveillance sont actionnaires de la Société et/ou titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société.

Monsieur Alain Herrera est gérant de PharmaEngine Europe Sarl, une filiale du groupe PharmaEngine, l'un des principaux partenaires du Groupe. Afin d'éviter tout conflit d'intérêt potentiel entre ses fonctions au sein de PharmaEngine et son mandat de membre du conseil de surveillance de la Société, lorsque ce dernier aborde des sujets relatifs au partenariat conclu avec PharmaEngine, Alain Herrera quitte la réunion.

À la connaissance de la Société, il n'existe aucun autre conflit d'intérêt actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, et les intérêts privés et/ou autres devoirs des membres du directoire et du conseil de surveillance.

2.1.6.3 Informations sur les contrats de services liant les membres du directoire et du conseil de surveillance avec le Groupe

Il n'y a pas de contrat des services entre les membres du directoire et l'une des Sociétés du Groupe ni entre les membres du conseil de surveillance et l'une des Sociétés du Groupe.

Il n'existe pas, à la connaissance de la Société, de pacte, arrangement ou accord quelconque conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou autres aux termes duquel l'un des membres du directoire ou du conseil de surveillance a été nommé.

2.1.7 Conventions visées à l'article L. 227-7-4 du Code de commerce

Aucune convention n'a été conclue, au cours de l'exercice 2018, entre un dirigeant de la Société ou un actionnaire significatif de la Société et une filiale.

2.2 RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES DES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

L'information est établie en se référant au Code MiddleNext. Les tableaux figurant en annexe 2 de la position recommandation AMF n° 2014-14 sont présentés ci-dessous.

2.2.1 Rémunérations et avantages versés aux membres du directoire

Tableau n° 1 : Synthèse des rémunérations et des instruments dilutifs attribués à chaque dirigeant mandataire social

	Exercice 2018	Exercice 2017
LAURENT LEVY - PRÉSIDENT DU DIRECTOIRE		
Rémunération due au titre de l'exercice (détaillée au tableau n° 2)	464 530 €	384 545 €
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice ⁽¹⁾	NA	475 984 €
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice ⁽¹⁾	962 550 €	NA
TOTAL	1 427 080 €	860 529 €
ELSA BORGHI		
Rémunération due au titre de l'exercice (détaillée au tableau n° 2)	350 820 €	290 400 €
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice ⁽¹⁾	NA	297 490 €
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice ⁽¹⁾	372 600 €	NA
TOTAL	723 420 €	587 890 €
BERND MUEHLENWEG		
Rémunération due au titre de l'exercice (détaillée au tableau n° 2)	293 750 €	246 840 €
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice ⁽¹⁾	NA	94 080 €
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice ⁽¹⁾	546 975 €	NA
TOTAL	840 725 €	340 920 €
PHILIPPE MAUBERNA		
Rémunération due au titre de l'exercice (détaillée au tableau n° 2)	328 405 €	261 360 €
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice ⁽¹⁾	NA	237 992 €
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice ⁽¹⁾	621 000 €	NA
TOTAL	949 405 €	499 352 €
TOTAL	3 940 630 €	2 288 691 €

(1) La méthode de valorisation est décrite à la note 17 de l'annexe aux comptes établis selon le référentiel IFRS présentés au chapitre 4 du présent document de référence.

Aucune rémunération variable pluriannuelle n'a été attribuée aux membres du directoire au cours des exercices 2017 et 2018.

Tableau n° 2 : Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

	Exercice 2018		Exercice 2017	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
LAURENT LEVY - PRÉSIDENT DU DIRECTOIRE				
Rémunération fixe annuelle ⁽³⁾	300 000 €	300 000 €	253 000 €	252 996 €
Rémunération variable annuelle ⁽⁴⁾	147 120 €	114 356 €	114 356 €	84 666 €
Rémunération exceptionnelle				
Avantages en nature (assurance GSC)	17 410 €	17 410 €	17 189 €	17 189 €
TOTAL	464 530 €	431 766 €	384 545 €	354 851 €
ELSA BORGHI - DIRECTEUR DES AFFAIRES MÉDICALES				
Rémunération fixe annuelle ⁽⁵⁾	240 000 €	245 979 € ⁽⁷⁾	200 000 €	205 665 €
Rémunération variable annuelle ⁽⁴⁾	110 820 €	90 400 €	90 400 €	62 789 €
Rémunération exceptionnelle				
Avantages en nature				
TOTAL	350 820 €	336 379 €	290 400 €	268 454 €
BERND MUEHLENWEG - DIRECTEUR DU BUSINESS DEVELOPMENT				
Rémunération fixe annuelle ⁽⁶⁾	200 000 €	200 000 €	170 000 €	170 004 €
Rémunération variable annuelle ⁽⁴⁾	93 750 €	76 840 €	76 840 €	62 423 €
Rémunération exceptionnelle				
Avantages en nature				
TOTAL	293 750 €	276 840 €	246 840 €	232 427 €
PHILIPPE MAUBERNA - DIRECTEUR ADMINISTRATIF ET FINANCIER				
Rémunération fixe annuelle ⁽⁵⁾	220 000 €	226 465 € ⁽⁷⁾	180 000 €	184 207 €
Rémunération variable annuelle ⁽⁴⁾	108 405 €	81 360 €	81 360 €	61 489 €
Rémunération exceptionnelle				
Avantages en nature				
TOTAL	328 405 €	307 825 €	261 360 €	245 696 €
TOTAL DIRIGEANTS	1 437 505 €	1 352 810 €	1 183 145 €	1 101 428 €

(1) Au titre de l'exercice, dont le montant n'est pas susceptible d'évolution quelle que soit la date de versement, sur une base brute avant impôt.

(2) Au cours de l'exercice, sur une base brute avant impôt.

(3) M. Laurent Levy est rémunéré au seul titre de son mandat de Président du directoire. Sa rémunération fixe est déterminée annuellement par le conseil de surveillance.

(4) La rémunération variable correspond à un bonus annuel versé sur des critères de performance individuels et liés à l'activité de la Société (notamment, pour les exercices 2017 et 2018 (i) performance de la Société à hauteur de 50 %, (ii) performance individuelle ⁽¹⁾ à hauteur de 30 %, et (iii) performance sur le « travailler ensemble » ⁽²⁾ à hauteur du solde, soit 20 %) Ces objectifs sont définis par le directoire, revus par le comité des nominations et des rémunérations et approuvés par le conseil de surveillance ; l'atteinte ou non des objectifs est appréciée par ces mêmes organes selon le même schéma.

(5) Rémunération octroyée dans le cadre d'un contrat de travail.

(6) M. Bernd Muehlenweg est rémunéré au seul titre de son mandat de membre du directoire. Sa rémunération fixe est déterminée annuellement par le conseil de surveillance.

(7) Les variations entre les montants dus et les montants versés sont dues à des traitements de congés payés.

Aucune rémunération variable pluriannuelle n'a été attribuée aux membres du directoire au cours des exercices 2017 et 2018.

Tableau n° 3 : Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants

Ce tableau figure au paragraphe 2.2.2 ci-après.

Tableau n° 4 : BSPCE et AGA attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social par la Société et par toutes Société du Groupe

Néant.

Tableau n° 5 : BSPCE exercés et AGA acquises durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social

Aucun BSPCE n'a été exercé ou AGA acquise au cours de l'exercice 2018 par un dirigeant mandataire social de la Société. Par ailleurs, le 24 avril 2019, Laurent Levy a exercé 160 000 BSPCE 2012-1, dont il était titulaire, et a souscrit 160 000 actions de la Société à un prix unitaire de 6 euros (prime d'émission incluse), représentant une souscription totale de 960 000 euros.

(1) i.e. l'atteinte par la personne concernée d'objectifs personnels liés à son poste.

(2) i.e. la capacité pour la personne concernée à travailler avec les autres dans le respect des principes fondamentaux de l'entreprise, tels que la confiance, l'intégrité ou la responsabilité.

Tableau n° 6 : Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social par la Société

Actions attribuées gratuitement par l'assemblée générale des actionnaires durant l'exercice à chaque mandataire social par l'émetteur et par toute société du Groupe (liste nominative)	N° et date du plan	Nombre d'actions attribuées pendant l'exercice	Valorisation des actions selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Conditions de performance
Laurent Levy	N° : 2018-1 Date : 6 mars 2018	77 500	12,42	(1) (4)	(2)	(3)
Bernd Muehlenweg	N° : 2018-1 Date : 6 mars 2018	42 500	12,87	(1) (4)	(2)	(3)
Elsa Borghi	N° : 2018-1 Date : 6 mars 2018	30 000	12,42	(1) (4)	(2)	(3)
Philippe Mauberna	N° : 2018-1 Date : 6 mars 2018	50 000	12,42	(1) (4)	(2)	(3)

(1) Les AGA 2018-1 attribuées à des résidents fiscaux français seront définitivement acquises le 6 mars 2020. Les AGA 2018-1 attribuées à des résidents fiscaux étrangers seront définitivement acquises le 6 mars 2021.

(2) Les AGA 2018-1 attribuées à des résidents fiscaux français sont soumises à une période de conservation d'un an à compter du 6 mars 2020, soit jusqu'au 6 mars 2021. Les AGA 2018-1 attribuées à des résidents fiscaux étrangers ne sont soumises à aucune période de conservation.

(3) L'acquisition définitive des AGA 2018-1 attribuées aux membres du directoire était soumise à l'atteinte d'objectifs cliniques et stratégiques dans l'indication tête et cou, ces derniers ayant été constatés par le directoire en date du 15 mars 2019.

(4) Voir également les paragraphes « Conditions de présence » et « Changement de contrôle » figurant au paragraphe 5.1.4.4 du présent document de référence.

Tableau n° 7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social

Néant.

Tableau n° 8 : Historique des attributions de titres donnant accès au capital

L'historique des attributions de titres donnant accès au capital figure au paragraphe 5.1.4 du présent document de référence.

Tableau n° 9 : Titres donnant accès au capital consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

Ce tableau figure au paragraphe 5.7.1 du présent document de référence.

Tableau n° 10 : Historique des attributions gratuites d'actions

L'historique des attributions gratuites d'actions figure au paragraphe 5.1.4.4 du présent document de référence.

2

Tableau n° 11 : Conditions de rémunérations et autres avantages consentis aux seuls dirigeants mandataires sociaux

	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnité ou avantage dus ou susceptible d'être dus à la raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnité relative à une clause de non concurrence	
Dirigeants mandataires sociaux	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON
LAURENT LEVY								
Président du directoire		X		X	X ⁽¹⁾			X
Date de début de mandat	27 mai 2004							
	Lors de l'AG des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice close le 31 décembre 2019							
Date de fin de mandat	31 décembre 2019							
ELSA BORGHI								
Membre du directoire	X ⁽²⁾			X		X	X ⁽²⁾	
Date de début de mandat	7 mars 2008							
	Lors de l'AG des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice close le 31 décembre 2019							
Date de fin de mandat	31 décembre 2019							
BERND MUEHLENWEG								
Membre du directoire		X		X	X ⁽³⁾			X
Date de début de mandat	22 mars 2012							
	Lors de l'AG des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice close le 31 décembre 2019							
Date de fin de mandat	31 décembre 2019							
PHILIPPE MAUBERNA								
Membre du directoire	X ⁽⁴⁾			X		X	X ⁽⁴⁾	
Date de début de mandat	28 août 2013							
	Lors de l'AG des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice close le 31 décembre 2019							
Date de fin de mandat	31 décembre 2019							

- (1) Le conseil de surveillance du 2 juillet 2013 a reprécisé les termes d'une précédente décision en date du 27 mai 2004 selon laquelle M. Laurent Levy pourra prétendre à une indemnité de rupture à laquelle il aurait droit en cas de départ forcé de la Société (voir en ce sens le paragraphe 5.6.2 du présent document de référence).
- (2) Mme Elsa BORGHI est tenue au respect d'une clause de non-concurrence pendant une période de 12 mois à compter de la cessation de son contrat de travail (voir en ce sens le paragraphe 5.6.2 du présent document de référence).
- (3) Par décision du conseil de surveillance du 2 juillet 2013, M. Bernd Muehlenweg s'est vu attribuer le bénéfice d'une indemnité de rupture à laquelle il aurait droit en cas de départ forcé de la Société (voir en ce sens le paragraphe 5.6.2 du présent document de référence).
- (4) M. Philippe MAUBERNA est tenu au respect d'une clause de non-concurrence pendant une période de 12 mois à compter de la cessation de son contrat de travail (voir en ce sens le paragraphe 5.6.2 du présent document de référence).

2.2.2 Rémunérations et avantages versés aux membres du conseil de surveillance

Tableau n° 3 : Jetons de présences et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants

Mandataires sociaux non dirigeants		Exercice 2018		Exercice 2017	
		Montants dus	Montant versés	Montants dus	Montant versés
Laurent CONDOMINE	Jetons de présence	21 429 €	21 429 €	21 429 €	15 000 €
	Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice ⁽²⁾	-	-	-	-
	Autres rémunérations	0 €	0 €	0 €	0 €
Anne-Marie GRAFFIN	Jetons de présence	12 857 €	12 857 €	12 857 €	9 000 €
	Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice ⁽²⁾	-	-	-	-
	Autres rémunérations	0 €	0 €	0 €	0 €
Alain HERRERA	Jetons de présence	10 714 €	10 714 €	10 714 €	7 500 €
	Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice ⁽²⁾	-	-	-	-
	Autres rémunérations	0 €	0 €	60 000 € ⁽¹⁾	60 000 € ⁽¹⁾
Enno SPILLNER	Jetons de présence	14 286 €	14 286 €	14 286 €	10 000 €
	Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice ⁽²⁾	-	-	-	-
	Autres rémunérations	0 €	0 €	0 €	0 €
Christophe DOUAT	Jetons de présence	10 714 €	10 714 €	10 714 €	7 500 €
	Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice ⁽²⁾	-	-	-	-
	Autres rémunérations	0 €	0 €	0 €	0 €

(1) Honoraires de conseil dus et versés par la Société au titre d'une convention de consulting conclue avec Alain Herrera, qui a été résiliée le 31 décembre 2017.

(2) Les membres du conseil de surveillance se sont vus attribués des bons de souscription d'actions (BSA) au cours notamment des exercices 2017 et 2018, dont le prix de souscription reflète la valeur de marché desdits bons à leur date d'attribution selon le modèle Black-Scholes. Une fois souscrits, ces BSA permettent à leur titulaire, lorsque les conditions d'exercice sont réunies, de souscrire les actions sous-jacentes à un prix défini lors de l'attribution desdits BSA (voir la section 5.1.4.2 du présent document de référence pour plus de détail sur ces BSA).

Tous les membres du conseil de surveillance ont souscrit les BSA qui leur ont été attribués en 2017 et 2018, au prix de souscription de 1,62 € par BSA pour les BSA attribués en 2018 et de 2,26 € pour les BSA attribués en 2017. Les membres ont ainsi versé à la Société un montant respectivement de 8 586,00 € et 10 667,20 € en ce qui concerne Monsieur Laurent Condomine, 4 698,00 € et 8 633,20 € en ce qui concerne Madame Anne-Marie Graffin, 4 698,00 € et 6 373,20 € en ce qui concerne Monsieur Alain Herrera, 6 480,00 € et 8 633,20 € en ce qui concerne Monsieur Enno Spillner et 4 698,00 € et 6 373,20 € en ce qui concerne Monsieur Christophe Douat.

2.2.3 Restrictions concernant la cession par les membres du directoire et du conseil de surveillance de leur participation dans la Société

Les membres du directoire et du conseil de surveillance de la Société sont soumis à un engagement de conservation jusqu'au 30 juin 2019, sous réserve d'exceptions usuelles, et de la possibilité de demander une renonciation de la part de Jefferies International Limited.

2.2.4 Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier (CMF) sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018

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

Personne concernée	Nature de l'opération	Date de l'opération	Montant de l'opération	Nombre de titres
Laurent Condomine ⁽¹⁾	Acquisition	27/07/18	723 775,50 €	45 000
Laurent Condomine ⁽¹⁾	Acquisition	30/07/18	73 342,09 €	4 733

(1) Via la SCI Toucondo, dont Laurent Condomine est l'un des actionnaires sans en exercer le contrôle.

Par ailleurs, le 24 avril 2019, Laurent Levy a exercé 160 000 BSPCE 2012-1, dont il était titulaire, et a souscrit 160 000 actions de la Société à un prix unitaire de 6 euros (prime d'émission incluse), représentant une souscription totale de 960 000 euros.

2.2.5 Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des membres du directoire et du conseil de surveillance

La Société n'a pas provisionné de sommes aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des membres du directoire et du conseil de surveillance à l'exception des sommes provisionnées au titre de l'assurance GSC souscrite au profit de M. Levy pour les exercices 2018 et 2017 s'élevant respectivement à 17 410 € et 17 189 € et des indemnités légales de départ à la retraite de Madame Borghi et Monsieur Mauberna.

La Société n'a pas accordé de primes d'arrivée ni de départ à ces personnes à l'exception de l'indemnité en cas de départ forcé de la Société dont bénéficient MM. Levy et Muehlenweg (voir en ce sens le paragraphe 5.6.2 du présent document de référence).

2.2.6 Bons de souscription d'actions (BSA) et/ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) attribués et actions attribuées gratuitement aux membres du directoire et du conseil de surveillance

À la date du présent document de référence, la participation directe et indirecte des membres du directoire et du conseil de surveillance ainsi que le nombre de titres financiers donnant accès au capital de la Société qu'ils détiennent sont les suivantes.

Directoire

Noms	Mandat	Actions		Titres donnant accès au capital
		En nombre	% du capital	
Laurent LEVY	Président du directoire	731 560	3,27 %	Un total de 377 900 actions potentielles à provenir de l'exercice de : • 21 000 BSPCE 09-2014 donnant le droit de souscrire à 21 000 actions au prix unitaire de 18,68 € • 24 000 BSPCE 02-2015 donnant droit de souscription à 24 000 actions au prix de 18,57 € par action • 23 500 BSPCE Ordinaires 02-2016 donnant droit de souscription à 23 500 actions au prix de 14,46 € • 23 500 BSPCE Performance 02-2016 donnant droit de souscription à 23 500 actions au prix de 14,46 € • 26 400 BSPCE Ordinaires 01-2017 donnant droit de souscription à 26 400 actions au prix de 15,93 € • 32 000 BSPCE « 2017 » donnant droit de souscription à 32 000 actions au prix de 15,93 € • 77 500 AGA « 2018 » donnant droit de souscription à 77 500 actions • 150 000 AGA « 2019-1 » donnant droit à 150 000 actions
Elsa BORGHI	Membre du directoire	97 485	0,44 %	Un total de 219 500 actions potentielles à provenir de l'exercice de : • 50 000 BSPCE 2012-2 donnant le droit de souscrire à 50 000 actions au prix unitaire de 6,63 € • 13 000 BSPCE 09-2014 donnant le droit de souscrire à 13 000 actions au prix unitaire de 18,68 € • 15 000 BSPCE 02-2015 donnant droit de souscription à 15 000 au prix de 18,57 € par action • 15 500 BSPCE Ordinaires 02-2016 donnant droit de souscription à 15 500 actions au prix de 14,46 € • 15 500 BSPCE Performance 02-2016 donnant droit de souscription à 15 500 actions au prix de 14,46 € • 16 500 BSPCE Ordinaires 01-2017 donnant droit de souscription à 16 500 actions au prix de 15,93 € • 20 000 BSPCE « 2017 » donnant droit de souscription à 20 000 actions au prix de 15,93 € • 30 000 AGA « 2018 » donnant droit de souscription à 30 000 actions • 44 000 AGA « 2019-1 » donnant droit de souscription à 44 000 actions

Noms	Mandat	Actions		Titres donnant accès au capital
		En nombre	% du capital	
Bernd MUEHLENWEG	Membre du directoire	1 400	0,01 %	Un total de 202 400 actions potentielles à provenir de l'exercice de : • 50 000 BSPCE 2012-2 donnant le droit de souscrire à 50 000 actions au prix unitaire de 6,63 € • 13 000 BSPCE 09-2014 donnant le droit de souscrire à 13 000 actions au prix unitaire de 18,68 € • 12 000 BSPCE 02-2015 donnant droit de souscription à 12 000 au prix de 18,57 € par action • 11 500 BSPCE Ordinaires 02-2016 donnant droit de souscription à 11 500 actions au prix de 14,46 € • 11 500 BSPCE Performance 02-2016 donnant droit de souscription à 11 500 actions au prix de 14,46 € • 9 900 BSPCE Ordinaires 01-2017 donnant droit de souscription à 9 900 actions au prix de 15,93 € • 12 000 BSPCE « 2017 » donnant droit de souscription à 12 000 actions au prix de 15,93 € • 42 500 AGA « 2018 » donnant droit de souscription à 42 500 actions • 40 000 AGA « 2019-1 » donnant droit de souscription à 40 000 actions
Philippe MAUBERNA	Membre du directoire	0	0,00 %	Un total de 248 200 actions potentielles à provenir de l'exercice de : • 50 000 BSPCE 08-2013 donnant le droit de souscrire à 50 000 actions au prix unitaire de 5,92 € • 13 000 BSPCE 09-2014 donnant le droit de souscrire à 13 000 actions au prix unitaire de 18,68 € • 15 000 BSPCE 02-2015 donnant droit de souscription à 15 000 au prix de 18,57 € par action • 13 500 BSPCE Ordinaires 02-2016 donnant droit de souscription à 13 500 actions au prix de 14,46 € • 13 500 BSPCE Performance 02-2016 donnant droit de souscription à 13 500 actions au prix de 14,46 € • 13 200 BSPCE Ordinaires 01-2017 donnant droit de souscription à 13 200 actions au prix de 15,93 € • 16 000 BSPCE « 2017 » donnant droit de souscription à 16 000 actions au prix de 15,93 € • 50 000 AGA « 2018 » donnant droit de souscription à 50 000 actions • 64 000 AGA « 2019-1 » donnant droit de souscription à 64 000 actions

2

Conseil de surveillance

Noms	Mandat	Actions		Titres donnant accès au capital
		En nombre	% du capital	
Laurent CONDOMINE	Président du conseil de surveillance (membre indépendant)	103 553 ⁽¹⁾	0,46 %	Un total de 78 383 actions potentielles à provenir de l'exercice de : • 30 000 BSA 04-12 donnant le droit de souscrire à 30 000 actions au prix de 6 € par action • 6 000 BSA 2013 donnant le droit de souscrire à 6 000 actions au prix de 6,37 € par action • 6 000 BSA 2014 donnant le droit de souscrire à 6 000 actions au prix de 17,67 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice • 7 000 BSA 2015 donnant le droit de souscrire à 7 000 actions au prix de 17,67 € par actions, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice • 7 031 BSA Ordinaires 02-2016 donnant le droit de souscrire à 7 031 actions au prix de 13,74 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice • 7 032 BSA Performance 02-2016 donnant le droit de souscrire à 7 032 actions au prix de 13,74 € par action • 4 720 BSA 01-2017 donnant le droit de souscrire à 4 720 actions au prix de 15,76 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice • 5 300 BSA 2018 donnant le droit de souscrire à 5 300 actions au prix de 13,55 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice • 5 300 BSA « 2019-1 » donnant le droit de souscrire à 5 300 actions au prix de 11,66 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice

(1) La SCI Toucondo, dont Laurent Condomine est l'un des actionnaires sans en exercer le contrôle.

Noms	Mandat	Actions		Titres donnant accès au capital
		En nombre	% du capital	
Anne-Marie GRAFFIN	Vice-Président du conseil de surveillance (membre indépendant)	0	0,00 %	Un total de 18 620 actions potentielles à provenir de l'exercice de : • 5 000 BSA 2015 donnant le droit de souscrire à 5 000 actions au prix de 17,67 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice • 2 000 BSA Ordinaires 02-2016 donnant le droit de souscrire à 2 000 actions au prix de 13,74 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice • 2 000 BSA Performance 02-2016 donnant le droit de souscrire à 2 000 actions au prix de 13,74 € par action • 3 820 BSA 01-2017 donnant le droit de souscrire à 3 820 actions au prix de 15,76 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice • 2 900 BSA 2018 donnant le droit de souscrire à 2 900 actions au prix de 13,55 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice • 2 900 BSA « 2019-1 » donnant le droit de souscrire à 2 900 actions au prix de 11,66 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice
Alain HERRERA	Membre du conseil de surveillance	0	0,00 %	Un total de 26 274 actions potentielles à provenir de l'exercice de : • 4 000 BSA 2014 donnant le droit de souscrire à 4 000 actions au prix de 17,67 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice • 5 000 BSA 2015 donnant le droit de souscrire à 5 000 actions au prix de 17,67 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice • 4 327 BSA Ordinaires 02-2016 donnant le droit de souscrire à 4 327 actions au prix de 13,74 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice • 4 327 BSA Performance 02-2016 donnant le droit de souscrire à 4 327 actions au prix de 13,74 € par action • 2 820 BSA 01-2017 donnant le droit de souscrire à 2 820 actions au prix de 15,76 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice • 2 900 BSA 2018 donnant le droit de souscrire à 2 900 actions au prix de 13,55 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice • 2 900 BSA « 2019-1 » donnant le droit de souscrire à 2 900 actions au prix de 11,66 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice
Enno SPILLNER	Membre indépendant du conseil de surveillance	0	0,00 %	Un total de 14 820 actions potentielles à provenir de l'exercice de : • 1 500 BSA Ordinaires 02-2016 donnant le droit de souscrire à 1 500 actions au prix de 13,74 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice • 1 500 BSA Performance 02-2016 donnant le droit de souscrire à 1 500 actions au prix de 13,74 € par action • 3 820 BSA 01-2017 donnant le droit de souscrire à 3 820 actions au prix de 15,76 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice • 4 000 BSA 2018 donnant le droit de souscrire à 4 000 actions au prix de 13,55 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice • 4 000 BSA « 2019-1 » donnant le droit de souscrire à 4 000 actions au prix de 11,66 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice
Christophe DOUAT	Censeur	0	0,00 %	Un total de 15 111 actions potentielles à provenir de l'exercice de : • 3 245 BSA Ordinaires 02-2016 donnant le droit de souscrire à 3 245 actions au prix de 13,74 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice • 3 246 BSA Performance 02-2016 donnant le droit de souscrire à 3 246 actions au prix de 13,74 € par action, • 2 820 BSA 01-2017 donnant le droit de souscrire à 2 820 actions au prix de 15,76 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice • 2 900 BSA 2018 donnant le droit de souscrire à 2 900 actions au prix de 13,55 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice • 2 900 BSA « 2019-1 » donnant le droit de souscrire à 2 900 actions au prix de 11,66 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40 € le jour de l'exercice

2.2.7 Principes et critères applicables à la détermination, à la répartition et à l'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables aux membres du directoire et aux membres du conseil de surveillance au titre de l'exercice 2019

En application de l'article L. 225-37-2 du Code de commerce, le directoire a soumis à l'approbation de l'assemblée générale du 11 avril 2019 les principes et critères applicables à la détermination, à la répartition et à l'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables aux membres du directoire et du

conseil de surveillance en raison de l'exercice leur mandat pour l'exercice 2019 et constituant la politique de rémunération les concernant. Ces principes et critères, arrêtés par le directoire sur recommandation du comité des nominations et des rémunérations et approuvés par l'assemblée générale du 11 avril 2019, sont présentés ci-après.

2.2.7.1. Directoire

2.2.7.1.1 Monsieur Laurent Levy, Président du directoire

Laurent Levy

Éléments de rémunération	Principes	Critères de détermination
Rémunération fixe	Le Président perçoit une rémunération fixe	Le montant annuel brut de cette rémunération fixe a été fixé à 330 000 euros au titre de l'exercice 2019. Toutefois, en cas de réalisation d'une levée de fonds, cette rémunération fixe pourra être augmentée pour être portée à un montant maximum de 396 000 euros (représentant une augmentation de 20 % maximum), le montant définitif de cette rémunération sera fixé par le conseil de surveillance en fonction du montant de la levée de fonds réalisée.
Rémunération variable	Le Président perçoit une rémunération variable pouvant atteindre jusqu'à 50 % de la rémunération fixe.	Cette rémunération variable est basée sur des objectifs de performance individuels (50 %) et de la Société (50 %). Les objectifs sont définis par le directoire revus par le comité des rémunérations et arrêtés par le conseil de surveillance ; l'atteinte ou non des objectifs est appréciée par le comité des nominations et des rémunérations et le conseil de surveillance. Ces objectifs ne sont pas rendus publics pour des raisons de confidentialité.
Rémunération exceptionnelle	Le Président du directoire pourrait se voir attribuer une rémunération exceptionnelle.	Cette rémunération exceptionnelle viserait à rémunérer une performance particulière sur un ou plusieurs projets ayant un impact majeur sur le développement de la Société tels qu'acquisitions, fusions, changement de contrôle.
Avantages en nature	Assurance GSC	N/A
Régime de retraite complémentaire	Le Président du directoire ne bénéficie pas de régime de retraite complémentaire.	

Par ailleurs, Monsieur Laurent Levy pourra prétendre à une indemnité de rupture à laquelle il aurait droit en cas de départ forcé de la Société (voir paragraphe 5.6.2 du présent document de référence).

Le Président peut se voir attribuer des options de souscription d'actions ou d'achat d'actions et/ou des actions gratuites sous condition de présence et de performance.

Enfin, il est précisé que Monsieur Laurent Levy ne perçoit pas de jetons de présence ou autre rémunération au titre de ses mandats au sein des sociétés filiales de la Société et ne bénéficie pas d'un mécanisme de rémunération pluri annuelle de long terme, autre que, au cas par cas, l'attribution d'options de souscription d'actions ou d'achat d'actions et/ou d'actions gratuites sous condition de présence et de performance.

2.2.7.1.2 Madame Elsa Borghi, membre du directoire

Elsa Borghi

Éléments de rémunération	Principes	Critères de détermination
Rémunération fixe	Rémunération octroyée dans le cadre d'un contrat de travail	Le montant annuel brut de cette rémunération fixe a été fixé à 249 600 euros au titre de l'exercice 2019. Toutefois, en cas de réalisation d'une levée de fonds, cette rémunération fixe pourra être augmentée pour être portée à un montant maximum de 299.520 euros (représentant une augmentation de 20 % maximum), le montant définitif de cette rémunération sera fixé par le conseil de surveillance en fonction du montant de la levée de fonds réalisée.
Rémunération variable	La rémunération variable peut atteindre jusqu'à 50 % de la rémunération fixe.	Cette rémunération variable est basée sur des objectifs de performance individuels (50 %) et de la Société (50 %). Les objectifs sont définis par le directoire revus par le comité des nominations et des rémunérations et arrêtés par le conseil de surveillance ; l'atteinte ou non des objectifs est appréciée par le comité des rémunérations et le conseil de surveillance. Ces objectifs ne sont pas rendus publics pour des raisons de confidentialité.
Clause de non-concurrence	Clause de non-concurrence et de loyauté pendant une période de 12 mois à compter de la cessation de son contrat de travail	Versement d'une indemnité spéciale mensuelle forfaitaire égale à 30 % de moyenne du salaire brut perçu au cours de ses trois derniers mois de présence dans la Société
Rémunération exceptionnelle	Madame Elsa Borghi pourrait se voir attribuer une rémunération exceptionnelle.	Cette rémunération exceptionnelle viserait à rémunérer une performance particulière sur un ou plusieurs projets ayant un impact majeur sur le développement de la Société.
Régime de retraite complémentaire	Madame Elsa Borghi ne bénéficie pas de régime de retraite complémentaire.	
Avantages en nature	N/A	N/A

Par ailleurs, Madame Elsa Borghi peut se voir attribuer des options de souscription d'actions ou d'achat d'actions et/ou des actions gratuites sous condition de présence et de performance.

Enfin, il est précisé que Madame Elsa Borghi ne perçoit pas de jetons de présence ou autre rémunération au titre de ses mandats

au sein des sociétés filiales de la Société, et, ne bénéficie pas d'un mécanisme de rémunération pluri annuelle de long terme, autre que, au cas par cas, l'attribution d'options de souscription d'actions ou d'achat d'actions et/ou d'actions gratuites sous condition de présence et de performance.

2.2.7.1.3 Monsieur Bernd Muehlenweg, membre du directoire

Bernd Muehlenweg

Éléments de rémunération	Principes	Critères de détermination
Rémunération fixe	Rémunération au titre de son mandat de membre du directoire déterminée par le conseil de surveillance.	Le montant annuel brut de cette rémunération fixe a été fixé à 200 000 euros au titre de l'exercice 2019. Toutefois, en cas de réalisation d'une levée de fonds, cette rémunération fixe pourra être augmentée pour être portée à un montant maximum de 240.000 euros (représentant une augmentation de 20 % maximum), le montant définitif de cette rémunération sera fixé par le conseil de surveillance en fonction du montant de la levée de fonds réalisée.
Rémunération variable	La rémunération variable peut atteindre jusqu'à 50 % de la rémunération fixe	Cette rémunération variable est basée sur des objectifs de performance individuels (50 %) et de la Société (50 %). Les objectifs sont définis par le directoire revus par le comité des rémunérations et arrêtés par le conseil de surveillance ; l'atteinte ou non des objectifs est appréciée par le comité des nominations et des rémunérations et le conseil de surveillance. Ces objectifs ne sont pas rendus publics pour des raisons de confidentialité.
Rémunération exceptionnelle	Monsieur Bernd Muehlenweg pourrait se voir attribuer une rémunération exceptionnelle.	Cette rémunération exceptionnelle viserait à rémunérer une performance particulière sur un ou plusieurs projets ayant un impact majeur sur le développement de la Société.
Régime de retraite complémentaire	Monsieur Bernd Muehlenweg ne bénéficie pas de régime de retraite complémentaire.	
Avantages en nature	N/A	N/A

Par ailleurs, Monsieur Bernd Muehlenweg s'est vu attribuer une indemnité de rupture à laquelle il aurait droit en cas de départ forcé de la Société (voir paragraphe 5.6.2. du présent document de référence).

Monsieur Bernd Muehlenweg peut se voir attribuer des options de souscription d'actions ou d'achat d'actions et/ou des actions gratuites sous condition de présence et de performance.

Enfin, il est précisé que Bernd Muehlenweg ne perçoit pas de jetons de présence ou autre rémunération au titre de ses mandats au sein des sociétés filiales de la Société, et, ne bénéficie pas d'un mécanisme de rémunération pluri annuelle de long terme, autre que, au cas par cas, l'attribution d'options de souscription d'actions ou d'achat d'actions et/ou d'actions gratuites sous condition de présence et de performance.

2.2.7.1.4 Monsieur Philippe Mauberna, membre du directoire

Philippe Mauberna

Éléments de rémunération	Principes	Critères de détermination
Rémunération fixe	Rémunération octroyée dans le cadre d'un contrat de travail	Le montant annuel brut de cette rémunération fixe a été fixé à 242 000 euros au titre de l'exercice 2019. Toutefois, en cas de réalisation d'une levée de fonds, cette rémunération fixe pourra être augmentée pour être portée à un montant maximum de 290.400 euros (représentant une augmentation de 20 % maximum), le montant définitif de cette rémunération sera fixé par le conseil de surveillance en fonction du montant de la levée de fonds réalisée.
Rémunération variable	La rémunération variable peut atteindre jusqu'à 50 % de la rémunération fixe.	Cette rémunération variable est basée sur des objectifs de performance individuels (50 %) et de la Société (50 %). Les objectifs sont définis par le directoire revus par le comité des rémunérations et arrêtés par le conseil de surveillance ; l'atteinte ou non des objectifs est appréciée par le comité des rémunérations et le conseil de surveillance. Ces objectifs ne sont pas rendus publics pour des raisons de confidentialité.
Clause de non-concurrence	Clause de non-concurrence limitée au territoire français pendant une période de 12 mois à compter de la cessation de son contrat de travail	Versement d'une indemnité spéciale mensuelle forfaitaire égale à 30 % de son dernier salaire mensuel brut (à l'exclusion de toute rémunération variable).
Rémunération exceptionnelle	Monsieur Philippe Mauberna pourrait se voir attribuer une rémunération exceptionnelle.	Cette rémunération exceptionnelle viserait à rémunérer une performance particulière sur un ou plusieurs projets ayant un impact majeur sur le développement de la Société.
Régime de retraite complémentaire	Philippe Mauberna ne bénéficie pas de régime de retraite complémentaire.	
Avantages en nature	N/A	N/A

Par ailleurs, Monsieur Philippe Mauberna bénéficie de BSPCE exerçables sous conditions de présence dont une partie est soumise à des conditions de présence et/ou de performance.

Monsieur Philippe Mauberna peut se voir attribuer des options de souscription d'actions ou d'achat d'actions et/ou des actions gratuites sous condition de présence et de performance.

Enfin, il est précisé que Monsieur Philippe Mauberna ne perçoit pas de jetons de présence ou autre rémunération au titre de ses mandats au sein des sociétés filiales de la Société, et, ne bénéficie pas d'un mécanisme de rémunération pluri annuelle de long terme, autre que, au cas par cas, l'attribution d'options de souscription d'actions ou d'achat d'actions et/ou d'actions gratuites sous condition de présence et de performance.

2.2.7.2. Membres du conseil de surveillance

Les membres du conseil de surveillance perçoivent des jetons de présence dont le montant est décidé par le conseil de surveillance (dans la limite de l'enveloppe votée en assemblée générale) et des principes arrêtés par le conseil de surveillance, en fonction de leur assiduité et du temps qu'ils consacrent à leur fonction, y compris, le cas échéant, au sein du ou des comités mis en place par le conseil de surveillance.

De plus, les membres du conseil de surveillance peuvent se voir offrir la faculté de souscrire, à titre onéreux, des bons de souscription d'actions sous condition de présence et/ou de performance.

Les membres conseil de surveillance pourraient également percevoir une rémunération au titre de missions particulières qui pourraient leur être confiées par le conseil de surveillance et qui feraient l'objet de conventions réglementées qui seraient soumises au vote de l'assemblée des actionnaires.

L'assemblée générale du 11 avril 2019 a approuvé les principes et critères tels que présentés ci-dessous ainsi que les résolutions y afférentes reproduites ci-après :

2.2.7.3. Résolutions adoptées par l'assemblée générale annuelle des actionnaires

Dixième résolution

Approbation des principes et des critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au titre de l'exercice 2019 à Monsieur Laurent Levy en raison de son mandat de Président du directoire.

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires,

connaissance prise du rapport du conseil de surveillance établi en application des dispositions de l'article L. 225-82-2 du Code de commerce,

approuve les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature présentés dans le rapport établi précité et attribuables au titre de l'exercice 2019 à Monsieur Laurent Levy en raison de son mandat de Président du directoire.

Onzième résolution

Approbation des principes et des critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au titre de l'exercice 2019 à Madame Elsa Borghi en raison de son mandat de membre du directoire et de son contrat de travail.

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires,

connaissance prise du rapport du conseil de surveillance établi en application des dispositions de l'article L. 225-82-2 du Code de commerce,

approuve les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature présentés dans le rapport établi précité et attribuables au titre de l'exercice 2019 à Madame Elsa Borghi en raison de son mandat de membre du directoire et de son contrat de travail.

Douzième résolution

Approbation des principes et des critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au titre de l'exercice 2019 à Monsieur Bernd Muehlenweg en raison de son mandat de membre du directoire.

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires,

connaissance prise du rapport du conseil de surveillance établi en application des dispositions de l'article L. 225-82-2 du Code de commerce,

approuve les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature présentés dans le rapport établi précité et attribuables au titre de l'exercice 2019 à Monsieur Bernd Muehlenweg en raison de son mandat de membre du directoire.

Treizième résolution

Approbation des principes et des critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au titre de l'exercice 2019 à Monsieur Philippe Mauberna en raison de son mandat de membre du directoire et de son contrat de travail.

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires,

connaissance prise du rapport du conseil de surveillance établi en application des dispositions de l'article L. 225-82-2 du Code de commerce,

approuve les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature présentés dans le rapport établi précité et attribuables au titre de l'exercice 2019 à Monsieur Philippe Mauberna en raison de son mandat de membre du directoire et de son contrat de travail.

Quatorzième résolution

Approbation des principes et des critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au titre de l'exercice 2019 à Monsieur Laurent Condomine en raison de son mandat de Président du conseil de surveillance.

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires,

connaissance prise du rapport établi en application des dispositions de l'article L. 225-37-2 du Code de commerce,

approuve les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature

présentés dans le rapport établi précité et attribuables au titre de l'exercice 2019 à Monsieur Laurent Condomine en raison de son mandat de Président du conseil de surveillance.

Quinzième résolution

Approbation des principes et des critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au titre de l'exercice 2019 à Monsieur Alain Herrera en raison de son mandat de membre du conseil de surveillance.

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires,

connaissance prise du rapport du conseil de surveillance établi en application des dispositions de l'article L. 225-82-2 du Code de commerce,

approuve les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature présentés dans le rapport établi précité et attribuables au titre de l'exercice 2019 à Monsieur Alain Herrera en raison de son mandat de membre du conseil de surveillance.

Seizième résolution

Approbation des principes et des critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au titre de l'exercice 2019 à Madame Anne-Marie Graffin en raison de son mandat de membre du conseil de surveillance.

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires,

connaissance prise du rapport du conseil de surveillance établi en application des dispositions de l'article L. 225-82-2 du Code de commerce,

approuve les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature présentés dans le rapport établi précité et attribuables au titre de l'exercice 2019 à Madame Anne-Marie Graffin en raison de son mandat de membre du conseil de surveillance.

Dix-septième résolution

Approbation des principes et des critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au titre de l'exercice 2019 à Monsieur Enno Spillner en raison de son mandat de membre du conseil de surveillance.

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires,

connaissance prise du rapport du conseil de surveillance établi en application des dispositions de l'article L. 225-82-2 du Code de commerce,

approuve les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature présentés dans le rapport établi précité et attribuables au titre de l'exercice 2019 à Monsieur Enno Spillner en raison de son mandat de membre du conseil de surveillance.

2.3 GOUVERNANCE

Dans un souci de transparence et d'information du public et afin de se conformer aux exigences de l'article L. 225-37-4 du Code de commerce, le conseil de surveillance, lors de sa séance du 11 avril 2012, a décidé de se référer au Code de gouvernement d'entreprise tel qu'il a été publié en septembre 2016 par *MiddleNext* (le « Code MiddleNext ») en tant que Code de référence de gouvernement d'entreprise, ce Code étant disponible notamment sur le site de *MiddleNext* (www.middlenext.com).

Mise en œuvre de la règle « appliquer ou expliquer »

La Société a pour objectif de se conformer à l'ensemble des recommandations du Code MiddleNext.

À ce titre, la Société procède régulièrement à une revue de sa gouvernance par rapport aux recommandations de ce Code. Le tableau ci-dessous présente la position de la Société par rapport à l'ensemble des recommandations édictées par le Code MiddleNext à la date du présent rapport :

Recommandations du Code MiddleNext	Adoptée	Sera adoptée	En cours de réflexion
Le pouvoir de surveillance			
R1 : Déontologie des membres du conseil	X		
R2 : Conflits d'intérêts	X		
R3 : Composition du conseil - Présence de membres indépendants	X		
R4 : Information des membres du conseil	X		
R5 : Organisation des réunions du conseil et des comités	X		
R6 : Mise en place de comités	X		
R7 : Mise en place d'un règlement intérieur du conseil		X ⁽¹⁾	
R8 : Choix de chaque membre du conseil	X		
R9 : Durée des mandats des membres du conseil	X		
R10 : Rémunération des membres du conseil	X		
R11 : Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil	X		
R12 : Relation avec les actionnaires	X		
Le pouvoir exécutif			
R13 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X		
R14 : Préparation de la succession des dirigeants			X ⁽²⁾
R15 : Cumul contrat de travail et mandat social	X		
R16 : Indemnités de départ	X ⁽³⁾		
R17 : Régimes de retraite supplémentaires	X		
R18 : Stock-options et attribution gratuite d'actions		X ⁽⁴⁾	
R19 : Revue des points de vigilance	X		

(1) Le conseil de surveillance de la Société en date du 18 mars 2019 a adopté un nouveau règlement intérieur. Tout ou partie de ce règlement intérieur sera publié sur le site internet de la Société.

(2) La Société entend mener une réflexion sur la succession de ses dirigeants courant 2019 et mettre par la suite en place un suivi annuel.

(3) La Société a attribué à Messieurs Laurent Levy et Bernd Muelhenweg le bénéfice d'une indemnité de rupture en cas de départ forcé de la Société, étant précisé que ces indemnités de départ, ainsi que les éventuelles indemnités de non-concurrence dont Messieurs Levy et Muelhenweg seraient en droit de bénéficier, ne pourront excéder deux ans de rémunération (fixe et variable) (voir en ce sens la section 5.6.2 du présent document de référence).

(4) L'exercice d'une partie des BSPCE qui ont été attribués par le passé par la Société à certains de ses membres du directoire n'est pas systématiquement soumis à des conditions de performance. Toutefois, la Société souhaite à l'avenir soumettre à des conditions de performance l'exercice et/ou l'acquisition des instruments dilutifs qui seront attribués à ses dirigeants mandataires sociaux.

2.4 PROCÉDURES DE GESTION DES RISQUES ET DE CONTRÔLE INTERNE MISES EN PLACE PAR LA SOCIÉTÉ

2.4.1 Principes généraux de contrôle interne

2.4.1.1 Définition

La Société adopte la définition du contrôle interne proposée par l'Autorité des Marchés Financiers ⁽¹⁾, selon laquelle le contrôle interne est un dispositif mis en œuvre par la Société qui vise à assurer :

- la conformité aux lois et règlements ;
- l'application des instructions et orientations fixées par la direction générale ;
- le bon fonctionnement des processus internes de la Société ;
- la fiabilité des informations financières ; et

d'une façon générale, contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources. La Société a poursuivi la mise en œuvre au cours de l'exercice d'un processus de contrôle interne destiné à « garantir en interne la pertinence et la fiabilité des informations utilisées et diffusées dans les activités de la Société ».

Toutefois le contrôle interne ne peut fournir une assurance absolue que les objectifs de la Société seront atteints, ni que les risques d'erreurs ou de fraude soient totalement maîtrisés ou éliminés.

2.4.1.2 Les composantes du contrôle interne

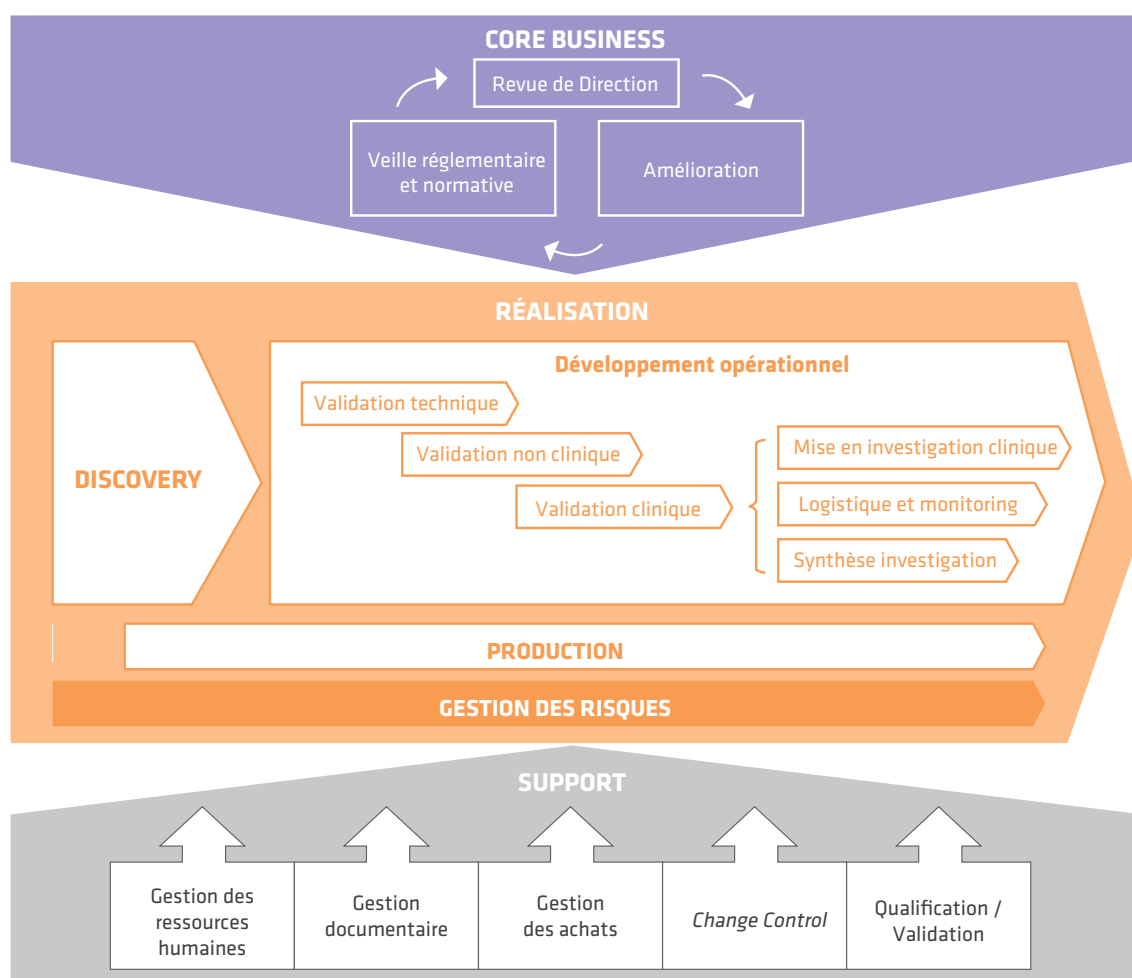
2.4.1.2.1 Organisation générale

L'organisation des procédures du dispositif du contrôle interne et de gestion des risques au sein de la Société se fonde sur les principes et outils suivants :

- **les organigrammes et les fiches de postes**, régulièrement mis à jour sous la responsabilité de chaque Directeur d'activité et centralisés par la direction des ressources humaines. Les fiches de poste comportent une description approfondie des missions, responsabilités et compétences attendues de chaque responsable. Elles couvrent l'ensemble des fonctions clé et sont revues sous l'autorité directe des membres du directoire ;
- **les règles d'engagement et de délégation d'autorité** qui s'appliquent aux différents responsables, précisées dans les fiches de poste elles-mêmes ;
- **le manuel Assurance Qualité** définit une cartographie détaillée de l'ensemble des processus, qui ont été identifiés de la manière suivante :
 - Processus « *core business* »,
 - Processus « réalisation », et
 - Processus « support ».

Le système des processus bâti est robuste et prêt aux évolutions en fonction des activités de la Société.

(1) Guide de mise en œuvre du cadre de référence sur le contrôle interne adapté aux valeurs moyennes et petites mis à jour le 22 juillet 2010



_2

- **un suivi formalisé des droits d'accès au système d'informations** et aux principaux documents. Les droits d'accès sont répartis par zone d'activité et définis pour chaque collaborateur en lecture et en écriture. De plus, lors de chaque embauche, les responsables de département définissent pour leur zone de travail collaboratif les droits d'accès du nouveau salarié pour chaque sous-ensemble placé dans leur périmètre de responsabilité.
- **la gestion des compétences**, directement liée au plan stratégique, à la définition des responsabilités, au plan de formation et au référentiel des fonctions attribuées au travers des fiches de poste.

Lors de l'entretien individuel annuel, la définition des objectifs et du plan d'action personnel correspondant est détaillée dans un document validé par le salarié, son supérieur hiérarchique et un membre du directoire. Le suivi annuel est formalisé dans la « fiche d'entretien annuel d'appréciation » qui comporte une évaluation détaillée des performances selon la définition des objectifs généraux de la Société et des objectifs individuels de chaque collaborateur.

Les recrutements et les licenciements sont engagés et approuvés par le directoire.

Le dispositif de contrôle interne de la Société est également fondé sur la diffusion et l'analyse des informations nécessaires au pilotage de l'activité, au travers d'actions d'animations et d'outils :

2.4.1.2 Actions d'animation

- **réunions d'animation présidées par le directoire** : elles permettent la communication formelle sur la marche des activités clés et les décisions stratégiques (deux ou trois fois par an) ;
- **revues de direction** effectuées par le responsable de l'Assurance Qualité et les membres du directoire avec les responsables de départements, réunis de façon collégiale au rythme de cinq à six réunions par an. Les revues de direction permettent d'effectuer l'évaluation de la réussite du plan stratégique et de l'avancement du projet global de la Société ainsi que la prise de décision des actions préventives et correctrices. Aussi, les axes stratégiques définis par le directoire sont présentes à l'ensemble des responsables de départements. Les objectifs annuels sont ensuite diffusés à chaque équipe par le responsable de département et sont déclinés dans chaque fiche d'objectifs ;

- le **Quality Board** se réunit toutes les 2 semaines, sous l'impulsion du Directeur de l'Assurance Qualité. Ce groupe de travail est composé du Directeur du développement et des affaires médicales, du Directeur de la recherche et de la propriété intellectuelle, du Directeur des affaires réglementaires et du responsable Qualité. Il effectue une surveillance permanente de la qualité des produits, analyse les défaillances et définit des plans d'action.

2.4.1.2.3 Outils de suivi

Les outils de suivi mis en place par la Société ont pour objectif d'identifier et d'évaluer les rôles et les statuts sur les différents types de transactions. Ces indicateurs sont construits en fonction de la criticité des activités par chaque responsable de département à partir d'une vision commune défini par le directoire. Ils permettent de s'assurer que l'ensemble des actions stratégiques et des modes opératoires sont correctement mis en œuvre et respectés par les différents responsables.

2.4.1.2.4 Processus de gestion des risques

La Société s'est engagée dans une démarche volontaire de gestion des risques selon la norme internationale spécifiquement développée pour les fabricants des dispositifs médicaux NF EN ISO 14971 (Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux). Elle fournit un cadre de travail à l'aide de principes établis de gestion des risques liés à l'utilisation de dispositifs médicaux.

En premier lieu, le périmètre des travaux couvre le cycle de vie des produits de la Société, depuis la conception, passant par la validation non clinique et clinique jusqu'à la commercialisation et la mise au rebus. Le processus identifie, élimine ou réduit au maximum les risques potentiels de production et de la phase de postproduction ainsi que ceux liés à l'environnement. Il s'étend ainsi sur tous les aspects du processus de Réalisation. Les dossiers de gestion de risques matérialisent en permanence les travaux effectués, leur surveillance et leur mise à jour. Ils comportent notamment des formulaires d'analyse du risque couvrant les types de défaillances potentielles à toutes les étapes du cycle de vie des produits, les impacts et les causes possibles, le plan de surveillance actuel et les actions d'amélioration à mettre en place.

Outre l'implication forte des membres du directoire, le processus de gestion des risques mis en place implique l'ensemble des équipes de l'entreprise et comporte notamment une sensibilisation et une formation du personnel. Un coordinateur responsable (Assurance Qualité) et une équipe multidisciplinaire composée des responsables de département ont été mis en place pour réaliser la gestion des risques sur les produits de la Société. Le fonctionnement est essentiellement collégial.

In fine, l'ensemble des paramètres du processus permettent la définition du « Risque résiduel global ». Ce processus de gestion des risques est une approche démontrée de grande efficacité pour la protection de la santé humaine.

La Société a le souci d'améliorer en permanence son système de gestion des risques et d'effectuer une veille technique sur les meilleures pratiques. Elle n'a pas mis en place une cartographie globale des risques, compte tenu de sa taille et de la supervision constante exercée par le directoire auprès des responsables d'activité. En revanche, lors des revues de direction, les risques pouvant impacter l'atteinte des objectifs généraux de la Société sont analysés. Les actions correctives sont définies et suivies selon un schéma de décision court et pragmatique. De plus, la politique de gestion des risques existante est mise en place de façon cohérente avec la déclaration de politique générale d'entreprise pour faire partie intégrante des objectifs stratégiques de l'entreprise.

2.4.1.2.5 Activités de contrôle

2.4.1.2.5.1 ACTIVITÉS DE CONTRÔLE LIÉES AU RESPECT DE LA RÉGLEMENTATION

La Société est soumise aux Réglementations Européennes et Nationales applicables aux produits de santé humaine. Dans ce cadre, elle s'impose des activités de contrôle pour assurer la conformité à la Directive Européenne 93/42/EEC, amendée 2007/47/EC et à l'arrêté du 15 mars 2010 fixant la mise en œuvre des exigences essentielles applicables aux dispositifs médicaux. Ainsi, la Société contrôle tous les types de processus : « Core business », « Réalisation » et « Support ». Ce contrôle est réalisé au travers d'indicateurs de suivi et de performance spécifiques à chacun des processus susmentionnés et fondamentalement encadré par la Norme Européenne EN ISO 13485 « Systèmes de Management de la Qualité pour les dispositifs médicaux ».

2.4.1.2.5.2 ACTIVITÉS DE CONTRÔLE LIÉES AUX CYCLES COMPTABLES ET FINANCIERS

Les cycles comptables et financiers font l'objet d'un contrôle direct qui, le plus souvent, est assuré par le Directeur financier, via les bases de données et les tableaux de bord de suivi mis en place depuis plusieurs années.

Les exemples suivants illustrent les activités de contrôle effectuées par le Directeur financier via une base de données spécifique qui permet de traiter toute l'information relative aux décaissements :

- l'ensemble des informations relatives aux achats fournisseurs ;
- l'ensemble des informations relatives aux achats frais généraux ;
- l'ensemble des informations relatives aux salaires et aux organismes sociaux ;
- l'ensemble des informations relatives aux remboursements de notes de frais ;
- l'ensemble des informations relatives aux comptes courants.

Cette base détaille les informations transmises par les autres services (demande de commandes de matériels, contrats de prestations de services...). Les informations saisies dans la base font l'objet d'un contrôle exhaustif par le Directeur financier.

Le directoire est étroitement impliqué dans le suivi de la trésorerie et la construction du budget. Ce budget construit annuellement, est revu et approuvé par le directoire avant d'être envoyé au comité d'audit. Les différentes natures de dépenses sont modélisées et planifiées mensuellement. Les écarts entre budget et réel sont également suivis chaque mois par le directoire.

2.4.1.2.5.3 ACTIVITÉS DE CONTRÔLES LIÉES AUX PROCESSUS EXTERNALISÉS

À chaque fois que cela est nécessaire, la Société délègue ses activités auprès de sous-traitants. La sélection de ces collaborateurs externes est assurée par un processus permanent de qualification et de suivi rigoureux permettant d'optimiser la sécurité, la fiabilité et l'efficacité des opérations sous-traitées.

Cette association, interne-externe, des compétences les plus performantes, facilite l'application des meilleurs standards et permet de disposer d'une documentation et de résultats de qualité exploités à chaque stade du développement, dans un encadrement réglementaire et légale stricte.

Les activités suivantes ont fait ainsi l'objet d'une externalisation totale ou partielle :

- la fabrication des produits et leur contrôle qualité analytique associé ;
- les études de la validation non clinique des produits ;

- les activités de monitoring des sites d'investigation clinique, et la gestion électronique des données à l'appui des logiciels spécifiques ;
- la gestion et le stockage électroniques des événements liés à la sécurité des patients ;
- la gestion de la propriété intellectuelle ;
- la production des états financiers ;
- la gestion fiscale et la paye.

La Société établit des procédures documentées pour s'assurer de la conformité des activités et met en œuvre les contrôles nécessaires pour assurer que la sous-traitance satisfait aux exigences requises pour atteindre les objectifs prédéterminés.

Parmi ces activités de contrôle, la Société effectue des audits chez tous ses partenaires. Chaque audit est planifié en Revue de direction en fonction de la criticité de l'activité sous-traitée. Les résultats d'audits sont analysés au cours de ces revues et permettent d'avoir un contrôle actif de la qualité des prestations et de réévaluer en continue la qualification initiale des sous-traitants.

Tous les contrats de sous-traitance comportent un droit d'audit exercé au moins annuellement.

La production des états financiers est externalisée auprès d'un cabinet d'expertise comptable. Outre leur mission de présentation des états financiers, le cabinet retenu assure une revue mensuelle des opérations enregistrées en comptabilité.

Compte tenu de la taille de la Société, le recours à des solutions de sous-traitance ou de co-traitance permet de d'établir des objectifs techniques et stratégiques larges et de disposer des données dont l'exactitude et traçabilité ont été contrôlées par le sous-traitant et par les responsables d'activité de la Société.

2.4.1.2.6 Contrôles liés à la protection des données et à la sécurité physique

- La protection des données et du savoir-faire fait l'objet de procédures et de contrôles rigoureux : la Société a notamment mis en place des serveurs redondants et des procédures de sauvegarde

correspondantes aux standards de sécurité actuels. Afin de se protéger au mieux contre les tentatives d'intrusion, les serveurs d'accès à internet et les serveurs de données sont totalement séparés.

Les locaux de la Société comportent une salle sécurisée équipée de plusieurs armoires fortes regroupant l'ensemble des travaux de recherche et les contrats.

- Les risques et les points de vigilance liés à l'hygiène et à la sécurité pour chaque type de poste de travail sont définis dans les livrets d'accueil présentés à l'embauche d'un nouveau salarié.

2.4.1.2.7 Surveillance du dispositif de contrôle interne

La taille de la Société ne rend pas nécessaire l'existence d'une fonction d'audit interne permanente. Néanmoins, la nature des activités de la Société rend nécessaire la réalisation d'audits internes sur les processus critiques.

Ainsi, des missions d'audit interne sont menées sous la supervision de l'Assurance Qualité, selon un plan d'audit établi et approuvé annuellement en Revue de direction.

2.4.1.2.8 Procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

La comptabilité de l'entreprise ayant été internalisée, le recours à un cabinet d'expertise comptable externe se limite désormais à la revue des comptes et à la production des états financiers consolidés. De même, la gestion des obligations fiscales (fiscalité liée aux résultats de la Société, fiscalité locale...) est également assurée par ce cabinet.

Le cabinet intervient aussi sur l'ensemble des éléments relatifs à la paye : calcul et édition des bulletins de paye, calcul des cotisations sociales mensuelles et trimestrielles, formalisation des contrats d'embauche, des documents de fin de contrats et des relations avec les organismes sociaux.

Enfin, la Société continue d'améliorer ses procédures ainsi que les outils d'analyse et de contrôle des coûts.

2

2.4.2 Les objectifs prioritaires du contrôle interne

La Société attache la plus grande importance à son dispositif de contrôle interne et s'attache à poursuivre son amélioration de façon continue. Ainsi, à la fin de l'exercice 2018, la Société s'est fixé pour objectif de réaliser les actions suivantes :

- poursuivre l'autoévaluation régulière des méthodes de travail du conseil de surveillance ;
- poursuivre la structuration du dispositif de gestion des risques ;

- poursuivre l'amélioration de son système qualité, notamment dans l'objectif permanent de satisfaire aux exigences des produits dédiés à la santé humaine ;
- enfin, poursuivre ses travaux relatifs au suivi des points de vigilance tels que définis dans le Code MiddleNext auquel la Société se réfère. Le conseil de surveillance procède régulièrement à une revue de gouvernance auprès des pouvoirs des dirigeants, ainsi que des mesures mises en place dans le cadre du contrôle interne ; et
- mise en place d'une structure indépendante de compliance.

2.5 ÉLÉMENTS SUSCEPTIBLES D'AVOIR UNE INFLUENCE EN CAS D'OFFRE PUBLIQUE

2.5.1 Structure du capital de la Société

Voir la section 5.1 du présent document de référence.

2.5.2 Restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses des conventions portées à la connaissance de la Société en application de l'article L. 233-11 du code de commerce

Néant.

2.5.3 Participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du code de commerce

Voir la section 5.2 du présent document de référence.

2.5.4 Liste des détenteurs de tout titre comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci

La Société n'a pas connaissance de l'existence de droits de contrôle spéciaux.

2.5.5 Mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier

La Société n'a pas mis en place de système d'actionnariat du personnel susceptible de contenir des mécanismes de contrôle lors que les droits de contrôle ne sont pas exercés par le personnel.

2.5.6 Accords entre actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote

Néant.

2.5.7 Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du conseil de surveillance ou du directoire ainsi qu'à la modification des statuts de la société ;

Les statuts de la Société précisent que les membres du directoire sont nommés par le conseil de surveillance, les statuts sont modifiés en assemblée générale des actionnaires. L'assemblée générale des actionnaires nomme les membres du conseil de surveillance conformément à la loi.

2.5.8 Pouvoirs du directoire, en particulier l'émission ou le rachat d'actions

L'assemblée générale de la Société du 11 avril 2019 a renouvelé l'autorisation donnée au directoire de mettre en œuvre, pour une durée de dix-huit mois à compter de l'assemblée, un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions des

articles L. 225-209 du code de commerce, du Règlement européen n° 596/2014 sur les abus de marché (MAR) et des pratiques de marché admises par l'Autorité des marchés financiers (voir en ce sens le paragraphe 5.1.3.1 du présent document de référence).

2.5.9 Accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société

Le Groupe a conclu plusieurs contrats afin de financer son activité dont certains prévoient la possibilité d'une exigibilité anticipée en cas de changement de contrôle.

Par ailleurs, les droits d'exercice de certains instruments dilutifs émis par la Société se trouvent accélérés en cas de changement de contrôle de la Société (voir la section 5.1.4 du présent document de référence).

2.5.10 Accords prévoyant des indemnités pour les membres du directoire ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle et sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique

Voir l'indemnité de rupture à laquelle Messieurs Bernd Muehlenweg et Laurent Levy auraient droit en cas de départ forcée de la Société, dont les termes sont décrits au paragraphe 5.6.2 du présent document de référence.

2



3

INFORMATIONS EN MATIÈRE SOCIALE, ENVIRONNEMENTALE ET SOCIÉTALE

3.1 PRÉOCCUPATIONS SOCIALES ET CADRE DE TRAVAIL	127	3.3 INFORMATIONS SOCIÉTALES	135
3.1.1 Effectifs	127	3.3.1 Impact territorial, économique et social de l'activité du Groupe	135
3.1.2 Rémunérations	128	3.3.2 Relations entretenues avec les personnes ou les organisations intéressées par l'activité du Groupe, notamment les associations d'insertion, les établissements d'enseignement, les associations de défense de l'environnement, les associations de consommateurs et les populations riveraines	135
3.1.3 Embauches et départs	129	3.3.3 Sous-traitance et fournisseurs	137
3.1.4 Organisation du travail	129	3.3.4 Loyauté des pratiques	137
3.1.5 Relations sociales	130	3.3.5 Droits de l'homme	137
3.1.6 Conditions de travail	130	3.4 RAPPORT D'ASSURANCE MODÉRÉE DU VÉRIFICATEUR INDÉPENDANT SUR UNE SÉLECTION D'INFORMATIONS RSE	138
3.1.7 Santé et sécurité au travail	130	3.4.1 Annexe 1 : informations vérifiées	139
3.1.8 Formation	131		
3.1.9 Égalité de traitement	131		
3.2 INFORMATIONS ENVIRONNEMENTALES	132		
3.2.1 Politique générale en matière d'hygiène, santé, sécurité et environnement	132		
3.2.2 Pollution et gestion des déchets	132		
3.2.3 Utilisation durable des ressources	133		
3.2.4 Changement climatique	134		
3.2.5 Protection de la biodiversité	134		

Créée en 2003, la Société est une société pionnière et leader en nanomédecine, développant de nouvelles approches pour améliorer radicalement les bénéfices pour les patients, et amener la nanophysique au cœur de la cellule. La philosophie du Groupe est de faire appel à la physique pour designer et proposer des solutions inédites, efficaces et généralisables pour répondre à d'importants besoins médicaux non satisfaits.

Le premier produit d'une nouvelle classe, NBTXR3, dont le Groupe est propriétaire de la technologie, a pour objectif l'expansion des bénéfices de la radiothérapie à des millions de patients atteints de cancers. En outre, le programme d'Immuno-Oncologie du Groupe pourrait apporter une nouvelle dimension aux immunothérapies en oncologie.

Le présent chapitre décrit les actions menées par le Groupe en faveur de l'emploi et du bien-être de son personnel, de l'environnement et de la Société au sens large. Ce chapitre couvre la période du 1^{er} janvier au 31 décembre 2018 et concerne les activités de la Société ainsi que de ses filiales, Nanobiotix, créée en septembre 2014, Nanobiotix GmbH, créée en octobre 2017 et Nanobiotix S.L.U. Corp., créée en décembre 2017.

Le Groupe souhaite pleinement intégrer et prendre en compte les principaux enjeux Responsabilité Sociale de l'Entreprise (RSE) afin de contribuer au développement durable et de favoriser une performance globale et constante de ses activités. La recherche et le développement étant ses principales valeurs ajoutées, l'un de ses objectifs est notamment de breveter des inventions, source d'actifs de propriété intellectuelle. À ce titre, son personnel est considéré comme sa principale ressource. Le cadre de travail mis en place au sein du Groupe permet entre autres d'attirer, motiver, former et retenir ses collaborateurs. Il s'agit d'un enjeu majeur du développement de l'entreprise. Bien que son impact en matière d'environnement est relativement faible, le Groupe veille néanmoins à la gestion efficace de ses ressources et de ses déchets. Enfin, en matière sociétale, le Groupe participe et joue un rôle important dans l'avancée des connaissances sur la nanomédecine et le traitement du cancer, et multiplie pour cela les interventions auprès de diverses parties prenantes.

3.1 PRÉOCCUPATIONS SOCIALES ET CADRE DE TRAVAIL

3.1.1 Effectifs

Au 31 décembre 2018, les effectifs prenant part à l'action globale de Nanobiotix, s'élevaient à 102 personnes, soit une augmentation de 20 % par rapport à l'année 2017. Cette tendance illustre le développement dynamique de l'entreprise via notamment le renforcement de ses compétences.

Effectif total et répartition des salariés par âge et par sexe

	2018	2017	2016
Cadres	93	77	58
Non Cadres	9	8	9
Effectif (<i>en nombre de collaborateurs</i>)	102	85	67
Répartition du personnel par sexe H/F (<i>en %</i>)	34/66	33/67	34/66
Hommes (<i>nombre</i>)	35	28	23
Femmes (<i>nombre</i>)	67	57	44

Les femmes restent majoritaires dans l'effectif du Groupe en 2018 et représentent 66 % de l'effectif total contre 67 % en 2017. Le nombre d'hommes a cependant augmenté de 25 % entre 2017 et 2018, contre 18 % pour les femmes.

L'âge moyen des collaborateurs est relativement stable, passant à 38 ans et 9 mois en 2018.

Au 31 décembre 2018, la répartition des effectifs par tranche d'âge s'établit comme suit :

Pyramide des âges 2018

	Nombre	Pourcentage
Moins de 25 ans	3	3 %
de 26 à 35 ans	36	35 %
de 36 à 45 ans	36	35 %
46 ans et +	27	27 %

Le personnel du Groupe se caractérise par un haut niveau de qualification avec une proportion de cadres élevée : 91 % des salariés au 31 décembre 2018, soit une augmentation de 21 % par rapport à 2017. Cette évolution reflète la politique de promotions internes mise en place par la Société et le recours à des recrutements effectués majoritairement sur des profils cadres.

Au sein de l'effectif 2018 et de façon identique à 2017, 30 salariés sont titulaires d'un doctorat en médecine, pharmacie ou science. La fonction R&D demeure largement dominante puisqu'elle représente 77 % des salariés.

Pour accompagner son développement international, le Groupe a créé en septembre 2014 une filiale aux États-Unis, Nanobiotix Corp., dont les bureaux sont situés à Cambridge dans le Massachusetts. Cette filiale sert de plateforme aux développements initiés et envisagés aux États-Unis. L'équipe de Nanobiotix Corp. emploie actuellement 10 salariés.

Le Groupe a également deux filiales en Europe, Nanobiotix GmbH qui emploie 2 salariés et Nanobiotix S.L.U., qui emploie 1 salarié.

3.1.2 Rémunérations

La politique de rémunération du Groupe entend rétribuer la contribution individuelle de chacun à la réussite des projets de l'Entreprise. Elle vise ainsi la promotion d'une culture de l'engagement, de la performance et la valorisation des compétences nécessaires au développement de l'Entreprise et à l'aboutissement de ses projets.

Dans cette perspective, le Groupe a renforcé sa politique de rémunération en mettant en place dès 2010 des plans d'attribution de BSPCE (Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise), d'OSA (Option de Souscription d'Actions) distribuables aux salariés sous certaines conditions. Au début de l'année 2018, Nanobiotix a mis en place un plan d'attribution d'actions gratuites (AGA) destiné à l'ensemble des salariés, sous certaines conditions.

Cette politique de rémunération a pour objectifs de :

- se rapprocher des pratiques du marché afin d'assurer des niveaux de rémunération compétitifs ;

- assurer un lien fort entre la performance de l'Entreprise et la contribution des salariés à cette performance, dans le respect de l'équité entre collaborateurs ;
- maintenir l'équilibre entre la performance à court terme et la performance à moyen/long terme.

La rémunération des collaborateurs de la Société est répartie comme suit :

- tranche 1 : une part fixe qui est appréciée en valeur absolue et en évolution d'une année sur l'autre ;
- tranche 2 : une part variable qui est une prime annuelle de fin d'année correspondant à une part de la rémunération fixe brute annuelle, fixée contractuellement. L'obtention de la part variable est calculée sur l'atteinte des objectifs de la Société et du salarié. Ce pourcentage varie en fonction du niveau hiérarchique du poste occupé au sein de l'entreprise selon le modèle suivant :

Niveaux Hiérarchiques	Nombre de Salariés	Rémunération variable en %
Membres du directoire (hors mandataires)	2	50 %
COO	1	50 %
Vices Présidents	5	40 %
Directeurs de Département	9	30 %
Autres Salariés	83	5 % à 20 %

- tranche 3 : des actions peuvent être attribuées gratuitement sous conditions. Le nombre total d'actions est limité et voté lors des assemblées générales et de réunion des membres du directoire et du conseil de surveillance. Les actions sont réparties équitablement en fonction des catégories de salariés.

La distribution au cours de l'exercice 2018 est détaillée ci-dessous :

Actions Gratuites	2018	
Enveloppe Totale	396 250	
Répartition par catégorie	200 000	Membres du directoire
	50 000	COO
	24 000	Vice-Président
	44 500	Directeur de Département
	77 750	Salarié

Le tableau ci-dessous présente les montants et l'évolution des rémunérations des salariés de Nanobiotix

Évolution générale du salaire brut moyen

Rémunération	2018	2017	2016
Masse Salariale (dont provisions congés payés)	9 501 000 €	7 060 000 €	4 674 093 €
Salaire brut moyen	93 283 €	85 729 €	73 067 €
Variation du salaire moyen	8,5 %	17,3 %	(0,7) %

En 2018, le salaire brut moyen a augmenté pour s'établir à 93 283 € soit une hausse de 8,5 % par rapport à 2017. Comme pour l'exercice précédent, cette évolution représente la continuité des recrutements de profils d'experts.

3.1.3 Embauches et départs

Sur l'année 2018, le Groupe a effectué 43 recrutements en CDI et CDD pour l'ensemble du Groupe.

Le Groupe a procédé à 17 créations nettes d'emplois en CDI dont la répartition est la suivante :

- Nanobiotix SA : 11 salariés recrutés pour des créations de poste ;
- Nanobiotix Corp. : 4 salariés recrutés pour des créations de poste ;
- Nanobiotix GmbH : 2 salariés recrutés pour des créations de poste.

Sur cette même période, il y a eu 25 départs dont 20 départs nets enregistrés et répartis comme suit :

- 2 licenciements ;
- 3 fins de période d'essai ;
- 4 ruptures conventionnelles ;
- 5 fins de contrats à durée déterminée ;
- 11 démissions.

Évolution des embauches et départs

Embauches et départs	2018	2017	2016
Nombre de créations nettes d'emplois (CDI)	17	23	7
Nombre de départs (CDI)	25	12	4
Taux de départs (%)	24,5 %	14,1 %	6,7 %

La création nette d'emploi représente les postes nouvellement créés, hors remplacements.

L'évolution des effectifs relève à la fois d'une vision stratégique clairement définie par les organes de direction de l'entreprise (directoire et conseil de surveillance) qui passe par la fidélisation et la motivation du personnel à travers les conditions de travail et d'une gestion pragmatique des besoins liés au développement de la Société.

Les projets peuvent être amenés à évoluer en fonction des avancées scientifiques ou des intérêts économiques de l'Entreprise. En cela,

le personnel peut être amené à changer d'équipe, de fonction ou à avoir de nouvelles responsabilités. Les managers des différents départements ainsi que la direction des ressources humaines prêtent également une grande attention aux aspirations des salariés en termes d'évolution professionnelle et de développement personnel. Les réaffectations et la mobilité interne discutées avec les salariés demandeurs leur permettent d'élargir le champ de leurs activités et d'acquérir ou de développer de nouvelles compétences.

La Société, a accueilli 7 stagiaires au cours de l'année 2018 pour une durée totale de 665 jours de présence. La gratification perçue varie en fonction de leurs niveaux académiques respectifs.

3.1.4 Organisation du travail

L'horaire hebdomadaire de référence est fixé conformément à l'accord portant sur l'aménagement et l'organisation du temps de travail conclu le 31 janvier 2014. Il permet notamment aux salariés de bénéficier de journées de RTT (réduction du temps de travail).

Le pourcentage de salariés à temps partiel est en légère hausse en 2018. Il s'établit à 5,9 % avec 6 salariés à temps partiel en 2018 contre 3,5 % en 2017 avec 3 salariés.

Au titre de l'année 2018, un accord collectif concernant l'aménagement et l'organisation du temps de travail a été conclu. Une charte a également été créée concernant le télétravail.

Dans un contexte où le recours aux nouvelles technologies de l'information et de la communication ne cesse de croître, où les temps de transport s'allongent, le recours au télétravail est

apparu comme une opportunité pour améliorer la qualité de vie, les conditions de travail et la productivité des salariés et leur efficacité.

C'est ainsi qu'en concertation avec les membres de la Délégation Unique du Personnel (DUP), un projet de charte a été élaboré et soumis à leur consultation. Cette charte marque la volonté de l'entreprise de contribuer au développement d'un environnement de travail plus efficace permettant de répondre aux besoins des salariés. La charte est entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2018 et communiquée à l'ensemble des salariés.

Enfin, s'agissant d'une nouvelle organisation de travail un bilan a été réalisé en fin d'année 2018 afin d'apprécier la pertinence du dispositif, les résultats seront publiés à l'ensemble des salariés durant le premier trimestre 2019.

3.1.5 Relations sociales

Les relations sociales sont régies par des réunions entre le représentant de la direction et la délégation unique du personnel (« DUP ») qui regroupent les trois instances représentatives du personnel :

- les Délégués du Personnel (« DP ») ;
- les membres du Comité d'Entreprise (« CE ») ;
- le Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail (« CHSCT »).

La mise en place de la DUP s'explique par le franchissement du seuil des 50 salariés. Les membres de la DUP ont été élus le 1^{er} décembre 2016. Le nombre d'élus est de 3 titulaires et 4 suppléants.

Le volume horaire mensuel consacré à la délégation est de 18 heures pour les membres titulaires de la DUP. Les réunions de la DUP se tiennent régulièrement selon les modalités légales. Les procès-verbaux sont mis à disposition du personnel.

La communication interne est jalonnée d'événements et de réunions diverses relatifs aux projets de l'entreprise et à la vie de la collectivité.

3.1.6 Conditions de travail

Le siège social de la Société est installé dans un groupement d'immeubles réhabilité en 1985 et situé au 60 rue de Wattignies dans le 12^e arrondissement de Paris. Les locaux sont desservis par les transports en commun dont le métro, le tramway, des lignes de bus et des axes routiers. La Société met à dispositions de ses salariés et de ses visiteurs une quinzaine de places de parking.

À la suite de l'évolution de son effectif, la Société a emménagé dans de nouveaux locaux également situés au 60 rue de Wattignies dans le 12^e arrondissement de Paris dans un second bâtiment. Les bureaux ont été aménagés de façon à optimiser l'usage et le bien être des salariés. Ces modifications ont été faites en concertation avec les membres du CHSCT et en accord avec les préconisations de la norme française NF 35-102 traitant de la conception ergonomique des espaces de travail dans les bureaux et de l'INRS (Institut National de la Recherche et de la Sécurité).

Depuis novembre 2017, la Société a de nouveaux locaux au sein du BioPark Villejuif (94), un centre de recherche scientifique et d'innovation à l'extérieur de Paris. En effet, le Groupe a décidé

d'ouvrir son propre site de fabrication afin augmenter ses capacités de production et ainsi augmenter les stocks de NBTXR3 disponibles pour répondre à la future demande croissante liée aux essais cliniques et aux besoins des patients.

Les locaux du BioPark sont desservis par les transports en commun dont le métro, des lignes de bus et des axes routiers. La Société met à dispositions de ses salariés et de ses visiteurs des places de parking.

Des travaux, terminés en-juin 2018, ont été effectués dans les locaux du BioPark afin de pouvoir accueillir une salle blanche et différents équipements pour permettre la mise en place du processus de fabrication de NBTXR3 efficace et contrôlé.

Le personnel de la Société et de sa filiale américaine Nanobiotix Corp. dispose d'espaces de travail agréables et fonctionnels d'une surface totale d'environ 3 100 m² de bureaux. À noter que les filiales espagnole et allemande ne disposent pas d'espace de travail dédié, le personnel attaché étant itinérant.

3.1.7 Santé et sécurité au travail

Au cours de l'année 2018, deux jours de formation liés à la Santé et à la Sécurité au Travail ont eu lieu.

Il n'y a eu aucune déclaration d'accident du travail et aucune déclaration d'accident de trajet reconnue par l'Assurance Maladie. Aucune absence pour maladie professionnelle n'a été enregistrée.

Aucun accord collectif n'a été signé en 2018 concernant la santé et la sécurité au travail.

3.1.8 Formation

Évolution des heures de formation

Heures de formation	2018	2017	2016
Nombre total d'heures de formation	3 434	832	717
Volume d'heures moyen de formation par salarié et par an	33,7 heures	9,7 heures	10,7 heures

La Société mène une politique de formation destinée à valoriser et à développer les compétences des salariés en tenant compte des besoins, de la stratégie de la Société et des demandes de chacun. L'octroi d'heures de formation devrait continuer à s'intensifier au cours des prochaines années avec le développement d'une politique de formation encore plus ambitieuse.

Les formations dispensées en 2018 se sont articulées prioritairement autour des orientations suivantes : formations métiers, Assurance Qualité, réglementaire.

À noter que sur 2018, une forte augmentation du nombre d'heures de formation s'explique par le fait que la Société a décidé de faire bénéficier tous ses collaborateurs d'une formation de compétences non techniques à travers plusieurs ateliers, répartis au long de l'année. Cette formation représente 2 146 heures en 2018.

Les besoins en formation sont recensés auprès des managers ou directement auprès des salariés notamment lors des entretiens annuels d'évaluation.

Le budget de la formation professionnelle pour l'année 2018 (calculé à partir de la masse salariale de 2017) est le suivant :

- au titre de la Contribution légale « Formation professionnelle continue » : 21 712 € ;
- versement volontaire au titre du plan de formation : 24 504 €.

46 actions de formation ont été mises en place au cours de l'année 2018 pour un nombre total d'heures de 3 434 heures de formation. Le coût global de ces formations s'élève à 337 280 €.

3.1.9 Égalité de traitement

Le Groupe considère que la mixité et la diversité sont sources de richesse et de performance et qu'elles doivent être pleinement incluses dans sa stratégie de développement. Ainsi, le taux de féminisation est de 66,7 %, et les femmes représentent 65,6 % des cadres de l'entreprise.

En 2018, 51 % des recrutements réalisés concernent des femmes avec un statut cadre.

À la clôture de l'exercice, le salaire brut moyen contractuel des femmes est 77 106 € alors que celui des hommes s'élève

124 250 €. Cet écart est dû d'une part au taux de féminisation de l'entreprise qui traduit une présence des femmes à tous les niveaux hiérarchiques de l'entreprise et d'autre part à la concentration des hommes, en moins grand nombre mais à des postes de direction et donc des salaires plus élevés que ceux des femmes.

Les hommes étant moins nombreux que les femmes, ils sont concentrés sur des postes à responsabilités et à salaires relativement élevés, les femmes sont mieux représentées à tous les échelons de postes et les salaires des femmes sont donc répartis sur une échelle plus grande que celle des hommes.

Égalité des traitements	2018		2017		2016	
	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes
Nombre	67	35	57	28	44	23
Salaire brut moyen Contractuel (Part fixe + Variable)	77 106 €	124 250 €	81 363 €	122 314 €	68 062 €	100 859 €

Bien que tous les recrutements soient ouverts au personnel handicapé, peu de candidatures sont reçues et l'on constate une inadéquation des candidatures aux profils de postes recherchés.

À la date du présent document de référence, le Groupe compte dans son effectif, un salarié disposant de la Reconnaissance Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH).

La pratique de l'entretien annuel et le suivi des compétences permettent au Groupe de s'assurer qu'il n'y a pas de discrimination en matière d'emploi et de profession.

Nanobiotix SA, société de droit français, applique pour l'ensemble de ses salariés le droit du travail français. Pour les filiales, le droit du travail local s'applique.

Les partenaires du Groupe se trouvent essentiellement dans des pays membres de l'OCDE, donc garants de l'application et du respect des conventions fondamentales de l'Organisation Internationale du Travail.

3.2 INFORMATIONS ENVIRONNEMENTALES

Chaque secteur économique comporte des défis écologiques particuliers et requiert des efforts qui lui sont propres, Nanobiotix est une société de biotechnologie, qui consacre son activité principale à la recherche et au développement d'un dispositif médical de classe III en Europe.

Le Groupe considère donc que son impact environnemental direct est faible. L'essentiel des activités de recherche sont réalisées dans ses laboratoires tandis que les activités de développement sont majoritairement confiées à des prestataires.

Depuis le deuxième semestre 2017, le Groupe occupe des locaux au sein du BioPark de Villejuif. Le site est en cours de qualification.

Enfin, pour ses activités de recherche, le Groupe opère dans un cadre réglementaire extrêmement contraint, auquel elle se conforme. Le Groupe dispose de tous les agréments nécessaires à la conduite de ses activités.

3.2.1 Politique générale en matière d'hygiène, santé, sécurité et environnement

Le Groupe dispose de procédures de « Gestion des laboratoires de chimie » et de « Gestion des laboratoires de biologie ». Elles présentent de manière détaillée les modalités de gestion des produits chimiques et des déchets. Les responsables des laboratoires sont les référents sur le sujet : ils sont responsables de l'application des procédures, de leur mise à jour et du suivi des dépenses associées. En outre, tout nouveau salarié se voit remettre un livret d'accueil comprenant entre autres une partie « Travail en

laboratoire » où sont reprises les principales consignes en matière de sécurité et d'environnement.

Les dépenses du Groupe en matière de prévention des risques environnementaux s'élèvent à 77 671 € en 2018, dont 11 456 € pour le site de Wattignies et 66 215 € pour le site du BioPark et se détaillent comme suit :

Prévention des risques environnementaux

	Collecte et élimination des déchets dangereux	Entretien et traitement des émissions atmosphériques
Wattignies	4 042 €	7 414 €
BioPark	11 799 €	54 416 €

Les sites du Groupe n'étant pas concernés par la réglementation relative aux Installations Classées pour la Protection de l'Environnement, ils ne sont pas soumis à l'obligation de constitution de garanties financières en France et par conséquent aucune provision n'a été constituée.

3.2.2 Pollution et gestion des déchets

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

Rejets dans l'air

La totalité des émissions au niveau du laboratoire sont captées et filtrées par des hottes spécifiques périodiquement entretenues et contrôlées. De plus, le Groupe s'assure régulièrement que l'étanchéité de ses installations de production de froid soit maintenue à un haut niveau afin de limiter au maximum le risque de fuites de fluides frigorigènes et ce, conformément à la réglementation en vigueur.

Rejets dans l'eau

Tous les effluents de laboratoires susceptibles de contenir des produits dangereux sont évacués en tant que déchets dangereux. Les produits et déchets dangereux sont stockés dans des containers et dans des bacs de rétention adaptés afin d'éviter les risques de déversement accidentels.

En outre, le Groupe a diminué sa consommation de produits chimiques nocifs pour l'environnement et a procédé au remplacement des CMR (agents Cancérogènes, Mutagènes et toxiques pour la Reproduction) à chaque fois que c'était techniquement possible conformément aux recommandations de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Depuis 2010, l'usage de vingt CMR a été abandonné par l'entreprise dans le cadre de ses activités relevant du domaine de la physique. Aujourd'hui, moins de dix CMR sont utilisés par le Groupe pour les besoins de ses activités physico-chimiques et biologiques.

Rejets dans le sol

Compte tenu de son activité, le Groupe ne génère aucun rejet direct dans le sol.

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

L'entreprise procède au tri et à la collecte séparée des Déchets d'Activités de Soin à Risques Infectieux (DASRI) par des prestataires spécialisés.

L'objectif de ces traitements spécifiques est d'éliminer ces déchets en respectant la législation en vigueur.

Masse de déchets collectés

Types de déchets		2018	2017	2016
Wattignies	DASRI (en kg)	1 272	664	920
	Déchets chimiques (en kg)	656	452	509
BioPark	Déchets chimiques (en tonnes)	4,8	-	-

L'augmentation des déchets est due à la hausse des activités, notamment sur le nouveau site du BioPark.

Entre 2017 et 2018 l'effectif de la Société au sein du BioPark a doublé, augmentant en conséquence l'activité, le nombre de produits utilisés et la quantité de déchets traités par nos prestataires.

De plus, Nanobiotix a mis en place en fin d'année 2018, le tri du papier et des emballages plastiques, le traitement est assuré par des prestataires de services.

Avec l'augmentation croissante de son effectif, le Groupe a décidé d'augmenter le recyclage de ses déchets au sein des bureaux. Alors que le Groupe sous-traite déjà le traitement de ses déchets chimiques et biologiques, un effort supplémentaire a été décidé en effectuant le tri du papier et des emballages plastique afin de réduire son impact environnemental.

3

3.2.3 Utilisation durable des ressources

3.2.3.1 Consommation d'eau

Les consommations d'eau ne sont significatives que dans le cadre des activités de production qui sont sous-traitées. La consommation d'eau du Groupe est négligeable.

3.2.3.2 Consommation de matières premières

Les consommations de matières premières et de laboratoire par les sous-traitants intervenant au cours de la fabrication sont étroitement surveillées par le Groupe qui leur impose la réalisation d'un inventaire formel à la suite de chaque campagne de production.

Au titre de l'exercice 2018, la quantité de matières premières consommée par le Groupe est en hausse depuis l'ouverture du BioPark cependant elle reste négligeable au vu des quantités produites.

3.2.3.3 Consommation d'énergie

L'énergie consommée sur le site de Wattignies est exclusivement liée à la consommation d'électricité pour le chauffage et le refroidissement des locaux ainsi que pour le fonctionnement des installations du laboratoire. En 2018, la consommation

totale d'énergie a augmenté pour s'établir à 85 686 kWh contre 80 386 kWh en 2017. Cette augmentation de la consommation d'énergie est liée principalement à l'augmentation de l'effectif de Nanobiotix et donc à l'augmentation de la surface utilisée.

Aucune mesure significative de réduction de la consommation d'énergie n'a été prise à ce jour. L'entreprise ne recourt, à l'heure actuelle, à aucune forme d'énergies renouvelables pour combler ses besoins énergétiques.

3.2.3.4 Utilisation des sols

La production est sous-traitée en totalité et les activités de la Société (Wattignies et BioPark) et de sa filiale américaine, Nanobiotix Corp se déroulent entièrement dans des immeubles situés en zone urbaine.

La surface globale des locaux incluant ceux de la filiale américaine est d'environ 3 100 m² et répartie comme suit :

- Nanobiotix SA Wattignies : 1 873 m²
- Nanobiotix SA BioPark : 1 195 m²
- Nanobiotix Corp. : 36 m²

L'activité du Groupe n'a aucun impact sur les sols. En effet, elle n'est pas source de pollution ou de modification notable de la nature des sols.

3.2.4 Changement climatique

Les émissions de Gaz à Effet de Serre ont été évaluées sur la base de recommandations du GHG Protocol (émissions directes et émissions indirectes liées à l'énergie, soit les scopes 1 et 2) et s'élèvent en 2018 à environ 7 tonnes d'équivalent CO₂ (Facteur d'émission base carbone de l'ADEME : 82 g/kWh). Elles sont liées exclusivement à

la consommation d'électricité et aux fuites potentielles de fluides frigorigènes sur les installations de production de froid.

Les émissions indirectes de gaz à effet de serre relatives aux transports de biens et de personnels sont négligeables sur l'exercice 2018.

3.2.5 Protection de la biodiversité

Le site étant localisé en zone urbaine, les activités du Groupe ont un impact **significatif** faible sur la biodiversité et actuellement aucune mesure de protection spécifique n'a été prise en 2018.

Dans le cadre de ses essais précliniques, l'entreprise effectue des tests sur des animaux. En effet, les contrôles de qualité des dispositifs médicaux de classe III sont encore essentiellement réalisés *in vivo*. Ces essais sur l'animal sont indispensables pour l'évaluation de la sécurité des produits-candidats conformément

aux recommandations de l'ICH (International Conference on Harmonisation), organisme international chargé de garantir la valeur scientifique et médicale des études et d'éviter leur répétition.

Les prestataires d'essais sur animaux sont sélectionnés à l'issue d'appels d'offres et sont audités selon des référentiels tels que :

- GCP (ISO 14155 et ICH E6) : *Good Clinical Practice* et autres *guidelines* quand c'est applicable ;
- GLP (OECD) : *Good Laboratory Practice*.

3.3 INFORMATIONS SOCIÉTALES

3.3.1 Impact territorial, économique et social de l'activité du Groupe

Le Groupe crée des projets pionniers et innovants en nanomédecine. Il connaît une expansion et une maturation très dynamique basées sur une activité de recherche et développement porteurs de progrès dans le domaine de la santé humaine.

3.3.2 Relations entretenues avec les personnes ou les organisations intéressées par l'activité du Groupe, notamment les associations d'insertion, les établissements d'enseignement, les associations de défense de l'environnement, les associations de consommateurs et les populations riveraines

Le Groupe a identifié quelques parties prenantes externes prioritaires : les pouvoirs publics, les patients, les investisseurs, les professionnels de santé, les fournisseurs et les sous-traitants. La Société est également liée à la société taïwanaise PharmaEngine par un accord de partenariat pour le développement et la commercialisation de son premier produit-candidat NBTXR3 en région Asie-Pacifique.

Chaque année, le Groupe participe à différents projets, colloques et conférences sur la nanomédecine, l'oncologie et le secteur pharmaceutique pour sensibiliser, dialoguer, informer et échanger sur les innovations et les enjeux, en termes de bénéfice pour les patients, mais aussi de progrès et de développement pour l'industrie pharmaceutique.

En 2018, le Groupe a participé à des manifestations scientifiques au niveau européen et international à destination du corps universitaire, des médecins, des industriels, des scientifiques et des spécialistes de la nanomédecine, des associations et plateforme de nanomédecine, afin de présenter la nanomédecine, l'entreprise et l'avancement de ses projets, résultats cliniques, partenariats et développements dans le domaine de la nanomédecine et de l'oncologie :

- 2^e JSIC : Journées Scientifiques Immunité et Cancer (17-18 janvier 2018, Paris, France) ;
- ASCO-GI - *Gastrointestinal Cancer Symposium* (18-20 janvier 2018, San Francisco, États-Unis) ;
- *Phacilitate Immunotherapy World* (23-25 janvier 2018, Miami, États-Unis) ;
- *International Symposium in H & N Cancer* (25-27 janvier 2018, Essen, Allemagne) ;
- *SPAEN Annual Conference* (03-04 février 2018, Milan, Italie) ;
- *ESMO Sarcoma & GIST meeting* (05-08 février 2018, Milan, Italie) ;
- RIB 2018 - Rencontres internationales de biotechnologies (07 février 2018, Paris, France) ;
- *ASCO Genitourinary cancers symposium* (08-10 février 2018, San Francisco, États-Unis) ;
- *Multidisciplinary H & N Symposium* (15-17 février 2018, Scottsdale, États-Unis) ;
- 3rd *Immuno Onco Summit Europe* (19-23 mars 2018, Londres, Angleterre) ;
- 4th *Annual ICI Boston* (20-21 mars 2018, Boston, USA) ;
- ECHNO 2018 - 8th *European Society for Immunotherapy* (11-14 avril 2018, Rome, Italie) ;
- AACR - *American Association for Cancer Research* (14-18 avril 2018, Chicago, États-Unis) ;
- AHNS 2018 - *American Head & Neck Society* (18-19 avril 2018, National Harbor, États-Unis) ;
- EORTC *Soft Tissue & Bone Sarcoma* (19-20 avril 2018, Paris, France) ;
- ESTRO 37th (20-24 avril 2018, Barcelone, Espagne) ;
- *Cancer Progress* (08-09 mai 2018, New York, États-Unis) ;
- Sympo ITOX 2018 - IGR (22 mai 2018, Villejuif, France) ;
- 3rd *Annual Advances in Immuno-Oncology Congress* (24-25 mai 2018, Londres, Angleterre) ;
- ETPN 2018 - *European Technology Platform on Nanomedicine* (28-30 mai 2018, Berlin, Allemagne) ;
- ASCO 2018 - *American Society of Clinical Oncology* (01-05 juin 2018, Chicago, États-Unis) ;
- *World Preclinical Congress* (18-22 juin, Boston, États-Unis) ;
- GSF GETO - Groupe du Sarcome Français (20-23 juin 2018, Montpellier, France) ;
- ESMO *World Congress on Gastrointestinal Cancer* (20-23 juin 2018, Barcelone, Espagne) ;
- *ASTRO Research Workshop - Targeting the Tumor Microenvironment in Radiation Oncology* (26-27 juillet 2018, Washington DC, États-Unis) ;
- CLINAM 11th *European and Global Summit for Clinical Nanomedicine* (02-05 septembre 2018, Bâle, Suisse) ;
- IO *Frontiers Europe* (11-12 septembre 2018, Londres, Angleterre) ;
- ICLA *International Liver Cancer Association* (14-16 septembre 2018, Londres, Angleterre) ;
- *Nanotoxicology International Conference 2018* (18-21 septembre 2018, Düsseldorf, Allemagne) ;

Informations sociétales

- *International Conference on Immunotherapy Radiotherapy Combinations* (20-22 septembre 2018, Paris, France) ;
- *Medical Affairs Strategic Summit West* (24-26 septembre 2018, San Diego, États-Unis) ;
- *RAPS Regulatory Convergence* (01-04 octobre 2018, Vancouver, Canada) ;
- 9^e Congrès National des Réseaux de Cancérologie (04-05 octobre 2018, Lyon, France) ;
- *CPhI Worldwide 2018* (09-11 octobre 2018, Madrid, Espagne) ;
- Big Bang Santé Le Figaro (18 octobre 2018, Paris, France) ;
- ESMO 2018 (19-23 octobre 2018, Munich, Allemagne) ;
- ASTRO 2018 (21-24 octobre 2018, San Antonio, États-Unis) ;
- 36th Annual CFS (07-09 novembre 2018, New York, États-Unis) ;
- 10th Annual Royal Marsden Head and Neck Conference (08-09 novembre, Londres, Angleterre) ;
- SITC - *Society for Immunotherapy of Cancer* (07-11 novembre 2018, Washington, États-Unis) ;
- CTOS 2018 - *Connective Tissue Oncology Society* (14-17 novembre 2018, Rome, Italie) ;
- *Congress of the Working Group of Internal Oncology* (AIO) (15 novembre 2018, Berlin, Allemagne) ;
- SIOG - *International Society of Geriatric Oncology* (16-18 novembre 2018, Amsterdam, Pays Bas) ;
- AACR - *American Association for the Cancer Research* (27-30 novembre 2018, New York, États-Unis) ;
- ESMO *Immuno-Oncology Congress 2018* (13-16 décembre 2018, Boston, États-Unis).

Le Groupe a également participé à des conférences financières et de *business development* à destination des investisseurs, des actionnaires et des industriels afin de présenter sa stratégie de développement, l'état d'avancement de ses projets, l'évolution du secteur et de mettre en place un suivi avec des investisseurs :

- *JP Morgan Healthcare Conference* (8-11 janvier 2018, San Francisco, États-Unis) ;
- *Cowen Annual Healthcare Conference* (12-13 mars 2018, Boston, USA) ;
- *Bio-Europe Spring* (12-14 mars 2018, Amsterdam, Pays-Bas) ;
- *MassBio Annual Meeting* (21-22 mars 2018, Cambridge, États-Unis) ;
- Conférence Portzamparc Mid Cap (4 avril 2018, Paris, France) ;
- *Life Sciences Conference Kempen* (18-19 avril 2018, Amsterdam, Pays-Bas) ;
- *Boston Days* (01-06 mai 2018, Boston, États-Unis) ;
- *Deutsche Bank Annual Healthcare Conference* (08-09 mai 2018, Boston, États-Unis) ;
- *Boston CEO* (09-10 mai 2018, Boston, États-Unis) ;
- *Bio Equity Europe* (14-16 mai 2018, Gand, Belgique) ;

- Forum Ethifinance (15 mai 2018, Paris, France) ;
- MEET2WIN (17-18 mai 2018, Bordeaux, France) ;
- Gilbert Dupont Forum Santé (29 mai 2018, Paris, France) ;
- *Boston-Paris Biotechnology Summit* (03 juin 2018, Boston, États-Unis) ;
- BIO - *Bio International Convention 2018* (04-07 juin 2018, Boston, États-Unis) ;
- *Jefferies Annual Investor Conference 2018* (06 juin 2018, New York, États-Unis) ;
- *Spring European Midcap Event CFB* (27-28 juin 2018, Paris, France) ;
- *European Biotech Investor Day* (19 juillet 2018, New York, États-Unis) ;
- *Trout Hamptons Conference* (16 août 2018, Hamptons, États-Unis) ;
- *BD Boston* (04 septembre 2018, Boston, États-Unis) ;
- *FBR Annual Healthcare Conference* (04 septembre 2018, New York, États-Unis) ;
- *BioPharm America* (05-06 septembre 2018, Boston, États-Unis) ;
- *Portzamparc Healthcare Conference* (05 septembre 2018, Paris, France) ;
- *Rodman Wainwright HCW Conference* (05-06 septembre 2018, New York, États-Unis) ;
- *R&D Day Nanobiotix* (27 septembre 2018, New York, États-Unis) ;
- *Sachs 18th Annual Biotech in Europe Forum* (04-05 octobre 2018, Bâle, Suisse) ;
- *Investor Relations Global Forum* (09-10 octobre 2018, Amsterdam, Pays-Bas) ;
- *Large - Midcap Event* (08-09 octobre 2018, Paris, France) ;
- *Bio Europe* (05-07 novembre 2018, Copenhague, Danemark) ;
- *NY/NJ CEO* (13-14 novembre 2018, New York, États-Unis) ;
- *Jefferies Healthcare Conference* (14-15 novembre, Londres, Angleterre) ;
- *Evercore Healthcare Conference* (27-28 novembre, Boston, États-Unis) ;
- *Geneva Midcap Event* (04-05 décembre 2018, Genève, Suisse) ;
- *CITI Global Healthcare* (05-06 décembre 2018, New York, États-Unis).

Depuis 9 années consécutives, la Société participe à la course Odysséea Paris. En 2018, Nanobiotix a mobilisé 160 participants, salariés et membres de leurs familles, à cette course à pied de solidarité qui a permis de récolter des fonds pour la lutte contre le cancer du sein, principalement au profit de l'Institut Gustave Roussy, premier centre européen de lutte contre le cancer.

Le Groupe ne mène pas d'actions de mécénat. Les actions de partenariats sont prioritairement orientées vers la recherche, le développement clinique et le monde universitaire, permettant ainsi au Groupe de maintenir ses relations étroites avec certains établissements de l'enseignement supérieur.

3.3.3 Sous-traitance et fournisseurs

Depuis son installation au sein du BioPark de Villejuif, le Groupe a commencé des essais de production concernant le produit-candidat breveté, NBTXR3,

Le modèle choisi par le Groupe repose sur le recours systématique à des partenaires pour la fabrication de NBTXR3.

Dans la mesure où la qualité des produits et la conformité réglementaire sont des enjeux majeurs dans le domaine de la santé. Il est prévu d'inclure, dans la sélection et la surveillance de

nos différents sous-traitants, des critères se rapportant au RSE. Ces derniers viendront ainsi compléter nos critères réglementaires (ISO 9001, GCP et GMP) garantissant la qualité du produit.

Les sous-traitants stratégiques avec lesquels travaille le Groupe suivent la réglementation et les normes en vigueur. L'entreprise réalise des visites de préqualification et des audits réguliers chez ses fournisseurs et prestataires les plus critiques afin de maintenir une surveillance régulière et rigoureuse de la fabrication des produits.

3.3.4 Loyauté des pratiques

Santé et sécurité des consommateurs

Les produits-candidats du Groupe étant toujours en phase d'essais cliniques, aucun produit n'est encore commercialisé. Cependant, dans le cadre de ses activités, le Groupe veille à l'application des lois, réglementations et processus demandés par les autorités de santé des pays dans lesquels se déroulent ses essais cliniques (ex : Bonnes Pratiques Cliniques, Recommandations ICH...), ainsi que par les autorités de santé internationales (ex : EMA, FDA...). La Société soumet également ses prestataires stratégiques à des appels d'offres et des audits de qualité en vue de contrôler le respect des normes en vigueur.

Prévention de la corruption et de la mise en conformité

Malgré sa taille modeste, le Groupe ne peut se considérer comme préservée du risque de corruption. À la suite de l'entrée en vigueur de la Loi Sapin II (Loi n° 2016-1691 du 9 décembre 2016 relative à la transparence, à la lutte contre la corruption et à la modernisation de la vie économique), le Groupe a pris conscience des enjeux que représente la lutte contre la corruption. Bien que n'étant pas concernée par l'obligation légale de mise en place de mesures de prévention et de détection de la corruption prévue à l'article 17 de cette même loi, mais soucieux de se doter d'un programme anti-corruption et d'un Code de conduite adapté à ses activités, le Groupe a par conséquent recruté en 2018 un Responsable Juridique et Compliance chargé de la mise en œuvre de ce programme.

La mise en conformité sera progressivement déployée autour des mesures essentielles énumérées dans la loi Sapin II (élaboration d'un Code de conduite, mise en place d'un dispositif d'alerte interne, cartographie des risques, évaluation de la situation des clients/fournisseurs/sous-traitants, procédures de contrôle comptable et dispositif d'évaluation, sensibilisation des collaborateurs les plus exposés au risque de corruption et de trafic d'influence...).

Dans le cadre de ses activités qui génèrent de nombreuses interactions avec des agents publics et des professionnels de santé, le Groupe se conforme aux règles d'éthique médicale, aux dispositions du Code de la santé publique plus connues sous le

nom de « Loi anti-cadeaux » ou « DMOS » (Art. L. 4113-6 du Code de la santé publique) et à la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (dite « Loi Bertrand ») et ses divers décrets d'application.

En conséquence, le Groupe publie les avantages octroyés et les conventions conclues avec les professionnels de santé visés par la loi sur la base de données publique Transparence - Santé. Ses contacts avec les autorités de santé, les instances ordinales et les professionnels de la santé se font dans le strict respect de ces réglementations.

Protection des données personnelles

L'année 2018 a été marquée par l'entrée en vigueur du RGPD, Règlement Général sur la Protection des Données, qui tend à renforcer et à unifier la protection des données pour tous les individus au sein de l'Union européenne. Face à un risque de sanctions financières considérables pour les entreprises, la Société s'est engagée à garantir la confidentialité et la sécurité des données qu'elle collecte et à veiller à ce que ces données ne soient jamais utilisées à des fins frauduleuses et contraires aux réglementations en vigueur, et notamment à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée (dite « loi Informatique et Libertés »), à l'Ordonnance n°2018-1125 du 20 juin 2018 et au règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du conseil du 27 avril 2016 (dit « RGPD »).

La Société a mobilisé des ressources spécialisées pour identifier les actions de mise en conformité à mener, sensibiliser ses salariés aux nouvelles obligations introduites par le RGPD et a nommé un Délégué à la Protection des Données (DPO) auprès de la CNIL.

Les données des patients inclus dans les études cliniques étant plus sensibles que d'autres, la Société a concentré ses efforts en 2018 sur l'information fournie auprès des patients et des investigateurs quant au traitement de leurs données personnelles qui bénéficient d'une protection renforcée.

Une charte de protection des données personnelles (« Privacy Policy ») verra prochainement le jour et sera accessible sur le site internet de la Société.

3.3.5 Droits de l'homme

L'entreprise n'est pas directement confrontée à ce jour à des problématiques de violation des droits de l'Homme.

3.4 RAPPORT D'ASSURANCE MODÉRÉE DU VÉRIFICATEUR INDÉPENDANT SUR UNE SÉLECTION D'INFORMATIONS RSE

Exercice clos le 31 décembre 2018

À l'attention de Monsieur Philippe Mauberna,

À la suite de la demande qui nous a été faite et en notre qualité de vérificateur indépendant, et membre du réseau de l'un des commissaires aux comptes de votre société (ci-après « entité »), nous vous présentons notre rapport sur une sélection d'informations RSE relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2018 détaillées en Annexe 1 (ci-après les « Informations »), que l'entité a choisi d'établir et de présenter dans son rapport de gestion.

Responsabilité de l'entité

Dans le cadre de cette démarche volontaire, il appartient à l'entité d'établir les Informations, conformément au référentiel utilisé par l'entité (ci-après le « Référentiel ») dont un résumé figure dans le rapport de gestion.

Indépendance et contrôle qualité

Notre indépendance est définie par le Code de déontologie de la profession. Par ailleurs, nous avons mis en place un système de contrôle qualité qui comprend des politiques et des procédures documentées visant à assurer la conformité avec les règles déontologiques, les normes professionnelles et les textes légaux et réglementaires applicables.

Responsabilité du vérificateur indépendant

Il nous appartient en réponse à la demande de l'entité, sur la base de nos travaux, d'exprimer une conclusion d'assurance modérée sur le fait que les Informations ont été établies, dans tous leurs aspects significatifs, conformément au Référentiel.

Il ne nous appartient pas en revanche de nous prononcer sur l'ensemble du rapport de gestion relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2018, et notamment sur le respect par l'entité des dispositions légales et réglementaires applicables.

Nature et étendue des travaux

Nos travaux ont mobilisé les compétences de deux personnes et se sont déroulés en février 2019.

Nous avons conduit les travaux décrits ci-après conformément à la norme ISAE 3000 (International Standard on Assurance Engagements) et aux normes professionnelles applicables en France.

- Nous avons apprécié le caractère approprié du Référentiel au regard de sa pertinence, son exhaustivité, sa fiabilité, sa neutralité et son caractère compréhensible, en prenant en considération, le cas échéant, les bonnes pratiques du secteur ;
- Nous avons consulté les sources documentaires et mené un entretien pour corroborer les informations qualitatives présentées en Annexe 1 ;
- Nous avons mis en œuvre, sur les informations quantitatives, des procédures analytiques consistant à vérifier la correcte consolidation des données collectées ainsi que la cohérence de leurs évolutions ;
- Nous avons apprécié la cohérence d'ensemble des informations RSE par rapport à notre connaissance de l'entité.

Nous estimons que les travaux que nous avons menés en exerçant notre jugement professionnel nous permettent de formuler une conclusion d'assurance modérée ; une assurance de niveau supérieur aurait nécessité des travaux de vérification plus étendus.

Conclusion

Sur la base de nos travaux, nous n'avons pas relevé d'anomalie significative de nature à remettre en cause le fait que les Informations ont été établies conformément au Référentiel.

Paris-La Défense, le 22 mars 2019

Le vérificateur indépendant

ERNST & YOUNG et Associés

Eric Duvaud

Jean-François Bélorgey

Associé développement durable

Associé

3.4.1 Annexe 1 : informations vérifiées

Informations sociales

- L'emploi (effectif total et répartition, embauches, licenciements, rémunération et évolution)
- Les relations sociales (dialogue social, accords collectifs)
- La formation
- L'égalité de traitement (égalité hommes / femmes, lutte contre les discriminations, insertion des personnes handicapées)

Informations environnementales

- Les déchets générés
- La biodiversité

Informations sociétales

- Les relations avec les parties prenantes (conditions de dialogue, actions de partenariat)
- Les actions engagées pour prévenir la corruption
- Les mesures prises en faveur de la santé et de la sécurité des consommateurs
- Les tests in vivo in vitro



4

COMPTES ANNUELS AU 31 DÉCEMBRE 2018

4.1	COMPTES CONSOLIDÉS ANNUELS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2018	142
4.1.1	État consolidé de la situation financière	142
4.1.2	Compte de résultat consolidé	144
4.1.3	État consolidé du résultat global	144
4.1.4	État de variation des capitaux propres consolidés	145
4.1.5	État des flux de trésorerie consolidés	146
4.1.6	Annexe aux états financiers consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2018	147
4.2	RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDÉS	180
4.3	COMPTES SOCIAUX ANNUELS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2018	186
4.3.1	Bilan	186
4.3.2	Compte de résultat	188
4.3.3	Annexes	189
4.4	RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS	205

4.1 COMPTES CONSOLIDÉS ANNUELS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2018

4.1.1 État consolidé de la situation financière

Actif

(en K€)	Notes	Au 31 décembre 2018	Au 31 décembre 2017 retraité ⁽¹⁾	Au 1 ^{er} janvier 2017
ACTIFS NON COURANTS				
Immobilisations incorporelles	5	102	136	72
Immobilisations corporelles	6	2 884	2 990	2 433
Autres immobilisations financières	7	558	1 232	1 076
TOTAL DES ACTIFS NON COURANTS		3 544	4 358	3 581
ACTIFS COURANTS				
Clients et comptes rattachés	8.1	25	169	5
Autres actifs courants	8.2	6 422	5 727	5 758
Trésorerie et équivalents de trésorerie	9	36 203	47 212	21 058
TOTAL DES ACTIFS COURANTS		42 651	53 109	26 821
TOTAL DE L'ACTIF		46 195	57 467	30 403

(1) Les reclassements effectués comparativement aux chiffres publiés dans le rapport financier annuel 2017 sont expliqués dans le paragraphe 3.3.

Passif et capitaux propres

(en K€)	Notes	Au 31 décembre 2018	Au 31 décembre 2017 retraité ⁽¹⁾	Au 1 ^{er} janvier 2017
Capital	10.1	589	589	479
Primes liées au capital	10.1	122 799	123 782	74 296
Autres éléments du résultat global cumulés		381	514	79
Actions propres		(124)	(27)	(58)
Réserves		(79 057)	(54 793)	(35 517)
Résultat net		(30 345)	(26 143)	(21 881)
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES		14 243	43 922	17 398
Passifs non courants				
Provisions - part non courante	11.2	337	233	175
Dettes financières - part non courante	12	20 021	3 747	4 344
TOTAL DES PASSIFS NON COURANTS		20 358	3 981	4 519
Passifs courants				
Provisions - part courante	11.1	55	105	249
Dettes financières - part courante	12	500	770	1 084
Fournisseurs et comptes rattachés	13.1	6 509	5 144	4 374
Autres passifs courants	13.2	4 533	3 546	2 778
TOTAL DES PASSIFS COURANTS		11 597	9 564	8 485
TOTAL DU PASSIF ET DES CAPITAUX PROPRES		46 195	57 467	30 403

(1) Les reclassements effectués comparativement aux chiffres publiés dans le rapport financier annuel 2017 sont expliqués dans le paragraphe 3.3.

4.1.2 Compte de résultat consolidé

(en K€)	Notes	2018	2017 retraité ⁽¹⁾
CHIFFRE D'AFFAIRES ET AUTRES PRODUITS			
Chiffre d'affaires	15	116	252
Autres produits de l'activité	15	3 363	3 470
Total des produits d'exploitation		3 479	3 722
Frais de recherche et de développement	16.1	(20 893)	(17 733)
Frais commerciaux, généraux et administratifs	16.2	(12 653)	(11 255)
Total des charges opérationnelles		(33 546)	(28 989)
RÉSULTAT OPÉRATIONNEL		(30 067)	(25 267)
Produits financiers	18	1 172	55
Charges financières	18	(1 449)	(931)
RÉSULTAT FINANCIER		(277)	(876)
Impôt sur les sociétés	19	-	-
RÉSULTAT NET		(30 345)	(26 143)
Résultat de base par action (en euros)	21	(1,55)	(1,50)
Résultat dilué par action (en euros)	21	(1,55)	(1,50)

(1) Les reclassements effectués comparativement aux chiffres publiés dans le rapport financier annuel 2017 sont expliqués dans le paragraphe 3.3.

4.1.3 État consolidé du résultat global

(en K€)	2018	2017 Retraité ⁽¹⁾
Résultat net	(30 345)	(26 143)
Écarts actuariels sur engagements de retraite (IAS 19)	(48)	(10)
Impact fiscal	-	-
Autres éléments du résultat global qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat net	(48)	(10)
Écarts de conversion	(85)	446
Impact fiscal	-	-
Autres éléments du résultat global qui seront reclassés ultérieurement en résultat net	(85)	446
Résultat global	(30 478)	(25 708)

(1) Les reclassements effectués comparativement aux chiffres publiés dans le rapport financier annuel 2017 sont expliqués dans le paragraphe 3.3.

4.1.4 État de variation des capitaux propres consolidés

(en K€)	Notes	Capital social		Primes liées au capital	Autres éléments du résultat global cumulés	Actions propres	Réserves	Résultat	Totaux des capitaux propres
		Nombres d'actions	Montant						
Au 31 décembre 2016		15 965 272	479	74 296	79	(58)	(35 517)	(21 881)	17 398
Résultat net		-	-	-	-	-	-	(26 143)	(26 143)
Écarts de conversion		-	-	-	446	-	-	-	446
Écarts actuariels (IAS 19)	11.2	-	-	-	(10)	-	-	-	(10)
Résultat global		-	-	-	435	-	-	(26 143)	(25 708)
Affectation du résultat d'exercices antérieurs		-	-	-	-	-	(21 881)	21 881	-
Augmentation de capital	10.1	3 538 316	106	48 623	-	-	-	-	48 729
Souscription de BSPCE et BSA	10.3	129 785	4	863	-	-	-	-	867
Paiements fondés sur des actions	17	-	-	-	-	-	2 605	-	2 605
Actions propres		-	-	-	-	31	-	-	31
Au 31 décembre 2017 retraité ⁽¹⁾		19 633 373	589	123 782	514	(27)	(54 793)	(26 143)	43 922
Résultat net		-	-	-	-	-	-	(30 345)	(30 345)
Écarts de conversion		-	-	-	(85)	-	-	-	(85)
Écarts actuariels (IAS 19)	11.2	-	-	-	(48)	-	-	-	(48)
Résultat global		-	-	-	(133)	-	-	(30 345)	(30 478)
Affectation du résultat d'exercices antérieurs		-	-	-	-	-	(26 143)	26 143	-
Augmentation de capital		-	-	-	-	-	-	-	-
Souscription de BSPCE et BSA	10.3	-	-	47	-	-	12	-	59
Paiements fondés sur des actions	17	-	-	-	-	-	1 867	-	1 867
Actions propres		-	-	-	-	(97)	-	-	(97)
Frais d'introduction au Nasdaq		-	-	(1 030)	-	-	-	-	(1 030)
Au 31 décembre 2018		19 633 373	589	122 799	381	(124)	(79 057)	(30 345)	14 243

(1) Les reclassements effectués comparativement aux chiffres publiés dans le rapport financier annuel 2017 sont expliqués dans le paragraphe 3.3.

4.1.5 État des flux de trésorerie consolidés

(en K€)	Notes	Exercice clos le 31 décembre	
		2018	2017 Retraité ⁽¹⁾
Flux de trésorerie lié aux activités opérationnelles			
Résultat net		(30 345)	(26 143)
Élimination des éléments sans incidence sur la trésorerie			
Dotation aux amortissements	16.4	619	489
Provisions		5	33
Charges liées aux paiements fondés sur des actions	17	1 867	2 605
Coût de l'endettement financier net	18	292	135
Perte sur cession		-	322
Effet de l'actualisation des passifs financiers et coût amorti		535	(84)
Autres charges sans incidence sur la trésorerie		(36)	-
Flux de trésorerie lié aux activités opérationnelles avant impôt et variation du besoin en fonds de roulement		(27 063)	(22 643)
(Augmentation)/Diminution des clients et comptes rattachés	8.1	144	(164)
(Augmentation)/Diminution des autres créances	8.2	(698)	6
Augmentation des fournisseurs et comptes rattachés	13.1	633	786
Augmentation des autres passifs courants	13.2	999	1 195
Variation des provisions courantes pour litiges		-	(129)
Variation du besoin en fonds de roulement		1 078	1 694
Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles		(25 985)	(20 949)
Flux de trésorerie lié aux activités d'investissement			
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	5	(90)	(98)
Acquisitions d'immobilisations corporelles	6	(416)	(1 339)
(Augmentation) / diminution des immobilisations financières	7	577	(126)
Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement		71	(1 563)
Flux de trésorerie lié aux activités de financement			
Augmentation de capital		-	53 140
Souscription de BSA	10.1	59	57
Frais de transaction	10.1	(279)	(3 601)
Souscription d'Emprunt	12	16 000	-
Diminution des avances conditionnées	12	(500)	(188)
Remboursement emprunt bancaire	12	(427)	(842)
Intérêts financiers	12	(3)	(17)
Flux net de trésorerie lié aux activités de financement		14 850	48 549
Incidence des variations des cours des devises		54	117
Augmentation/(Diminution) de la trésorerie		(11 009)	26 154
Trésorerie à l'ouverture		47 212	21 058
Trésorerie à la clôture	9	36 203	47 212

(1) Les reclassements effectués comparativement aux chiffres publiés dans le rapport financier annuel 2017 sont expliqués dans le paragraphe 3.3.

4.1.6 Annexe aux états financiers consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2018

4.1.6.1 Informations relatives à l'entreprise

4.1.6.1.1 Présentation de la Société

Nanobiotix, *spin-off* de l'Université de Buffalo, SUNY, États-Unis, a été créée en 2003. Le siège social de Nanobiotix S.A. (ainsi que ses trois filiales aux États-Unis, en Allemagne et en Espagne, collectivement dénommées la « Société ») se situe à Paris, en France.

Nanobiotix est une société pionnière et leader en nanomédecine, développant de nouvelles approches pour améliorer radicalement les bénéfices pour les patients, et amener la nanophysique au cœur de la cellule.

La philosophie de Nanobiotix est de faire appel à la physique pour élaborer et proposer des solutions inédites, efficaces et généralisables pour répondre à des besoins médicaux importants et non satisfaits.

Le premier produit de sa catégorie, NBTXR3, dont Nanobiotix est propriétaire de la technologie, a pour objectif l'expansion des bénéfices de la radiothérapie à des millions de patients atteints de cancers. En outre, le programme d'Immuno-Oncologie de Nanobiotix pourrait apporter une nouvelle dimension aux immunothérapies en oncologie.

La Société mène actuellement en partenariat sept essais cliniques à l'échelle mondiale pour évaluer NBTXR3 activé par radiothérapie comme traitement potentiel, seul ou en association avec d'autres agents, dans dix indications différentes de tumeurs cancéreuses.

En janvier 2019, Nanobiotix et l'University of Texas MD Anderson Cancer Center, centre de renommée mondiale axé sur la recherche, l'éducation, la prévention et les soins aux patients atteint du cancer, ont annoncé un partenariat d'envergure pour le développement de NBTXR3 dans différentes indications cliniques présentant des besoins médicaux importants. Ce partenariat devrait permettre de lancer neuf nouveaux essais cliniques de phase I/II – impliquant environ 340 patients.

Nanobiotix S.A. est entrée en bourse en octobre 2012. La Société est cotée sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, Code mnémonique Euronext : NANO.

4.1.6.1.2 Faits marquants de l'exercice 2018

ACCORD DE FINANCEMENT AVEC LA BEI

Nanobiotix a annoncé en juillet 2018, le lancement d'un partenariat financier non-dilutif avec la Banque Européenne d'Investissement (BEI) afin de dynamiser ses activités de recherche, de développement et d'innovation. L'accord permettra à la Société d'emprunter jusqu'à 40 M€ sur les cinq prochaines années sous réserve de l'atteinte d'un ensemble de critères de performance convenus.

En octobre 2018, Nanobiotix a reçu le premier versement d'un montant de 16 M€.

Les principaux termes du contrat sont décrits en note 4.2.

LABEL TECH 40 D'EURONEXT

Nanobiotix a été sélectionnée pour intégrer le label Tech 40 d'Euronext. Ce label regroupe les PME les plus performantes dans le secteur du Tech cotées sur les marchés d'Euronext. Le choix des

40 entreprises labellisées est réalisé tous les ans par un comité d'experts européens sur la base des critères de performances économique, financière et boursière.

4.1.6.2 Principes généraux et base de présentation des états financiers

4.1.6.2.1 Principes généraux

Les états financiers consolidés annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2018, qui ont été préparés sous la supervision de la direction, ont été approuvés par le directoire de la Société le 15 mars 2019, et examinés par le conseil de surveillance de la Société le 15 mars 2019.

Sauf indication contraire, tous les montants figurant dans les états financiers consolidés sont présentés en milliers d'euros. Des données chiffrées ayant été arrondies, les totaux dans certains tableaux peuvent ne pas être la somme exacte des chiffres qui les précèdent.

Les états financiers consolidés sont préparés selon la convention du coût historique, à l'exception des actifs financiers, qui sont évalués à leur juste valeur.

Leur préparation selon les principes des normes internationales d'information financière (*International Financial Reporting Standards*, ou « IFRS ») nécessite d'effectuer des estimations et de formuler des hypothèses qui affectent les montants et les informations qui y sont présentés. Voir note 3.2 pour de plus amples informations.

Les états financiers consolidés ont été préparés selon l'hypothèse de la continuité d'exploitation. L'hypothèse de la continuité d'exploitation a été retenue par le directoire, car la situation déficitaire historique de la Société s'explique par le caractère innovant des produits développés qui implique ainsi une phase de recherche et de développement durant plusieurs années. En outre, compte tenu d'une trésorerie et équivalents de trésorerie de 36 203 K€ au 31 décembre 2018, contre 47 212 K€ au 31 décembre 2017, la Société considère disposer de suffisamment de disponibilités pour assurer sa continuité d'exploitation pendant au moins 12 mois suivant la publication des états financiers consolidés.

4.1.6.2.2 Base de présentation

Les états financiers consolidés sont établis en conformité avec le référentiel IFRS tel que publié par l'IASB (*International Accounting Standards Board*) et approuvé par l'Union européenne à la date de préparation de ces états financiers.

Les normes comptables internationales comprennent les normes IFRS, les normes IAS (*International Accounting Standards*) ainsi que leurs interprétations SIC (*Standing Interpretations Committee*) et IFRIC (*International Financial Reporting Interpretations Committee*).

Ces dernières sont disponibles sur le site Internet de la Commission européenne : <https://ec.europa.eu/info/law/international-accounting-standards-regulation-ec-no-1606-2002>.

Les principes comptables retenus pour la préparation des comptes consolidés annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 sont identiques à ceux utilisés pour l'exercice clos le 31 décembre 2017, sauf indication contraire ci-après.

Les états financiers consolidés incluent l'état consolidé de la situation financière au 1^{er} janvier 2017, tel que requis par les normes IFRS, suite à l'application rétrospective d'IFRS 15 – « Produits des activités ordinaires tirés de contrats avec des clients ».

Adoption des nouvelles normes et interprétations et des amendements aux normes

La Société a adopté les normes, amendements et interprétations d'application obligatoire pour les exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2018 :

- amendement à IAS 12 « Impôt sur le résultat – comptabilisation d'actif d'impôt différé au titre des pertes latentes ». L'application de cet amendement n'a pas d'impact sur les états financiers de la Société ;
- amendement IFRS 2 « Classification et évaluation des transactions dont le paiement est fondé sur des actions ». L'application de cette norme n'a pas d'impact sur les états financiers de la Société ;
- IFRIC 22 « Transactions en monnaies étrangères et contrepartie anticipée ». Le Groupe n'a pas de paiements ou encaissements multiples. L'application de cette norme n'a pas d'impact sur les états financiers de la Société ;
- IFRS 15 – « Produits des activités ordinaires tirés de contrats avec des clients » et clarifications relatives à IFRS 15.

À compter du 1^{er} janvier 2018, la Société applique IFRS 15 – « Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients », qui remplace les normes IAS 18 – « Produits des activités ordinaires » et IAS 11 – « Contrats de construction ». IFRS 15 établit un cadre exhaustif pour déterminer si des produits des activités ordinaires sont à comptabiliser, pour quel montant et à quel rythme. Le principe fondamental de la norme IFRS 15 est la comptabilisation des produits lorsque ou à mesure qu'une société transfère le contrôle de biens ou de services promis à un client, et ce pour un montant qui reflète le paiement que la société s'attend à recevoir en contrepartie de ces biens ou services. IFRS 15 définit un modèle unique en cinq étapes fondé sur des principes, qui doit être appliqué à tous les contrats conclus avec des clients de la Société (voir note 4 des présents états financiers pour plus de détails sur les contrats significatifs en cours).

Au 1^{er} janvier 2018, la Société a opté pour la méthode de transition rétrospective complète, permettant l'application d'IFRS 15 à l'ensemble des périodes comparatives présentées.

Sur les exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017, l'application de la norme IFRS 15 n'a aucun impact sur les états financiers consolidés de la Société (voir note 15 des présents états financiers pour plus de détails sur les produits des activités ordinaires enregistrés par la Société sur les exercices 2018 et 2017).

- IFRS 9 – « Instruments financiers ».

À compter du 1^{er} janvier 2018, la Société applique IFRS 9, qui remplace la norme actuelle IAS 39 – « Instruments financiers : Comptabilisation et évaluation » pour la présentation, la comptabilisation et l'évaluation des instruments financiers. L'application d'IFRS 9 n'a pas d'impact sur les états financiers consolidés de la Société, à l'exception des dénominations des différentes catégories d'actifs et passifs financiers (voir note 14 – « Instruments financiers inscrits au bilan et impact sur le résultat »).

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 :

- IFRIC 23 « Incertitudes relatives aux traitements fiscaux ». Aucun impact n'est attendu suite à l'application de cette norme ;

- IFRS 16 – « Contrats de location », qui remplacera la norme IAS 17 et les interprétations IFRIC et SIC associées. Elle est d'application obligatoire à compter du 1^{er} janvier 2019. Cette norme, en supprimant la distinction entre contrat de location simple et contrat de location financement pour le preneur, requiert la comptabilisation au bilan de tous les contrats de location. Cette comptabilisation consistera en la constatation d'un droit d'utilisation de l'actif, en contrepartie d'une dette locative correspondant à la valeur actualisée des loyers à payer sur la durée raisonnablement certaine de location.

Nanobiotix a finalisé l'analyse préliminaire des impacts potentiels liés à l'application de la norme IFRS 16. À la date des présents états financiers, la Société a :

- préparé une revue de tous les contrats en application d'IFRS 16 ;
- choisi d'appliquer les exemptions pour les actifs de faible valeur et les locations de courte durée ;
- déterminé la durée raisonnablement certaine de location de ses contrats qui correspond à la période non résiliable de chaque contrat sauf si la Société est raisonnablement certaine d'exercer les options de renouvellement ou de résiliation prévues contractuellement ;
- fait usage de la « practical expedient » en excluant les contrats dont la durée résiduelle est inférieure à un (1) an à compter de la date de transition.

Les contrats de location immobilière représentent les principaux engagements de la Société et constitueront la quasi-totalité des contrats retraités. Il s'agit essentiellement des locaux loués à usage professionnel, et à la marge, des locations de véhicules.

Le taux d'actualisation correspond au taux marginal d'emprunt qui serait obtenu pour un prêt d'une durée équivalente à celle des contrats de location en cours à la date de la transition. Dans les contrats à venir et en l'absence de définition d'un taux implicite, cette même méthode de détermination du taux d'actualisation sera appliquée.

La Société appliquera la norme au 1^{er} janvier 2019 selon la méthode rétrospective modifiée. En conséquence, au 1^{er} janvier 2019, Nanobiotix comptabilisera à l'actif un droit d'utilisation pour le montant de la dette initiale et une dette locative correspondant à la valeur actualisée des loyers à payer sur la durée raisonnablement certaine de location restante au 1^{er} janvier 2019. Les capitaux propres du Groupe ne seront pas impactés du fait de la transition à IFRS 16. L'application de la norme IFRS 16 au 1^{er} janvier 2019 n'aura pas d'impact sur la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société.

Le montant de la valeur actuelle des paiements minimaux futurs dus au titre des contrats de location simple, en application d'IAS 17, ci-dessus fourni dans la note 22, représente la borne supérieure de la dette desdits contrats retraités selon IFRS 16, à l'exception des potentiels renouvellements inclus dans les contrats existants.

4.1.6.3 Principes et méthodes de consolidation

4.1.6.3.1 Principes de consolidation

MÉTHODE COMPTABLE

Conformément à IFRS 10 – « États financiers consolidés », une entité est consolidée lorsqu'elle est contrôlée par la Société. Les filiales sont toutes les entités pour lesquelles la Société a le pouvoir de diriger les politiques financières et opérationnelles, pouvoir s'accompagnant de la détention de plus de 50 % des droits de vote de chaque filiale. En conséquence, chacune des filiales est

consolidée par intégration globale à compter de la date à laquelle la Société en acquiert le contrôle. Elles sont déconsolidées à compter de la date à laquelle le contrôle cesse d'être exercé par la Société.

Tous les soldes, transactions intragroupes, les profits et les pertes latentes découlant de transactions intragroupes, ainsi que tous les dividendes intragroupes sont intégralement éliminés.

Les méthodes comptables des filiales ont été alignées sur celles de la Société.

Les états financiers consolidés sont présentés en euros, qui est la monnaie de reporting et la monnaie fonctionnelle de la société mère, Nanobiotix S.A. Les états financiers des sociétés étrangères dont la monnaie fonctionnelle est différente de l'euro sont convertis au cours de clôture pour les éléments de bilan ; les éléments du compte de résultat, de l'état du résultat global et du tableau des flux de trésorerie sont convertis au cours moyen de la période présentée, sauf lorsque cette méthode ne peut être appliquée du fait d'importantes fluctuations des taux de change au cours de la période concernée. Le cours de clôture et le cours moyen dollar-euro en 2018 utilisé dans les états financiers consolidés pour convertir les états financiers de la filiale américaine ont été de respectivement 1,1450 \$ et 1,1815 \$, contre 1,1993 \$ et 1,1297 \$ en 2017 (source : Banque de France). Les écarts de conversion en résultant sont enregistrés en écarts de conversion cumulés dans les autres éléments du résultat global.

ENTITÉS CONSOLIDÉES

Au 31 décembre 2018 et 2017, la Société détient trois filiales à 100 %. Nanobiotix Corp., créée en septembre 2014 et située dans l'État du Delaware aux États-Unis ; Nanobiotix Germany GmbH, créée en octobre 2017 et située en Allemagne ; et Nanobiotix Spain S.L.U., créée en décembre 2017 et située en Espagne. Ainsi, les états financiers consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018 intègrent les comptes de chacune de ces trois filiales.

4.1.6.3.2 Jugement, estimations et hypothèses

L'établissement des états financiers consolidés selon les principes IFRS nécessite d'effectuer des estimations et de formuler des hypothèses qui affectent les montants et les informations fournies dans les états financiers. Les estimations et les jugements utilisés par la direction sont fondés sur des informations historiques et sur d'autres facteurs, notamment l'anticipation d'événements futurs jugés raisonnables au vu des circonstances. Ces estimations peuvent être revues lorsque les circonstances sous-jacentes évoluent. Les résultats réels peuvent s'avérer sensiblement différents de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes et le cas échéant, une analyse de sensibilité peut être mise en œuvre si elle présente un caractère significatif. Les principaux postes concernés sont relatifs aux paiements fondés sur des actions, aux actifs d'impôts différés, aux provisions au titre des essais cliniques, à la constatation du chiffre d'affaires ainsi qu'à la juste valeur des actifs financiers.

ÉVALUATION DES PAIEMENTS FONDÉS SUR DES ACTIONS

La Société évalue la juste valeur des options de souscription d'actions (« OSA »), des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (« BSPCE »), des Attributions Gratuites d'Actions (« AGA ») et des bons de souscription d'actions (« BSA ») octroyés aux employés, aux membres du conseil de surveillance et aux consultants sur la base de modèles actuariels. Ces modèles

requièrent l'utilisation par la Société de certaines hypothèses de calcul liées aux critères des attributions (tels que les conditions d'acquisition) et aux données de marché (telles que la volatilité attendue du titre) (voir note 17).

ACTIFS D'IMPÔTS DIFFÉRÉS

Des actifs d'impôts différés sont comptabilisés au titre des différences temporaires entre la base fiscale et la base comptable des actifs et passifs figurant dans les états financiers. Les différences temporaires principales sont liées aux pertes fiscales reportables en arrière ou en avant. Les taux d'impôts ayant été entérinés par un texte de loi à la date de clôture sont retenus pour déterminer les impôts différés (voir note 19).

Les actifs d'impôts différés ne sont comptabilisés que dans la mesure où il est probable que les bénéfices futurs seront suffisants pour absorber les pertes reportables en arrière ou en avant. Compte tenu de son stade de développement, qui ne permet pas d'établir des projections de résultat jugées suffisamment fiables, la Société n'a pas comptabilisé dans son bilan d'actifs nets d'impôts différés.

PROVISIONS AU TITRE DES ESSAIS CLINIQUES

Les charges relatives aux essais cliniques encourues sur l'exercice mais qui n'ont pas encore été facturées à la date de la clôture sont estimées pour chaque étude et une provision correspondante est constituée. Voir note 13.1 pour des informations sur les provisions au titre des essais cliniques au 31 décembre 2018.

RECONNAISSANCE DU REVENU

L'évaluation des revenus à reconnaître et la détermination de la fréquence de reconnaissance de ces revenus nécessitent de la part de la Société d'exercer son jugement concernant le contrat conclu avec PharmaEngine, principalement dans le but d'identifier les obligations de performance de la Société et de définir le calendrier de réalisation des services de support fournis à PharmaEngine.

Voir note 15 pour de plus amples informations sur les méthodes comptables appliquées par la Société à ses sources de revenu supplémentaires.

JUSTE VALEUR DES INSTRUMENTS FINANCIERS

L'évaluation à la juste valeur du prêt accordé par la BEI nécessite que la Société estime les montants de redevances qui seront à verser sur la base de son chiffre d'affaires consolidé en rémunération de l'octroi du prêt. La Société réalise des projections de chiffre d'affaires sur la période concernée par ces redevances en prenant en compte des hypothèses opérationnelles telles que les dates de mise sur le marché, les prix, et la croissance des taux de pénétration dans chaque marché.

Voir notes 4 et 12 pour plus de détails sur cet emprunt et sur les méthodes comptables appliquées.

4.1.6.3.3 Reclassements effectués dans les états financiers de la période comparative 2017

Pour améliorer la présentation des états financiers, la Société a procédé aux reclassements de quelques postes de l'état consolidé de la situation financière, du compte de résultat consolidé et de l'état des flux de trésorerie consolidés. Par conséquent, ces reclassements ont également été reflétés sur la période comparative présentée et ont les impacts de présentation suivants sur l'exercice clos le 31 décembre 2017 :

Reclassements effectués sur l'état consolidé de la situation financière 2017

(en K€)	Au 31 décembre 2017 publié	Reclassement	Au 31 décembre 2017 retraité
Autres éléments du résultat global cumulés	-	514	514
Réserves	(54 279)	(514)	(54 793)
Total capitaux propres	(43 922)	-	(43 922)
Dettes financières – part non-courante	3 960	(213)	3 747
Total passifs non courants	4 193	(213)	3 981
Dettes fiscales et sociales	2 859	(2 859)	-
Autres dettes	474	(474)	-
Autres passifs courants	-	3 546	3 546
Total passifs courants	9 351	213	9 564
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES	57 467	-	57 467

Reclassements effectués sur le compte de résultat consolidé 2017

(en K€)	2017 publié	Reclassement	2017 retraité
Frais de recherches et développement	(16 337)	(1 397)	(17 733)
Frais généraux et commerciaux	(9 709)	(1 546)	(11 255)
Charges liées aux paiements en actions	(2 605)	2 605	-
Autres charges opérationnelles	(338)	338	-
Total des charges opérationnelles	(28 989)	-	(28 989)
Produits de trésorerie et d'équivalents	33	(33)	-
Autres produits financiers	22	(22)	-
Produits financiers	-	55	55
Autres charges financières	(823)	823	-
Coût de l'endettement financier brut	(108)	108	-
Charges financières	-	(931)	(931)
RÉSULTAT FINANCIER	(876)	-	(876)

Reclassements effectués sur l'état des flux de trésorerie consolidés 2017

(en K€)	Reclassements			2017 retraité
	2017 publié	Présentation	Éléments sans impacts sur la trésorerie	
Résultat net	(26 143)	-	-	(26 143)
Elimination des amortissements et provisions	404	(404)	-	-
Dotation aux amortissements	-	489	-	489
Provisions	-	(85)	119	33
Charges liées aux paiements fondés sur des actions	2 605	-	-	2 605
Coût de l'endettement financier net	108	-	27	135
Perte sur cession	322	-	-	322
Effet de l'actualisation des passifs financiers et coût amorti	-	-	(84)	(84)
Flux de trésorerie lié aux activités opérationnelles avant impôt et variation du besoin en fonds de roulement	(22 704)	-	62	(22 643)
(Augmentation)/Diminution des clients et comptes rattachés	(164)	-	-	(164)
(Augmentation)/Diminution des autres créances	(124)	99	31	6
Augmentation des fournisseurs et comptes rattachés	786	-	-	786
Augmentation des autres passifs courants	1 173	46	(24)	1 195
Variation des provisions courantes pour litiges	-	-	(129)	(129)
Variation du besoin en fonds de roulement	1 671	145	(122)	1 694
Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles	(21 033)	145	(60)	(20 949)
Investissements de l'exercice	(1 464)	1 464	-	-
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	-	(98)	-	(98)
Acquisitions d'immobilisations corporelles	-	(1 339)	-	(1 339)
(Augmentation)/ diminution des immobilisations financières	-	(126)	-	(126)
Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement	(1 464)	(99)	-	(1 564)
Augmentation de capital	53 140	-	-	53 140
Souscription de BSA	57	-	-	57
Frais de transaction	(3 601)	-	-	(3 601)
Diminution des avances conditionnées	(143)	(45)	-	(188)
Remboursement emprunt bancaire	(840)	(2)	-	(842)
Opération sur actions propres - contrat de liquidité	31	-	(31)	-
Intérêts financiers	(108)	-	91	(17)
Flux net de trésorerie lié aux activités de financement	48 534	(46)	60	48 549
Incidence des variations des cours des devises	117	-	-	117
Augmentation/(Diminution) de la trésorerie	26 154	-	-	26 154

4.1.6.4 Transactions significatives

4.1.6.4.1 Contrat PharmaEngine

En août 2012, la Société a conclu un contrat de licence et de partenariat exclusif avec PharmaEngine, une société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de nouveaux médicaments pour le traitement du cancer en Asie. D'après les termes du contrat (amendé en 2014), PharmaEngine a le droit exclusif de poursuivre le développement du NBTXR3 dans le but d'obtenir une autorisation réglementaire de commercialisation, d'exploiter les données issues des activités de développement de la Société et de commercialiser le NBTXR3 dans différents pays de la région Asie-Pacifique. Selon ce contrat, PharmaEngine est chargé du développement (recherche clinique et non clinique) et de la commercialisation du NBTXR3 dans le territoire défini par le contrat et doit effectuer des paiements d'étape de développement et d'étapes commerciales minimums à la Société.

Les principales stipulations du contrat de licence et de partenariat comprennent :

- une licence perpétuelle exclusive, avec le droit de concéder des sous-licences sur la technologie de la Société afin d'exploiter ou de faire exploiter le NBTXR3 et d'utiliser la marque commerciale de la Société dans le cadre de l'exploitation du NBTXR3 sur le territoire contractuel (l'exploitation comprenant, entre autres, le développement, l'obtention et le maintien de l'autorisation réglementaire, la commercialisation, la distribution, la promotion et le marketing) ;
- l'engagement de la Société de fournir à PharmaEngine le savoir-faire nécessaire et utile pour développer et commercialiser le NBTXR3 sur le territoire contractuel, le savoir-faire désignant tous les résultats des études réalisées ainsi que les données d'essais précliniques, cliniques et non cliniques en donnant à PharmaEngine un accès à une plate-forme électronique de données ; et
- l'engagement de la Société de fournir ou faire fournir à PharmaEngine toutes les quantités de NBTXR3 requises et utilisées par PharmaEngine aux fins des essais cliniques et de la commercialisation ultérieure si et une fois que les autorisations réglementaires sont obtenues.

En contrepartie, PharmaEngine s'engage à mettre en place des moyens commerciaux raisonnables pour développer le NBTXR3 sur le territoire contractuel aux frais de PharmaEngine.

Dans le cadre du contrat de licence et de partenariat, la Société a reçu et/ou a le droit de recevoir :

- un paiement initial de 1 M\$ à la signature du contrat, intégralement reçu en 2012 ;
- des paiements d'étapes déterminées au titre du développement, notamment les étapes clés de développement du produit, le dépôt de la première demande d'autorisation réglementaire et l'obtention de la première autorisation réglementaire de mise sur le marché dans le territoire contractuel ;
- des paiements d'étapes commerciales en fonction de seuils de vente déterminés ;
- des redevances pouvant être supérieures à 10 % basées sur les ventes nettes de produits dans la région Asie-Pacifique ; et
- des paiements pour l'approvisionnement en NBTXR3.

Les paiements d'étape potentiels au titre du développement et de la commercialisation du NBTXR3 totalisent jusqu'à 56 M\$.

La Société et PharmaEngine ont modifié le contrat en octobre 2014, PharmaEngine acceptant :

- de participer dans la région Asie-Pacifique à l'essai clinique pivot mondial du NBTXR3 pour le traitement du Sarcome des Tissus Mous lancé par la Société, chaque partie s'engageant à partager les résultats des essais cliniques afin d'augmenter la population testée ; et
- de payer la première étape du développement (1 M\$, reçus par la Société en 2014) et de partager les frais externes encourus par la Société et liés à l'organisation de l'essai clinique via la refacturation de ces coûts par la Société proportionnellement à sa participation au recrutement de patients pour l'essai clinique.

(Voir note 15 pour de plus amples informations sur la méthode comptable appliquée par la Société au contrat de licence et de partenariat).

4.1.6.4.2 Accord de financement BEI

Le 26 juillet 2018, la Société a conclu avec la Banque Européenne d'Investissement (BEI), opérateur du plan Juncker, visant à relancer l'investissement en Europe, un accord de financement non dilutif pour un montant maximum de 40 millions d'euros afin de dynamiser ses activités de recherche, de développement et d'innovation liées au NBTXR3 dans diverses indications thérapeutiques, notamment dans l'indication des cancers tête et cou, jusqu'à sa commercialisation au sein du marché européen.

L'accord financier permettra à la Société d'emprunter jusqu'à 40 M€ sur les cinq prochaines années sous réserve de l'atteinte d'un ensemble de critères de performance convenus. Cet accord est divisé en trois tranches :

- une première tranche d'un montant de 16 millions d'euros, reçue en octobre 2018, soumise à un taux d'intérêt fixe de 6 % et qui devra être remboursée en une seule fois à maturité, soit en octobre 2023 ;
- une deuxième tranche d'un montant de 14 millions d'euros, reçue en mars 2019, soumise à un taux d'intérêt fixe de 5 % et dont le remboursement se fera semestriellement à terme échu après une période de franchise de deux ans ; et
- une dernière tranche d'un montant de 10 millions d'euros soumise à un taux d'intérêt fixe de 4 % et dont le remboursement sur cinq ans débutera un an après son obtention et semestriellement.

Dans le cadre de ce financement, la Société a également signé avec la BEI un accord de redevances aux termes duquel la Société s'est engagée à verser chaque année à la BEI une rémunération additionnelle annuelle, indexée sur le chiffre d'affaires annuel consolidé réalisé par la Société, et ce pendant six ans à compter du 1^{er} janvier 2021.

4.1.6.5 Immobilisations incorporelles

Méthodes comptables

Conformément à IAS 38 – « Immobilisations incorporelles », les immobilisations incorporelles sont comptabilisées à leur coût d'acquisition.

FRAIS DE RECHERCHE ET DE DÉVELOPPEMENT

Les frais de recherche sont comptabilisés en charges durant la période au cours de laquelle ils sont engagés. Selon IAS 38 – « Immobilisations incorporelles », les frais de développement sont comptabilisés en immobilisations incorporelles uniquement si l'ensemble des critères suivants est satisfait :

- a) faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement de l'immobilisation incorporelle ;

- b) intention de la Société d'achever le projet de développement de l'immobilisation incorporelle ainsi que de l'exploiter et de le commercialiser ;
- c) capacité à exploiter et commercialiser l'immobilisation incorporelle ;
- d) démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif ;
- e) disponibilité des ressources de nature technique, financière et autre appropriées afin d'achever le projet de développement de l'immobilisation incorporelle ; et
- f) capacité à évaluer de manière fiable les dépenses attribuables au projet de développement de l'immobilisation incorporelle.

La Société estime qu'en raison des risques et des incertitudes liées à l'obtention des autorisations réglementaires de commercialisation de ses produits candidats, la faisabilité technique des projets en développement ne sera établie qu'une fois obtenues les autorisations réglementaires pour la commercialisation des produits. En conséquence, en application d'IAS 38, la Société a comptabilisé en charges l'ensemble de ses frais de recherche et de développement engagés en 2018 et durant les périodes précédentes.

BREVETS

Les coûts relatifs aux dépôts de brevets, engagés par la Société jusqu'à l'obtention de ces derniers, sont comptabilisés en charges,

en cohérence avec la position retenue pour la comptabilisation des frais de recherche et de développement. Une fois les brevets obtenus auprès des autorités compétentes, le coût des brevets associé est amorti selon la méthode linéaire sur une période de cinq ans. La durée d'utilité des brevets est réévaluée chaque année, conformément à IAS 36.

LOGICIELS

Les coûts liés à l'acquisition des licences de logiciels sont inscrits à l'actif sur la base des coûts encourus pour acquérir et pour mettre en service les logiciels sous licence. Ils sont amortis selon la méthode linéaire sur la durée de vie de la licence.

VALEUR RECOUVRABLE DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les immobilisations incorporelles ayant une durée de vie indéterminée sont soumises à un test de dépréciation lorsque des événements ou des circonstances indiquent qu'elles peuvent être dépréciées. Les tests de dépréciation consistent à comparer la valeur comptable d'une immobilisation incorporelle et sa valeur recouvrable. La valeur recouvrable d'un actif correspond à (i) sa juste valeur diminuée des coûts de cession ou à (ii) sa valeur d'utilité, si celle-ci est supérieure. Une perte de valeur est comptabilisée à hauteur de l'excédent de la valeur comptable sur la valeur recouvrable de l'actif afin de ramener la valeur comptable à la valeur recouvrable de l'actif.

Analyse des immobilisations incorporelles

L'évolution des immobilisations incorporelles s'analyse comme suit :

(en K€)	Au 31 décembre 2017	Augmentations	Diminutions	Transferts	Au 31 décembre 2018
Brevets	65	-	-	-	65
Logiciels	202	90	-	-	293
Autres immobilisations incorporelles	35	-	-	(35)	-
Valeur brute des immobilisations incorporelles	302	90	-	(35)	358
Brevets	(65)	-	-	-	(65)
Logiciels	(101)	(90)	-	-	(191)
Amortissements cumulés des immobilisations incorporelles ⁽¹⁾	(166)	(90)	-	-	(256)
VALEUR NETTE COMPTABLE DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	136	-	-	(35)	102

(1) Les charges de l'exercice sont détaillées dans la note 16.4, Amortissements et provisions.

(en K€)	Au 31 décembre 2016	Augmentations	Diminutions	Transferts	Au 31 décembre 2017
Brevets	65	-	-	-	65
Logiciels	71	63	-	68	202
Autres immobilisations incorporelles	68	35	-	(68)	35
Valeur brute des immobilisations incorporelles	204	98	-	-	302
Brevets	(65)	-	-	-	(65)
Logiciels	(67)	(35)	-	-	(101)
Amortissements cumulés des immobilisations incorporelles ⁽¹⁾	(132)	(35)	-	-	(166)
VALEUR NETTE COMPTABLE DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	72	63	-	-	136

(1) Les charges de l'exercice sont détaillées dans la note 16.4, Amortissements et provisions.

Aucune dépréciation n'a été comptabilisée en application d'IAS 36 - « Dépréciation d'actifs » durant la période présentée.

4.1.6.6 Immobilisations corporelles

Méthodes comptables

Les immobilisations corporelles sont enregistrées à leur coût d'acquisition. Les rénovations et les aménagements majeurs nécessaires pour amener un actif à son état de fonctionnement en vue de son utilisation prévue par la direction de la Société sont immobilisés. Les frais de réparation, de maintenance et les coûts des autres travaux de rénovation sont comptabilisés en charges au fur et à mesure des dépenses.

Les immobilisations corporelles sont amorties selon la méthode linéaire sur la durée de vie estimée des biens.

Les durées d'amortissement retenues sont les suivantes :

- installations générales, agencements, aménagements, constructions : 5 à 10 ans ;
- installations techniques, matériel et outillage industriel : 3 à 10 ans ;
- matériel de bureau et informatique, mobilier : 1 à 10 ans.

Valeur recouvrable des immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles ayant une durée de vie déterminée sont soumises à un test de dépréciation lorsque des événements ou des circonstances indiquent qu'elles peuvent être dépréciées. Une perte de valeur est comptabilisée à concurrence de l'excédent de la valeur comptable sur la valeur recouvrable de l'actif. La valeur recouvrable d'un actif correspond à (i) sa juste valeur diminuée des coûts de cession ou à (ii) sa valeur d'utilité, si celle-ci est supérieure.

Analyse des immobilisations corporelles

L'évolution des immobilisations corporelles s'analyse comme suit :

(en K€)	Au 31 décembre					Au 31 décembre
	2017	Augmentations	Diminutions	Transferts	Écarts de conversion	2018
Agencements et installations	2 166	135	-	179	-	2 480
Matériels techniques	1 868	57	-	-	-	1 925
Matériel de bureau et informatique	616	206	(1)	6	1	828
Matériel de transport	32	-	-	-	1	33
Immobilisations en cours	163	16	-	(179)	-	-
Avances et acomptes sur immobilisations	-	2	-	-	-	2
Valeur brute des immobilisations corporelles	4 845	416	(1)	6	2	5 268
Agencements et installations	(527)	(223)	-	-	-	(750)
Matériels techniques	(953)	(170)	-	-	-	(1 123)
Matériel de bureau et informatique	(358)	(125)	-	-	-	(483)
Matériel de transport	(16)	(12)	1	-	(1)	(28)
Immobilisations en cours	-	-	-	-	-	-
Amortissements cumulés des immobilisations corporelles ⁽¹⁾	(1 854)	(529)	1	-	(1)	(2 384)
VALEUR NETTE COMPTABLE DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES	2 990	(113)	-	6	1	2 884

1) Les charges de l'exercice sont détaillées dans la note 16.4, Amortissements et provisions.

Au cours de l'exercice 2018, la Société a engendré des dépenses en matériel informatique pour répondre à l'augmentation de son effectif et poursuivi l'aménagement de ses locaux, afin de soutenir son développement actuel et à venir.

(en K€)	Au 31 décembre 2016	Augmentations	Diminutions	Écarts de conversion	Au 31 décembre 2017
Agencements et installations	1 222	957	(12)	-	2 166
Matériels techniques	2 243	50	(425)	-	1 868
Matériel de bureau et informatique	451	169	(4)	(1)	616
Matériel de transport	36	-	-	(4)	32
Immobilisations en cours	-	163	-	-	163
Valeur brute des immobilisations corporelles	3 952	1 339	(441)	(5)	4 845
Agencements et installations	(387)	(144)	3	-	(527)
Matériels techniques	(858)	(209)	114	-	(953)
Matériel de bureau et informatique	(269)	(90)	2	-	(358)
Matériel de transport	(6)	(11)	-	1	(16)
Immobilisations en cours	-	-	-	-	-
Amortissements cumulés des immobilisations corporelles ⁽¹⁾	(1 520)	(455)	119	1	(1 854)
VALEUR NETTE COMPTABLE DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES	2 432	884	(322)	(4)	2 990

(1) Les charges de l'exercice sont détaillées dans la note 16.4, Amortissements et provisions.

En 2017, la Société a acquis des équipements de laboratoire pour un montant de 50 K€ afin de poursuivre ses programmes de développement. La Société a aussi continué l'aménagement de ses locaux pour 957 K€ afin de soutenir son développement actuel et futur, incluant 500 K€ d'équipement et d'aménagements pour le nouveau site de production. De plus la Société a acquis pour 169 K€ de mobilier et de matériel informatique principalement constitués de 106 K€ de matériel informatique. Les immobilisations corporelles en cours comprennent des équipements en cours de constructions au sein du site de production de la Société situé à Villejuif. Les écarts de conversion sur le mobilier et le matériel informatique sont liés aux écarts de change sur les immobilisations corporelles de la filiale américaine.

4.1.6.7 Immobilisations financières

Méthodes comptables

Les immobilisations financières sont comptabilisées et évaluées conformément à la norme IFRS 9 - « Instruments financiers », applicable obligatoirement à compter du 1^{er} janvier 2018, qui remplace la norme IAS 39 - « Instruments financiers : comptabilisation et évaluation ».

Dans le cadre de la norme IFRS 9 - Instruments financiers, les actifs financiers sont classés en deux catégories en fonction de leur nature et des intentions du management :

- actifs financiers à juste valeur par le compte de résultat ; et
- actifs financiers au coût amorti.

Tous les achats et ventes d'actifs financiers réalisés dans des conditions normales de marché sont comptabilisés à leur date de transaction.

ACTIFS FINANCIERS À LA JUSTE VALEUR PAR LE COMPTE DE RÉSULTAT

Cette catégorie inclut les titres négociables ainsi que la trésorerie et équivalents de trésorerie. Ils correspondent aux actifs financiers détenus à des fins de transaction, i.e. acquis par la Société afin d'être vendu à court terme. Ils sont évalués à leur juste valeur et les variations de juste valeur afférentes sont reconnues en compte de résultat consolidé en tant que produit ou charge financière, selon le cas applicable.

ACTIFS FINANCIERS AU COÛT AMORTI

Cette catégorie inclut les autres actifs financiers (non-courants), les créances commerciales (courantes) et les autres créances et créances rattachées (courantes). Les autres actifs financiers (non-courants) incluent les avances et dépôts accordés à des tiers ainsi que les dépôts à terme, qui ne sont pas considérés comme des équivalents de trésorerie.

Les actifs financiers au coût amorti comportent principalement les dépôts et garanties, les liquidités soumises à restriction, les créances commerciales, les autres créances, les avances conditionnées et les prêts. Il s'agit d'actifs financiers non dérivés dont les paiements fixes ou déterminables ne sont pas cotés sur un marché actif. Ils sont initialement reconnus à leur juste valeur, à laquelle sont ajoutés les coûts de transactions qui sont directement attribuables à l'achat ou l'émission dudit actif financier, sauf pour les créances commerciales qui sont initialement reconnues au coût de la transaction, conformément à IFRS 15.

Après la comptabilisation initiale, ces actifs financiers sont évalués au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif (« TIE ») lorsque les deux conditions suivantes sont respectées :

- l'actif financier est détenu dans le cadre d'un modèle de gestion (« business model ») dont l'objectif est de détenir des actifs financiers afin de recouvrer les flux de trésorerie contractuels ; et
- les termes contractuels de l'actif financier donnent lieu à des flux de trésorerie à des dates spécifiques qui sont uniquement des paiements de principal et d'intérêts.

Les gains et pertes sont enregistrés dans le compte de résultat consolidé lorsqu'elles sont reprises en fonction des modifications des flux de trésorerie et/ou de dépréciation.

IFRS 9 - Instruments financiers requiert d'une entité qu'elle reconnaisse une provision pour dépréciation pour les pertes de crédit attendues liées à l'actif financier valorisé au coût amorti chaque date de clôture des comptes. Le montant de la provision pour dépréciation pour pertes de crédit attendues est égale :

- aux pertes de crédit attendues sur les 12 mois suivants la date de clôture ; ou
- aux pertes de crédit attendues sur la durée totale de la vie de l'actif. Ce dernier cas s'applique si le risque de crédit a augmenté de manière significative depuis la première comptabilisation de

l'instrument financier. Une dépréciation est comptabilisée, si nécessaire, au cas par cas pour tenir compte des difficultés de recouvrement qui sont susceptibles de survenir selon l'information disponible à la date de préparation des états financiers.

Les créances litigieuses sont passées en pertes pour créances non recouvrables lorsque des preuves certaines et précises démontrent la non-recouvrabilité de ces créances, la provision pour dépréciation existante est alors reprise.

Analyse des immobilisations financières

L'évolution des immobilisations financières s'analyse comme suit :

(en K€)	Contrat de liquidités - Compte en espèces ⁽¹⁾	Autres titres immobilisés donnés en garantie	Dépôts et cautionnements versés	Total
Valeur nette comptable au 31 décembre 2016	242	500	334	1 076
Augmentations	31	-	126	157
Écarts de conversion	-	-	(2)	(2)
Valeur nette comptable au 31 décembre 2017	273	500	459	1 232
Augmentations	-	-	7	7
Diminutions	(97)	(500)	(83)	(682)
Écarts de conversion	-	-	1	1
Valeur nette comptable au 31 décembre 2018	176	-	383	558

(1) Voir note 10.2, Actions propres

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018, la diminution des immobilisations financières de 674 K€ par rapport à l'exercice clos le 31 décembre 2017 est principalement due au reclassement en trésorerie d'un montant de 500 K€ suite à la libération des titres nantis du fait de l'extinction du prêt auquel ils étaient rattachés, précédemment présentés en immobilisations financières.

La diminution du compte en espèces lié au contrat de liquidités mis en place correspond au solde des opérations suractions

propres dont la contrepartie est enregistrée en capitaux sur la ligne « actions propres ».

Les immobilisations financières en 2017 enregistrent une hausse de 157 K€ par rapport à 2016 sous l'effet conjugué du solde des opérations sur actions propres et des dépôts et cautionnements versés comptant suite aux nouveaux contrats de locations signés à Paris et Villejuif, pour 31 K€ et 126 K€ respectivement.

4.1.6.8 Clients, comptes rattachés et autres actifs courants

Les méthodes comptables appliquées aux Clients et comptes rattachés sont décrites en note 7.

4.1.6.8.1 Clients et comptes rattachés

Les clients et comptes rattachés correspondent principalement à des factures émises à PharmaEngine dans le cadre de la refacturation de frais partagés, des prestataires externes de recherche clinique, selon les termes du contrat exclusif de licence et de collaboration. Voir la note 4 concernant le contrat de licence et de collaboration.

(en K€)	Au 31 décembre 2018	Au 31 décembre 2017
Clients et comptes rattachés	25	169
CLIENTS ET COMPTES RATTACHÉS	25	169

L'échéancier des créances clients se décompose comme suit :

(en K€)	Au 31 décembre 2018	Au 31 décembre 2017
À moins de 3 mois	25	169
Entre 3 et 6 mois	-	-
Entre 6 et 12 mois	-	-
À plus de 12 mois	-	-
CLIENTS ET COMPTES RATTACHÉS	25	169

4.1.6.8.2 Autres actifs courants

Les autres actifs courants s'analysent comme suit :

(en K€)	Au 31 décembre 2018	Au 31 décembre 2017
Crédit d'impôt recherche à recevoir	3 251	3 259
Créance de TVA	1 104	793
Charges constatées d'avance	1 095	999
Subvention à recevoir	-	117
Autres créances	972	558
AUTRES ACTIFS COURANTS	6 422	5 727

Au 31 décembre 2018, les charges constatées d'avances correspondent essentiellement aux partenariats de recherche (215 K€), aux essais cliniques (200 K€) et au loyer du premier trimestre 2019 (114 K€).

Au 31 décembre 2017, les charges constatées d'avances correspondent essentiellement à la collaboration de recherche de Nanobiotix Corp. avec le MIT (400 K€), aux essais cliniques (150 K€), au loyer (112 K€), aux assurances (84 K€) et à des honoraires de conseil (76 K€).

Les autres créances ont augmenté de 414 K€, en raison de l'augmentation des acomptes versés en 2018 par rapport à 2017.

CRÉDIT D'IMPÔT RECHERCHE

La Société est éligible au CIR (Crédit d'Impôt Recherche) délivré par l'administration fiscale française. Voir note 15 pour le traitement comptable du CIR.

Le montant du CIR calculé pour l'exercice 2018 s'élève à 3 251 K€ contre 3 259 K€ pour l'exercice 2017. Le remboursement du CIR au titre de l'exercice 2017 a été obtenu par la Société au cours du second semestre 2018. Le CIR au titre de l'exercice 2018 devrait être collecté par la Société au cours du second semestre 2019.

L'évolution de la créance du CIR se présente comme suit :

(en K€)	
Créance au 31 décembre 2016	3 717
Païement CIR 2016	(3 717)
Produit CIR 2017	3 259
Créance au 31 décembre 2017	3 259
Païement CIR 2017	(3 243)
Charge d'ajustement du CIR 2017	(17)
Produit CIR 2018	3 251
Créance au 31 décembre 2018	3 251

4.1.6.9 Trésorerie et équivalents de trésorerie

Méthode comptable

Les équivalents de trésorerie sont détenus dans le but de faire face aux engagements de trésorerie à court terme plutôt que dans un objectif de placement ou pour d'autres finalités. Ils sont facilement convertibles, en un montant de trésorerie connu et soumis à

un risque négligeable de changement de valeur. La trésorerie et les équivalents de trésorerie sont constitués par des liquidités immédiatement disponibles et des placements à terme.

Ils sont comptabilisés et évalués conformément à la norme IFRS 9 - « Instruments financiers », applicable obligatoirement à compter du 1^{er} janvier 2018, qui remplace la norme IAS 39 - « Instruments financiers : comptabilisation et évaluation ». Les équivalents de trésorerie sont évalués au coût amorti.

Analyse de la trésorerie et équivalents de trésorerie

(en K€)	Au 31 décembre 2018	Au 31 décembre 2017
Dépôts bancaires à court terme	11 503	10 914
Trésorerie et comptes bancaires	24 700	36 299
TRÉSORERIE ET ÉQUIVALENTS DE TRÉSORERIE	36 203	47 212

Les montants présentés en « Dépôts bancaires à court terme » sont principalement constitués de dépôts à terme rémunérés et correspondant à la stratégie de gestion financière de la Société, et sont mobilisables sans pénalités importantes.

Au cours de l'exercice 2018, la trésorerie et les équivalents de trésorerie ont diminué de 11 009 K€ pour s'établir à 36 203 K€ au

31 décembre. Cette diminution de la trésorerie est principalement due à deux levées de fonds successives effectuées sur 2017 alors qu'aucune opération n'a eu lieu sur 2018. Ceci est partiellement compensé par le financement obtenu auprès de la BEI dont la première tranche a été reçue sur 2018 pour 16 000 K€ (voir note 4.1).

4.1.6.10 Capital

4.1.6.10.1 Capital émis

MÉTHODES COMPTABLES

Les actions ordinaires sont classées dans les capitaux propres. Les coûts des opérations en capital directement attribuables à l'émission d'actions ou d'options nouvelles sont comptabilisés dans les capitaux propres en déduction des produits de l'émission.

ANALYSE DES OPÉRATIONS SUR TITRES

(en K€ sauf nombre d'actions)

Date	Nature des opérations	Capital	Primes liées au capital	Nombre d'actions
31 décembre 2016		479	74 296	15 965 272
3 février 2017	Souscription BSA 2016	-	16	-
10 mars 2017	Souscription BSA 2017	-	9	-
12 mars 2017	Souscription BSA 2017	-	11	-
15 mars 2017	Souscription BSA 2017	-	6	-
31 mars 2017	Souscription BSA 2017	-	15	-
11 avril 2017	Augmentation de capital	48	25 097	1 596 527
11 avril 2017	Frais d'augmentation de capital	-	(1 774)	-
13 juillet 2017	Exercice OSA 2016	0	52	4 000
19 juillet 2017	Exercice BSPCE 2016	0	5	333
1 ^{er} août 2017	Exercice BSPCE 2012	4	749	125 452
2 novembre 2017	Augmentation de capital	58	27 127	1 941 789
2 novembre 2017	Frais d'augmentation de capital	-	(1 827)	-
31 décembre 2017		589	123 782	19 633 373
14 mai 2018	Souscription BSA 2018	-	13	-
1 ^{er} juin 2018	Souscription BSA 2018	-	6	-
3 juin 2018	Souscription BSA 2018	-	5	-
6 juin 2018	Souscription BSA 2018	-	21	-
30 juin 2018	Attribution définitive AGA 2018	-	(12)	-
28 août 2018	Souscription BSA 2018	-	14	-
28 août 2018	Attribution AGA 2018	-	0	-
31 décembre 2018	Frais d'introduction au Nasdaq	-	(1 030)	-
31 décembre 2018		589	122 799	19 633 373

Au 31 décembre 2018, comme au 31 décembre 2017, le capital social de la Société s'établit à 589 K€, divisé en 19 633 373 actions ordinaires entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,03 €.

Au 31 décembre 2018, 1 030 K€ de frais relatifs au projet d'introduction en bourse de la Société sur le marché américain sont enregistrés en déduction de la prime d'émission. Sur l'exercice clos le 31 décembre 2018, 279 K€ ont été payés et 751 K€ sont comptabilisés en factures non parvenues.

4.1.6.10.2 Actions propres

Au 31 décembre 2018, la Société détenait 13 144 actions propres dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme aux réglementations générales et aux pratiques du marché approuvées par l'Autorité des marchés financiers (AMF), mis en place suite à l'introduction en bourse en France de la Société en 2012. Ces actions sont portées

en diminution des capitaux propres en IFRS pour un montant de 124 K€.

En comparaison, au 31 décembre 2017, la Société détenait 7 984 actions propres portées en diminution des capitaux propres pour un montant de 27 K€.

4.1.6.10.3 Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE), bons de souscription d'actions (BSA), options de souscription d'actions (OSA) et attributions gratuites d'actions (AGA)

MÉTHODES COMPTABLES

Les méthodes comptables appliquées aux paiements fondés sur des actions sont décrites en note 17.

ANALYSE DES PLANS DE BONS DE SOUSCRIPTION DE PARTS DE CRÉATEUR D'ENTREPRISE (BSPCE), DE BONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS (BSA), D'OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS (OSA) ET D'ATTRIBUTIONS D'ACTIONS GRATUITES (AGA).

Au 31 décembre 2018, la Société avait en place les plans suivants : plans de BSA, de BSPCE, d'OSA et d'AGA. Le tableau ci-après résume les évolutions de ces plans durant les exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017.

BSA

Type	Date d'attribution	Prix d'exercice (en euros)	En circulation au 1 ^{er} janvier 2018	Émis	Exercés	Caducs	En circulation au 31 décembre 2018	Nombre d'actions exerçables
BSA 2012	4 mai 2012	6,00	30 000	-	-	-	30 000	30 000
BSA 2013	10 avril 2013	6,37	6 000	-	-	-	6 000	6 000
BSA 2014	16 septembre 2014	17,67	10 000	-	-	-	10 000	10 000
BSA 2015-1	10 février 2015	17,67	4 000	-	-	-	4 000	4 000
BSA 2015-1	10 février 2015	17,67	17 000	-	-	-	17 000	17 000
BSA 2015-2 (a)	25 juin 2015	19,54	64 000	-	-	-	64 000	64 000
BSA 2015-2 (b)	25 juin 2015	19,54	6 000	-	-	-	6 000	6 000
BSA 2016-1	2 février 2016	13,74	36 208	-	-	-	36 208	36 208
BSA 2016-2	3 novembre 2016	15,01	8 000	-	-	-	8 000	8 000
BSA 2017	7 janvier 2017	15,76	18 000	-	-	-	18 000	18 000
BSA 2018	6 mars 2018	13,55	-	28 000	-	-	28 000	28 000
BSA 2018	27 juillet 2018	16,10	-	5 820	-	-	5 820	5 820
TOTAL			199 208	33 820	-	-	233 028	233 028

Type	Date d'attribution	Prix d'exercice (en euros)	En circulation au 1 ^{er} janvier 2017	Émis	Exercés	Caducs	En circulation au 31 décembre 2017	Nombre d'actions exerçables
BSA 2012	4 mai 2012	6,00	30 000	-	-	-	30 000	30 000
BSA 2013	10 avril 2013	6,37	6 000	-	-	-	6 000	6 000
BSA 2014	16 sept 2014	17,67	10 000	-	-	-	10 000	10 000
BSA 2015-1	10 février 2015	17,67	4 000	-	-	-	4 000	4 000
BSA 2015-1	10 février 2015	17,67	17 000	-	-	-	17 000	17 000
BSA 2015-2 (a)	25 juin 2015	19,54	64 000	-	-	-	64 000	64 000
BSA 2015-2 (b)	25 juin 2015	19,54	6 000	-	-	-	6 000	6 000
BSA 2016-1	2 février 2016	13,74	36 208	-	-	-	36 208	36 208
BSA 2016-2	3 novembre 2016	15,01	-	8 000	-	-	8 000	8 000
BSA 2017	7 janvier 2017	15,76	-	18 000	-	-	18 000	18 000
TOTAL			173 208	26 000	-	-	199 208	199 208

BSPCE

Type	Date d'attribution	Prix d'exercice (en euros)	En circulation au 1 ^{er} janvier 2018	Émis	Exercés	Caducs	En circulation au 31 décembre 2018	Nombre d'actions exerçables
BSPCE 2012-1	4 mai 2012	6,00	1 674 548	-	-	-	1 674 548	1 674 548
BSPCE 2012-2	18 décembre 2012	6,63	100 000	-	-	-	100 000	100 000
BSPCE 2013-1	10 avril 2013	6,30	55 000	-	-	-	55 000	55 000
BSPCE 2013-2	28 août 2013	5,92	50 000	-	-	-	50 000	50 000
BSPCE 2014	16 septembre 2014	18,68	92 100	-	-	-	92 100	92 100
BSPCE 2015-1	10 février 2015	18,57	70 950	-	-	-	70 950	70 950
BSPCE 2015-2	10 juin 2015	20,28	41 383	-	-	(1 633)	39 750	39 750
BSPCE 2016	2 février 2016	14,46	230 309	-	-	(9 342)	220 967	220 967
BSPCE 2017	7 janvier 2017	15,93	288 350	-	-	(85 933)	202 417	202 417
TOTAL			2 602 640	-	-	(96 908)	2 505 732	2 505 732

Type	Date d'attribution	Prix d'exercice (en euros)	En circulation au 1 ^{er} janvier 2017	Émis	Exercés	Caducs	En circulation au 31 décembre 2017	Nombre d'actions exerçables
BSPCE 2012-1	4 mai 2012	6,00	1 800 000	-	(125 452)	-	1 674 548	1 674 548
BSPCE 2012-2	18 décembre 2012	6,63	100 000	-	-	-	100 000	100 000
BSPCE 2013-1	10 avril 2013	6,30	55 000	-	-	-	55 000	55 000
BSPCE 2013-2	28 août 2013	5,92	50 000	-	-	-	50 000	50 000
BSPCE 2014	16 septembre 2014	18,68	93 433	-	-	(1 333)	92 100	92 100
BSPCE 2015-1	10 février 2015	18,57	71 183	-	-	(233)	70 950	70 950
BSPCE 2015-2	10 juin 2015	20,28	44 233	-	-	(2 850)	41 383	41 383
BSPCE 2016	2 février 2016	14,46	242 250	-	(333)	(11 608)	230 309	230 309
BSPCE 2017	7 janvier 2017	15,93	-	289 400	-	(1 050)	288 350	288 350
TOTAL			2 456 099	289 400	(125 785)	(17 074)	2 602 640	2 602 640

OSA

Type	Date d'attribution	Prix d'exercice (en euros)	En circulation au 1 ^{er} janvier 2018	Émis	Exercés	Caducs	En circulation au 31 décembre 2018	Nombre d'actions exerçables
OSA 2016-1	2 février 2016	13,05	14 400	-	-	(14 000)	400	400
OSA 2016-2	3 novembre 2016	14,26	4 000	-	-	-	4 000	4 000
OSA 2017	7 janvier 2017	14,97	7 850	-	-	(7 350)	500	500
OSA 2018	6 mars 2018	12,87	-	62 000	-	(4 000)	58 000	58 000
TOTAL			26 250	62 000	-	(25 350)	62 900	62 900

Type	Date d'attribution	Prix d'exercice (en euros)	En circulation au 1 ^{er} janvier 2017	Émis	Exercés	Caducs	En circulation au 31 décembre 2017	Nombre d'actions exerçables
OSA 2016-1	2 février 2016	13,05	18 400	-	(4 000)	-	14 400	14 400
OSA 2016-2	3 novembre 2016	14,26	4 000	-	-	-	4 000	4 000
OSA 2017	7 janvier 2017	14,97	-	7 850	-	-	7 850	7 850
TOTAL			22 400	7 850	(4 000)	-	26 250	26 250

AGA

Type	Date d'attribution	Prix d'exercice (en euros)	En circulation au 1 ^{er} janvier 2018	Émis	Exercés	Caducs	En circulation au 31 décembre 2018	Nombre d'actions exerçables
AGA 2018 - 1	6 mars 2018		-	396 250	-	(27 000)	369 250	369 250
AGA 2018 - 2	27 juillet 2018		-	6 000	-	-	6 000	6 000
TOTAL			-	402 250	-	(27 000)	375 250	375 250

Bons de souscription d'actions (BSA)

Le directoire, lors de la séance du 3 novembre 2016, a fait usage de la délégation accordée l'assemblée générale du 23 juin 2016 et a décidé d'émettre à destination de consultants de la Société 8 000 BSA donnant chacun droit à la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,03 euro au prix fixe de 15,01 euros (prime d'émission incluse). Ces BSA ont été souscrits par les consultants concernés à la fin de la période de souscription le 3 février 2017.

Le directoire, lors de sa séance du 6 mars 2018, conformément à la délégation donnée par l'AG du 14 juin 2017, a décidé l'attribution de 18 000 bons de souscription d'actions à des membres du conseil de surveillance de la société donnant chacun droit à la souscription d'un nombre d'actions ordinaire défini d'une valeur nominale de 0,03 € l'unité, au prix fixe de 13,55 €. Ces bons ont été souscrits par les bénéficiaires à la fin de la période de souscription le 7 juin 2018.

Le directoire, lors de la même séance, et conformément à la délégation donnée par l'AG du 14 juin 2017, a décidé l'attribution de 10 000 bons de souscription d'actions à un consultant de la Société donnant chacun droit à la souscription d'un nombre d'actions ordinaire défini d'une valeur nominale de 0,03 € l'unité, au prix fixe de 13,55 €. Ces bons ont été souscrits par le bénéficiaire à la fin de la période de souscription le 7 juin 2018.

Le directoire, lors de sa séance du 27 juillet 2018, conformément à la délégation donnée par l'AGM du 23 mai 2018, a décidé l'attribution de 5 820 bons de souscription d'actions à un consultant de la Société donnant chacun droit à la souscription d'un nombre d'actions ordinaire défini d'une valeur nominale de 0,03 € l'unité, au prix fixe de 16,102 €. Ces bons ont été souscrits par le bénéficiaire à la fin de la période de souscription le 31 octobre 2018.

Options de souscription d'actions (OSA)

Le directoire, lors de sa séance du 6 mars 2018 et fort de l'autorisation de l'AG du 14 juin 2017, a également décidé l'attribution de 62 000 options de souscription d'actions au bénéfice de salariés du Groupe, donnant chacune droit à la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,03 €, au prix de 12,87 €. Elles se répartissent en 12 000 options ordinaires attribuées aux salariés et 50 000 options attribuées au *Chief Operating Officer* (COO).

Pour les salariés du Groupe autre que le COO, ces options sont exerçables au plus tard dans les dix ans suivant leur attribution, et par tiers, sous réserve pour chaque tiers de la présence continue du bénéficiaire dans le Groupe au cours de la période correspondante, selon le calendrier suivant :

- un tiers à compter du 7 mars 2019 ;
- un tiers à compter du 7 mars 2020 ; et
- un tiers à compter du 8 mars 2021.

Pour le COO, les options sont exerçables au plus tard dans les dix ans suivant leur attribution, et par tiers, sous réserve pour chaque tiers de la présence continue du bénéficiaire dans le Groupe au cours de la période correspondante, selon le calendrier suivant :

- deux tiers à compter du 7 mars 2019 ; et
- un tiers à compter du 7 mars 2020.

Attributions gratuites d'actions (AGA)

Au cours de sa séance du 6 mars 2018, le directoire, faisant usage de l'autorisation qui lui a été consentie par l'AGM du 14 juin 2017 a également décidé l'attribution gratuite de 396 250 actions, chacune d'une valeur nominale de 0,03 €, au profit des membres du directoire et des salariés du Groupe. Il a été fixé les conditions de leur acquisition comme suit :

Pour les résidents fiscaux français (« formule 2+1 ») :

- une période d'acquisition de deux (2) ans à compter du 7 mars 2018. La présence du bénéficiaire dans le Groupe pendant cette période fait partie des conditions de l'acquisition définitive desdites actions ;
- une période de conservation, de ces actions, d'un (1) an à l'issue de la période d'acquisition.

Pour les résidents fiscaux étrangers (« formule 3+0 »), une période d'acquisition de trois (3) ans à compter du 7 mars 2018. La présence du bénéficiaire dans le Groupe pendant la période d'acquisition conditionne l'acquisition définitive desdites actions.

En outre il a été décidé de soumettre l'acquisition définitive des Actions Gratuites attribuées aux membres du directoire à l'atteinte d'objectifs cliniques et stratégiques dans l'indication Tête et Cou.

Au cours de sa séance du 27 juillet 2018, le directoire, faisant usage de l'autorisation qui lui a été consentie par l'AGM du 23 mai 2018, a également décidé l'attribution gratuite de 6 000 actions, chacune d'une valeur nominale de 0,03 €, au profit d'un salarié du Groupe. Il a été fixé :

- la période d'acquisition à deux (2) ans à compter du 27 juillet 2018. Le salarié n'est pas soumis à la condition de présence continue ;
- la période de conservation, de ces actions, d'un (1) an à l'issue de la période d'acquisition.

L'incidence sur le résultat des paiements fondés sur des actions est détaillée à la note 17.

4.1.6.11 Provisions

Méthodes comptables

PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES

Les provisions pour risques et charges correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'échéance et le montant sont incertains, auxquels la Société peut être confrontée dans le cadre de ses activités.

Une provision est comptabilisée lorsque la Société a une obligation juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un événement passé dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidités peuvent être estimées de manière fiable.

Le montant comptabilisé en provision est la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation, actualisée si nécessaire à la clôture.

PROVISIONS POUR ENGAGEMENTS DE RETRAITE

Les salariés de la Société bénéficient des prestations de retraite prévues par la loi en France :

- obtention d'une indemnité de départ à la retraite, versée par la Société, lors de leur départ en retraite (régime à prestations définies) ; et
- versement de pensions de retraite par les organismes de Sécurité Sociale, lesquelles sont financées par les cotisations des entreprises et des salariés (régime d'État à cotisations définies).

Pour les régimes à prestations définies, les coûts des prestations de retraite sont estimés en utilisant la méthode des unités de crédit projetées.

Selon cette méthode, le coût des retraites est constaté dans le résultat de manière à le répartir uniformément sur la durée de services des employés. Le coût des services passés relatif à la partie non acquise des droits est toutefois comptabilisé immédiatement en charge (augmentation des avantages accordés) ou en produit (diminution des avantages accordés) dès la mise en place du nouveau régime ou de la modification du régime. Les écarts actuariels sont comptabilisés immédiatement et en totalité en autres éléments du résultat global dans les capitaux propres.

Les engagements de retraite sont évalués à la valeur actuelle des paiements futurs estimés en retenant le taux de marché fondé sur les obligations à long terme des entreprises de première catégorie avec une durée correspondante à celle estimée pour le régime. La Société fait appel à des experts pour réaliser une revue annuelle de la valorisation de ces plans.

Les paiements de la Société pour les régimes à cotisations définies sont constatés en charges au compte de résultat de chaque période à laquelle ils sont liés.

La Société a procédé à une révision, au 31 décembre 2018, des paramètres de calcul de l'indemnité de fin de carrière pour tenir compte de son évolution récente. Le taux de progression des salaires, le taux de rotation et le taux d'actualisation ont donc été modifiés.

Analyse des provisions

(en K€)	Au 1er janvier 2018	Augmentations	Diminutions ⁽¹⁾	Au 31 décembre 2018
Indemnités de départ à la retraite	233	104	-	337
Provisions - part non courante	233	104	-	337
Provisions pour litiges	105	-	(50)	55
Provisions - part courante	105	-	(50)	55
TOTAL DES PROVISIONS	338	104	(50)	392

(1) Voir la note 16.4 pour la nature de ces diminutions.

(en K€)	Au 1 ^{er} janvier 2017	Augmentations	Diminutions ⁽¹⁾	Au 31 décembre 2017
Indemnités de départ à la retraite	175	58	-	233
Provisions - part non courante	175	58	-	233
Provisions pour litiges	249	-	(144)	105
Provisions - part courante	249	-	(144)	105
TOTAL DES PROVISIONS	424	58	(144)	338

(1) Voir la note 16.4 pour la nature de ces diminutions.

4.1.6.11.1 Provisions - part courante

Les provisions pour litiges concernent principalement des litiges prud'homaux en cours. La diminution de 50 K€ s'explique par les paiements effectués au cours de l'exercice.

En 2017, le montant de provision pour litiges a diminué de 144 K€, représentant des paiements provisionnés pour résolutions de litiges.

4.1.6.11.2 Provisions - part non courante

Engagements de retraite

(en K€)	Au 31 décembre 2018	Au 31 décembre 2017
Provision à l'ouverture	233	175
Charge de l'exercice	55	48
Écarts actuariels comptabilisés en autres éléments du résultat global	48	10
Provision à la clôture	337	233

Les hypothèses retenues pour la détermination des indemnités de fin de carrière sont les suivantes :

Date d'évaluation	31/12/2018	31/12/2017
	Cadre : 66 ans	Cadre : 66 ans
	Non-cadre : 64 ans	Non-cadre : 64 ans
Modalités de départ à la retraite		
Taux de charges sociales	43 %	43 %
Taux d'actualisation	1,81 %	1,81 %
	Table réglementaire	Table réglementaire
Tables de mortalité	INSEE 2012-2014	INSEE 2011-2013
Taux d'augmentation des salaires (inflation incluse)	2,5 %	2,5 %
Taux de rotation	Taux moyen de 3,71 % constant	Taux moyen de 4 % constant
Durée	19 ans	20 ans

Les droits accordés aux salariés de la Société sont définis par la convention collective de la Pharmacie (Fabrication et commerce des produits à usage pharmaceutique).

Le taux de rotation des effectifs a été déterminé sur la base de la moyenne historique sur la période allant de 2013 à 2016.

4.1.6.12 Dettes financières

MÉTHODES COMPTABLES

La Société bénéficie d'un certain nombre d'aides, sous forme de subventions, d'avances conditionnées ou de prêt à taux zéro.

Dans le référentiel IFRS, le fait que l'avance remboursable ne supporte pas le paiement d'un intérêt annuel revient à considérer que la Société a bénéficié d'un prêt à taux zéro. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée au taux d'endettement moyen de la Société est considérée comme une subvention perçue de l'État. Ces subventions sont étalées sur la durée estimée des projets financés par ces avances.

La part à plus d'un an des avances conditionnées est enregistrée en dettes financières - part non courante, tandis que la part à moins d'un an est enregistrée en dettes financières - part courante.

Les subventions sont comptabilisées en « Subvention à recevoir » dès lors que les conditions requises à leur obtention sont remplies et les coûts subventionnés encourus et non lorsque le paiement réel est effectué. Une partie des subventions est également comptabilisée en « Produits constatés d'avance » dans la mesure où les dépenses correspondantes n'ont pas encore été engagées.

Un prêt non remboursable sous conditions est traité comme une subvention publique s'il existe une assurance raisonnable que la Société remplira les conditions relatives à la dispense de remboursement du prêt. Dans le cas contraire, il est classé en dettes.

Une subvention publique à recevoir soit en compensation de charges ou de pertes déjà encourues, soit à titre de soutien financier immédiat à la Société sans coûts futurs liés, est comptabilisée en produits de l'exercice au cours duquel la créance devient acquise.

Les dettes financières sont comptabilisées et évaluées conformément à IFRS 9 - « Instruments financiers ». Les dettes financières, sont évaluées au coût amorti.

Passifs financiers au coût amorti

Les emprunts et autres passifs financiers sont comptabilisés et évalués conformément à la norme IFRS 9 - « Instruments financiers », applicable obligatoirement à compter du 1^{er} janvier 2018, qui remplace la norme IAS 39 - « Instruments financiers : comptabilisation et évaluation ».

Ils sont comptabilisés au coût amorti. Le coût amorti d'un actif ou d'un passif financier est défini sous IFRS 9 comme la valeur attribuée à un passif financier lors de sa comptabilisation initiale, diminuée des remboursements en principal, majorée ou diminuée de l'amortissement cumulé, calculé à l'aide du TIE.

Les frais de transaction qui sont directement attribuables à l'acquisition ou à l'émission d'un passif financier viennent en diminution de ce passif financier. Ces frais sont ensuite amortis sur la durée de vie du passif sur la base du TIE.

ANALYSE DES DETTES FINANCIÈRES

(en K€)	Au 31 décembre 2018	Au 31 décembre 2017
Emprunt bancaire - Court Terme	-	428
Avances remboursables OSEO/Prêt BPI - Court Terme	500	341
Total des dettes financières courantes	500	770
Emprunt bancaire - Long Terme	-	-
Avances remboursables OSEO	3 291	3 747
Prêt BEI - Long Terme	16 730	-
Total des dettes financières non courantes	20 021	3 747
TOTAL DES DETTES FINANCIÈRES	20 521	4 517

La Société a souscrit en avril 2015 un emprunt bancaire de 2 500 K€ à taux variable. Le capital de cet emprunt était remboursable par échéances trimestrielles sur une période de trois ans et comportait une exigibilité anticipée dans le cas où la trésorerie serait inférieure à 10 000 K€. Au 31 décembre 2018, le capital est totalement remboursé.

La Société reçoit des avances remboursables et des prêts de la Banque Publique d'Investissement (ex-OSEO Innovation). Ces avances ne portent pas intérêt et sont remboursables à 100 % en cas de succès technique et/ou commercial.

Au cours de l'exercice, la Banque Européenne d'Investissement (BEI) a accordé à Nanobiotix un prêt à taux fixe d'un montant global

de 40 000 K€ subdivisé en trois (3) tranches. La première tranche d'une valeur nominale de 16 000 K€, a été reçue en octobre 2018 et sera remboursée in fine en 2023. Les intérêts capitalisés y afférents seront versés à la même échéance. Nanobiotix s'engage également, sur la période de juin 2022 à juin 2027, à payer des intérêts additionnels «royalties» indexés sur le chiffre d'affaires annuel réalisé (voir note 4.1).

En 2018, la Société a été informée que le commencement du remboursement de l'avance remboursable « OSEO Nice » ou « BPI » sera prolongé de 18 mois et que le montant total à rembourser correspond au montant perçu à date, c'est-à-dire 2 083 K€.

4.1.6.12.1 Avances conditionnées, prêt bancaire et prêt accordé par les autorités publiques

Le tableau ci-dessous présente le détail des dettes inscrites au bilan par type d'avance remboursable, prêt à taux zéro ou accordé par des autorités publiques et emprunt bancaire :

AVANCE REMBOURSABLES, PRÊT À TAUX ZÉRO ET PRÊT ACCORDÉ PAR LES AUTORITÉS PUBLIQUES.

(en K€)	OSEO 3	BPI	Prêt BPI taux 0	BEI	Total
Au 1^{er} janvier 2017	424	1 903	1 835	-	4 163
Impact de l'actualisation	10	27	44	-	81
Charges financières sur dettes	-	32	-	-	32
Remboursement	(188)	-	-	-	(188)
Au 31 décembre 2017	247	1 962	1 880	-	4 088
Versement	-	-	-	16 000	16 000
Impact de l'actualisation	3	122	45	(223)	(53)
Cumul des intérêts fixes	-	32	-	211	243
Cumul des intérêts variables	-	-	-	742	742
Remboursement	(250)	-	(250)	-	(500)
Au 31 décembre 2018	-	2 116	1 675	16 730	20 521

EMPRUNT BANCAIRE

(en K€)	BNP
Au 1^{er} janvier 2017	1 273
Charges financières sur dette	14
Remboursement	(842)
Intérêts payés	(17)
Au 31 décembre 2017	428
Charges financières sur dette	-
Remboursement	(427)
Intérêts payés	(1)
Au 31 décembre 2018	-

4.1.6.12.2 Échéances des passifs financiers

Les échéanciers de remboursement des avances et des prêts se présentent comme suit :

(en K€)	Au 31 décembre 2018			
	À moins d'1 an	Entre 1 et 3 ans	Entre 3 et 5 ans	À plus de 5 ans
BPI	-	-	800	1 618
Prêt BPI taux 0	500	1 000	250	-
Emprunt BEI	-	-	16 211	-
TOTAL	500	1 000	17 261	1 618

4.1.6.13 Fournisseurs, comptes rattachés et autres passifs courants

4.1.6.13.1 Fournisseurs et comptes rattachés

MÉTHODES COMPTABLES

Les méthodes comptables appliquées aux fournisseurs et comptes rattachés sont décrites en note 12, Dettes financières.

Factures non parvenues

Du fait de l'existence d'un décalage temporel entre la date à laquelle les coûts des traitements sont engagés au titre des études cliniques et la date à laquelle ces coûts sont facturés, la Société provisionne le montant estimé de la charge à payer à chaque clôture.

Les coûts de traitements par patient sont estimés pour chaque étude, à partir des contrats signés avec les centres de recherche clinique réalisant les essais, en tenant compte de la durée du traitement et de la date d'injection de chaque patient. Le montant total estimé pour chaque étude est diminué du montant des factures reçues à la date de la clôture.

ANALYSE DES FOURNISSEURS ET COMPTES RATTACHÉS

(en K€)	Au 31 décembre 2018	Au 31 décembre 2017
Charges payées d'avance - essais cliniques	1 973	1 806
Autres fournisseurs et comptes rattachés	4 536	3 337
TOTAL DES FOURNISSEURS ET COMPTES RATTACHÉS	6 509	5 144

Aucune actualisation n'a été pratiquée sur ce poste dans la mesure où les échéances des dettes sont inférieures à un an.

4.1.6.13.2 Autres passifs courants

(en K€)	Au 31 décembre 2018	Au 31 décembre 2017
Dettes fiscales	180	230
Dettes sociales et assimilées	3 928	2 630
Autres dettes	425	686
AUTRES PASSIFS COURANTS	4 533	3 546

Les dettes sociales et assimilées concernent principalement les charges sociales et les provisions pour congés payés. L'augmentation des dettes sociales et assimilées s'explique principalement par la reconnaissance d'une provision pour charges patronales liée aux attributions gratuites d'actions en 2018 à hauteur de 485 K€.

Les autres dettes correspondent principalement à :

- l'étalement des franchises de loyer pour un montant de 183 K€ au 31 décembre 2018 contre 205 K€ au 31 décembre 2017 ;
- un produit constaté d'avance relatif à l'avance OSEO et au prêt BPI pour un montant de 93 K€ au 31 décembre 2018 contre 344 K€ au 31 décembre 2017 ;
- la subvention à recevoir de 72 K€ au 31 décembre 2017 correspondant à une subvention perçue par la Société dans le cadre du consortium européen dénommé Enatrans dont l'objectif

est de dynamiser et structurer les acteurs de la Nanomédecine en Europe. À ce titre Nanobiotix devrait percevoir un montant total de subvention de 408 K€ sur 3 ans. Aucune subvention à recevoir n'est enregistrée au 31 décembre 2018.

4.1.6.14 Instruments financiers inscrits au bilan et effet sur le résultat

Méthodes comptables

Les méthodes comptables appliquées aux instruments financiers inscrits au bilan ayant un effet sur le résultat sont décrites en note 7, Immobilisations financières, la note 8, Clients, comptes rattachés et autres créances, la note 9, Trésorerie et équivalents de trésorerie, et la note 12, Dettes financières.

Analyse des instruments financiers inscrits au bilan et effet sur le résultat

Au 31 décembre 2018				
(en K€)	Valeur comptable inscrite au bilan	Juste valeur par le compte de résultat	Actifs et passifs financiers au coût amorti ⁽¹⁾	Juste valeur
Actifs financiers				
Immobilisations financières	558	176	383	558
Clients et comptes rattachés	25	-	25	25
Trésorerie et équivalents de trésorerie	36 203	-	36 203	36 203
TOTAL DE L'ACTIF	36 787	176	36 611	36 787
Dettes financières				
Dettes financières - part non courante	20 021	-	20 021	20 021
Dettes financières - part courante	500	-	500	500
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	6 509	-	6 509	6 509
TOTAL DU PASSIF	27 030	-	27 030	27 030

(1) Suite à l'application de la norme IFRS 9 à compter du 1^{er} janvier 2018, la catégorie précédemment nommée « prêts et créances » est incluse dans la nouvelle catégorie « actifs et passifs financiers au coût amorti ».

Au 31 décembre 2017					
(en K€)	Valeur comptable inscrite au bilan	Actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat	Prêts et créances	Passifs financiers au coût amorti	Juste valeur
Actifs financiers					
Immobilisations financières	1 232	273	959	-	1 232
Clients et comptes rattachés	169	-	169	-	169
Trésorerie et équivalents de trésorerie	47 212	-	47 212	-	47 212
TOTAL DE L'ACTIF	48 614	273	48 340	-	48 614
Dettes financières					
Dettes financières - part non courante	3 747	-	-	3 747	3 747
Dettes financières - part courante	770	-	-	770	770
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	5 144	-	-	5 144	5 144
TOTAL DU PASSIF	9 660	-	-	9 660	9 660

Effet sur le résultat :

(en K€)	2018	2017
Impact de l'actualisation	53	(81)
Revenus sur équivalents de trésorerie	34	33
TOTAL DE LA JUSTE VALEUR PAR RÉSULTAT	87	(48)

Gestion des risques financiers

Les principaux instruments financiers détenus par la Société sont classés en trésorerie et équivalents de trésorerie. L'objectif de la gestion de ces instruments est de permettre le financement des activités de la Société. La politique de la Société est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation. La Société n'utilise pas d'instrument financier dérivé.

Les risques principaux auxquels la Société est exposée sont les risques de liquidité, de change, de taux d'intérêt et de crédit.

RISQUE DE LIQUIDITÉ

Au regard du montant de trésorerie et d'équivalents de trésorerie détenu au 31 décembre 2018 (voir note 9), la Société ne considère pas être exposée à un risque de liquidité à court terme.

RISQUE DE CHANGE

La monnaie fonctionnelle de Nanobiotix S.A. est l'euro. L'exposition au risque de change résulte presque exclusivement des transactions intragroupes entre la Nanobiotix S.A. et sa filiale américaine, dont la monnaie fonctionnelle est le dollar américain, ainsi que des relations commerciales avec des clients et des fournisseurs situés hors de la zone euro.

La Société n'a pas pris, à son stade de développement, de disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change. En revanche, une augmentation importante de son activité pourrait la contraindre à une plus grande exposition au risque de change. La Société envisagera alors de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

Le tableau suivant présente l'impact d'une variation du taux de conversion entre l'euro et le dollar américain de 10 % à la hausse ou à la baisse calculée sur les apports en capital et les prêts consentis à la filiale américaine de la Société au 31 décembre 2018 et 31 décembre 2017.

Impact (en K€)	Exercice clos au 31 décembre 2018			
	Résultat net		Capitaux propres	
	Positif	Négatif	Positif	Négatif
Taux de change USD/EUR	29	(29)	178	(178)
TOTAL	29	(29)	178	(178)

Impact (en K€)	Exercice clos au 31 décembre 2017			
	Résultat net		Capitaux propres	
	Positif	Négatif	Positif	Négatif
Taux de change USD/EUR	71	(71)	43	(43)
TOTAL	71	(71)	43	(43)

RISQUE DE CRÉDIT

Le risque de crédit provient de la trésorerie et des équivalents de trésorerie, des instruments financiers dérivés et des dépôts auprès des banques et d'autres établissements financiers, ainsi que des expositions liées au crédit clients, notamment les créances non réglées et les transactions engagées.

Le risque de crédit lié à la trésorerie, aux équivalents de trésorerie et aux instruments financiers courants n'est pas significatif au regard de la qualité des établissements financiers cocontractants.

Le risque de crédit lié aux créances est limité en raison, d'une part, de la faiblesse de l'encours client au 31 décembre 2018, et, d'autre part, de la bonne notation de crédit de la collectivité publique pour les autres créances.

RISQUE DE TAUX D'INTÉRÊT

L'exposition de la Société au risque de taux d'intérêt concerne principalement les équivalents de trésorerie et les titres de placement, à savoir des SICAV monétaires. Les variations de taux d'intérêt ont une incidence directe sur le taux de rémunération de ces placements et les flux de trésorerie générés.

Au cours de l'exercice, la Banque Européenne d'Investissement (BEI) a accordé à Nanobiotix un prêt à taux fixe d'un montant global de 40 000 K€ subdivisé en trois 3 tranches. En plus des intérêts à taux fixe, Nanobiotix s'engage également à payer sur une période de 6 ans à compter du 1er janvier 2021, des intérêts additionnels ou «royalties», indexés sur le chiffre d'affaires de la Société. Le taux appliqué à cet emprunt sur cette période sera donc un taux variable, qui n'est toutefois pas indexé sur la performance des marchés financiers mais sur celle de la Société (voir note 4.1).

JUSTE VALEUR

La juste valeur d'instruments financiers négociés sur un marché actif est fondée sur le prix de marché à la date de clôture. Les prix de marché utilisés pour les actifs financiers détenus par la Société sont les cours acheteurs en vigueur sur le marché à la date d'évaluation.

La valeur comptable des créances et dettes courantes est présumée avoisiner leur juste valeur.

4.1.6.15 Produits des activités ordinaires

Méthodes comptables

CHIFFRE D'AFFAIRES

Le chiffre d'affaires est reconnu conformément à IFRS 15.

Selon 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 a conclu et prévoit de conclure des contrats de licence et de partenariats avec des tiers dans certains domaines spécifiques qui ont généré ou vont générer du chiffre d'affaires.

Par conséquent, chaque contrat a été et sera analysé, au cas par cas, dans le but de vérifier 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 la licence 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 la licence 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 ;

- l'approvisionnement de produits dont le chiffre d'affaires serait reconnu au moment du transfert du contrôle des produits livrés.

Le chiffre d'affaires éventuel découlant de l'atteinte de jalons déterminées ou de redevances en fonction des ventes ne serait pas reconnu avant le franchissement de l'étape ou la réalisation de la vente.

APPLICATION AU CONTRAT DE LICENCE ET DE PARTENARIAT AVEC PHARMAENGINE

Dans le cadre du contrat de licence et de partenariat, les droits de la Société et de PharmaEngine sont clairement identifiés et les conditions financières sont définies. Le contrat a une substance commerciale (les flux de trésorerie de la Société ont été affectés par les conditions contractuelles), et la Société a collecté et est en droit de collecter à l'avenir une contrepartie en échange du transfert de biens et de services à PharmaEngine.

La Société a identifié dans le contrat de licence et de partenariat avec PharmaEngine trois obligations de performance décrites en note 4 plus haut :

- la licence donnant le droit d'utiliser le brevet et le savoir-faire de la Société ;
- l'assistance fournie par la Société à PharmaEngine jusqu'à l'obtention de la première autorisation de mise sur le marché dans les pays de PharmaEngine ; cette assistance s'effectuera par périodes distinctes lors desquelles PharmaEngine aura accès aux informations et expériences en cours – cette obligation de performance sera donc réalisée progressivement ; et
- l'approvisionnement de NBTXR3 à PharmaEngine.

Un paiement initial de 1 M\$ a été intégralement reconnu en chiffre d'affaires lors du transfert de la licence à PharmaEngine en 2012.

Le revenu relatif aux paiements qui rémunèrent l'atteinte de jalons de développement est reconnu progressivement. Le calendrier des jalons et paiements a été défini de manière à refléter progressivement les efforts des deux parties et modifié pour refléter tous les changements apportés au plan de développement contractuel. En conséquence, la Société a conclu que les modalités des paiements variables reflètent ses efforts pour remplir l'obligation de prestation pour chaque phase de développement. Si une fraction de la rémunération variable venait à être alloué à l'obligation de performance relative à la licence octroyée alors cela ne modifierait pas le moment de reconnaissance du chiffre d'affaire étant donné que, du fait de la limitation relative au caractère

hautement probable du recouvrement, celle-ci ne pourrait être reconnue qu'au moment du paiement. Sur cette base, le premier jalon de 1 M\$ – signature du premier avenant qui a permis à PharmaEngine de bénéficier des résultats des études cliniques de la Société pour l'indication du Sarcome des Tissus Mous – et la deuxième étape de 1 M\$ – première injection du NBTXR3 à un patient dans une étude asiatique sur le Sarcome des Tissus Mous – ont été reçus et comptabilisés respectivement en 2014 et 2016. Le prochain paiement d'étape sera reçu suite au dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché sur le territoire de PharmaEngine.

Les redevances sont considérées comme conformes aux conditions de marché et seront comptabilisées une fois les ventes sur lesquelles portent ces redevances réalisées.

SUBVENTIONS

Depuis sa création, la Société reçoit, en raison de son approche innovante de la nanomédecine, un certain nombre d'aides ou subventions de l'État français ou des collectivités publiques françaises. Ces subventions sont destinées à financer ses activités ou des recrutements spécifiques. Les subventions sont comptabilisées en produits au fur et à mesure de l'engagement des charges associées indépendamment des encaissements.

CRÉDIT D'IMPÔT RECHERCHE

Le crédit d'impôt recherche (« CIR ») est octroyé aux entreprises par l'État français afin de les inciter à conduire des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient des dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1er janvier 2005, au sein de la Communauté européenne ou dans un autre État partie à l'accord sur l'Espace économique européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants. Si les impôts sont insuffisants pour couvrir l'intégralité du crédit d'impôt à l'issue de la période de trois ans, la différence est remboursée en numéraire à l'administration fiscale française.

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis sa création. Ces financements sont comptabilisés en « Autres produits » sur l'exercice qui a enregistré les charges ou dépenses correspondantes. La part des financements rattachés à des dépenses activées est déduite au bilan des dépenses activées et au compte de résultat des charges d'amortissement de ces dépenses.

Analyse des produits des activités ordinaires

Le tableau ci-après résume les produits des activités ordinaires de la Société durant l'exercice clos le 31 décembre 2018 :

(en K€)	2018	2017
Services	109	229
Autres ventes	7	23
Licences	0	0
Total du chiffre d'affaires	116	252
Crédit d'impôt recherche	3 251	3 259
Subventions	90	154
Autres	22	56
Total des autres produits	3 363	3 470
Total des produits des activités ordinaires	3 479	3 722

Le chiffre d'affaires de 116 K€ réalisé par la Société en 2018 provient essentiellement de la refacturation des frais partagés liés à l'organisation de la recherche en externe, au titre de l'assistance au développement fourni par la Société à PharmaEngine dans le cadre du contrat exclusif de licence et de partenariat contre 252 K€ sur l'exercice clos le 31 décembre 2017.

Plus de 90 % du chiffre d'affaires généré sur l'exercice 2018 et plus de 95 % du chiffre d'affaires généré sur l'exercice 2017 provient du contrat en cours avec PharmaEngine (voir note 4.1)

4.1.6.16 Charges opérationnelles

MÉTHODES COMPTABLES

Les contrats de location pour lesquels une part significative des risques et avantages est conservée par le bailleur sont classés en contrats de location simple. Les paiements effectués pour ces contrats de location simple, nets de toute mesure incitative, sont constatés en charges au compte de résultat de manière linéaire sur la durée du contrat.

Les méthodes comptables appliquées aux frais de recherche et de développement sont décrites en note 5.

4.1.6.16.1 Frais de recherche et de développement

(en K€)	2018	2017
Achats et sous-traitance	(11 358)	(10 215)
Charges du personnel (dont paiements fondés sur des actions)	(9 002)	(7 151)
Amortissements et provisions ⁽¹⁾	(534)	(367)
TOTAL DES FRAIS DE RECHERCHE ET DE DÉVELOPPEMENT	(20 893)	(17 733)

(1) voir note 16.4

Au 31 décembre 2018, le Groupe compte dans ses effectifs 79 personnes dédiées à la recherche et au développement. La Société a procédé à 18 créations nettes de postes au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Au 31 décembre 2017, 61 personnes étaient dédiées à la recherche et au développement et 14 postes supplémentaires avaient été créés.

L'incidence des paiements fondés sur des actions sur les frais de recherche et de développement s'élève à 443 K€ en 2018 dont 96 K€ de contribution patronale spécifique sur les AGA, en comparaison avec 1 059 K€ en 2017.

4.1.6.16.2 Frais commerciaux, généraux et administratifs

(en K€)	2018	2017
Location, honoraires et autres charges	(5 918)	(5 709)
Charges du personnel (dont paiements fondés sur des actions)	(6 701)	(5 568)
Amortissements et provisions (1)	(35)	22
TOTAL DES FRAIS COMMERCIAUX, GÉNÉRAUX ET ADMINISTRATIFS	(12 653)	(11 255)

(1) voir note 16.4

Sur l'exercice 2017, le poste « Amortissements et provisions » présente un produit, dû à la reprise de provision pour litiges, comme indiqué en note 11, partiellement neutralisé par les dotations aux amortissements des immobilisations corporelles pour l'exercice, comme indiqué dans les notes 5, 6 et 16.4.

Au 31 décembre 2018, le Groupe compte dans ses effectifs 23 personnes dédiées aux fonctions commerciales et administratives. La Société a procédé à 3 créations nettes de postes au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Au 31 décembre 2017, 20 personnes étaient dédiées aux fonctions commerciales et administratives et 4 postes supplémentaires avaient été créés.

L'incidence des paiements fondés sur des actions sur les frais commerciaux, généraux et administratifs s'élève à 1 911 K€ en 2018 dont 390 K€ de contribution patronale spécifique sur les AGA, en comparaison avec 1 546 K€ en 2017.

4.1.6.16.3 Charges de personnel

(en K€)	2018	2017
Salaires	(9 501)	(7 060)
Charges sociales	(4 279)	(3 006)
Paiements fondés sur des actions	(1 867)	(2 605)
Engagements de retraite	(55)	(48)
Total des charges du personnel	(15 703)	(12 719)
Effectifs moyens	94	76
Effectifs de fin d'année	102	85

Au 31 décembre 2018, la Société compte 102 collaborateurs, contre 85 au 31 décembre 2017. Sur l'exercice 2018, les postes de salaires et charges sociales s'élèvent à 13 780 K€ dont 486 K€ de provision de contribution patronale spécifique sur les AGA, contre 10 066 K€ sur l'exercice 2017, du fait de la croissance de la Société, de l'accroissement de l'effectif durant l'exercice et de l'incidence de sa politique de rémunération.

Conformément à la norme IFRS 2 - « Paiements fondés sur des actions », le poste « Paiements fondés sur des actions » figurant dans l'état du résultat global correspond à l'ensemble des charges non décaissées relatives aux droits acquis au cours de l'exercice et non exercés par les salariés, mandataires sociaux et membres du conseil de surveillance bénéficiaires de plans d'options octroyés par la Société. Les paiements fondés sur des actions s'établissent à 1 867 K€ en 2018, contre 2 605 K€ en 2017 (voir note 17, Paiements fondés sur des actions).

4.1.6.16.4 Amortissements et provisions

Amortissements et provisions par fonction :

Exercice clos le 31 décembre 2018			
(en K€)	Recherche et développement	Frais commerciaux, généraux et administratifs	Total
Amortissement des immobilisations incorporelles	(90)	-	(90)
Amortissement des immobilisations corporelles	(444)	(85)	(529)
Utilisation des provisions pour litiges	-	50	50
Dotation des provisions pour litiges	-	-	-
TOTAL DES AMORTISSEMENTS ET PROVISIONS	(534)	(35)	(569)

Exercice clos le 31 décembre 2017			
(en K€)	Recherche et développement	Frais commerciaux, généraux et administratifs	Total
Amortissement des immobilisations incorporelles	(32)	(2)	(35)
Amortissement des immobilisations corporelles	(378)	(77)	(455)
Utilisation des provisions pour litiges	31	98	129
Reprise des provisions pour litiges	12	3	15
TOTAL DES AMORTISSEMENTS ET PROVISIONS	(367)	22	(346)

4.1.6.17 Paiements fondés sur des actions

Méthode comptable

Depuis sa création, la Société a mis en place plusieurs plans de rémunération. Au 31 décembre 2018, la Société compte treize (13) plans de distribution de BSPCE, treize (13) plans de BSA en cours, six (6) plans d'OSA et deux (2) plans d'AGA.

Ces plans de paiements fondés sur des actions sont dénoués en instruments de capitaux propres.

La Société a appliqué la norme IFRS 2 – « Paiements fondés sur des actions » à l'ensemble des instruments de capitaux propres octroyés à des salariés depuis 2006.

En application de la norme IFRS 2, le coût de la rémunération réglée en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres sur la

période au cours de laquelle les droits à bénéficier des instruments de capitaux propres sont acquis.

La juste valeur des instruments de capitaux propres octroyés aux employés est déterminée par application du modèle *Black-Scholes* ou de Monte-Carlo de valorisation d'options comme décrit ci-après.

Analyse des paiements fondés sur des actions

Des options sur actions (OSA), des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE), des bons de souscription d'actions (BSA) et des attributions gratuites d'actions (AGA) ont été attribués aux dirigeants et employés, ainsi qu'aux membres du conseil de surveillance et à des consultants. Dans certains cas, la levée des options, des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise et des bons de souscription d'actions est subordonnée à des conditions de performance. La Société n'est tenue par aucune obligation contractuelle ou implicite de régler les options en numéraire.

Le nombre d'OSA, BSPCE, BSA et AGA en circulation au 31 décembre 2018 et leurs principales caractéristiques sont détaillés ci-après :

Plan de BSPCE antérieurs à 2018 et en cours d'acquisition

	BSPCE 2012-1	BSPCE 2012-2	BSPCE 2013-1	BSPCE 2013-2	BSPCE 2014	BSPCE 2015-1
Type de titres sous-jacents	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles
Nombre de BSPCE émis	1 800 000	100 000	55 000	50 000	97 200	5 650
Date d'AG de mise en place du plan	4/05/2012	4/05/2012	4/05/2012	28/06/2013	18/06/2014	18/06/2014
Date de souscription	4/05/2012	18/12/2012	10/04/2013	28/08/2013	16/09/2014	10/02/2015
Date d'expiration contractuelle	25/04/2019	18/12/2022	10/04/2023	28/08/2023	16/09/2024	10/02/2025
Prix de souscription	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Prix d'exercice	6,00 €	6,63 €	6,30 €	5,92 €	18,68 €	18,57 €
Nombre de BSPCE au 31 décembre 2018	1 674 548	100 000	55 000	50 000	92 100	4 950
Nombre de BSPCE exercées	125 452					
Nombre de BSPCE caduques ou annulés					5 100	700

Plans de BSA antérieurs à 2018 et en cours d'acquisition

	BSA 2012	BSA 2013	BSA 2014	BSA 2015-1	BSA 2015-2	BSA 2015-3 (1)
Type de titres sous-jacents	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles
Nombre de BSA émis	52 500	6 000	14 000	22 000	4 000	64 000
Date d'AG de mise en place du plan	4/05/2012	4/05/2012	18/06/2014	18/06/2014	18/06/2014	18/06/2014
Date de souscription	23/10/2012	18/10/2013	12/17-19/14	05/10-12/15	2/06/2015	23/11/2015
Date d'expiration contractuelle	4/05/2022	10/04/2023	16/09/2024	10/02/2025	10/02/2025	25/06/2025
Prix de souscription	0,60 €	2,50 €	4,87 €	4,87 €	4,87 €	5,00 €
Prix d'exercice	6,00 €	6,37 €	17,67 €	17,67 €	17,67 €	19,54 €
Nombre de BSA au 31 décembre 2018	30 000	6 000	10 000	17 000	4 000	64 000
Nombre de BSA exercés	22 500					
Nombre de BSA caduques ou annulés			4 000	5 000		

Plans d'OSA antérieurs à 2018

**Plan d'OSA
2018**

	SO 2016o (1)	SO 2016p (1)	SO 2016-2	SO 2017 o (1)	SO 2017 p (1)	OSA 2018
Type de titres sous-jacents	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles
Nombre d'options émises	12 000	6 400	4 000	3 500	4 350	62 000
Date d'AG de mise en place du plan	25/06/2015	25/06/2015	23/06/2016	23/06/2016	23/06/2016	14/06/2017
Date de souscription	2/02/2016	2/02/2016	11/03/2016	17/01/2017	17/01/2017	6/03/2018
Date d'expiration contractuelle	2/02/2026	2/02/2026	11/03/2026	17/01/2027	17/01/2027	6/03/2028
Prix de souscription	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Prix d'exercice	13,05 €	13,05 €	14,26 €	14,97 €	14,97 €	12,87 €
Nombre d'options au 31 décembre 2018	-	400	4 000	500	-	58 000
Nombre d'options exercées	4 000	-	-	-	-	
Nombre d'options caduques ou annulées	8 000	6 000	-	3 000	4 350	4 000

Plan de BSPCE antérieurs à 2018 et en cours d'acquisition

BSPCE 2015-2	BSPCE 2015-3	BSPCE 2016o (1)	BSPCE 2016p (1)	BSPCE 2017o (1)	BSPCE 2017p (1)	BSPCE 2017	BSPCE 2017 Projet
Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles
66 000	53 050	126 400	129 250	117 650	79 750	80 000	12 000
18/06/2014	18/06/2014	25/06/2015	25/06/2015	23/06/2016	23/06/2016	23/06/2016	23/06/2016
10/02/2015	10/06/2015	2/02/2016	2/02/2016	7/01/2017	7/01/2017	7/01/2017	7/01/2017
10/02/2025	10/06/2025	2/02/2026	2/02/2026	7/01/2027	7/01/2027	7/01/2027	7/01/2027
- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
18,57 €	20,28 €	14,46 €	14,46 €	15,93 €	15,93 €	15,93 €	15,93 €
66 000	39 750	110 967	110 000	110 417	-	80 000	12 000
		333					
-	13 300	15 100	19 250	7 233	79 750		

Plans de BSA antérieurs à 2018 et en cours d'acquisition

Plan BSA 2018

BSA 2015-3 (2)	BSA 2016o (1)	BSA 2016p (1)	BSA 2016-2	BSA 2017o (1)	BSA 2018 - 1	BSA 2018 - 2
Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles
6 000	18 103	18 105	8 000	18 000	28 000	5 820
25/06/2015	25/06/2015	25/06/2015	23/06/2016	23/06/2016	14/06/2017	26/07/2018
23/11/2015	21/03/2016	21/03/2016	03/11/2016	7/01/2017	6/03/2018	27/07/2018
25/06/2020	2/02/2021	2/02/2021	03/11/2021	7/01/2022	6/03/2023	27/07/2028
2,80 €	1,67 €	1,67 €	2,03 €	2,03 €	1,62 €	2,36 €
19,54 €	13,74 €	13,74 €	15,01 €	15,76 €	13,55 €	16,102 €
6 000	18 103	18 105	8 000	18 000	28 000	5 820

4

Plan d'AGA 2018

Plan d'AGA 2018

	AGA 2018 - 1	AGA 2018 - 2
Type d'AGA	Actions nouvelles	Actions nouvelles
Nombre d'AGA émises	396 250	6 000
Date d'AG de mise en place du plan	14/06/2017	23/05/2018
Date de souscription	6/03/2018	27/07/2018
Prix de souscription	- €	- €
Prix d'exercice	- €	- €
Nombre d'options au 31 décembre 2018	369 250	6 000
Nombre d'AGA acquises		
Nombre d'options caduques ou annulées	27 000	

	BSPCE	BSA	SO	AGA	Total
Nombre total d'actions en circulation au 31 décembre 2018	2 505 732	233 028	62 900	375 250	3 176 910

	BSPCE	BSA	SO	AGA	Total
Nombre total d'actions en circulation au 31 décembre 2017	2 602 640	199 208	26 250	0	2 828 098

Les modalités d'évaluation retenues pour estimer la juste valeur des OSA, BSPCE, BSA et AGA sont précisées ci-après :

- le prix de l'action à la date d'attribution est égal au prix d'exercice excepté pour les BSA 2014, dont le prix d'exercice a été fixé à 40,00 €, compte tenu du cours moyen de l'action durant les 20 jours précédant la date d'attribution et des perspectives de développement de la Société. En ce qui concerne les AGA, le prix de marché de l'action est éventuellement ajusté des dividendes attendus sur la durée d'acquisition des droits ;
- le taux sans risque est déterminé à partir de la durée de vie moyenne des instruments ; et
- la volatilité a été déterminée sur la base d'un échantillon de sociétés cotées du secteur des biotechnologies, à la date de souscription des instruments et sur une période équivalente à la durée de vie des BSPCE, BSA et OSA.

Les conditions de performance sur l'ensemble des plans ont été intégrées de la manière suivante :

- les conditions de performance non liées au marché ont fait l'objet d'une analyse permettant de déterminer la date d'exercice probable des BSPCE, des BSA et des OSA ; et
- les conditions de performance liées au marché ont été directement intégrées dans la détermination de la juste valeur des instruments.

À l'exception des BSPCE 2012-1, la juste valeur des BSPCE, des BSA et des OSA a été déterminée à l'aide du modèle d'évaluation *Black & Scholes*.

La juste valeur des BSPCE 2012-1 a été déterminée à l'aide du modèle d'évaluation de type Monte-Carlo pour prendre en compte les conditions d'exercice qui dépendent de la plus-value réalisée par rapport au prix d'introduction en bourse prévu. Les paramètres retenus pour les estimations et les valorisations des nouveaux plans et plans en cours d'acquisition sont détaillés ci-après :

Plan	Cours de l'action (en euros)	Prix d'exercice (en euros)	Volatilité	Maturité	Taux sans risque	Taux de rendement	Valeur initiale du plan (en K€)	Charge au 31/12/2018 (en K€)	Charge au 31/12/2017 (en K€)
BSPCE									
2012-1	5,26	5,26	41 %	3,49	0,20 %	0,00 %	307	-	-
BSPCE			44,3 % -		0,84 % -				
2012-2	6,65	6,63	47,6 %	5 - 7,3	1,22 %	0,00 %	288	-	-
BSPCE									
2013-1	6,30	6,30	56 %	5,00	0,90 %	0,00 %	167	-	-
BSPCE									
2013-2	6,30	6,30	256 %	7,00	0,90 %	0,00 %	152	-	-
BSPCE									
2014	18,68	18,68	58 %	5,5/6/6,5	0,64 %	0,00 %	932	2	72
BSPCE			58 %						
2015-1	18,57	18,57	62 %	5,5/6/6,5	0,39 %	0,00 %	50	1	5
BSPCE			61 %						
2015-2	18,57	18,57	58 %	5,5/6/6,5	0,39 %	0,00 %	650	9	87
BSPCE			62 %						
2015-3	20,28	20,28	61 %	5,5/6/6,5	0,56 %	0,00 %	483	18	84
BSPCE			62 %						
2016o (1)	14,46	14,46	59 %	5,5/6/6,5	0,32 %	0,00 %	1 080	128	324
BSPCE			60 %						
2016p (1)	14,46	14,46	59 %	5,00	0,19 %	0,00 %	1 212	(405)	594
BSPCE			58 %						
2017o (1)	15,93	15,93	61 %	5,5/6/6,5	0,23 %	0,00 %	1 000	255	589
BSPCE			59 %						
2017p (1)	15,93	15,93	59 %	5,00	0,11 %	0,00 %	622	0	-
BSPCE									
2017	15,93	15,93	59 %	5,00	0,11 %	0,00 %	627	-	627
BSPCE									
2017 Project	15,93	15,93	59 %	5,00	0,11 %	0,00 %	94	(47)	47
TOTAL BSPCE	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	(39)	2 430

Comptes consolidés annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2018

Plan	Cours de l'action (en euros)	Prix d'exercice (en euros)	Volatilité	Maturité	Taux sans risque	Taux de rendement	Valeur initiale du plan (en K€)	Charge au 31/12/2018 (en K€)	Charge au 31.12.2017 (en K€)
BSA 2012	6,00	6,00	49 %	10,00	0,96 %	0,00 %	183	-	-
BSA 2013	6,30	6,30	156 %	6,00	0,90 %	0,00 %	1	-	-
BSA 2014	18,68	40,00	57 %	5,00	0,41 %	0,00 %	-	-	-
BSA 2015-1	17,67	17,67	58 %	5,00	0,26 % - 0,27 %	0,00 %	63	-	-
BSA 2015-2	17,67	17,67	58 % 58 % 57 % 58 %	5/5,1/ 5,3/5,4	0,39 %	0,00 %	16	-	-
BSA 2015-3	19,54	19,54	58 % 60 %	4,6 - 9,6	0,25 % - 0,91 %	0,00 %	284	-	-
BSA 2016o (1)	13,74	13,74	57 %	2,40	0,00 %	0,00 %	37	-	-
BSA 2016p (1)	13,74	13,74	57 %	2,40	0,00 %	0,00 %	143	(42)	71
BSA 2016-2	15,01	15,01	57 %	2,40	0,00 %	0,00 %	-	-	-
BSA 2017o (1)	15,76	15,76	33 %	2,40	0,00 %	0,00 %	-	-	-
BSA 2018	13,55	13,55	38 %	4,80	0,7 % - 0,10 %	0,00 %	2	3	n.a.
TOTAL BSA	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	(39)	71

Plan	Cours de l'action (en euros)	Prix d'exercice (en euros)	Volatilité	Maturité	Taux sans risque	Taux de rendement	Valeur initiale du plan (en K€)	Charge au 31/12/2018 (en K€)	Charge au 31/12/2017 (en K€)
OSA 2016o(1)	13,05	13,05	59 % 62 % 60 %	5,5 / 6 / 6,5	0,32 %	0,00 %	117	(64)	36
OSA 2016p (1)	13,05	13,05	59 %	5,00	0,19 %	0,00 %	69	(55)	34
OSA 2016-2	14,26	14,26	58 % 62 % 59 %	5,5 / 6 / 6,5	0,04 %	0,00 %	27	7	15
OSA 2017o(1)	15,93	15,93	58 % 61 % 59 %	5,5 / 6 / 6,5	0,23 %	0,00 %	31	(14)	18
OSA 2017p (1)	15,93	15,93	59 %	5,00	0,11 %	0,00 %	35	0	0
OSA 2018	12,87	12,87	35 %	5,5 / 6 / 6,5	0,00 %	0,00 %	272	164	n.a.
TOTAL	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	38	104

Plan	Cours de l'action (en euros)	Prix d'exercice (en euros)	Volatilité	Maturité	Taux sans risque	Taux de rendement	Valeur initiale du plan (en K€)	Charge au 31/12/2018 (en K€)	Charge au 31/12/2017 (en K€)
AGA 2018	12,87	0	n.a.	n.a.	0,00 %	0,00 %	5 002	1 907	n.a.
TOTAL	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1 907	N.A.

(en K€)	BSPCE	BSA	SO	AGA	Total
Charge sur l'exercice clos au 31 décembre 2018	(39)	(39)	38	1 907	1 867

(en K€)	BSPCE	BSA	SO	AGA	Total
Charge sur l'exercice clos au 31 décembre 2017	2 430	71	104	n.a.	2 605

Au 31 décembre 2018, les hypothèses sur la probabilité de réalisation des conditions de performance des BSPCE, BSA et OSA de performance 2016 ont été mises à jour ; ce qui a entraîné une reprise des charges, précédemment comptabilisées, à hauteur de 498 K€.

4.1.6.18 Résultat financier

(en K€)	2018	2017
Revenus sur trésorerie et équivalents de trésorerie	34	33
Gains de change	1 051	7
Autres produits financiers	87	15
Total des produits financiers	1 172	55
Charges d'intérêts ⁽¹⁾	(847)	(108)
Pertes de change	(602)	(822)
Total des charges financières	(1 449)	(931)
RÉSULTAT FINANCIER	(277)	(876)

(1) dont 292 K€ de coût d'endettement financier net, incluant 211 K€ d'intérêts courus sur l'emprunt BEI.

4.1.6.19 Impôt sur les sociétés

Méthode comptable

La Société et ses filiales sont assujetties à l'impôt sur les sociétés dans leurs pays respectifs.

Les impôts différés sont constatés selon la conception étendue et selon la méthode du report variable, pour toutes les différences temporaires provenant de la différence entre la base fiscale et la base comptable des actifs et passifs figurant dans les états financiers.

Les différences temporaires principales sont liées aux pertes fiscales reportables. Les taux d'impôts en vigueur à la date de clôture sont retenus pour déterminer les impôts différés. Les actifs d'impôts différés correspondant principalement aux pertes reportables ne sont constatés que dans la mesure où il est probable qu'un bénéfice imposable futur soit suffisant pour absorber les pertes reportables ou les différences temporaires. Le Groupe doit faire appel à son jugement pour déterminer la probabilité de l'existence d'un bénéfice futur imposable. Compte tenu de son stade de

développement actuel et de ses perspectives de bénéfices à court terme, la Société n'est pas à même d'établir des projections de résultat jugées suffisamment fiables, et n'a donc pas comptabilisé d'actifs nets d'impôts différés, ou ne les a absorbés qu'à hauteur des passifs d'impôts différés dans les mêmes entités imposables.

Analyse de l'impôt sur les sociétés

Au 31 décembre 2018, selon la législation en vigueur, la Société dispose de pertes fiscales indéfiniment reportables pour un montant total de 141 561 K€ en France et 5 193 K\$ aux États-Unis, en comparaison avec 110 633 K€ et 5 464 K\$ au 31 décembre 2017.

En France, pour les exercices clos à partir du 31 décembre 2013 sur le territoire français, le report en avant des pertes est plafonné à 1 000 K€, majoré de 50 % de la fraction du bénéfice supérieure à ce plafond. Les pertes fiscales reportables enregistrées aux États-Unis sont conformes aux règles du gouvernement fédéral et de chaque État en matière de perte d'exploitation (« NOL ») mises à jour par la loi sur la réduction de l'impôt et la création d'emplois (« TCJA ») de 2017.

Le tableau ci-après rapproche la charge d'impôt théorique de la Société et sa charge d'impôt effective :

(en K€)	2018	2017
Résultat net	(30 345)	(26 143)
Charge d'impôt effective	0	0
Résultat courant avant impôt	(30 345)	(26 143)
Taux d'impôt théorique (taux en vigueur en France)	33,33 %	33,33 %
Charge (crédit) d'impôt théorique	(10 115)	(8 714)
Différences permanentes (CIR)	(1 084)	(1 086)
Autres différences permanentes	(17)	(30)
Paiements fondés sur des actions	622	868
Pertes fiscales non activées	10 593	8 962
Charge d'impôt effective	(0)	(0)
Taux d'impôt effectif	0,0 %	0,0 %

Les impôts différés actifs nets non reconnus s'élèvent à 38,4 M€ dont 37,8 M€ de report déficitaire non activés. Le taux d'impôt différé du Groupe utilisé est de 25,83 %.

4.1.6.20 Information sectorielle

Conformément à IFRS 8 – « Secteurs opérationnels », la présentation d'informations par secteur opérationnel repose sur l'organisation interne des activités de la Société. Elle reflète le point de vue de la direction et se base sur le reporting interne utilisé par les décideurs opérationnels, à savoir le Directeur général et les Présidents du directoire et du conseil de surveillance, pour affecter les ressources et évaluer la performance.

La Société est présente dans un seul secteur opérationnel, à savoir la recherche et le développement de produits candidats qui exploitent les principes de la physique pour transformer le traitement du cancer.

Les actifs, passifs et résultats opérationnels sont principalement situés en France.

Le chiffre d'affaires de 2018 et 2017 provient essentiellement de la refacturation des frais partagés liés à l'organisation de la recherche en externe, au titre de l'assistance au développement fourni par la Société à PharmaEngine dans le cadre du contrat exclusif de licence et de partenariat avec PharmaEngine en Asie et Nanobiotix S.A. (voir note 15).

Pour les besoins de l'analyse géographique, la direction de la Société alloue le chiffre d'affaires selon le lieu de la livraison des licences ou selon le lieu où la prestation de service est rendue.

4.1.6.21 Résultat par action

Méthode comptable

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice.

Le résultat dilué par action est calculé en divisant le résultat par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation, majoré des actions ordinaires ayant un effet potentiellement dilutif. Les actions ayant un effet potentiellement dilutif comprennent notamment les BSA, les OSA et les BSPCE, tel que détaillé en note 17.

La dilution désigne une réduction du bénéfice par action ou une augmentation de la perte par action. Lorsque l'exercice des OSA, BSPCE et BSA en circulation diminue la perte par action, ces instruments sont considérés comme anti-dilutifs et sont exclus du calcul du résultat par action.

Analyse du résultat par action

(en K€)	2018	2017
Résultat net (en milliers d'euros)	(30 345)	(26 143)
Nombre moyen pondéré d'actions	19 633 373	17 482 488
Résultat de base par action (en euros)	(1,55)	(1,50)
Résultat dilué par action (en euros)	(1,55)	(1,50)

Les instruments donnant droit au capital de façon différée sont considérés comme anti-dilutifs, car ils induisent une réduction de la perte par action. Ainsi, le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action, car tous les instruments de capitaux propres émis (représentant 1 674 548 potentielles actions ordinaires additionnelles) ont été considérés comme anti-dilutifs.

de location ne comporte pas de clause de résiliation anticipée. La Société a bénéficié d'une période de franchise de loyer de six mois au début du contrat de location.

La Société loue ses nouveaux locaux de production en vertu d'un contrat de location d'une durée de neuf ans à compter du 1^{er} juillet 2017. La Société aura la possibilité de donner congé au terme des six premières années de location. Le contrat de location comprend également une concession totale de 173 K€ sur le loyer dû par la Société entre le 1^{er} juillet 2017 et le 31 décembre 2017.

Le tableau ci-après résume les engagements de la Société au titre de ces contrats de location simple par période au 31 décembre 2018 :

4.1.6.22 Engagements

Engagements de location

La Société a signé, pour son siège social, un contrat de bail d'une durée de dix années fermes à compter du 1^{er} juillet 2017. Le contrat

Au 31 décembre 2018 (en K€)	Paiements dus par période				
	À moins d'1 an	Entre 1 et 3 ans	Entre 3 et 5 ans	À plus de 5 ans	Total
Contrats de location simple	794	1 589	1 589	2 435	6 407

Au 31 décembre 2018, le montant des engagements au titre des contrats de location s'élève à 6 407 K€, dont 3 808 M€ pour le bail du siège social et 2 599 K€ pour les locaux du site de production. Le montant des loyers et charges locatives comptabilisé en charges au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018 s'élève à 1 268 K€.

Le montant des loyers et charges locatives comptabilisé en charges au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017 s'élève à 691 K€.

4.1.6.23 Parties liées

Rémunération des principaux dirigeants

Les rémunérations présentées ci-après, octroyées aux membres du directoire et du conseil de surveillance, ont été comptabilisées en charges au cours des exercices présentés :

(en K€)	2018	2017
Rémunérations, traitements et avantages en nature	1 437	1 183
Paiements fondés sur des actions	1 068	1 692
Rémunération des membres du conseil de surveillance	70	70
TOTAL DE LA RÉMUNÉRATION DES PARTIES LIÉES	2 575	2 945

Les modalités d'évaluation des paiements fondés sur des actions sont présentées en note 17.

Contrat de conseil avec des parties liées

La convention de consulting conclue entre la Société et Alain Oncologie consulting, dont le président, Alain Herrera est membre du Conseil de Surveillance, a été résiliée le 31 décembre 2017.

4.1.6.24 Honoraires des commissaires aux comptes

Le montant total des honoraires des commissaires aux comptes au titre du contrôle légal des comptes 2018 est de 146 K€ et se répartit de la façon suivante :

(en K€)	Honoraires 2018		Total
	Grant Thornton	Ernst & Young	
Commissariat aux comptes	57	89	146
Autres diligences légales	-	1 006	1 006

En 2018, les services autres que la certification des comptes couvrent essentiellement la mission légale dans le processus d'introduction de Nanobiotix au Nasdaq.

les essais pour un montant total minimum d'environ 11 M\$, une partie a été effectuée au démarrage de la collaboration, une autre sera effectué au cours du développement et la dernière en cas de succès de l'enregistrement.

4.1.6.25 Événements postérieurs à la clôture

Méthode comptable

Le bilan consolidé et le compte de résultat consolidé sont ajustés au titre des événements postérieurs à la date de clôture qui modifient les montants liés à des situations existant à la date de clôture. Les événements postérieurs à la date de clôture n'entraînant pas d'ajustement sont présentés. Des ajustements et des informations sont apportés jusqu'à la date d'arrêt des états financiers consolidés pour publication par le conseil de surveillance.

Événements postérieurs à la clôture

COLLABORATION DE RECHERCHE CLINIQUE À GRANDE ÉCHELLE AVEC L'UNIVERSITY OF TEXAS MD ANDERSON CANCER CENTER

En janvier 2019, Nanobiotix et l'University of Texas MD Anderson Cancer Center ont annoncé une collaboration de recherche clinique à grande échelle avec NBTXR3. La collaboration comporte dans un premier temps 9 essais cliniques de phase I/II avec NBTXR3, dans six types de cancer différents – cancer de la tête et du cou, pancréatiques, thoraciques, pulmonaires, gastro-intestinaux et génito-urinaires – impliquant environ 340 patients. La majorité des études devraient être lancées courant 2019. Nanobiotix financera

INTENTION DE PROCÉDER À UNE OFFRE AU PUBLIC AUX ÉTATS UNIS

Le 16 janvier 2019, Nanobiotix a annoncé son intention de procéder à une offre au public de ses actions ordinaires sous la forme d'American Depositary Shares (les « ADSs ») aux États-Unis. Nanobiotix a déjà soumis confidentiellement un projet de document d'enregistrement (Form F-1) auprès de l'U.S. Securities and Exchange Commission.

DEUXIÈME VERSEMENT DE LA BANQUE EUROPÉENNE D'INVESTISSEMENT

En mars 2019, Nanobiotix a reçu un deuxième versement de 14 M€ de la Banque Européenne d'Investissement. Ce paiement a été déclenché par l'atteinte de 2 étapes majeures : Détermination de la dose recommandée à 22% du volume tumoral à l'issue de la Phase I dans les cancers de la tête et du cou avec NBTXR3 et une évaluation positive du ratio bénéfice/risque clinique de NBTXR3 dans la phase II/III sur les sarcomes des tissus mous par l'expert clinique mandaté par l'organisme notifié (GMED).

AVENANT AU CONTRAT DE BAIL DU SIÈGE SOCIAL

Le 24 janvier 2019, en sus du contrat de location initial, un avenant a été établi fixant un loyer annuel complémentaire de 225 K€ hors taxe et hors charge avec effet rétroactif au 1^{er} janvier 2019. En conséquence le loyer global annuel sera porté à 686 K€ hors taxe et hors charge.

4.2 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDÉS

Exercice clos le 31 décembre 2018

À l'Assemblée Générale de la société Nanobiotix,

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 Nanobiotix 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 1^{er} 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 2 « Principes généraux et base de présentation des états financiers » de l'annexe des comptes consolidés relative à l'application de la norme 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.

Évaluation de la charge relative aux paiements fondés sur des actions

Risque identifié

La note 17 de l'annexe des comptes consolidés « Paiements fondés sur des actions » présente les plans d'options de souscription d'actions, d'options de bons de souscription d'actions, d'actions gratuites ou de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise de Nanobiotix au profit des salariés, dirigeants et membres du conseil de surveillance. Au 31 décembre 2018, les charges de personnel relatives à l'évaluation de ces plans s'élèvent à M€1.9. Comme indiqué dans la note 17 de l'annexe des comptes consolidés, le modèle Black & Scholes d'évaluation d'options a été utilisé pour évaluer la juste valeur des plans, à l'exception des BCE 2012-1 dont la juste valeur a été déterminée à l'aide du modèle d'évaluation de type Monte-Carlo.

Nous avons considéré que l'évaluation de ces plans dans les comptes consolidés constitue un point clé de notre audit en raison de sa sensibilité aux hypothèses retenues par la direction et de son caractère significatif. Le risque porte à la fois sur la correcte projection de la valorisation de l'entreprise, sur la correcte application des critères de performance et sur le correct séquençage des coûts dans le temps. Une erreur dans ces hypothèses conduirait à une mauvaise estimation des charges de personnel présentées dans l'état du résultat global.

Notre réponse

Nous avons pris connaissance des procès-verbaux des réunions du directoire et des règlements des plans, afin d'identifier les nouveaux plans attribués au cours de l'exercice, ainsi que les conditions attachées à ces plans.

Nos travaux ont notamment consisté à prendre connaissance de l'évaluation et des éléments sous-tendant les hypothèses clés utilisées par la direction pour déterminer la juste valeur des instruments. Dans ce cadre, nous avons :

- pris connaissance des éléments établis par la direction pour documenter l'atteinte des critères de performance ;
- pris connaissance des éléments établis par la direction au titre de la projection de valorisation de l'entreprise ;
- étudié le rapport d'évaluation établi par le prestataire externe spécialisé mandaté par la société relatif aux nouveaux plans de l'exercice ;
- analysé les principales hypothèses retenues dans le calcul et l'étalement dans le temps des charges de personnel relatives à ces plans au regard des décisions du directoire d'émettre ces plans ;
- inclus un expert en actuariat dans notre équipe d'audit afin d'analyser l'intégralité des modèles de valorisation, des formules de calcul utilisées et la prise en compte des caractéristiques et modalités de chaque plan dans ces modèles.

Évaluation de la facture non parvenue relative aux dépenses engagées pour la réalisation des essais cliniques

Risque identifié

Dans le cadre du développement de ses produits, Nanobiotix réalise des essais cliniques (phase II/III) en collaboration avec des centres de recherche clinique. La note 13.1 « Fournisseurs et comptes rattachés » de l'annexe des comptes consolidés expose la méthode d'estimation des dépenses engagées à ce titre selon l'avancement des études cliniques. À la clôture, une estimation des coûts non facturés, pour chaque étude, est déterminée par la direction sur la base des contrats signés avec les centres de recherche clinique, en tenant compte de la durée du traitement et de la date d'injection de chaque patient, et est enregistrée en facture non parvenue de l'exercice.

Le risque porte à la fois sur l'identification de la totalité des essais cliniques en cours à la date de clôture des comptes, sur la réalité des dépenses engagées et sur la correcte estimation des provisions à la fin de l'exercice. Une erreur dans ces éléments conduirait à une mauvaise évaluation du poste « Frais de recherche et de développement » du compte de résultat.

Nous avons considéré l'évaluation des factures non parvenues relatives aux essais cliniques comme étant un point clé de notre audit compte tenu de l'importance des dépenses de recherche et développement et de leur méthode d'estimation à la clôture de l'exercice faisant appel au jugement de la direction.

Notre réponse

Nos travaux ont notamment consisté à prendre connaissance de l'évaluation et des éléments sous-tendant les hypothèses clés utilisées par la direction pour déterminer le montant des factures non parvenues. Dans ce cadre, nous avons :

- pris connaissance des procédures de contrôle interne mises en place afin d'identifier et d'estimer les coûts à provisionner à la clôture de l'exercice ;
- pris connaissance des éléments établis par la direction documentant le coût par patient des essais réalisés ;
- examiné les contrats significatifs conclus avec les centres d'essais cliniques ;
- testé les contrôles clés mis en place concernant le nombre de patients traités sur la période, la mise à jour du coût moyen par patient à partir des contrats conclus avec les centres d'essais cliniques, et l'apurement de la provision ;
- rapproché les états déclaratifs des centres d'essais cliniques faisant état du nombre de patients recrutés et des dates de début de traitement avec le nombre de patient et les dates de traitement prises en compte dans le calcul de la provision.

Évaluation de la dette financière relative au prêt accordé par la BEI

Risque identifié

La note 4.2 « Accord de financement BEI » de l'annexe des comptes consolidés, expose que Nanobiotix a perçu en octobre 2018 la première tranche de M€16 d'un prêt de maximal de M€40 accordé par la Banque Européenne d'investissement (BEI) sur cinq ans, sous réserve de l'atteinte de certains critères de performance convenus. Ce premier versement, ainsi que les intérêts capitalisés afférents devront être remboursés en 2023. Nanobiotix s'est aussi engagé à payer des intérêts additionnels sous la forme de redevances indexées sur le chiffre d'affaires annuel consolidé réalisé pendant six ans à compter du 1^{er} janvier 2021. La note 12 « Dettes financières » de l'annexe des comptes consolidés expose la méthode d'évaluation des passifs financiers au coût amorti, calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif. Une estimation des flux de remboursement, incluant les redevances, est réalisée par la direction afin d'évaluer le taux d'intérêt effectif (TIE), en prenant en compte la date prévisionnelle d'obtention du marquage CE et la croissance du taux de pénétration du marché.

Le risque porte sur l'estimation des flux futurs de redevance. Une erreur dans l'estimation de ces flux conduirait à une mauvaise évaluation des postes « Dettes financières » du bilan et « Charges financières » du compte de résultat.

Nous avons considéré le traitement comptable et le calcul du TIE comme étant un point clé de notre audit compte tenu du montant significatif de ce prêt et de la méthode d'estimation du TIE s'appuyant sur des hypothèses de la direction.

Notre réponse

Nos travaux ont notamment consisté à prendre connaissance de la méthode et du calcul de l'évaluation, et des éléments justifiant les hypothèses clés utilisées par la direction pour déterminer le montant des redevances à payer. Dans ce cadre, nous avons :

- examiné le contrat de prêt et le contrat de redevances signés entre la société et la BEI ;
- pris connaissance des éléments établis par la direction et présentés à la BEI documentant la projection du chiffre d'affaires sur laquelle portent les redevances ;
- rapproché les hypothèses de chiffre d'affaires retenues dans le calcul de la juste valeur de la dette financière à la clôture avec les éléments présentés à la BEI ;
- recalculé le taux d'intérêt effectif et examiné l'amortissement dans le temps de la dette.

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 données dans le rapport sur la gestion du groupe du directoire.

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

4

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Nanobiotix par votre assemblée générale du 14 juin 2017 pour le cabinet GRANT THORNTON et du 4 mai 2012 pour le cabinet ERNST & YOUNG et Autres.

Au 31 décembre 2018, le cabinet GRANT THORNTON était dans la deuxième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG et Autres dans la septième année (dont six 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 directoire.

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.

Neuilly-sur-Seine et Paris-La Défense, le 21 mars 2019

Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON

Samuel Clochard

ERNST & YOUNG et Autres

Cédric Garcia

4.3 COMPTES SOCIAUX ANNUELS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2018

4.3.1 Bilan

Bilan actif

(en K€)	31/12/2018		31/12/2017	
	Brut	Amort. & Prov.	Net	
Concessions, brevets	358	256	102	101
Fonds commercial et frais d'établissement	-	-	-	-
immobilisations incorporelles en cours	1 030	-	1 030	-
Immobilisations incorporelles	1 387	256	1 131	101
Constructions et agencements	2 480	750	1 730	1 639
Installations techniques	1 925	1 123	802	914
Autres immobilisations corporelles	802	475	327	248
Immobilisations en cours	-	-	-	198
Avances et acomptes	-	-	-	-
Immobilisations corporelles	5 207	2 347	2 860	3 000
Autres participations	3 029	-	3 029	3 029
Autres titres immobilisés	-	-	-	500
Autres immobilisations financières	684	-	684	825
Créances rattachées à des participations	2 162	-	2 162	2 116
Immobilisations financières	5 875	-	5 875	6 471
TOTAL	12 469	2 603	9 866	9 571
Matières premières	-	-	-	-
Encours de production	-	-	-	-
Stocks	-	-	-	-
Avances et acomptes versés sur commandes	909	-	909	523
Avances	909	-	909	523
Clients et comptes rattachés	25	-	25	169
Autres actifs courants	5 600	-	5 600	4 255
Créances	5 626	-	5 626	4 425
Valeurs mobilières de placement	11 473	-	11 473	10 912
Disponibilités	22 968	-	22 968	36 206
Trésorerie	34 441	-	34 441	47 118
Charges constatées d'avance	864	-	864	570
TOTAL	41 841	-	41 841	52 636
Ecart de conversion actif	0	-	0	-
TOTAL ACTIF	54 310	2 603	51 707	62 207

Bilan passif

(en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Capital	589	589
Primes	123 841	123 782
Réserve légale	-	-
Autres réserves	-	-
RAN débiteur	(75 094)	(54 534)
Résultat de l'exercice	(28 117)	(20 560)
Subventions	-	-
Capitaux propres	21 220	49 277
provisions pour litiges	-	-
Provisions pour risques	70	105
Provisions pour charges	-	-
Provisions	70	105
Concours bancaires courants	-	-
Emprunts et dettes financières diverses	20 169	4 852
Dettes fournisseurs	6 329	4 899
Dettes fiscales et sociales	3 371	2 738
Autres dettes	216	263
Fournisseurs d'immobilisations	-	-
Produits constatés d'avance	-	71
Dettes	30 417	12 824
Écart de conversion passif	-	1
TOTAL PASSIF	51 707	62 207

4.3.2 Compte de résultat

(en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Ventes de marchandises	-	-
Production vendue de biens	-	-
Production vendue de services	209	388
Chiffre d'affaires	209	388
Production stockée	-	-
Production immobilisée	-	-
Subvention d'exploitation	70	131
Reprises sur dépréciations, provisions, transferts de charges	72	201
Autres produits	112	0
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION	463	720
Achats de marchandises	-	-
Variation de stock de marchandises	-	-
Achats de matières premières et autres approvisionnements	322	253
Variation de stock	-	-
Autres achats et charges externes	19 347	14 063
Impôts et taxes et versements assimilés	206	260
Salaires et traitements	7 649	6 148
Charges sociales	3 767	2 690
Dotations aux amortissements	602	476
Dotations aux dépréciations	-	-
Dotation aux provisions	15	-
Autres charges	67	90
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION	31 976	23 980
Résultat d'exploitation	(31 513)	(23 260)
Produits financiers de participations	46	84
Autres intérêts et produits assimilés	121	47
Reprises sur dépréciations, provisions, transferts de charges financiers	-	-
Différence positive de change	887	9
Produits nets sur cessions de VMP	60	67
TOTAL DES PRODUITS FINANCIERS	1 114	208
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions financiers	-	-
Intérêts et charges assimilés	245	47
Différence négative de change	528	318
Charges nettes sur cession de VMP	120	80
TOTAL DES CHARGES FINANCIÈRES	893	445
Résultat financier	221	(237)
Résultat courant avant impôts	(31 291)	(23 497)
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	1	-
Produits exceptionnels sur opérations en capital	-	-
Reprises sur dépréciations, provisions, transferts de charges exceptionnels	-	-
TOTAL DES PRODUITS EXCEPTIONNELS	1	-
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	77	-
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	-	322
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions exceptionnels	-	-
TOTAL DES CHARGES EXCEPTIONNELLES	77	322
RÉSULTAT EXCEPTIONNEL	(76)	(322)
Participation des salariés	-	-
Crédit d'impôt	3 251	3 259
RÉSULTAT NET	(28 117)	(20 560)

4.3.3 Annexes

Annexe au bilan avant répartition du résultat de l'exercice, dont le total est de 51 707 K€ et au compte de résultat de l'exercice présenté sous forme de liste, dont le chiffre d'affaires est de 209 K€ et dégageant un déficit de 28 117 K€.

L'exercice a une durée de 12 mois, couvrant la période du 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2018.

Les notes et les tableaux présentés ci-après, font partie intégrante des comptes annuels, les tableaux sont présentés en milliers euros.

Faits caractéristiques de l'exercice

2018 a été une année importante pour Nanobiotix et son produit leader NBTXR3 avec plusieurs développements majeurs dans le domaine tant clinique, préclinique que financier.

CLINIQUE

Résultats positifs de phase II/III avec NBTXR3 dans les Sarcomes des Tissus Mous démontrant un véritable bénéfice clinique significatif pour les patients par rapport au standard de soin

Nanobiotix a annoncé les résultats positifs de sa phase II/III dans les Sarcomes des Tissus Mous avec NBTXR3. L'essai a atteint son critère d'évaluation principal concernant le taux de réponse pathologique complète. Il a également atteint son critère d'évaluation secondaire concernant l'opérabilité des patients. NBTXR3 a démontré une supériorité et des bénéfices cliniques significatifs par rapport au standard de soin, et le produit a été bien toléré. Par conséquent cet essai randomisé a validé le mode d'action de NBTXR3.

Ces résultats positifs ont été présentés plusieurs fois au cours de l'année 2018 par le Dr Sylvie Bonvalot notamment aux congrès de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) et de l'*American Society for Radiation Oncology* (ASTRO).

Mise à jour des données cliniques pour l'étude de phase I dans les cancers de la Tête et du Cou

Nanobiotix a présenté des données de l'étude de phase I dans les cancers de la Tête et du Cou lors de l'*International Conference of Immunotherapy Radiotherapy Combinations* (ImmunoRad). L'étude de phase I en escalade de dose cible les patients fragiles et âgés atteints de cancers avancés de la Tête et du Cou inéligibles au cisplatine et intolérants au cetuximab. Les données récoltées suggèrent le potentiel de NBTXR3 à impacter la survie dans cette population de patients atteints de cancers avancés. Nanobiotix a indiqué également avoir terminé la phase I et débuté la phase d'expansion à la dose de 22 % du volume tumoral. Les données finales de la phase I en escalade de dose devraient être présentées au second semestre.

Premières données prometteuses dans l'essai de phase I/II dans les cancers du Foie

Nanobiotix a présenté de premières données prometteuses de sécurité et faisabilité dans l'essai de phase I/II avec NBTXR3 dans les cancers du Foie primitifs (carcinomes hépatocellulaires, CHC) et les métastases issues d'autres tumeurs à l'*American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Annual Meeting* (ASCO GI). Ces résultats positifs ont démontré un très bon profil de sécurité, sans effet indésirable lié au produit ni aucune toxicité limitant la dose.

PRÉCLINIQUE

Données précliniques montrant que NBTXR3 peut activer la voie cGAS-STING

Nanobiotix a présenté des données précliniques montrant que les nanoparticules NBTXR3 peuvent activer la voie cGAS-STING

(mécanisme de signalisation immunitaire) au congrès annuel de l'*American Association for Cancer Research* (AACR). Ces observations confortent l'intérêt d'utiliser NBTXR3 en association avec des agents immunothérapeutiques et/ou agonistes STING, afin de transformer les tumeurs en vaccin anti-cancer *in situ*.

PARTENARIAT EN RECHERCHE PRÉCLINIQUE

Partenariat en immunothérapie avec le Providence Cancer Institute

Nanobiotix s'est associée avec le Providence Cancer Institute pour mener une collaboration préclinique en immunothérapie dans le cancer du Pancréas. Cette collaboration doit permettre d'obtenir des réponses précliniques essentielles sur la capacité de NBTXR3 activé par radiothérapie à induire une réponse immunitaire antitumorale.

Lancement d'un projet de recherche préclinique avec le MD Anderson Cancer Center

Nanobiotix et l'*University of Texas MD Anderson Cancer Center* ont lancé un projet de recherche préclinique en immunothérapie dans le cancer du Poumon. Cette collaboration avec l'un des principaux centres de recherche en oncologie dans le monde, doit permettre d'obtenir des données pré-cliniques concernant l'utilisation de NBTXR3 activé par radiothérapie associé à l'anti-PD1 Nivolumab (version murine de l'Opdivo™).

Collaboration avec le Weill Cornell Medicine pour initier des recherches non cliniques

Nanobiotix et Weill Cornell Medicine se sont associés pour initier des recherches non cliniques sur le mécanisme d'action de NBTXR3 sur la voie cGAS-STING dans les cancers mammaires. L'objectif est d'étudier l'impact de NBTXR3 activé par radiothérapie sur la voie cGAS-STING, un élément clé de la réponse immunitaire antitumorale. Les données obtenues pourraient soutenir les preuves indiquant que NBTXR3 activé par radiothérapie peut augmenter la réponse immunitaire antitumorale comparé à la radiothérapie seule.

EVÉNEMENTS FINANCIERS

Accord de financement avec la Banque Européenne d'Investissement

Nanobiotix a annoncé, en juillet 2018, le lancement d'un partenariat financier non-dilutif avec la Banque Européenne d'Investissement (BEI) afin de dynamiser ses activités de recherche, de développement et d'innovation. L'accord permettra à la Société d'emprunter jusqu'à 40 M€ (dont 30 M€ ont d'ores et déjà été tirés) jusqu'au 26 juillet 2020 sous réserve de l'atteinte d'un ensemble de critères de performance pré-établis.

En octobre 2018, Nanobiotix a reçu le premier versement d'un montant de 16 millions d'euros. Puis, en mars 2019, la Société a reçu un deuxième versement complémentaire de 14 millions d'euros. Ces versements permettront à la Société d'accélérer le développement clinique de NBTXR3 dans l'indication des cancers Tête et Cou et de préparer l'accès au marché.

Intégration du Label Tech 40 d'Euronext

Nanobiotix a été sélectionnée pour intégrer le label Tech 40 d'Euronext. Ce label regroupe les PME et ETI innovantes européennes dans le secteur des Tech cotées sur les marchés d'Euronext. Le choix des 40 entreprises labellisées est réalisé tous les ans par un comité d'experts européens sur la base de critères de performances économique, financière et boursière.

Événements significatifs postérieurs à la clôture

COLLABORATION DE RECHERCHE CLINIQUE

En janvier 2019, Nanobiotix et l'*University of Texas MD Anderson Cancer Center* ont annoncé une collaboration de recherche clinique à grande échelle. La collaboration comporte dans un premier temps neuf essais cliniques de phase I/II avec NBTXR3, dans six types de cancer différents – cancer de la Tête et du Cou, Pancréatiques, Thoraciques, Pulmonaires, Gastro-intestinaux et Génito-urinaires impliquant environ 340 patients. La majorité de ces études devraient être lancées courant 2019. Nanobiotix financera ces essais pour un montant total minimum d'environ 11 millions de dollars, une partie a été effectuée au démarrage de la collaboration, une autre le sera au cours du développement et la dernière en cas de succès d'un premier enregistrement de NBTXR3 auprès de la FDA.

ÉVÉNEMENTS SUBSÉQUENTS

Collaboration de recherche clinique à grande échelle avec l'*University of Texas MD Anderson Cancer Center*

En janvier 2019, Nanobiotix et l'*University of Texas MD Anderson Cancer Center* ont annoncé une collaboration de recherche clinique à grande échelle avec NBTXR3. La collaboration comporte dans un premier temps 9 essais cliniques de phase I/II avec NBTXR3, dans six types de cancer différents – cancer de la tête et du cou, pancréatiques, thoraciques, pulmonaires, gastro-intestinaux et génito-urinaires - impliquant environ 340 patients. La majorité des études devraient être lancées courant 2019. Nanobiotix financera les essais pour un montant total minimum d'environ 11 M\$, une partie a été effectuée au démarrage de la collaboration, une autre sera effectuée au cours du développement et la dernière en cas de succès de l'enregistrement.

Intention de procéder à une offre au public aux États Unis

Le 16 janvier 2019, Nanobiotix a annoncé son intention de procéder à une offre au public de ses actions ordinaires sous la forme d'*American Depositary Shares* (les « ADSs ») aux États-Unis. Nanobiotix a déjà soumis confidentiellement un projet de document d'enregistrement (Form F-1) auprès de l'*U.S. Securities and Exchange Commission*.

Deuxième versement de la Banque Européenne d'Investissement

En mars 2019, Nanobiotix a reçu un deuxième versement de 14 M€ de la Banque Européenne d'Investissement. Ce paiement a été déclenché par l'atteinte de 2 étapes majeures : Détermination de la dose recommandée à 22% du volume tumoral à l'issue de la Phase I dans les cancers de la tête et du cou avec NBTXR3 et une évaluation positive du ratio bénéfice/risque clinique de NBTXR3 dans la phase II/III sur les sarcomes des tissus mous par l'expert clinique mandaté par l'organisme notifié (GMED).

Le 24 janvier 2019, en sus du contrat de location initial, un avenant a été établi fixant un loyer annuel complémentaire de 225 K€ hors taxe et hors charge avec effet rétroactif au 1^{er} janvier 2019. En

conséquence le loyer global annuel sera porté à 686 K€ hors taxe et hors charge.

Règles et méthodes comptables

PRINCIPES ET CONVENTIONS GÉNÉRALES

Les comptes annuels de l'exercice ont été élaborés et présentés conformément aux règles générales applicables dans le respect du recueil des normes comptables françaises qui intègre le règlement ANC 2015-06 (PCG 2014) du 23 novembre 2015 et 2016-07 du 4 novembre 2016.

Les conventions générales ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, et conformément aux articles 121-1 et suivants du Plan comptable général :

- image fidèle ;
- comparabilité des exercices et continuité de l'exploitation ;
- régularité et sincérité ;
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre ;
- indépendance des exercices ; et
- conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

L'hypothèse de la continuité de l'exploitation a été retenue par le directoire compte tenu des éléments suivants :

- la situation déficitaire historique de la Société s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant ainsi une phase de recherche et de développement de plusieurs années ;
- toutefois, compte tenu d'une trésorerie disponible au 31 décembre 2018 s'élevant à 34 441 K€, la Société considère disposer de suffisamment de disponibilités pour assurer à minima les douze prochains mois d'exploitation.

PERMANENCE DES MÉTHODES

Les méthodes d'évaluation et de présentation retenues pour cet exercice n'ont pas été modifiées par rapport à l'exercice précédent.

Reconnaissance du revenu : dans le cadre d'un contrat de concession de licence, la Société est amenée à différer la reconnaissance d'une partie du revenu indépendamment des paiements reçus.

INFORMATIONS GÉNÉRALES COMPLÉMENTAIRES

Informations relatives au CICE :

Il a été comptabilisé en déduction des frais de personnel un produit à recevoir relatif à l'application du CICE (crédit d'impôt compétitivité emploi) pour un montant de 44 K€. La Société n'a demandé aucun préfinancement au titre de ce dispositif.

La Société a perçu un remboursement de CICE à hauteur de 51 K€ de l'administration fiscale en 2018 (au titre de l'exercice 2017).

Complément d'informations relatif au bilan

État des immobilisations corporelles et incorporelles

(en K€)	Valeur brute début d'exercice	Augmentations		Diminutions		Valeur brute en fin d'exercice
		Poste à poste	Acquisitions	Poste à poste	Cessions	
Autres postes d'immobilisations incorporelles	267	-	1 120	-	-	1 387
Installations générales agencements, aménagements des constructions	2 166	192	122	-	-	2 480
Installations techniques, matériel et outillage industriel	1 868	-	57	-	-	1 925
Installations générales agencements, aménagements divers	19	-	1	-	-	20
Matériel de bureau et informatique, Mobilier	584	6	192	-	-	782
Immobilisations corporelles en cours	198	-	-	198	-	-
Avances et acomptes	-	-	-	-	-	-
TOTAL	5 102	198	1 493	198	-	6 595

Le nouveau site de production que la Société a commencé à occuper en 2017 est situé au sein du BioPark Villejuif, un centre de recherche scientifique et d'innovation à l'extérieur de Paris. La Société a poursuivi ses investissements au cours de l'exercice dans l'achat d'équipement et aménagement de laboratoire pour 314 K€, dont 228 K€ d'équipement et aménagement de laboratoire.

Dans le cadre de sa stratégie de développement, Nanobiotix a également décidé de comptabiliser les frais et honoraires relatifs au projet de cotation au Nasdaq dans le poste « immobilisations incorporelles en cours » pour un montant de 1 030 K€.

État des amortissements

(en K€)	Montant début d'exercice	Mouvement de poste à poste	Dotations de l'exercice	Diminutions reprises	Montant fin d'exercice
Autres immobilisations incorporelles	166	-	90	-	256
Installations générales agencements, aménagements des constructions	527	-	223	-	750
Installations techniques, Matériel et outillage industriel	953	-	170	-	1 123
Installations générales agencements, aménagements	3	-	1	-	4
Matériel de bureau et informatique, Mobilier	351	-	120	-	471
TOTAL GÉNÉRAL	2 001	-	602	-	2 603

État des immobilisations financières

(en K€)	Valeur brute début d'exercice	Augmentations	Diminutions	Valeur brute en fin d'exercice
Dépôts	444	2	83	362
Titres de participation	3 029	-	-	3 029
Créances rattachées à des participations	2 116	46	-	2 162
Titres immobilisés	500	-	500	-
Actions propres	109	11 119	11 082	146
Compte de Liquidité	273	11 022	11 119	176
TOTAL GÉNÉRAL	6 471	22 189	22 785	5 875

FRAIS DE RECHERCHE ET DE DÉVELOPPEMENT

Il a été décidé de ne pas activer les dépenses de recherche et de développement.

Les frais de recherche et de développement exposés au titre de l'exercice 2018, déduction faite des subventions d'exploitation reprises en compte de résultat, s'élèvent à 17 980 K€.

Depuis le début de ses essais cliniques, Nanobiotix a engendré des coûts qui ne lui ont pas encore été facturés. Au 31 décembre 2018, ces coûts estimés à 1 973 K€ ont donc été provisionnés conformément aux principes de prudence et de séparation des exercices, et estimés pour chaque étude, sur la base des contrats signés avec les centres de recherche clinique, en tenant compte de la durée du traitement et de la date d'injection de chaque patient.

Le montant total estimé pour chaque étude au 31 décembre 2018 a été diminué des factures reçues jusqu'à la date de clôture de l'exercice.

ÉVALUATION DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES

La valeur brute des éléments corporels de l'actif immobilisé correspond à la valeur d'entrée des biens dans le patrimoine compte tenu des frais nécessaires à la mise en état d'utilisation de ces biens, mais à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

ÉVALUATION DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les brevets, concessions et autres valeurs incorporelles immobilisés ont été évalués à leur coût d'acquisition, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

ÉVALUATION DES AMORTISSEMENTS

Les méthodes et les durées d'amortissement retenues ont été les suivantes :

Catégorie	Mode	Durée
Autres immob. Incorporelles	Linéaire	1 à 5 ans
Installations générales agenc. aménag. constr.	Linéaire	5 à 10 ans
Installations techniques, matériel et outillage industriel	Linéaire	3 à 10 ans
Installations générales, agencements, aménagements	Linéaire	3 à 5 ans
Matériel de bureau et informatique, mobilier	Linéaire	1 à 10 ans

TITRES IMMOBILISÉS

Les autres titres de participation, ainsi que les autres titres immobilisés ont été évalués au prix pour lequel ils ont été acquis, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

En cas de cession portant sur un ensemble de titres de même nature conférant les mêmes droits, la valeur d'entrée des titres cédés a été estimée selon la méthode du «premier entré, premier sorti».

Les titres immobilisés ont le cas échéant été dépréciés par voie de provision pour tenir compte de leur valeur actuelle à la clôture de l'exercice.

Nanobiotix détient 100 % des actions de la société Nanobiotix Corp., dont le capital est de 3 001 K€, dont 1 K€ acquis lors de la création de la filiale et 3 000 K€ émis par abandon de créance le 27 décembre 2017. Cette filiale présente un résultat comptable positif de 286 K€ (soit 338 K\$) pour son cinquième exercice clos le 31 décembre 2018. Ces titres de participation n'ont pas été dépréciés par voie

de provision compte tenu des perspectives économiques attendues pour Nanobiotix concernant cet investissement.

En outre, Nanobiotix détient 100 % des actions des sociétés Nanobiotix Spain, S.L.U. et Nanobiotix Germany GmbH dont le capital est respectivement de 3 K€ et 25 K€.

Dans le cadre du contrat de liquidité mis en place suite à l'introduction en bourse, la Société détient au 31 décembre 2018, 13 144 actions d'autocontrôle pour une valeur globale d'acquisition de 146 K€.

Les titres de Fonds Commun de Placement précédemment comptabilisés comme étant des titres immobilisés, ont été reclassés en Valeur Mobilière de placement. En effet, le nantissement sur titres de Fonds Commun de Placement de l'ordre de 500 K€ consenti par Nanobiotix dans le cadre de la convention de financement avec BNP Paribas a été levé car l'emprunt portant sur un montant de 2 500 K€ a été remboursé au cours de l'exercice 2018.

DIFFÉRENCE D'ÉVALUATION SUR TITRES

Eléments (en K€)	Evaluation au bilan	Prix du marché
Actions propres	146	153

VARIATION DES CAPITAUX PROPRES

(en K€)	Capital	Primes liées au capital	Réserves	RAN débiteur	Résultat	Total
31 décembre 2017	589	123 782	-	(54 534)	(20 560)	49 277
Affectation résultat N (1)	-	-	-	(20 560)	20 560	-
Attributions gratuites d'action	-	-	12	-	-	12
Souscriptions BSA	-	47	-	-	-	47
Résultat de la période N	-	-	-	-	(28 117)	(28 117)
31 DÉCEMBRE 2018	589	123 829	12	(75 094)	(28 117)	21 200

COMPOSITION DU CAPITAL SOCIAL

Différentes catégories de titres	Valeur nominale (en euros)	Au début	Créés	Remboursés	En fin
Actions normales	0,03	19 633 373	-	-	19 633 373

OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS

La Société a émis des plans de bons de souscription d'actions (BSA), des plans de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (BSPCE) des options de souscription d'actions (OSA) et des attributions gratuites d'actions (AGA).

BONS DE SOUSCRIPTION DE PARTS DE CRÉATEURS D'ENTREPRISES

	BCE 2012-1	BSPCE 2012-2	BSPCE 04-2013	BSPCE 08-2013	BSPCE 09-2014	BSPCE 2015
Date(s) d'assemblée(s)	4/05/2012	4/05/2012	4/05/2012	28/06/13	18/06/14	18/06/14
Date d'assemblée ayant modifié les termes des BSPCE						
Date d'attribution par le directoire	N/A	18/12/12	10/04/13	28/08/13	16/09/14	10/02/15
Nombre total de BSPCE autorisés	N/A	500 000	500 000	500 000	450 000	450 000
Nombre total de BSPCE attribués	1 800 000	100 000	55 000	50 000	97 200	71 650
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	1 800 000	100 000	55 000	50 000	97 200	71 650
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux :						
Dont Laurent LEVY	1 027 986				21 000	24 000
Dont Kader BOUSSAHA	646 562		55 000			
Dont Bernd MUEHLENWEG		50 000			13 000	12 000
Dont Elsa BORGHI		50 000			13 000	15 000
Dont Philippe MAUBERNA				50 000	13 000	15 000
Dont Alain DOSTIE						
Nombre de bénéficiaires non mandataires (à l'émission)	0	0	0	0	27	10
Point de départ de l'exercice des BSPCE	4/05/2012	18/12/12	10/04/13	28/08/13	16/09/14	10/02/15
Date d'expiration des BSPCE	25/04/19	18/12/22	10/04/23	28/08/23	16/09/24	10/02/25
Prix d'exercice des BSPCE	6,00 €	6,63 €	6,30 €	5,92 €	18,68 €	18,57 €
Modalités d'exercice			Néant			
Nombre d'actions souscrites	125 452	0	0	0	0	0
Nombre total de BSPCE annulés ou caducs	-	0	0	0	5 100	700
Nombre total de BSPCE restants	1 674 548	100 000	55 000	50 000	92 100	70 950
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	1 674 548	100 000	55 000	50 000	92 100	70 950

BSPCE 2015	BSPCE Ordinaires 2016	BSPCE Performances 2016	BSPCE Ordinaires 2017	BSPCE Performances 2017	BSPCE 2017	BSPCE Performance Projet
18/06/14	25/06/15	25/06/15	23/06/16	23/06/16	23/06/16	23/06/16
10/06/15	2/02/16	2/02/16	7/01/17	7/01/17	7/01/17	7/01/17
450 000	450 000	450 000	450 000	450 000	450 000	450 000
53 050	126 400	129 250	117 650	79 750	80 000	12 000
53 050	126 400	129 250	117 650	79 750	80 000	12 000
	23 500	23 500	26 400	16 000	32 000	
	11 500	11 500	9 900	6 000	12 000	
	15 500	15 500	16 500	10 000	20 000	
	13 500	13 500	13 200	8 000	16 000	
33	40	47	39	47	0	4
10/06/15	02/02/16	02/02/16	7/01/2017	7/01/2017	7/01/2017	7/01/2017
10/06/25	02/02/26	02/02/26	07/01/27	07/01/27	07/01/27	07/01/27
20,28 €	14,46 €	14,46 €	15,93 €	15,93 €	15,93 €	15,93 €
0	333	0	0	0	0	0
13 300	15 100	19 250	7 233	79 750	0	0
39 750	110 967	110 000	110 417	0	80 000	12 000
39 750	110 967	110 000	110 417	0	80 000	12 000

BONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS

	BSA 04-12	BSA 2013	BSA 2014	BSA 2015	BSA 2015-2 (consultant)	
Date(s) d'assemblée(s)	4/05/12	4/05/12	18/06/14	18/06/14	18/06/14	25/06/15
Date d'assemblée ayant modifié les termes des BSA						
Date d'attribution par le directoire	4/05/12	10/04/13	16/09/14	10/02/15	25/06/15	25/06/15
Nombre total de BSA autorisés	52 500	200 000	100 000	100 000	100 000	100 000
Nombre total de BSA attribués	52 500	6 000	14 000	26 000	64 000	6 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	52 500	6 000	14 000	26 000	64 000	6 000
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par						
les mandataires sociaux :						
Dont Bernd MUEHLENWEG						
Dont Anne-Marie GRAFFIN				5 000		
Dont Enno SPILLNER				3 000		
Dont Alain HERRERA			4 000	5 000		
Dont Laurent CONDOMINE	30 000	6 000	6 000	7 000		
Dont Christophe DOUAT	22 500		4 000	2 000		
Nombre de bénéficiaires non mandataires (à l'émission)	0	0	0	1	1	1
Point de départ de l'exercice des BSA	23/10/13	30/04/14	16/09/14	10/02/15	25/06/15	25/06/15
Date d'expiration des BSA	4/05/22	10/04/23	16/09/24	10/02/25	25/06/25	25/06/20
Prix d'exercice des BSA	6,00 €	6,37 €	17,67 €	17,67 €	19,54 €	19,54 €
Modalités d'exercice						
Nombre d'actions souscrites	22 500	0	0	0	0	0
Nombre total de BSA annulés ou caducs	0	0	4 000	5 000	0	0
Nombre total de BSA restants	30 000	6 000	10 000	21 000	64 000	6 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	30 000	6 000	10 000	21 000	64 000	6 000

BSA Ordinaires 2016	BSA Performances 2016	BSA 2016-2	BSA 2017	BSA 2018-1	BSA 2018-1	BSA 2018-2
25/06/15	25/06/15	23/06/16	23/06/16	14/06/17	14/06/17	23/05/18
2/02/16	2/02/16	3/11/16	7/01/17	6/03/18	6/03/18	27/07/18
100 000	100 000	100 000	100 000	116 000	116 000	140 000
18 103	18 105	8 000	18 000	18 000	10 000	5 820
18 103	18 105	8 000	18 000	18 000	10 000	5 820
2 000	2 000		3 820	2 900		
1 500	1 500		3 820	4 000		
4 327	4 327		2 820	2 900		
7 031	7 032		4 720	5 300		
3 245	3 246		2 820	2 900		
0	0	2	0	0	1	1
2/02/16	2/02/16	3/11/16	7/01/17	6/03/18	6/03/18	27/07/18
2/02/21	2/02/21	3/11/21	7/01/22	6/03/23	6/03/23	27/07/28
13,74 €	13,74 €	15,01 €	15,76 €	13,55 €	13,55 €	16,102 €
0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0
18 103	18 105	8 000	18 000	18 000	10 000	5 820
18 103	18 105	8 000	18 000	18 000	10 000	5 820

OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS

	OSA Ordinaires 2016	OSA Performances 2016	OSA 2016-2	OSA Ordinaires 2017	OSA Performances 2017	OSA 2018
Date(s) d'assemblée(s)	25/06/15	25/06/15	23/06/16	23/06/16	14/06/17	14/06/17
Date d'assemblée ayant modifié les termes des OSA						
Date d'attribution par le directoire	2/02/16	2/02/16	3/11/16	7/01/17	7/01/17	6/03/18
Nombre total d'OSA autorisés	450 000	450 000	450 000	450 000	450 000	526 800
Nombre total d'OSA attribués	12 000	6 400	4 000	3 500	4 350	62 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	12 000	6 400	4 000	3 500	4 350	62 000
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux :						
Dont Bernd MUEHLENWEG						
Dont Anne-Marie GRAFFIN						
Dont Enno SPILLNER						
Dont Alain HERRERA						
Dont Laurent CONDOMINE						
Dont Christophe DOUAT						
Nombre de bénéficiaires non mandataires (à l'émission)	1	2	1	2	3	5
Point de départ de l'exercice des OSA	2/02/16	2/02/16	3/11/16	7/01/17	7/01/17	6/03/18
Date d'expiration des OSA	2/02/26	2/02/26	3/11/26	7/01/27	7/01/27	6/03/28
Prix d'exercice des OSA	13,05 €	13,05 €	14,26 €	14,97 €	14,97 €	12,87 €
Modalités d'exercice						
Nombre d'actions souscrites	4 000	0	0	0	0	0
Nombre total de OSA annulés ou caducs	8 000	6 000	0	3 000	4 350	4 000
Nombre total de OSA restants	0	400	4 000	500	0	58 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	0	400	4 000	500	0	58 000

ATTRIBUTION GRATUITE D'ACTIONS

	AGA 2018 1	AGA 2018 2
Date(s) d'assemblée(s)	14/06/17	23/05/18
Date d'attribution par le directoire	6/03/18	27/07/18
Nombre total d'AGA autorisées	526 800	648 000
Nombre total d'AGA émises	396 250	6 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	396 250	6 000
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux :		
Dont Laurent LEVY	77 500	
Dont Elsa BORCHI	30 000	
Dont Philippe MAUBERNA	50 000	
Dont Bernd MUEHLENWEG	42 500	
Nombre de bénéficiaires non mandataires (à l'émission)	73	1
Point de départ de l'exercice des AGA	6/03/18	27/07/18
Date d'expiration des AGA		
Modalités d'exercice	présence 2 ans si FR, 3 si étranger	2 ans
Nombre d'actions souscrites	0	0
Nombre total d'AGA annulées ou caduques	27 000	0
Nombre total d'AGA restantes	369 250	6 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	369 250	6 000

État des provisions

Provisions pour risques et charges <i>(en K€)</i>	Montant début d'exercice	Augmentations	Diminutions		Montant fin d'exercice
		Dotations	Montants utilisés	Montants non utilisés	
Pertes de change	-	15	-	-	15
Provisions pour litiges	105	-	50	-	55
TOTAL	105	15	50	-	70

Provisions pour dépréciation (en K€)	Montant début d'exercice	Augmentations		Diminutions		Montant fin d'exercice
		Dotations	Montants utilisés	Montants non utilisés		
Sur autres immobilisations financières	-	-	-	-	-	-
Sur comptes clients	-	-	-	-	-	-
TOTAL	-	-	-	-	-	-
TOTAL GÉNÉRAL	105	15	50	-	-	70
dont dotations et reprises d'exploitation	-	-	50	-	-	55
dont dotations et reprises financières	-	15	-	-	-	15

Une reprise de provision a été constituée au 31 décembre 2018 à hauteur de 50 K€ suite à des dénouements liés à des litiges prudhommaux.

État des échéances des créances et des dettes

État des échéances des créances

(en K€)

	Montant brut	À 1 an au plus	À plus d'1 an
Créances rattachées à des participations	2 162	-	2 162
Autres immobilisations financières	684	322	362
Fournisseurs débiteurs	-	-	-
Clients douteux ou litigieux	-	-	-
Autres créances clients	25	25	-
Personnel et comptes rattachés	2	2	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	1	1	-
Impôts sur les bénéfices	3 295	3 295	-
Taxe sur la valeur ajoutée	1 111	1 111	-
Divers état et autres collectivités publiques	-	-	-
Groupe et associés	1 173	1 173	-
Débiteurs divers	19	19	-
Charges constatées d'avance	864	790	74
TOTAL	9 336	6 738	2 598
Montant des prêts accordés en cours d'exercice	-		
Montant des remboursements obtenus en cours d'exercice	-		

État des échéances des dettes

(K€)

	Montant brut	À 1 an au plus	De 1 à 5 ans	À plus de 5 ans
Emprunts et dettes et crédits	-	-	-	-
Emprunts et dettes financières divers	20 168	500	13 556	6 112
Fournisseurs et compte rattachés	6 329	6 329	-	-
Personnel et comptes rattachés	1 810	1 810	-	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	1 879	1 879	-	-
Taxe sur la valeur ajoutée	0	0	-	-
Autres impôts et taxes assimilés	13	13	-	-
Dettes sur immobilisations et comptes attachés	-	-	-	-
Groupe et associés	1	1	-	-
Autres dettes	216	216	-	-
Produits constatés d'avance	-	-	-	-
TOTAL	30 417	10 750	13 556	6 112
Emprunts souscrits en cours d'exercice	16 000	-	-	-
Emprunts remboursés en cours d'exercice	677	-	-	-

La Société bénéficie du crédit impôt recherche dont le montant calculé pour l'exercice 2018 s'élève à 3 251 K€, en ligne avec l'exercice précédent. Le remboursement de 3 243 K€ au titre du CIR 2017, a été perçu le 14 septembre 2018.

En septembre 2011, OSEO a accordé à la société Nanobiotix une avance remboursable de 1 000 K€ qui a été versée en avril 2012. Les remboursements intervenus depuis s'élèvent à 813 K€ dont 188 K€ en 2017. Le solde de 250 K€ a été entièrement remboursé le 30 septembre 2018.

En juillet 2013, BpiFrance avait accordé une aide à la Société d'un montant maximum de 2 795 K€ pour l'ouverture d'une nouvelle indication pour le produit NBTRX3 : cancer du Foie primaire et secondaire, au travers d'un programme d'Innovation Stratégique Industrielle (ISI) permettant d'accélérer le développement clinique et industriel de son produit NBTRX3 dans cette nouvelle indication. L'aide comprend une avance remboursable d'un montant maximum de 2 451 K€ (dont le remboursement est prévu entre 2022 et 2024) et d'une subvention d'un montant maximum de 344 K€.

Au 31 décembre 2018, la Société a perçu 2 083 K€ au titre d'avance remboursable qui figurent au passif dans la rubrique « emprunts et dettes financières diverses ».

Un emprunt d'un montant de 2 500 K€ a été souscrit par la Société en avril 2015 pour financer l'achat d'équipements de production. Cet emprunt a fait l'objet d'une contre-garantie de BpiFrance à hauteur de 50 %. Au cours des exercices 2015, 2016 et 2017, un montant de 2 073 K€ a été remboursé dont 406 K€ en 2015, 825 K€ en 2016 et 842 K€ en 2017. Le solde du capital restant dû, soit 426 K€ au 31 décembre 2017 a été remboursé en avril 2018.

En juillet 2016, la société Nanobiotix a pu bénéficier d'un prêt BPI à taux 0 pour le financement d'essai clinique de phase II/III sur le sarcome de tissus mous pour une somme de 2 000 K€. Au 31 décembre 2018, 250 K€ ont été remboursés.

En juillet 2018, un accord de financement a été signé par Nanobiotix et la Banque Européenne d'Investissement pour un montant total de 40 000 K€. Le montant total du prêt est reparti en trois tranches. La première tranche, de 16 000 K€, a été reçue en octobre 2018.

Au cours de l'exercice 2018, la Société a perçu deux versements de subvention pour un montant total de 111 K€ au titre du consortium européen dénommé Enatrans dont l'objectif est de dynamiser et structurer les acteurs de la Nanomédecine en Europe. Nanobiotix ne devrait plus percevoir de versement car l'année 2018 marque la fin du projet Enatrans.

L'impact de l'ensemble des subventions sur le résultat d'exploitation 2018 est de 70 K€.

CRÉANCES IMMOBILISÉES

Les prêts, dépôts et autres créances ont été évalués à leur valeur nominale.

Les créances immobilisées ont le cas échéant été dépréciées par voie de provision pour tenir compte de leur valeur actuelle à la clôture de l'exercice.

ÉVALUATION DES CRÉANCES ET DES DETTES

Les créances et dettes ont été évaluées pour leur valeur nominale.

Les coûts de traitements des patients ne sont pas encore totalement facturés au moment de la clôture des comptes annuels, ils ont été estimés sur la base du nombre de patients traités sur l'exercice écoulé et ont été provisionnés conformément aux principes de prudence et de séparation des exercices.

DÉPRÉCIATION DES CRÉANCES

Les créances ont, le cas échéant, été dépréciées par voie de provision pour tenir compte des difficultés de recouvrement auxquelles elles étaient susceptibles de donner lieu.

La créance, d'un montant de 2 162 K€, sur la filiale américaine, n'a pas été dépréciée par voie de provision, malgré la situation nette négative de la filiale, compte tenu des perspectives de recouvrement de cette créance.

ÉVALUATION DES VALEURS MOBILIÈRES DE PLACEMENT

Les valeurs mobilières de placement ont été évaluées à leur coût d'acquisition à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

En cas de cession portant sur un ensemble de titres de même nature conférant les mêmes droits, la valeur des titres a été estimée selon la méthode FIFO (premier entré, premier sorti).

Les placements sont constitués au 31 décembre 2018 de dépôts à terme rémunérés et de Fonds Commun de Placement.

DISPONIBILITÉS EN EUROS

Les liquidités disponibles en banque ont été évaluées pour leur valeur nominale.

PRODUITS À RECEVOIR

Montant des produits à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan

(en K€)	Montant
Clients - Factures à établir	25
Intérêts à recevoir	30
TOTAL	56

CHARGES À PAYER

Montant des charges à payer incluses dans les postes suivants du bilan

(en K€)	Montant
Emprunts et dettes financières divers	20 168
Dettes fournisseurs et compte rattachés	6 329
Dettes fiscales et sociales	3 703
Autres dettes	218
TOTAL	30 417

CHARGES ET PRODUITS CONSTATÉS D'AVANCE

Charges constatées d'avance

(en K€)	Montant
Charges d'exploitation	864
TOTAL	864

Produits constatés d'avance

(en K€)	Montant
Produits d'exploitation	-
TOTAL	-

ÉLÉMENTS RELEVANT DE PLUSIEURS POSTES DU BILAN

Postes du bilan (en K€)	Montant concernant les entreprises liées
Participations	3 029
Emprunt à Nanobiotix Corp.	2 162
Compte courant- Nanobiotix Corp.	1 005
Compte courant - Nanobiotix S.L.U.	152
Compte courant - Nanobiotix GmbH	15

Complément d'informations relatif au compte de résultat

CHIFFRE D'AFFAIRES

Catégories d'activité (en K€)	Marchés géographiques			
	UE	France	Export	Total général
Prestations de services	104	-	99	203
Autres ventes	-	-	7	7
TOTAL CHIFFRE D'AFFAIRES	104	-	105	209

Le chiffre d'affaires de la Société résulte de la vente des services associés dans le cadre d'un transfert de technologie.

Le chiffre d'affaires correspond à la juste valeur de la contrepartie reçue ou à recevoir au titre des licences ou des prestations vendues par la Société. Le chiffre d'affaires figure net de la taxe sur la valeur ajoutée et des rabais et des remises.

La Société comptabilise des produits lorsque le montant peut être évalué de façon fiable, lorsqu'il est probable que les avantages économiques futurs iront à la Société et que les critères spécifiques sont remplis pour l'activité de la Société.

La Société facture également des services à ses trois filiales dans le cadre de contrats de prestations de service.

RÉMUNÉRATION DES DIRIGEANTS ET DES PARTIES LIÉES

Rémunérations allouées aux membres

(en K€)	Montant
des organes de direction ou de gérance	1 420
des organes de surveillance :	
● jetons de présence	70
● honoraires de conseil	-
TOTAL	1 490

EFFECTIF MOYEN

Effectif moyen	Personnel salarié
Cadres	72
Agents de maîtrise et techniciens	9
TOTAL	81

Cet effectif correspond au nombre moyen de salariés au cours de l'exercice, liés à la Société par un contrat de travail. Il est égal à la moyenne arithmétique des effectifs au dernier jour de chaque trimestre civil. Il ne tient pas compte du fait que certains employés travaillent à temps partiel.

HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

Le montant total des honoraires des commissaires aux comptes afférents à l'exercice 2018 est de :

- 146 K€, au titre du contrôle légal des comptes ;
- 1 006 K€, au titre des conseils et prestations de services entrant dans les services autres que la Certification des Comptes (SACC).

Engagements financiers et autres informations

ENGAGEMENTS HORS BILAN

Dans le cadre du contrat de concession signé entre Nanobiotix et la société de biotechnologie Malaisienne, Malaysia Biotech Corp., les engagements suivants existent :

- engagement consenti par Nanobiotix : la Société s'est engagée à maintenir les brevets concernés sur une durée de 25 ans ;

- engagement consenti envers Nanobiotix : la société Malaysia Biotech Corp. s'est engagée à exploiter les brevets concernés en dehors de l'oncologie. Deux projets doivent être initiés annuellement pendant 4 ans.

Dans le cadre de ce financement, la Société a signé avec la BEI un accord de royalties (Royalty Agreement) aux termes duquel, la Société s'est engagée à verser à la BEI entre 2021 et 2027 une rémunération complémentaire annuelle, calculée sur le chiffre d'affaires du Groupe.

ENGAGEMENTS FINANCIERS

Engagements donnés

Engagements donnés

(en K€)

Montant

Bail commercial siège social - Wattignies	3 808
loyer hors charges locatives (période ferme de 10 ans à compter du 1/07/2017)	
Bail commercial - Villejuif	2 599
loyer hors charges locatives (période allant du 1/07/2017 au 30/06/2026)	
TOTAL	6 407

ENGAGEMENTS REÇUS

En juillet 2018, un accord de financement a été signé par Nanobiotix et la Banque Européenne d'Investissement pour un montant total de 40 000 K€. Le montant total du prêt est reparti en trois tranches. La première tranche de 16 000 K€, a été reçue en octobre 2018. Une deuxième tranche de 14 000 K€, a été reçue en mars 2019.

l'indemnité conventionnelle de départ à la retraite. La convention collective est celle de la Pharmacie (fabrication et commerce des produits à usage pharmaceutique).

Aucune provision pour charge n'a été comptabilisée au titre de cet exercice.

Au 31 décembre 2018, l'engagement de la Société à ce titre s'élève à 337 K€, calculé sur la base des hypothèses suivantes :

ENGAGEMENT EN MATIÈRE DE PENSIONS ET RETRAITES

La Société n'a signé aucun accord particulier en matière d'engagements de retraite. Ces derniers se limitent donc à

Date d'évaluation	31/12/2018	31/12/2017
Modalités de départ à la retraite	Pour l'ensemble des salariés : départ volontaire à 65 ans	Pour l'ensemble des salariés : départ volontaire à 65 ans
Taux de charges sociales	43 %	43 %
Taux d'actualisation	1,81 %	1,81 %
Tables de mortalité	Table réglementaire INSEE TD-TV 12-14	Table réglementaire INSEE TD-TV 11-13
Taux d'augmentation des salaires (inflation incluse)	2,50 %	2,50 %
Taux de rotation	Taux moyen de 4 % constant	Taux moyen de 4 % constant

LISTE DES FILIALES ET DES PARTICIPATIONS

Nanobiotix SA possède trois filiales :

- Nanobiotix Corp., détenue à 100 %. Son siège social se situe au 210 Broadway, NGIN 2nd floor, Cambridge, États-Unis ;
- Nanobiotix Spain, S.L.U., détenue à 100 %. Son siège social se situe 37, Pas Recoletos 28 004, Madrid ;
- Nanobiotix Germany GmbH, détenue à 100 %. Son siège social se situe Prinzregentenstraße 11, 80538 München.

Filiales (en K€)	Capital Social	Capitaux Propres autres que le Capital Social	Quote part détenu (%)	Valeur Brut Comptable des Titres Détenus	Prêt(s) et Avance(s) Consentis par la Maison Mère et non encore remboursé(s)	Compte d'Affaires HT courant lié à la Maison Mère	Chiffre d'Affaires HT du dernier exercice écoulé	Résultat 2018
Nanobiotix Corp.	3 001	(5 184)	100 %	3 001	2 162	(1 005)	-	286
Nanobiotix S.L.U.	3	(41)	100 %	3	-	(152)	-	(101)
Nanobiotix GmbH	25	(19)	100 %	25	-	(15)	-	(10)

4.4 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS

Exercice clos le 31 décembre 2018

À l'Assemblée Générale de la société Nanobiotix,

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 Nanobiotix 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.

Évaluation de la facture non parvenue relative aux dépenses engagées pour la réalisation des essais cliniques

Risque identifié

Dans le cadre du développement de ses produits, Nanobiotix réalise des essais cliniques (phase II/III) en collaboration avec des centres de recherche. Le paragraphe de l'annexe des comptes annuels « Frais de recherche et de développement » expose la méthode d'estimation des dépenses engagées à ce titre selon l'avancement des études cliniques. A la clôture, une estimation des coûts non facturés, pour chaque étude, est déterminée par la direction sur la base des contrats signés avec les centres de recherche clinique, en tenant compte de la durée du traitement et de la date d'injection de chaque patient, et est enregistrée en charge à payer de l'exercice.

Le risque porte à la fois sur l'identification de la totalité des essais cliniques en cours à la date de clôture des comptes, sur la réalité des dépenses engagées et sur la correcte estimation des provisions à la fin de l'exercice. Une erreur dans ces éléments conduirait à une mauvaise évaluation du poste « Frais de recherche et de développement » du compte de résultat.

Nous avons considéré l'évaluation de la facture non parvenue relative aux essais cliniques comme étant un point clé de notre audit compte tenu de l'importance des dépenses de recherche et développement et de leur méthode d'estimation à la clôture de l'exercice.

Notre réponse

Nos travaux ont notamment consisté à prendre connaissance de l'évaluation et des éléments sous-tendant les hypothèses clés utilisées par la direction pour déterminer le montant de la facture non parvenue. Dans ce cadre, nous avons :

- pris connaissance des procédures de contrôle interne mises en place afin d'identifier et d'estimer les coûts à provisionner à la clôture de l'exercice ;
- pris connaissance des éléments établis par la direction documentant le coût par patient des essais réalisés ;
- examiné les contrats significatifs conclus avec les centres d'essais cliniques ;
- testé les contrôles clés mis en place concernant le nombre de patients injectés sur la période, la mise à jour du coût moyen par patient à partir des contrats conclus avec les centres d'essais cliniques, et l'apurement de la provision ;
- rapproché les états déclaratifs des centres d'essais cliniques du nombre de patients recrutés et des dates de début de traitement avec le nombre de patients et les dates de traitement prises en compte dans le calcul de la provision.

Évaluation des titres de participation et créances rattachées

Risque identifié

Les titres de participation et créances rattachées sont inscrits au bilan pour une valeur nette comptable de M€5,2, soit 10% du total de l'actif. Comme indiqué dans la note « Titres immobilisés » de l'annexe des comptes annuels, ils sont comptabilisés à leur date d'entrée au coût d'acquisition.

Une provision pour dépréciation est comptabilisée lorsque la valeur d'inventaire est supérieure à la valeur d'usage déterminée sur la base de la valeur d'entreprise pour les entités opérationnelles déterminée à partir des prévisions de flux de trésorerie.

Nous avons considéré l'évaluation de la valeur d'usage des titres de participation et créances rattachées comme un point clé de notre audit, compte tenu du poids de ceux-ci au bilan et, de l'importance des jugements de la direction, notamment dans la détermination des hypothèses de flux de trésorerie utilisées pour la détermination de la valeur d'usage.

Notre réponse

Notre appréciation de l'évaluation des titres de participation et des créances rattachées est fondée sur le processus mis en place par la société pour déterminer la valeur d'usage des titres de participation. Nos travaux ont notamment consisté à :

- obtenir les prévisions de flux de trésorerie des entités concernées et les rapprocher des plans d'affaires approuvés par la direction ;
- analyser la cohérence des hypothèses retenues avec l'historique de performance de la société et conforter, notamment par entretiens avec la direction, les perspectives futures de croissance de chiffre d'affaires ;
- effectuer des tests de sensibilité sur les principales hypothèses retenues par la direction ;
- apprécier avec nos spécialistes en évaluation inclus dans l'équipe d'audit, le taux d'actualisation retenu par rapport à des références de marché.

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 directoire 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 de surveillance 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 Nanobiotix par votre assemblée générale du 14 juin 2017 pour le cabinet GRANT THORNTON et du 4 mai 2012 pour le cabinet ERNST & YOUNG et Autres.

Au 31 décembre 2018, le cabinet GRANT THORNTON était dans la deuxième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG et Autres dans la septième année (dont six 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 directoire.

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.

Neuilly-sur-Seine et Paris-La Défense, le 21 mars 2019

Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON

Samuel Clochard

ERNST & YOUNG et Autres

Cédric Garcia



5

— INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET LE CAPITAL

5.1 CAPITAL SOCIAL	212	5.3.4 Modalités de modification des droits des actionnaires (article 22 des statuts)	233
5.1.1 Montant du capital social	212	5.3.5 Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle	233
5.1.2 Titres non représentatifs du capital	212	5.3.6 Franchissements de seuils statutaires	233
5.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions	212	5.3.7 Stipulations particulières régissant les modifications du capital	233
5.1.4 Valeurs mobilières ouvrant droit à une quote-part de capital	213	5.4 INFORMATION ET HISTORIQUE SUR LA VIE JURIDIQUE DE LA SOCIÉTÉ SUR L'EXERCICE	234
5.1.5 Capital autorisé	221	5.4.1 Dénomination sociale de la Société	234
5.1.6 Informations sur le capital de tout membre de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option	225	5.4.2 Lieu et numéro d'enregistrement de la Société	234
5.1.7 Historique du capital social	225	5.4.3 Date de constitution et durée	234
5.2 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	228	5.4.4 Siège social de la Société, forme juridique, législation régissant ses activités	234
5.2.1 Répartition du capital et des droits de vote à la date du présent document de référence	228	5.5 INFORMATION SUR LES PARTICIPATIONS	235
5.2.2 Actionnaires significatifs non représentés au directoire ou conseil de surveillance	228	5.6 CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES	236
5.2.3 Droits de vote des principaux actionnaires	228	5.6.1 Opérations avec les apparentés	236
5.2.4 Contrôle de la Société	229	5.6.2 Indemnités de départ et contrats de travail	236
5.2.5 Accord pouvant entraîner un changement de contrôle	229	5.6.3 Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés	237
5.2.6 État des nantissements	229	5.7 SALARIÉS	238
5.3 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS	230	5.7.1 Ressources humaines	238
5.3.1 Objet social (article 3 des statuts)	230	5.7.2 Participation des salariés dans le capital de la Société	238
5.3.2 Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction	230		
5.3.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société	232		

5.1 CAPITAL SOCIAL

5.1.1 Montant du capital social

À la date du présent document de référence, le capital social s'élève à 670 801,17 € divisé en 22 360 039 actions ordinaires entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,03 €.

Au 31 décembre 2018, le montant du capital social était de 589 001,19 € et le nombre d'actions émises par la Société était de 19 633 373.

5.1.2 Titres non représentatifs du capital

Néant.

5.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions

5.1.3.1 Programme de rachat d'actions

L'assemblée générale mixte de la Société réunie le 11 avril 2019 a autorisé, pour une durée de dix-huit mois, le directoire à mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions de l'article L. 225-209 du Code de commerce du Règlement européen n° 596/2014 sur les abus de marché (MAR) et des pratiques de marché admises par l'Autorité des Marchés Financiers. Les principaux termes de cette autorisation sont les suivants :

Nombre maximum d'actions pouvant être achetées : 10 % du nombre d'actions composant le capital social à quelque moment que ce soit, étant précisé que (i) lorsque les actions sont acquises dans le but de favoriser la liquidité des actions de la Société, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de cette limite correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation et (ii) lorsqu'elles le sont 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, le nombre d'actions acquises ne pourra excéder 5 % du nombre total d'actions.

Objectifs des rachats d'actions :

- assurer la liquidité des actions de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité conclu avec un prestataire de services d'investissement, conforme à la charte de déontologie reconnue par l'Autorité des Marchés Financiers ;
- honorer des obligations liées à des programmes d'options d'achat d'actions, d'attributions gratuites d'actions, d'épargne salariale ou autres allocations d'actions aux salariés et dirigeants de la Société ou des sociétés qui lui sont liées ;
- remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;
- acheter des actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe, dans le respect notamment de la réglementation boursière ; ou

- annuler tout ou partie des actions ainsi rachetées dans le cadre d'une réduction du capital social.

Prix d'achat maximum : 60 € par action, hors frais et commissions et ajustements éventuels afin de tenir compte d'opérations sur le capital ;

Montant maximum des fonds pouvant être consacrés au rachat d'actions : 20 000 000 €.

Les actions ainsi rachetées pourront être annulées.

À la date du présent document de référence, ce programme de rachat d'actions a été utilisé exclusivement dans le cadre d'un contrat de liquidité conclu le 23 octobre 2012 avec Gilbert Dupont tel qu'amendé le 30 novembre 2018 – voir ci-dessous.

5.1.3.2 Contrat de liquidité conclu avec Gilbert Dupont

Le contrat de liquidité susvisé, conclu pour une durée d'un an, renouvelable annuellement par tacite reconduction, porte sur les actions de la Société cotées sur le Compartiment B du marché réglementé d'Euronext à Paris. À la signature du contrat de liquidité, ont été affecté au compte de liquidité un montant de 300 000 euros.

Au 31 mars 2019 les moyens figurant au compte de liquidité mis en place dans le cadre de ce contrat représentaient 176 885 euros et 16 348 actions de la Société soit 0,1 % de son capital social.

5.1.3.3 Attributions d'actions aux salariés

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018, la Société n'a procédé à aucun rachat de ses propres actions en vue de les attribuer à ses salariés dans le cadre d'un programme d'options d'achat d'actions, d'attributions gratuites d'actions, d'épargne salariale ou autres allocations d'actions aux salariés et dirigeants de la Société ou des sociétés qui lui sont liées.

Le bilan des opérations de rachat d'actions entre le 31 décembre 2018 et le 31 janvier 2019 est le suivant :

	Du 31 décembre 2018 au 31 mars 2019
Nombre de titres achetés	146 488
Prix moyen	11,39 €
Volume échangé à l'achat	1 668 977 €
Nombre de titres vendus	143 284
Prix moyen	11,44 €
Volume échangé à la vente	1 638 579 €
	Situation au 31 mars 2019
Nombre d'actions détenues	16 348
Valeur comptable du portefeuille	74 438 €
Valeur de marché du portefeuille	176 885 €

Les actions auto détenues sont comptabilisées en immobilisations financières et en diminution des capitaux propres (voir en ce sens la note 7 des annexes aux comptes consolidés au 31 décembre 2018 de la Société figurant à la section 4.1 du présent document de référence).

5.1.4 Valeurs mobilières ouvrant droit à une quote-part de capital

À la date du présent document de référence, les valeurs mobilières et autres instruments en cours de validité ouvrant droit à une quote-part du capital de la Société sont de quatre natures différentes (bons de souscription de parts de créateur d'entreprise, bons de souscription d'actions, options de souscription d'actions et actions attribuées gratuitement). Les nombres et caractéristiques de ces instruments sont résumés ci-après.

5.1.4.1 Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE)

Date de caducité des BSPCE

Les BSPCE émis par la Société peuvent être exercés au plus tard dans les dix (10) années de leur date d'attribution par le directoire. Les BSPCE qui n'étaient pas exercés à la fin de cette période seraient caducs de plein droit.

En outre, sauf décision contraire du directoire et du conseil de surveillance, les BSPCE pouvant l'être devront être exercés par leur titulaire ou ses ayants droits, sous peine de caducité, dans les six (6) mois suivant la cessation par ledit titulaire de toute fonction salariée et de mandataire social au sein du Groupe, son incapacité ou son décès, à l'exception des BSPCE 04-2013 dont l'exercice n'est soumis à aucune condition de présence au sein du Groupe.

Changement de contrôle

En cas de changement de contrôle de la Société, sauf décision contraire du directoire et du conseil de surveillance, les droits d'exercice des BSPCE seront accélérés, de sorte que leur titulaire puisse exercer la totalité de ses BSPCE au jour du changement de contrôle. Tout BSPCE non exercé, pour quelque raison que ce soit, après cette date sera caduc de plein droit. Par exception à ce qui précède les droits des BSPCE 04-2013 ne sont accélérés en aucun cas.

	BSPCE 2012-2	BSPCE 04-2013	BSPCE 08-2013
Date d'assemblée générale	04/05/12	04/05/12	28/06/13
Date de la décision du directoire attribuant les BSPCE	18/12/12	10/04/13	28/08/13
Nombre maximum de BSPCE autorisés	500 000	500 000	500 000
Nombre total de BSPCE attribués	100 000	55 000	50 000
Nombre total d'actions auxquels les BSPCE étaient susceptibles de donner droit à la date de leur attribution	100 000	55 000	50 000
Dont nombre total d'actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux de la Société	100 000	-	50 000
Mandataires concernés :			
Laurent LEVY	-	-	-
Bernd MUEHLENWEG	50 000	-	-
Elsa BORGHI	50 000	-	-
Philippe MAUBERNA	-	-	50 000
Nombre de bénéficiaires non mandataires sociaux	-	1	-
Point de départ de l'exercice des BSPCE	18/12/12	10/04/13	28/08/13
Date d'expiration des BSPCE ⁽⁵⁾	18/12/22	10/04/23	28/08/23
Prix de souscription d'une action sur exercice de BSPCE	6,63 €	6,30 €	5,92 €
Modalités d'exercice	(1)	(1)	(1)
Nombre d'actions souscrites à la date du présent document de référence	-	-	-
Nombre cumulé de BSPCE annulés ou caducs à la date du présent document de référence	-	-	-
BSPCE restants à la date du présent document de référence	100 000	55 000	50 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du présent document de référence	100 000	55 000	50 000
Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites sur exercice de l'ensemble des BSPCE en circulation à la date du présent document de référence (en supposant remplies l'ensemble des conditions d'exercice desdits BSPCE)	100 000	55 000	50 000

(1) À la date du présent document de référence, la totalité des BSPCE sont exerçables.

(2) Les BSPCE Performance 2016 pourront être exercés à compter de leur date d'attribution, sous réserve de l'atteinte des seuils suivants

- 15 % des BSPCE Performance 2016 pourront être exercés si le nombre de patients traités est au moins égal à 200,
- 15 % supplémentaires de BSPCE Performance 2016 pourront être exercés si le nombre de patients traités est au moins égal à 300,
- 30 % supplémentaires de BSPCE Performance 2016 pourront être exercés si le nombre de patients traités est au moins égal à 400,
- Le solde, soit 40 % des BSPCE Performance 2016, pourra être exercé si le nombre de patients traités est au moins égal à 500,
- 15 % des BSPCE Performance 2016 sont exerçables à la date du présent document de référence.

(3) Deux tiers des BSPCE Ordinaire 2017 sont exerçables à la date du présent document de référence. Le solde, soit un tiers des BSPCE Ordinaires 2017, est exerçables à compter du 8 janvier 2020.

(4) Voir également les paragraphes « Date de caducité des BSPCE » et « Changement de contrôle » ci-dessus.

BSPCE 09-2014	BSPCE 2015-01	BSPCE 2015-03	BSPCE Ordinaires 2016	BSPCE Performances 2016	BSPCE Ordinaires 2017	BSPCE 2017
18/06/14	18/06/14	18/06/14	25/06/15	25/06/15	23/06/16	23/06/16
16/09/ 14	10/02/ 15	10/06/15	2/02/16	2/02/16	7/01/17	7/01/17
450 000	450 000	450 000	450 000	450 000	450 000	450 000
97 200	71 650	53 050	126 400	129 250	117 650	80 000
97 200	71 650	53 050	126 400	129 250	117 650	80 000
60 000	66 000	-	64 000	64 000	66 000	80 000
21 000	24 000	-	23 500	23 500	26 400	32 000
13 000	12 000	-	11 500	11 500	9 900	12 000
13 000	15 000	-	15 500	15 500	16 500	20 000
13 000	15 000	-	13 500	13 500	13 200	16 000
27	10	33	40	47	39	-
16/09/14	10/02/16	10/06/16	02/02/16	02/02/16	07/01/17	07/01/17
16/09/24	10/02/25	10/06/25	02/02/26	02/02/26	07/01/27	07/01/27
18,68 €	18,57 €	20,28 €	14,46 €	14,46 €	15,93 €	15,93 €
(1)	(1)	(1)	(1)	(2)	(3)	(1)
-	-	-	333	-	-	-
5 100	700	13 650	15 100	19 500	7 467	
92 100	70 950	39 400	110 967	109 750	110 183	80 000
92 100	70 950	39 400	110 967	16 462	73 524	80 000
92 100	70 950	39 400	110 967	109 750	110 183	80 000

5.1.4.2 Bons de souscription d'actions (BSA)

Date de caducité des BSA

Les BSA attribués avant le 25 juin 2015, ainsi que les BSA 2015-2 (a), les BSA 2019-1 et les BSA 2018-2 peuvent être exercés au plus tard dans les dix (10) années de leur date d'attribution par le directoire.

Les BSA attribués entre le 25 juin 2015 et le 6 mars 2018, ainsi que les BSA 2015-2 (b) peuvent être exercés au plus tard dans les cinq (5) années suivant leur date d'attribution par le directoire.

En outre, sauf décision contraire du directoire et du conseil de surveillance, les BSA Ordinaires 2016 et les BSA 2017 pouvant l'être devront être exercés par leur titulaire ou ses ayants droits, sous peine de caducité, dans les six (6) mois suivant la cessation par ledit titulaire de toute fonction salariée au sein du Groupe, son incapacité ou son décès.

Changement de contrôle

En cas de changement de contrôle de la Société, sauf décision contraire du directoire et du conseil de surveillance, les droits

d'exercice des BSA 2015-1, des BSA Ordinaires 2016, et des BSA émis à compter du 7 janvier 2017 seront accélérés, de sorte que leur titulaire puisse exercer la totalité de ses BSA au jour du changement de contrôle (sous réserve du respect, le cas échéant, de la condition de présence visée ci-dessous). Tout BSA non exercé, pour quelque raison que ce soit, après cette date sera caduc de plein droit.

De même, le titulaire des BSA 2015-2 peut les exercer en tout ou partie en cas de changement de contrôle de la Société.

Valorisation des BSA attribués aux membres du conseil de surveillance

Dans le cadre de la trente-quatrième résolution, votée lors de l'assemblée générale mixte du 11 avril 2019 et détaillée en page 217 du présent document de référence, le directoire s'engage à n'utiliser cette résolution au profit des membres du conseil de surveillance, qu'à prix de marché, le cas échéant à dire d'expert. Dans le cas où le directoire venait à utiliser cette délégation, une évaluation de ces bons sera réalisée sur la base des caractéristiques du bon, en vue de déterminer son prix d'acquisition.

	BSA 04-12	BSA 2013	BSA 2014	BSA 2015-1
Date d'assemblée générale	04/05/12	04/05/12	18/06/14	18/06/14
Date de la décision du directoire attribuant les BSA	04/05/12	10/04/13	16/09/14	10/02/15
Nombre maximum de BSA autorisés	200 000	200 000	100 000	100 000
Nombre total de BSA attribués	52 500	10 000	14 000	26 000
Nombre d'actions auxquels les BSA étaient susceptibles de donner droit à la date de leur attribution	52 500	10 000	14 000	26 000
Dont nombre total d'actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux de la Société	52 500	6 000	14 000	22 000
Mandataires concernés :				
Anne-Marie GRAFFIN	-	-	-	5 000
Enno SPILLNER	-	-	-	3 000
Alain HERRERA	-	-	4 000	5 000
Laurent CONDOMINE	30 000	6 000	6 000	7 000
Christophe DOUAT	22 500	-	4 000	2 000
Nombre de bénéficiaires non mandataires sociaux	-	-	-	1
Point de départ d'exercice des BSA	23/10/13	30/04/14	16/09/14	10/02/15
Date d'expiration des BSA ⁽⁶⁾	04/05/22	10/04/23	16/09/24	10/02/25
Prix d'émission des BSA	0,60 €	2,50 €	4,87 €	4,87 €
Prix de souscription d'une action sur exercice de BSA	6,00 €	6,37 €	17,67 €	17,67 €
Modalités d'exercice	⁽¹⁾	⁽¹⁾	⁽²⁾	⁽²⁾
Nombre d'actions souscrites à la date du présent document de référence	22 500	-	-	-
Nombre cumulé de BSA caducs ou annulés à la date du présent document de référence	-	4 000	4 000	5 000
BSA restants à la date du présent document de référence	30 000	6 000	10 000	21 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du présent document de référence (compte tenu des conditions d'exercice des BSA)	30 000	6 000	-	-
Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites sur exercice de l'ensemble des BSA en circulation à la date du présent document de référence (en supposant remplies l'ensemble des conditions d'exercice desdits BSA)	30 000	6 000	10 000	21 000

(1) À la date du présent document de référence, la totalité des BSA sont exerçables, sous réserve que leur titulaire ait assisté à au moins 75 % des réunions du conseil de surveillance pendant toute la période ayant précédé la date d'exercice des BSA concernés ou, le cas échéant, la date à laquelle le titulaire cesse d'exercer des fonctions au sein du Groupe.

(2) À la date du présent document de référence, la totalité des BSA sont exerçables, sous réserve que (i) leur titulaire ait assisté à au moins 75 % des réunions du conseil de surveillance pendant toute la période ayant précédé la date d'exercice des BSA concernés ou, le cas échéant, la date à laquelle le titulaire cesse d'exercer des fonctions au sein du Groupe et (ii) le cours de l'action de la Société soit au moins égal à 40 € au jour de l'exercice du BSA concerné.

(3) À la date du présent document de référence, la totalité des BSA sont exerçables, sous réserve que le cours de l'action de la Société soit au moins égal à 50 € au jour de l'exercice du BSA concerné.

BSA 2015-2 (a)	BSA 2015-2 (b)	BSA Ordinaires 2016	BSA Performances 2016	BSA 2016-2	BSA 2017	BSA 2018	BSA 2018-1	BSA 2018-2	BSA 2019-1
18/06/14	25/06/15	25/06/15	25/06/15	23/06/16	23/06/16	14/06/17	14/06/17	23/05/18	23/05/18
25/06/15	25/06/15	2/02/16	2/02/16	3/11/16	7/01/17	6/03/18	6/03/18	27/07/18	29/03/19
100 000	100 000	100 000	100 000	100 000	100 000	116 000	116 000	140 000	140 000
64 000	6 000	18 103	18 105	8 000	18 000	18 000	10 000	5 820	18 000
64 000	6 000	18 103	18 105	8 000	18 000	18 000	10 000	5 820	18 000
-	-	18 103	18 105	-	18 000	18 000	-	-	-
-	-	2 000	2 000	-	3 820	2 900	-	-	2 900
-	-	1 500	1 500	-	3 820	4 000	-	-	4 000
-	-	4 327	4 327	-	2 820	2 900	-	-	2 900
-	-	7 031	7 032	-	4 720	5 300	-	-	5 300
-	-	3 245	3 246	-	2 820	2 900	-	-	2 900
1	1	-	-	2	-	-	1	1	-
25/06/15	25/06/15	02/02/16	02/02/16	03/11/16	07/01/17	06/03/18	06/03/18	27/07/18	29/03/19
25/06/25	25/06/20	02/02/21	02/02/21	03/11/21	07/01/22	06/03/23	06/03/23	27/07/28	29/03/29
5,00 €	2,80 €	1,67 €	1,67 €	2,03 €	2,26 €	1,62 €	1,62 €	2,36 €	1,15 €
19,54 €	19,54 €	13,74 €	13,74 €	15,01 €	15,76 €	13,55 €	13,55 €	16,102 €	11,66 €
(3)	(3)	(2)	(4)	(5)	(2)	(2)	(5)	(5)	(2)
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
64 000	6 000	18 103	18 105	8 000	18 000	18 000	10 000	5 820	18 000
-	-	-	2 715	-	-	-	-	-	-
64 000	6 000	18 103	18 105	8 000	18 000	18 000	10 000	5 820	18 000

(4) Les BSA Performance 2016 peuvent être exercés dans les conditions suivantes :

- 15 % des BSA Performance 2016 pourront être exercés si le nombre de patients traités est au moins égal à 200,
- 15 % supplémentaires de BSA Performance 2016 pourront être exercés si le nombre de patients traités est au moins égal à 300,
- 30 % supplémentaires de BSA Performance 2016 pourront être exercés si le nombre de patients traités est au moins égal à 400,
- 40 % supplémentaires de BSA Performance 2016 pourront être exercés si le nombre de patients traités est au moins égal à 500,
- 15 % des BSA Performance 2016 sont exerçables à la date du présent document de référence.

(5) À la date du présent document de référence, la totalité des BSA sont exerçables, sous réserve que le cours de l'action de la Société soit au moins égal à 40 € au jour de l'exercice du BSA concerné.

(6) Voir également les paragraphes « Date de caducité des BSA » et « Changement de contrôle » ci-dessus.

5.1.4.3 Options de souscription d'actions (Options)

Date de caducité des Options

Les Options peuvent être exercées au plus tard dans les dix (10) années de leur date d'émission par le directoire, étant précisé que, sauf décision contraire du directoire et du conseil de surveillance, les Options pouvant l'être devront être exercées par leur titulaire ou ses ayants droits, sous peine de caducité, dans les six (6) mois suivant la cessation par ledit titulaire de toute fonction salariée au sein du Groupe (ce délai étant, dans ce cas spécifique, réduit à trois

(3) mois pour les salariés du Groupe ayant leur résidence fiscale aux États-Unis d'Amérique bénéficiant d'« incentives stock options », son incapacité ou son décès.

Changement de contrôle

En cas de changement de contrôle de la Société, sauf décision contraire du directoire et du conseil de surveillance, les droits d'exercice des Options seront accélérés, de sorte que leur titulaire puisse exercer la totalité de ses Options au jour du changement de contrôle. Toute Option non exercée, pour quelque raison que ce soit, après cette date sera caduque de plein droit.

	OSA 2016-1 Performance	OSA 2016-2	OSA Ordinaires 2017	OSA 2018	OSA 2019-1
Date d'assemblée générale	25/06/15	23/06/16	23/06/16	14/06/17	23/05/18
Date de décision du directoire émettant les Options	2/02/16	3/11/16	7/01/17	6/03/18	29/03/19
Nombre maximum d'Options autorisés	450 000	450 000	450 000	526 800	648 000
Nombre total d'Options consenties	6 400	4 000	3 500	62 000	37 500
Nombre d'actions auxquels les Options étaient susceptibles de donner droit à la date de leur attribution	6 400	4 000	3 500	62 000	37 500
Dont nombre total d'actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux de la Société	-	-	-	-	-
Mandataires concernés :					
Bernd MUEHLENWEG	-	-	-	-	-
Anne-Marie GRAFFIN	-	-	-	-	-
Enno SPILLNER	-	-	-	-	-
Alain HERRERA	-	-	-	-	-
Laurent CONDOMINE	-	-	-	-	-
Christophe DOUAT	-	-	-	-	-
Nombre de bénéficiaires non mandataires sociaux	2	1	2	5	12
Point de départ de l'exercice des Options	02/02/16	03/11/17	07/01/17	06/03/18	29/03/19
Date d'expiration des Options ⁽⁶⁾	02/02/26	03/11/26	07/01/27	06/03/28	29/03/29
Prix de souscription d'une action sur exercice d'une Options	13,05 €	14,26 €	14,97 €	12,87 €	11,08 €
Modalités d'exercice	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Nombre d'actions souscrites à la date du présent document de référence	-	-	-	-	-
Nombre cumulé d'Options annulées ou caduques à la date du présent document de référence	6 000	-	3 000	4 000	-
Options restantes à la date du présent document de référence	400	4 000	500	58 000	37 500
Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites à la date du présent document de référence (compte tenu des conditions de levée des Options)	60	2 666	333	35 998	-
Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites par levée de l'ensemble des Options en circulation à la date du présent document de référence (en supposant remplies l'ensemble des conditions de levée desdits Options)	400	4 000	500	58 000	37 500

(1) Les OSA 2016-1 Performance peuvent être exercées dans les conditions suivantes :

- 15 % des OSA 2016-1 Performance pourront être exercées si le nombre de patients traités est au moins égal à 200 ;
- 15 % supplémentaires d'OSA 2016-1 Performance pourront être exercées si le nombre de patients traités est au moins égal à 300 ;
- 30 % supplémentaires d'OSA 2016-1 Performance pourront être exercées si le nombre de patients traités est au moins égal à 400 ;
- Le solde, soit 40 % des OSA 2016-1 Performance, pourront être exercées si le nombre de patients traités est au moins égal à 500,
- 15 % des OSA 2016-1 Performance sont exerçables à la date du présent document de référence.

(2) À la date du présent document de référence, les deux tiers des OSA 2016-2 sont exerçables. Le solde, soit un tiers des OSA 2016-2, pourra être exercé à compter du 3 novembre 2019.

(3) À la date du présent document de référence, les deux tiers des OSA Ordinaires 2017 sont exerçables. Le solde, soit un tiers des OSA Ordinaires 2017, pourra être exercé à compter du 7 janvier 2020.

(4) À la date du présent document de référence, un tiers des OSA 2018 est exerçable. Un deuxième tiers sera exerçable le 7 mars 2020 et le solde, soit un tiers des Options 2018, sera exerçable le 7 mars 2021, sous réserve pour chaque tranche de la présence continue du bénéficiaire au sein du Groupe. Par exception à ce qui précède, les deux tiers des Options 2018 ayant été attribuées à un salarié du Groupe sont exerçables à la date du présent document de référence, le solde, soit un tiers de des OSA 2018 dont le salarié est titulaire, sera exerçable à compter du 7 mars 2020.

(5) Les OSA 2019-1 peuvent être exercées par tranches, à hauteur de deux tiers des options à l'expiration de la deuxième année écoulée à compter de ce jour, soit à compter du 30 mars 2021 en ce qui concerne la première tranche, le dernier tiers des options pouvant être exercé à partir du 30 mars 2022, sous réserve pour chaque tranche de la présence continue du bénéficiaire au sein du Groupe.

(6) Voir également les paragraphes « Date de caducité des Options » et « Changement de contrôle » ci-dessus.

5.1.4.4 Attribution gratuite d'actions (AGA)

Condition de présence

Les AGA 2018-1 et les AGA 2019 sont soumises à une condition de présence continue de leurs bénéficiaires au sein du Groupe jusqu'à l'issue de la période d'acquisition (soit, pour les AGA 2018-1, jusqu'au 6 mars 2020 pour les résidents fiscaux français et au 6 mars 2021 pour les résidents fiscaux étrangers, et, pour les AGA 2019, jusqu'au 29 mars 2021 pour les résidents fiscaux français et au 29 mars 2022 pour les résidents fiscaux étrangers), étant précisé qu'à défaut, le bénéficiaire concerné perdra définitivement et irrévocablement son droit à acquérir les AGA concernées.

Par ailleurs, en cas d'invalidité ou de décès d'un bénéficiaire d'AGA au cours de leur période d'acquisition, les AGA concernées deviendront définitivement acquises à compter respectivement de la date effective d'invalidité du bénéficiaire concerné et de la date de la demande d'attribution desdites AGA par les héritiers du bénéficiaire concerné.

Changement de contrôle

En cas de changement de contrôle de la Société, sauf décision contraire du directoire et du conseil de surveillance, la totalité des AGA seront intégralement et définitivement acquises :

1. pour les résidents fiscaux français (i) si le changement de contrôle intervient avant le premier anniversaire de la date d'attribution, à compter de la date du premier anniversaire, et (ii) si le changement de contrôle intervient après cette date, à compter de la réalisation du changement de contrôle, étant précisé que dans ces deux hypothèses, les AGA concernées seront alors soumises à une période de conservation courant jusqu'au deuxième anniversaire de leur date d'attribution.
2. Pour les résidents fiscaux étrangers, si le changement de contrôle intervient avant le deuxième anniversaire de la date d'attribution, à compter du premier anniversaire de la date d'attribution, étant précisé que, dans cette hypothèse, les AGA concernées seront alors soumises à une période de conservation d'un an à compter de leur date d'acquisition définitive.

	AGA 2018-1	AGA 2018-2	AGA 2019-1
Date(s) d'assemblée(s)	14/06/17	23/05/18	23/05/18
Date d'attribution par le directoire	6/03/18	27/07/18	29/03/19
Nombre total d'AGA autorisées	526 800	648 000	648 000
Nombre total d'AGA attribuées	396 250	6 000	438 250
Dont nombre total d'actions attribuées gratuitement aux mandataires sociaux :	200 000		298 000
Mandataires concernés :			
Laurent LEVY	77 500		150 000
Bernd MUEHLENWEG	42 500		40 000
Elsa BORGHI	30 000		44 000
Philippe MAUBERNA	50 000		64 000
Nombre d'actions pouvant être créées	368 250	6 000	438 250
Nombre de bénéficiaires non mandataires (à l'émission)	74	1	77
Nombre d'actions en cours d'acquisition	368 250	6 000	438 250
Date d'acquisition définitive des actions	(1)	27/07/20	(4)
Modalités d'acquisition (6)	(2)	(3)	(5)
Nombre total d'actions annulées ou caduques	28 500	-	-
Durée de la période de conservation (6)	(1)	1 an	(4)

(1) Les AGA 2018-1 attribuées à des résidents fiscaux français seront définitivement acquises le 6 mars 2020 et sont soumises à une période de conservation d'un an à compter du 6 mars 2020, soit jusqu'au 6 mars 2021. Les AGA 2018-1 attribuées à des résidents fiscaux étrangers seront définitivement acquises le 6 mars 2021 et ne sont soumises à aucune période de conservation.

(2) L'acquisition définitive des AGA 2018-1 attribuées aux membres du directoire était soumise à l'atteinte d'objectifs cliniques et stratégiques dans l'indication tête et cou, la réalisation de ces derniers ayant été constatée par le directoire et le conseil de surveillance du 15 mars 2019.

(3) La période de conservation est d'une durée d'un an à compter de l'expiration de la période d'acquisition soit à compter du 27 juillet 2020.

(4) Les AGA 2019-1 attribuées à des résidents fiscaux français seront définitivement acquises le 29 mars 2021 et sont soumises à une période de conservation d'un an à compter du 29 mars 2021, soit jusqu'au 29 mars 2022. Les AGA 2019-1 attribuées à des résidents fiscaux étrangers seront définitivement acquises le 29 mars 2022 et ne sont soumises à aucune période de conservation.

(5) L'acquisition définitive des AGA 2019-1 attribuées aux membres du directoire était soumise à l'obtention du marquage CE pour NBTXR3 au plus tard le 30 juin 2019. L'atteinte de cette condition de performance devant être constatée par le directoire, avec l'accord du conseil de surveillance, à l'expiration de la première année suivant leur attribution par le directoire.

(6) Voir également les paragraphes « Conditions de présence » et « Changement de contrôle » ci-dessus.

5.1.4.5 Synthèse des instruments dilutifs

À la date du présent document de référence, l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation (en supposant remplies l'ensemble des conditions d'exercice ou d'attribution des dits instruments) permettrait la souscription de 1 982 278 actions ordinaires nouvelles se décomposant comme suit :

- 818 350 BSPCE dont l'exercice conduirait à la création de 818 350 actions ordinaires nouvelles ;

- 251 028 BSA dont l'exercice conduirait à la création de 251 028 actions ordinaires nouvelles ;
- 100 400 Options dont l'exercice conduirait à la création de 100 400 actions nouvelles ;
- 812 500 AGA dont l'acquisition définitive conduirait à la création de 812 500 actions ordinaires nouvelles.

Nombre de titres		Conditions	Dilution potentielle	
Titres dilutifs non liés à l'évolution du cours de bourse	1 785 355			
BSA	54 105	-		0,24 %
BSCPE	818 350	-		3,66 %
OSA	100 400	-		0,45 %
AGA	812 500	-		3,63 %
Titres dilutifs liés à l'évolution du cours de bourse	196 923		Nb cumulé de titres exerçables	Dilution potentielle cumulée
BSA 2014	10 000	notamment si cours de bourse ≥ 40€ ⁽¹⁾	1 684 548	0,04 %
BSA 2015-1	21 000	notamment si cours de bourse ≥ 40€ ⁽¹⁾	1 705 548	0,14 %
BSA 2015-2 (a)	64 000	notamment si cours de bourse ≥ 50€ ⁽¹⁾	1 769 548	0,42 %
BSA 2015-2 (b)	6 000	notamment si cours de bourse ≥ 50€ ⁽¹⁾	1 775 548	0,45 %
BSA ordinaire 2016	18 103	notamment si cours de bourse ≥ 40€ ⁽¹⁾	1 793 651	0,53 %
BSA 2016-2	8 000	notamment si cours de bourse ≥ 40€ ⁽¹⁾	1 801 651	0,57 %
BSA 2017	18 000	notamment si cours de bourse ≥ 40€ ⁽¹⁾	1 819 651	0,65 %
BSA 2018	18 000	notamment si cours de bourse ≥ 40€ ⁽¹⁾	1 837 651	0,73 %
BSA 2018-1	10 000	notamment si cours de bourse ≥ 40€ ⁽¹⁾	1 847 651	0,77 %
BSA 2018-2	5 820	notamment si cours de bourse ≥ 40€ ⁽¹⁾	1 853 471	0,80 %
BSA 2019-1	18 000	notamment si cours de bourse ≥ 40€ ⁽¹⁾	1 871 471	0,88 %

DILUTION POTENTIELLE THÉORIQUE MAXIMUM SUR LA BASE DU CAPITAL ACTUEL

17,95 %

(1) Se référer également aux conditions décrites en section 5.1.4.2.

Ce qui représente une dilution potentielle maximum de 8,9 % sur la base du capital et 8,4 % sur la base des droits de vote existants à la date du présent document de référence, et de 8,1 % et 7,8 % respectivement sur une base pleinement diluée étant rappelé que l'exercice d'une faible part de ces instruments dilutifs (soit 10 %) est conditionné au cours de l'action de la Société à sa date d'exercice.

5.1.5 Capital autorisé

Assemblée générale mixte du 11 avril 2019

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix
Délégation de compétence à consentir au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires (vingt-et-unième résolution)	26 mois	300 000 euros ⁽¹⁾	-
Délégation de compétence consentie au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires par voie d'offre au public (vingt-deuxième résolution)	26 mois	250 000 euros ⁽¹⁾	Se référer au ⁽²⁾
Délégation de compétence à consentir au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs visée au II de l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier (vingt-troisième résolution)	26 mois	250 000 euros ⁽¹⁾ dans la limite de 20 % du capital social par an	Se référer au ⁽²⁾
Délégation de compétence à consentir au directoire en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres ou obligataire (vingt-cinquième résolution)	18 mois	120 000 euros en cas d'augmentation de capital ⁽¹⁾	Se référer au ⁽³⁾
Délégation de compétence à consentir au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de personnes répondant à des caractéristiques déterminées ⁽⁴⁾ (vingt-sixième résolution)	18 mois	350 000 euros en cas d'augmentation de capital ⁽¹⁾	Se référer au ⁽³⁾
Délégation de compétence au directoire à l'effet d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription (vingt-septième résolution)	26 mois	dans la limite de 15 % de l'émission initiale ^{(1) (5)}	Même prix que l'émission initiale
Autorisation au directoire, en cas d'émission d'actions et/ou de toute valeur mobilière donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, à l'effet de fixer le prix d'émission dans la limite de 10 % du capital social et dans les limites prévues par l'assemblée générale (vingt-quatrième résolution)	26 mois	dans la limite de 10 % du capital social tel qu'existant à la date de l'opération considérée par période de douze mois	Se référer au ⁽⁶⁾
Délégation de compétence consentie au directoire à l'effet d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en cas d'offre publique comportant une composante d'échange initiée par la Société (vingt-huitième résolution)	26 mois	250 000 euros ⁽¹⁾	-
Délégation de pouvoir à consentir au directoire en vue d'augmenter le capital social, dans les limites de 10 % du capital, pour rémunérer des apports en nature de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de sociétés tierces en dehors d'une offre publique d'échange (vingt-neuvième résolution)	26 mois	dans la limite de 10 % du capital social tel qu'existant à la date de l'opération considérée	-
Délégation de compétence à consentir au directoire en vue d'augmenter le capital par incorporation de prime, réserves, bénéfices ou autres, par émission et attribution d'actions gratuites ou par élévation de la valeur nominale des actions existantes ou par emploi conjoint de ces deux procédés (trente-et-unième résolution)	26 mois	25 000 euros	-
Autorisation à donner au directoire de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions (trente-deuxième résolution)	38 mois	500 000 actions portées à 650 000 en cas de réalisation de l'introduction en bourse aux États-Unis	Se référer au ⁽⁸⁾
Autorisation à donner au directoire de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre (trente-troisième résolution)	38 mois	500 000 actions portées à 650 000 en cas de réalisation de l'introduction en bourse aux États-Unis	
Délégation de compétence à consentir au directoire à l'effet d'émettre et attribuer des bons de souscription d'actions au profit (i) de membres et censeurs du conseil de surveillance de la Société en fonction à la date d'attribution des bons n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales, (ii) de personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société, ou (iii) de membres, n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales, de tout comité que le directoire a mis ou viendrait à mettre en place (trente-quatrième résolution)	18 mois	500 000 actions portées à 650 000 en cas de réalisation de l'introduction en bourse aux États-Unis	Se référer au ⁽⁹⁾

Assemblée générale mixte du 11 avril 2019 (suite)

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix
Deuxième autorisation au directoire de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société au bénéfice de Monsieur Laurent Lévy, président du directoire, conformément aux dispositions de l'article L. 227-177 et suivants du code de commerce, emportant renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription (trente-sixième résolution)	38 mois	500 000 actions ⁽¹⁰⁾	Se référer au ⁽⁷⁾
Troisième autorisation au directoire de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société au bénéfice d'une catégorie de membres du personnel salarié et/ou de mandataires sociaux (ou de certains d'entre eux), conformément aux dispositions de l'article L. 227-177 et suivants du code de commerce, emportant renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription (trente-septième résolution)	38 mois	1 000 000 actions ⁽¹⁰⁾	Se référer au ⁽⁷⁾
Autorisation à donner au directoire en vue de l'achat par la Société de ses propres actions (dix-neuvième résolution)	18 mois	10 % du capital social	Se référer au ⁽¹⁰⁾
Autorisation à donner au directoire en vue de réduire le capital social par voie d'annulation d'actions dans le cadre de l'autorisation de rachat de ses propres actions (vingtième résolution)	18 mois	10 % du montant du capital social par période de 24 mois	Se référer au ⁽¹⁰⁾

- (1) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond cumulé maximum autorisé par l'assemblée générale des augmentations de capital en valeur nominale est fixé à 350 000 euros. Le montant global des émissions de valeurs mobilières représentatives de créances sur la Société donnant accès au capital de la Société ne pourra pour sa part excéder 150 000 000 d'euros, étant précisé que ce plafond ne s'applique pas aux titres de créance visés aux articles L. 228-40, L. 228-36-A et L. 228-92 alinéa 3 du Code de commerce dont l'émission serait décidée ou autorisée par le directoire dans les conditions prévues par l'article L. 228-40 du Code de commerce, ou dans les autres cas, dans les conditions que déterminerait la Société conformément aux dispositions de l'article L. 228-36-A du Code de commerce ;
- (2) Le prix d'émission des actions sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours des trois dernières séances de bourse précédant sa fixation, telle que le cas échéant diminuée de la décote autorisée par la législation (soit, actuellement, 5 %), étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini ci-dessus ;
- (3) Le prix d'émission des actions sera au moins égal à la moyenne des cours moyens pondérés par les volumes des 3 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission éventuellement diminué d'une décote maximale de 15 %, en tenant compte s'il y a lieu de leur date de jouissance ; étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini ci-dessus ;
- (4) Soit (i) toutes personnes physiques ou morales (en ce compris des sociétés), trusts, et fonds d'investissement, ou autres véhicules de placement, quelle que soit leur forme (en ce compris, sans limitation, tout fond d'investissement ou société de capital-risque, notamment tout FPCI, FCPI ou FIP), de droit français ou étranger, actionnaires ou non de la Société, investissant à titre habituel dans le secteur de la santé ou des biotechnologies, et/ou (ii) toutes sociétés industrielles, institutions ou entités quelle que soit leur forme, françaises ou étrangères, actives dans le secteur de la santé ou des biotechnologies, directement ou par l'intermédiaire d'une société contrôlée ou par laquelle elles sont contrôlées au sens de l'article L. 233-3 I du code de commerce, le cas échéant à l'occasion de la conclusion d'un accord commercial ou d'un partenariat avec la Société, et/ou (iii) tout établissement de crédit, tout prestataire de services d'investissement ou membre d'un syndicat de placement, français ou étranger, s'engageant à garantir la réalisation de l'augmentation de capital ou de toute émission susceptible d'entraîner une augmentation de capital à terme qui pourrait être réalisée en vertu de ladite délégation et placée auprès des personnes visées au (i) et/ou (ii) ci-dessus et, dans ce cadre, de souscrire aux titres émis.
- (5) 15 % ou toute autre fraction qui aurait été déterminée par la réglementation en vigueur ;
- (6) dans la limite de 10 % du capital de la Société (tel qu'existant à la date de l'opération) par période de 12 mois, à déroger aux conditions de fixation du prix prévues par les résolutions susvisées et à fixer le prix d'émission des actions ordinaires et/ou des valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital émises, selon les modalités suivantes :
- (i) le prix d'émission des actions ordinaires sera au moins égal au cours moyen pondéré par les volumes de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors de la dernière séance de bourse précédant la fixation du prix d'émission, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 15 %, étant rappelé qu'il ne pourra en tout état de cause être inférieur à la valeur nominale d'une action de la Société à la date de l'émission des actions concernées, et
- (ii) le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini au paragraphe (i) ci-dessus.
- (7) Ces montants ne sont pas cumulatifs ; le nombre cumulé maximum autorisé par l'assemblée générale d'actions susceptibles de résulter de l'exercice des Options ou des BSA ainsi que des actions qui seraient attribuées gratuitement ne peut excéder 500 000 actions, ce montant étant porté, sous la condition suspensive non rétroactive de la réalisation du projet de première cotation aux États-Unis, à 650 000 actions.
- (8) Le prix d'achat ou de souscription par action sera fixé par le directoire au jour où l'option est consentie dans les limites prévues par la loi et la présente résolution, sans pouvoir être inférieur à quatre-vingt-quinze pour cent (95 %) de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour de la décision du directoire d'attribuer les options, arrondi au centime d'euro supérieur, ni s'agissant des options d'achat, à 80 % du prix moyen d'achat des actions auto détenues par la Société, arrondi au centime d'euro supérieur.
- (9) Le prix d'émission d'un BSA sera déterminé par le directoire au jour de l'émission dudit BSA en fonction des caractéristiques de ce dernier et sera au moins égal à 5 % de la moyenne des cours moyens pondérés par les volumes des cinq (5) dernières séances de bourse sur le marché réglementé d'Euronext Paris précédant la date d'attribution dudit BSA par le directoire, étant précisé qu'en cas d'attribution de BSA aux membres du conseil de surveillance, le directoire fixera ce prix d'émission en fonction de la valeur du marché du BSA à sa date d'attribution, le cas échéant à dire d'expert.
Le prix d'exercice d'un BSA sera fixé par le directoire à la date d'attribution dudit BSA et devra être au moins égal à la moyenne pondérée des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour de la décision du directoire d'attribuer les BSA.
- (10) Le prix unitaire maximum d'achat par action (hors frais et commissions) est fixé à 60 euros, avec un plafond global de 20 millions d'euros, étant précisé que ce prix d'achat fera l'objet des ajustements le cas échéant nécessaires afin de tenir compte des opérations sur le capital qui interviendront pendant la durée de validité de la présente autorisation.
- (11) L'exercice de ces options est conditionné à la réalisation des conditions de performance liées à l'atteinte d'un cours de bourse plancher.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018, les délégations suivantes ont été utilisées par le directoire.

Assemblée générale du 23 mai 2018

Dates et modalités d'utilisation par le directoire

Délégation de compétence au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec maintien du droit préférentiel de souscription (vingt-cinquième résolution)	Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé
Délégation de compétence au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et offre au public ainsi qu'avec la faculté d'instituer un droit de priorité (vingt-sixième résolution)	Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé
Délégation de compétence au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs visée au II de l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier (vingt-septième résolution)	Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé
Autorisation au directoire, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, de fixer le prix d'émission dans la limite de 10 % du capital social et dans les limites prévues par l'assemblée générale (vingt-huitième résolution)	Le directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé
Délégation de compétence au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres (vingt-neuvième résolution)	Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé
Délégation de compétence au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une première catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (trentième résolution)	Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé
Délégation de compétence au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une seconde catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (trente-et-unième résolution)	Le directoire a fait usage de cette délégation le 9 avril 2019 et procédé à l'émission de 2 566 666 actions ordinaires au prix unitaire de 11,50 euros, prime d'émission incluse, au bénéfice d'investisseurs entrant dans la catégorie de personnes définie à la 30 ^e résolution
Délégation de compétence au directoire en vue d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription réalisée en vertu des délégations susvisées (trente-deuxième résolution)	Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé
Délégation de compétence au directoire à l'effet d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en cas d'offre publique comportant une composante d'échange initiée par la Société (trente-troisième résolution)	Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé
Délégation de pouvoir au directoire en vue d'augmenter le capital, dans les limites de 10 % du capital social, pour rémunérer des apports en nature de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de sociétés tierces en dehors d'une offre publique d'échange (trente-quatrième résolution)	Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé
Délégation de compétence au directoire en vue d'augmenter le capital par incorporation de prime, réserves, bénéfices ou autres, par émission et attribution d'actions gratuites ou par élévation de la valeur nominale des actions existantes ou par emploi conjoint de ces deux procédés (trente-sixième résolution)	Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé
Autorisation au directoire de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions (trente-septième résolution)	Le directoire a fait usage de cette autorisation à une reprise : le directoire a attribué le 29 mars 2019, 37 500 options de souscription d'actions, au profit de salariés du Groupe
Autorisation au directoire de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre, dans les limites de 10 % du capital social (trente-huitième résolution)	Le directoire a fait usage de cette autorisation à deux reprises : le directoire a procédé à l'attribution gratuite le 27 juillet 2018, de 6 000 actions au bénéfice d'un salarié du Groupe et, le 29 mars 2019 au bénéfice de membres du directoire et de salariés du Groupe
Délégation de compétence au directoire à l'effet d'émettre et attribuer des bons de souscription d'actions au profit (i) de membres et censeurs du conseil de surveillance de la Société en fonction à la date d'attribution des bons n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales, (ii) de personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société, ou (iii) de membres, n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales, de tout comité que le directoire a mis ou viendrait à mettre en place (trente-neuvième résolution)	Le directoire a fait usage de cette délégation à deux reprises : le directoire a attribué 5 820 bons de souscriptions d'actions le 27 juillet 2018 au profit d'un consultant et le 29 mars 2019, 18 000 au profit des membres du conseil de surveillance
Autorisation au directoire en vue de réduire le capital social par voie d'annulation d'actions dans le cadre de l'autorisation de rachat de ses propres actions (vingt-quatrième résolution)	Le directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé

Assemblée générale du 14 juin 2017

Dates et modalités
d'utilisation par le directoire

Délégation de compétence consentie au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec maintien du droit préférentiel de souscription (vingt-troisième résolution)	Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé
Délégation de compétence consentie au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription et offre au public ainsi qu'avec la faculté d'instituer un droit de priorité (vingt-quatrième résolution)	Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé
Délégation de compétence à consentir au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs visée au II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier (placement privé) (vingt-cinquième résolution)	Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé
Délégation de compétence à consentir au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres (vingt-sixième résolution)	Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé
Délégation de compétence à consentir au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (vingt-septième résolution)	Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé
Autorisation à consentir au directoire, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, de fixer le prix d'émission dans la limite de 10 % du capital social et dans les limites prévues par l'assemblée générale (vingt-huitième résolution)	Le directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé
Délégation de compétence consentie au directoire en vue d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription réalisée en vertu des précédentes délégations (vingt-neuvième résolution)	Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé
Délégation de compétence consentie au directoire à l'effet d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en cas d'offre publique comportant une composante d'échange initiée par la Société (trentième résolution)	Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé
Délégation de pouvoir à consentir au directoire en vue d'augmenter le capital, dans les limites de 10% du capital social, pour rémunérer des apports en nature de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de sociétés tierces en dehors d'une offre publique d'échange (trente-et-unième résolution)	Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé
Délégation de compétence à consentir au directoire en vue d'augmenter le capital par incorporation de prime, réserves, bénéfices ou autres, par émission et attribution d'actions gratuites ou par élévation de la valeur nominale des actions existantes ou par emploi conjoint de ces deux procédés (trente-troisième résolution)	Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé
Autorisation à donner au directoire de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions (trente-quatrième résolution)	Le directoire a fait usage de cette autorisation le 6 mars 2018 et procédé à l'attribution de 62.000 options de souscription d'actions ordinaires au profit d'un membre du directoire et de salariés du Groupe.
Autorisation à donner au directoire de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre, dans les limites de 10% du capital social (trente-cinquième résolution)	Le directoire a fait usage de cette autorisation le 6 mars 2018 et procédé à l'attribution gratuite de 396.250 actions au bénéfice des membres du directoire et des salariés du Groupe.
Délégation de compétence à consentir au directoire à l'effet d'émettre et attribuer des bons de souscription d'actions au profit (i) de membres et censeurs du conseil de surveillance de la Société en fonction à la date d'attribution des bons n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales, (ii) de personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société, ou (iii) de membres, n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales, de tout comité que le directoire a mis ou viendrait à mettre en place (trente-sixième résolution)	Le directoire a fait usage de cette délégation le 6 mars 2018 et attribué 28.000 bons de souscriptions d'actions au profit de membres du conseil de surveillance et d'un consultant.
Autorisation à donner au directoire en vue de réduire le capital social par voie d'annulation d'actions dans le cadre de l'autorisation de rachat de ses propres actions (vingt-et-unième résolution)	Le directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé

5.1.6 Informations sur le capital de tout membre de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

À la connaissance de la Société, il n'existe pas d'option d'achat ou de vente ou d'autres engagements au profit des actionnaires de la Société ou consentis par ces derniers portant sur des actions de la Société.

5.1.7 Historique du capital social

5.1.7.1 Évolution du capital au cours des trois derniers exercices

Date	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale	Capital social
	Solde au 1^{er} janvier 2016				14 165 780	0,03 €	424 973,40 €
12/02/2016	Exercice de BSPCE 05	90,00 €	8 310,00 €	3 000	14 168 780	0,03 €	425 063,40 €
15/03/2016	Emission en numéraire (augmentation de capital)	42 497,31 €	21 278 403,12 €	1 416 577	15 585 357	0,03 €	467 560,71 €
06/06/2016	Exercice de BSA CVI	1 500,00 €	892 000,00 €	50 000	15 635 357	0,03 €	469 060,71 €
12/12/2016	Exercice de BSPCE 04	1 287,60 €	118 888,40 €	42 920	15 678 277	0,03 €	470 348,31 €
12/12/2016	Exercice de BSPCE 05	60,00 €	5 540,00 €	2 000	15 680 277	0,03 €	470 408,31 €
14/12/2016	Exercice de BSPCE 05	180,00 €	16 620,00 €	6 000	15 686 277	0,03 €	470 588,31 €
16/12/2016	Exercice de BSA 15	765,00 €	63 495,00 €	25 500	15 711 777	0,03 €	471 353,31 €
16/12/2016	Exercice de BSPCE 05	5 832,45 €	538 529,55 €	194 415	15 906 192	0,03 €	477 185,76 €
16/12/2016	Exercice de BSPCE 04	1 712,40 €	158 111,60 €	57 080	15 963 272	0,03 €	478 898,16 €
20/12/2016	Exercice de BSPCE 05	60,00 €	5 540,00 €	2 000	15 965 272	0,03 €	478 958,16 €
	Solde au 31 décembre 2016				15 965 272	0,03 €	478 958,16 €
11/04/2017	Émission en numéraire (augmentation de capital)	47 895,81 €	25 097 404,44 €	1 597 527	17 561 799	0,03 €	526 853,97 €
13/07/2017	Exercice des OSA 2016-1 Ordinaires	120,00 €	120,00 €	4 000	17 565 799	0,03 €	526 973,97 €
19/07/2017	Exercice de BSPCE Ordinaires 2016	9,99 €	9,99 €	333	17 566 132	0,03 €	526 983,96 €
01/08/2017	Exercice de BSPCE 2012-1	3 763,56 €	3 763,56 €	125 452	17 691 584	0,03 €	530 747,52 €
02/11/2017	Emission en numéraire (augmentation de capital)	58 253,67 €	27 126 792,33 €	1 941 789	19 633 373	0,03 €	589 001,19 €
	Solde au 31 décembre 2017				19 633 373	0,03 €	589 001,19 €
	Solde au 31 décembre 2018				19 633 373	0,03 €	589 001,19 €

Capital social

5.1.7.2 Évolution de la répartition du capital et des droits de vote au cours des deux derniers exercices

La répartition du capital social et des droits de vote de la Société aux 31 décembre 2016, 2017 et 2018 était, à la connaissance de la Société, la suivante :

	Répartition du Capital au 31/12/2018				Répartition du Capital au 31/12/2017				Répartition du Capital au 31/12/2016			
	Nombre d'actions	Nombre de droits de vote	% de capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	Nombre de droit de vote	% de capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	Nombre de droit de vote	% de capital	% des droits de vote
Investisseurs institutionnels	7 912 936	8 144 664	40,30 %	39,16 %	9 244 911	9 476 051	47,09 %	46,18 %	6 292 943	6 524 121	39,42%	38,41%
Family offices	830 855	884 675	4,23 %	4,25 %	336 995	336 995	1,72 %	1,64 %	1 655 422	1 655 422	10,37%	9,75%
Sous-total investisseurs financiers	8 743 791	9 029 339	44,54 %	43,41 %	9 581 906	9 813 046	48,80 %	47,82 %	7 948 365	8 179 543	49,79%	48,16%
Laurent Lévy	571 560	1 143 120	2,91 %	5,50 %	571 560	961 110	2,91 %	4,68 %	721 560	1 261 110	4,52%	7,43%
Elsa Borghi	97 485	164 970	0,50 %	0,79 %	97 485	97 485	0,50 %	0,48 %	107 485	107 485	0,67%	0,63%
Bernd Muehlenweg	1 400	1 400	0,01 %	0,01 %	1 400	1 400	0,01 %	0,01 %	12 400	12 400	0,08%	0,07%
Autres dirigeants et salariés	186 821	303 721	0,95 %	1,46 %	145 864	290 595	0,74 %	1,42 %	319 558	445 539	2,00%	2,62%
Sous-total dirigeants et salariés	857 266	1 613 211	4,37 %	8 %	816 309	1 350 590	4,16 %	6,58 %	1 161 003	1 826 534	7,27%	10,75%
Autres	10 019 172	10 142 936	51,03 %	49 %	9 227 174	9 349 294	47,00 %	46 %	6 845 869	6 967 815	42,88%	41,03%
Actions auto détenues ⁽¹⁾	13 144	13 144	0,07 %	0 %	7 984	7 984	0,04 %	0 %	10 035	10 035	0,06%	0,06%
TOTAL	19 633 373	20 798 630	100 %	100 %	19 633 373	20 520 914	100 %	100 %	15 965 272	16 983 927	100%	100%

(1) Actions auto détenues dans le cadre du contrat de liquidité conclu avec Gilbert Dupont.

	Répartition du capital sur une base pleinement diluée au 31 décembre 2018				Répartition du capital sur une base pleinement diluée au 31 décembre 2017				Répartition du capital sur une base pleinement diluée au 31 décembre 2016			
	Nombre d'actions	Nombre de droits de vote	% de capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	Nombre de droit de vote	% de capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	Nombre de droit de vote	% de capital	% des droits de vote
Investisseurs institutionnels	7 912 936	8 144 664	34,69%	33,97%	9 244 911	9 476 051	41,16%	40,58%	6 292 943	6 524 121	33,80%	33,23%
Family offices	903 938	957 758	3,96%	3,99%	404 778	404 778	1,80%	1,73%	1 718 485	1 718 485	9,23%	8,75%
Sous-total investisseurs financiers	8 816 874	9 102 422	38,65%	37,97%	9 649 689	9 880 829	42,96%	42,32%	8 011 428	8 242 606	43,03%	41,98%
Laurent Lévy	1 797 446	2 369 006	7,88%	9,88%	1 765 946	2 155 496	7,86%	9,23%	1 841 546	2 381 096	9,89%	12,13%
Elsa Borghi	272 985	340 470	1,20%	1,42%	242 985	242 985	1,08%	1,04%	216 485	216 485	1,16%	1,10%
Bernd Muehlenweg	163 800	163 800	0,72%	0,68%	127 300	127 300	0,57%	0,55%	110 400	110 400	0,59%	0,56%
Autres dirigeants et salariés	1 633 041	1 749 941	7,16%	7,30%	1 358 393	1 503 124	6,05%	6,44%	1 499 217	1 625 198	8,05%	8,28%
Sous-total dirigeants et salariés	3 867 272	4 623 217	16,95%	19,28%	3 494 624	4 028 905	15,56%	17%	3 667 648	4 333 179	19,70%	22%
Autres	10 112 992	10 236 756	44,34%	42,70%	9 309 174	9 431 294	41,45%	40%	6 927 869	7 049 815	37,21%	36%
Actions auto détenues ⁽¹⁾	13 144	13 144	0,06%	0,05%	7 984	7 984	0,04%	0%	10 035	10 035	0,05%	0%
TOTAL	22 810 282	23 975 539	100%	100%	22 461 471	23 349 012	100%	100%	18 616 980	19 635 635	100%	100%

Depuis le 31 décembre 2016, l'AMF a reçu les déclarations de franchissement de seuil suivantes :

- par courrier reçu le 12 avril 2017, JP Morgan Asset Management Holdings Inc. a déclaré avoir franchi à la hausse, le 7 avril 2017, le seuil de 5 % du capital et des droits de vote de la Société et détenir 864 062 actions Nanobiotix représentant 5,41 % du capital et 5,09 % des droits de vote ;
- par courrier reçu le 18 avril 2017, JP Morgan Asset Management Holdings Inc. a déclaré avoir franchi à la baisse, le 11 avril 2017, le seuil de 5 % du capital et des droits de vote de la Société et détenir 864 062 actions Nanobiotix représentant 4,92 % du capital et 4,65 % des droits de vote ;
- par courrier reçu le 8 juin 2017, JP Morgan Asset Management Holdings Inc. a déclaré avoir franchi à la hausse, le 6 juin 2017, le seuil de 5 % du capital de la Société, et détenir 892 016 actions Nanobiotix représentant 5,08 % du capital et 4,80 % des droits de vote ;
- par courrier reçu le 15 juin 2017, JP Morgan Asset Management Holdings Inc. a déclaré avoir franchi à la hausse, le 13 juin 2017, le seuil de 5 % des droits de vote de la Société et détenir

945 115 actions Nanobiotix représentant 5,38 % du capital et 5,08 % des droits de vote ;

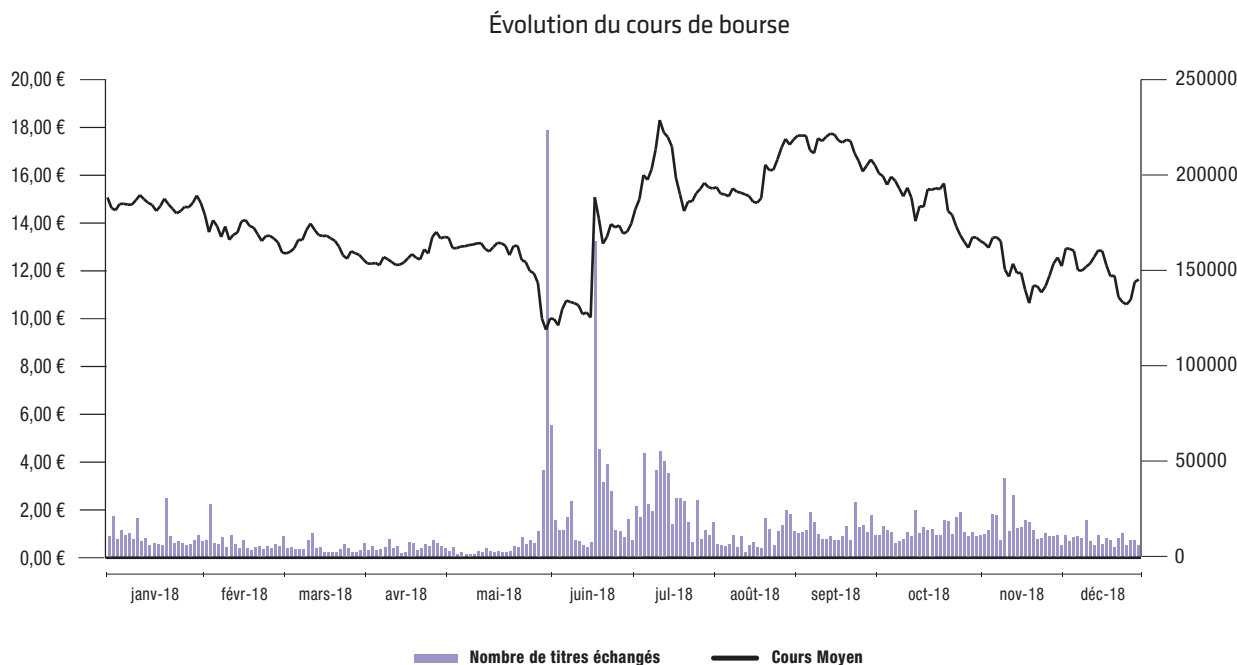
- par courrier reçu le 16 août 2017, JP Morgan Asset Management Holdings Inc. a déclaré avoir franchi à la baisse, le 10 août 2017, le seuil de 5 % des droits de vote de la Société et détenir 894 834 actions Nanobiotix représentant 5,10 % du capital et 4,83 % des droits de vote ;
- par courrier reçu le 12 septembre 2017, JP Morgan Asset Management Holdings Inc. a déclaré avoir franchi à la baisse, le 6 septembre 2017 le seuil de 5 % du capital de la Société et détenir 880 920 actions Nanobiotix représentant 4,98 % du capital et 4,74 % des droits de vote ; et
- par courrier reçu le 25 avril 2019, Laurent Levy a déclaré avoir franchi à la hausse, le 24 avril 2019 le seuil de 5 % des droits de vote de Société et détenir 731 560 actions Nanobiotix représentant 3,3 % du capital et 5,5 % des droits de vote.

La Société n'a connaissance d'aucun autre franchissement de seuil entre le 31 décembre 2016 et la date du présent document de référence.

5.1.7.3 Informations boursières

Les titres de la Société ont été admis aux négociations sur le marché réglementé Euronext Paris (compartiment C) le 29 octobre 2012 sous le Code ISIN N° FR 0011341205. En janvier 2015, la Société a annoncé le transfert de son titre du compartiment C vers le compartiment B du marché réglementé d'Euronext à Paris compte tenu de la progression de sa capitalisation boursière au cours de l'année 2014.

Le parcours boursier du titre sur toute l'année 2018 a été le suivant.



5.2 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

5.2.1 Répartition du capital et des droits de vote à la date du présent document de référence

À la connaissance de la Société, la répartition du capital et des droits de vote (compte tenu de l'annulation des droits de vote attachées aux actions d'autocontrôle) à la date du présent document de référence est la suivante :

	Base réelle				Base pleinement diluée			
	Nombre d'actions	Nombre de droits de vote	% de capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	Nombre de droits de vote	% de capital	% des droits de vote
Investisseurs institutionnels	10 476 398	10 708 126	46,85 %	45,52 %	10 476 398	10 708 126	43,04 %	41,98 %
Family offices	830 855	884 675	3,72 %	3,76 %	909 238	963 058	3,74 %	3,78 %
Sous-total investisseurs financiers	11 307 253	11 592 801	50,57 %	49,28 %	11 385 636	11 671 184	46,77 %	45,76 %
Laurent Levy	731 560	1 303 120	3,27 %	5,54 %	1 109 460	1 681 020	4,56 %	6,59 %
Elsa Borghi	97 485	164 970	0,44 %	0,70 %	316 985	384 470	1,30 %	1,51 %
Bernd Muehlenweg	1 400	1 400	0,01 %	0,01 %	203 800	203 800	0,84 %	0,80 %
Autres dirigeants et salariés	186 821	303 721	0,84 %	1,29 %	1 197 096	1 313 996	4,92 %	5,15 %
Sous-total dirigeants et salariés	1 017 266	1 773 211	4,55 %	7,54 %	2 827 341	3 583 286	11,61 %	14,05 %
Autres	10 019 172	10 142 936	44,81 %	43,12 %	10 112 992	10 236 756	41,54 %	40,13 %
Actions auto détenues ⁽¹⁾	16 348	16 348	0,07 %	0,07 %	16 348	16 348	0,07 %	0,06 %
TOTAL	22 360 039	23 525 296	100 %	100 %	24 342 317	25 507 574	100 %	100 %

(1) Actions auto détenues dans le cadre du contrat de liquidité conclu avec Gilbert Dupont, soit 16 348 au 31 mars 2019.

À la connaissance de la Société, il n'existe ni pacte, ni action de concert entre actionnaires.

5.2.2 Actionnaires significatifs non représentés au directoire ou conseil de surveillance

À la date du présent document de référence, aucun actionnaire ne détient plus de 5 % du capital social et des droits de vote de la Société.

5.2.3 Droits de vote des principaux actionnaires

À la date du présent document de référence, les droits de vote de chaque actionnaire sont égaux au nombre d'actions détenues par chacun d'entre eux, étant toutefois précisé qu'un droit de vote double est attribué à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il est justifié une inscription nominative au nom d'un même actionnaire depuis 2 ans au moins.

En outre, en cas d'augmentation du capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission, le droit de vote double peut être conféré, dès leur émission, aux actions nominatives

attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficie de ce droit.

Le droit de vote double sera retiré de plein droit à toute action ayant fait l'objet d'une conversion au porteur ou d'un transfert de propriété sauf si ce transfert résulte d'une succession, d'une liquidation de communauté de biens entre époux ou d'une donation entre vifs consentie par un actionnaire à son conjoint ou à un parent au degré successible ou par suite d'un transfert résultant d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

5.2.4 Contrôle de la Société

À la date du présent document de référence, aucun actionnaire ne détient le contrôle de la Société au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce.

En conséquence, à l'exception de la présence de membres indépendants au sein du conseil de surveillance et de la procédure des conventions réglementées, la Société n'a pas mis en place de mesures en vue de s'assurer que son éventuel contrôle n'est pas exercé de manière abusive.

5.2.5 Accord pouvant entraîner un changement de contrôle

À la connaissance de la Société, il n'existe aucun accord dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle de la Société.

5.2.6 État des nantissements

À la connaissance de la Société, aucune de ses actions ne fait l'objet d'un nantissement.

5.3 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

5.3.1 Objet social (article 3 des statuts)

La Société a pour objet, directement ou indirectement, en France et à l'étranger :

La Société a pour objet :

- la recherche et le développement en sciences physiques et naturelles ;
- le dépôt, l'étude, l'acquisition, la concession de tous brevets, licences, procédés, marques de fabrique et protection de connaissances spécialisées se rattachant ou se rapportant d'une façon quelconque aux domaines ou technologies relevant de l'objet social ;
- la conception, le développement, la fabrication, la distribution, l'importation, l'exportation et l'exploitation par tout moyen de médicaments, spécialités pharmaceutiques, dispositifs médicaux et autres biens de santé ;

- la création, l'acquisition, la location, la prise en location-gérance de tous fonds de commerce, la prise à bail, l'installation, l'exploitation de tous établissements, fonds de commerce, usines, ateliers, se rapportant à l'une ou l'autre des activités spécifiées ;
- la participation de la Société, par tous moyens, dans toutes opérations pouvant se rapporter à son objet par voie de création de sociétés nouvelles, de souscription ou d'achat de titres ou droits sociaux, de fusion ou autrement ;
- et généralement, toutes opérations financières, commerciales, industrielles, mobilières et immobilières pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'objet ci-dessus ou à tous objets similaires ou connexes, de nature à favoriser son développement ou son extension.

5.3.2 Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction

5.3.2.1 Le directoire (articles 11 à 14 des statuts)

5.3.2.1.1 Composition du directoire

Un directoire administre et dirige la Société sous le contrôle d'un conseil de surveillance.

Le directoire est composé de deux à sept membres nommés par le conseil de surveillance. Toutefois, lorsque le capital social est inférieur à cent cinquante mille euros, les fonctions dévolues au directoire peuvent être exercées par une seule personne.

Les membres du directoire doivent être des personnes physiques ; ils peuvent être choisis en dehors des actionnaires.

Un salarié de la Société peut être nommé membre du directoire ; la révocation de ses fonctions de membre du directoire n'a pas pour effet de résilier son contrat de travail.

Le directoire est nommé pour une durée de quatre (4) ans, l'année étant la période qui sépare deux assemblées générales ordinaires annuelles consécutives.

L'acte de nomination fixe le mode et le montant de la rémunération de chacun des membres du directoire.

Les membres du directoire sont rééligibles ; ils peuvent être révoqués par l'assemblée générale ou par le conseil de surveillance.

Si un siège devient vacant, le conseil de surveillance doit dans les deux mois modifier le nombre de sièges qu'il avait antérieurement fixé ou pourvoir à la vacance.

En cas de nomination d'un membre du directoire pendant la durée du directoire, soit en remplacement d'un membre soit en supplément des membres en fonction, ce nouveau membre ne peut rester en fonction que pendant la durée du mandat du directoire.

Les membres du directoire ne doivent pas être âgés de plus de 65 ans. Lorsque cette limite vient à être dépassée en cours de mandat, le membre concerné est d'office réputé démissionnaire à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires la plus proche.

5.3.2.1.2 Présidence du directoire

Le conseil de surveillance confère à l'un des membres du directoire la qualité de Président pour une durée qui ne peut excéder celle de son mandat de membre du directoire.

Le Président du directoire représente la Société dans ses rapports avec les tiers.

Conformément aux dispositions de l'article 706-43 du Code de procédure pénale, le Président peut valablement déléguer à toute personne de son choix le pouvoir de représenter la Société dans le cadre des poursuites pénales qui pourraient être engagées à l'encontre de celle-ci.

Le conseil de surveillance peut en outre attribuer le même pouvoir de représentation à un ou plusieurs autres membres du directoire qui portent alors le titre de Directeur général.

5.3.2.1.3 Réunions du directoire

Le directoire se réunit, sur la convocation de son Président ou de la moitié de ses membres, aussi souvent que l'intérêt de la Société et les lois et règlements l'exigent. La convocation peut être faite par tous moyens, par écrit ou oralement.

Les réunions du directoire sont présidées par le Président ou, à défaut, par un membre choisi par le directoire au début de la séance.

L'ordre du jour peut n'être arrêté qu'au moment de la réunion. Nul ne peut voter par procuration au sein du directoire.

Ses décisions sont prises à la majorité des membres présents. En cas de partage, la voix du Président n'est pas prépondérante.

Les copies ou extraits des délibérations du directoire sont valablement certifiés par le Président ou un membre du directoire, un membre du conseil de surveillance ou un fondé de pouvoir habilité à cet effet.

5.3.2.1.4 Pouvoirs du directoire

Le directoire est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société ; il les exerce dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux qui sont expressément attribués par la loi aux assemblées d'actionnaires et au conseil de surveillance.

Les membres du directoire peuvent, avec l'autorisation du conseil de surveillance, répartir entre eux les tâches de la direction, mais sans que cette répartition puisse avoir pour effet de retirer au directoire son caractère d'organe assurant collégialement la direction de la Société.

5.3.2.2 Le conseil de surveillance (articles 15 à 17 des statuts)

Se référer également au « Rapport du Président du conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques » (figurant au paragraphe 2.3 du présent document de référence) qui présente un descriptif des principales dispositions du règlement intérieur du conseil de surveillance.

5.3.2.2.1 Composition du conseil de surveillance

Le conseil de surveillance est composé de 3 membres au moins et de 18 membres au plus, nommés par l'assemblée générale ordinaire, qui peuvent être des personnes physiques ou morales.

Aucun membre du conseil de surveillance ne peut faire partie du directoire.

Toute personne morale doit, lors de sa nomination, désigner une personne physique en qualité de représentant permanent au conseil de surveillance. La durée du mandat du représentant permanent est la même que celle du membre personne morale qu'il représente. Lorsque la personne morale révoque son représentant permanent, elle doit aussitôt pourvoir à son remplacement. Les mêmes dispositions s'appliquent en cas de décès ou démission du représentant permanent.

La durée des fonctions des membres du conseil de surveillance est de six (6) années, l'année étant la période qui sépare deux assemblées générales ordinaires annuelles consécutives. Les fonctions d'un membre du conseil de surveillance prennent fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes annuels de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat dudit membre du conseil de surveillance.

Les membres du conseil de surveillance sont toujours rééligibles : ils peuvent être révoqués à tout moment par décision de l'assemblée générale des actionnaires.

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges de membre du conseil de surveillance, ce conseil peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Les nominations effectuées par le conseil en vertu de l'alinéa ci-dessus sont soumises à la ratification de la plus prochaine assemblée générale ordinaire.

À défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le conseil n'en demeurent pas moins valables.

Un salarié de la Société peut être nommé membre du conseil de surveillance. Son contrat de travail doit toutefois correspondre à un emploi effectif.

Le nombre des membres qui sont liés à la Société par un contrat de travail ne peut excéder le tiers des membres en fonction.

Lorsque le nombre des membres du conseil de surveillance est devenu inférieur au minimum légal, le directoire doit convoquer immédiatement l'assemblée générale ordinaire, en vue de compléter l'effectif du conseil de surveillance.

Le nombre des membres du conseil de surveillance qui sont âgés de plus de 70 ans ne peut excéder le tiers des membres en fonction. Lorsque cette limite vient à être dépassée en cours de mandat, le membre le plus âgé est d'office réputé démissionnaire à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires la plus proche.

5.3.2.2.2 Organisation du conseil de surveillance

Le conseil de surveillance élit parmi ses membres un Président et un vice-Président qui sont chargés de convoquer le conseil et d'en diriger les débats.

Le Président et le vice-Président, qui doivent être des personnes physiques, exercent leurs fonctions pendant la durée de leur mandat de membre du conseil de surveillance.

Le conseil de surveillance peut décider la création de comités chargés d'étudier les questions que lui-même ou son Président soumet pour avis à leur examen. Il fixe la composition et les attributions de ces comités qui exercent leur activité sous sa responsabilité.

5.3.2.2.3 Réunion du conseil de surveillance

Le conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société et les dispositions légales ou réglementaires l'exigent, soit au siège social, soit en tout autre endroit en France ou hors de France.

Les membres du conseil de surveillance sont convoqués aux séances du conseil par le Président, le vice-Président du conseil de surveillance ou conjointement deux de ses membres.

Le conseil peut être convoqué par tout moyen, même verbalement.

Le Président ou le vice-Président du conseil de surveillance doit convoquer le conseil à une date qui ne peut être postérieure à quinze jours, lorsqu'un membre au moins du directoire ou le tiers au moins des membres du conseil de surveillance lui présente une demande motivée en ce sens. Si la demande est restée sans suite, ses auteurs peuvent procéder eux-mêmes à la convocation, en indiquant l'ordre du jour de la séance.

Les réunions du conseil de surveillance sont présidées par le Président ou, à défaut, par le vice-Président ou, à défaut, par un membre choisi par le conseil au début de la séance.

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 la séance est prépondérante.

Un règlement intérieur éventuellement adopté par le conseil de surveillance peut prévoir, notamment, que sont réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les membres du conseil de surveillance qui participent à la réunion du conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication conformes à la réglementation en vigueur. Cette disposition n'est pas applicable pour l'adoption des décisions visées au cinquième alinéa de l'article L. 225-68 du Code de commerce.

5.3.2.3 Collège de censeurs (article 18 des statuts)

L'assemblée générale ordinaire peut nommer des censeurs. Le conseil de surveillance peut également en nommer directement, sous réserve de ratification par la plus prochaine assemblée générale.

Ils sont nommés pour une durée de 6 années prenant fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat. Les censeurs sont rééligibles.

Le collège de censeurs étudie les questions que le conseil de surveillance ou son Président, ou le directoire soumet, pour avis, à son examen. Les censeurs assistent aux séances du conseil de surveillance et prennent part aux délibérations avec voix consultative seulement, sans que toutefois leur absence puisse affecter la validité des délibérations.

Ils sont convoqués aux séances du conseil dans les mêmes conditions que les membres du conseil de surveillance.

Le conseil de surveillance peut rémunérer les censeurs par prélèvement sur le montant des jetons de présence alloué par l'assemblée générale aux membres du conseil de surveillance.

5.3.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société

5.3.3.1 Droits de vote (article 9 des statuts)

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent et chaque action donne droit à une voix au moins, sous réserve de l'application des dispositions légales et réglementaires.

Toutefois, depuis le 2 avril 2016, conformément à l'article L. 225-123 du Code de commerce, un droit de vote double est attaché à toute action entièrement libérée pour lesquelles il est justifié d'une inscription nominative au nom du même actionnaire depuis deux ans au moins.

5.3.3.2 Droits aux dividendes et profits (articles 9 et 25 des statuts)

Chaque action donne droit, dans les bénéfices et l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

Après approbation des comptes et constatation de l'existence de sommes distribuables, l'assemblée générale ordinaire détermine la part de celles-ci attribuée aux actionnaires sous forme de dividende ; ce dernier est prélevé par priorité sur le bénéfice distribuable de l'exercice.

Les modalités de mise en paiement des dividendes ou des acomptes sur dividendes sont fixées par l'assemblée générale.

5.3.3.3 Droit d'information

Conformément aux articles L. 225-115 à L. 225-117 du Code de commerce, les actionnaires disposent d'un droit général d'information. À ce titre, divers documents sont tenus à leur disposition en vue de l'approbation annuelle des comptes parmi lesquels les comptes statutaires (et consolidés le cas échéant), la liste des dirigeants, le texte de résolutions, la liste des actionnaires etc.

5.3.3.4 Délai de prescription de dividendes

Les dividendes non réclamés dans un délai de 5 ans à compter de la date de mise en paiement seront prescrits au profit de l'État

(article L. 1126-1 du Code Général de la propriété des personnes publiques).

5.3.3.5 Droit au boni de liquidation (articles 9 et 30 des statuts)

Chaque action donne droit dans le boni de liquidation à une quotité proportionnelle au nombre des actions existantes, compte tenu du montant nominal des actions et des droits des actions de catégories différentes.

5.3.3.6 Droit préférentiel de souscription

Les actions de la Société comportent toutes un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital.

5.3.3.7 Limitation des droits de vote

Néant.

5.3.3.8 Titres au porteur identifiables (article 8.2 des statuts)

Les actions sont nominatives ou au porteur, au choix de l'actionnaire. Lorsque les actions sont nominatives, elles donnent lieu à une inscription en compte individuel dans les conditions et selon les modalités prévues par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

La Société peut notamment demander à tout moment, dans les conditions légales et réglementaires en vigueur, au dépositaire central qui assure la tenue du compte émission de ses titres, contre rémunération à sa charge, des renseignements relatifs aux détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses assemblées d'actionnaires, ainsi que la quantité de titres détenus par chacun d'eux et, le cas échéant, les restrictions dont lesdits titres peuvent être frappés.

5.3.3.9 Rachat par la Société de ses propres actions

Se référer au paragraphe 5.1.3. du présent document de référence.

5.3.4 Modalités de modification des droits des actionnaires (article 22 des statuts)

Les droits des actionnaires tels que figurant dans les statuts de la Société ne peuvent être modifiés que par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société.

5.3.4.1 Assemblées générales d'actionnaires (article 22 des statuts)

Les assemblées générales sont convoquées et réunies dans les conditions fixées par la loi. Lorsque la Société souhaite recourir à la convocation par télécommunication électronique au lieu et place d'un envoi postal, elle doit préalablement recueillir l'accord des actionnaires intéressés qui indiqueront leur adresse électronique.

Les réunions ont lieu au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Le droit de participer aux assemblées est régi par les dispositions légales et réglementaires en vigueur et est notamment subordonné à l'inscription des titres au nom de l'actionnaire ou de l'intermédiaire inscrit pour son compte au deuxième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris, soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, soit dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité.

L'actionnaire, à défaut d'assister personnellement à l'assemblée, peut choisir entre l'une des trois formules suivantes :

- donner une procuration dans les conditions autorisées par la loi et la réglementation ;
- voter par correspondance ; ou
- adresser une procuration à la Société sans indication de mandat ;

- dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

Les assemblées sont présidées par le Président du conseil de surveillance ou, en son absence, par le vice-Président du conseil de surveillance. À défaut, l'assemblée élit elle-même son Président.

Les fonctions de scrutateurs sont remplies par les deux membres de l'assemblée présents, et acceptant ces fonctions, qui disposent du plus grand nombre de voix. Le bureau désigne le secrétaire, lequel peut être choisi en dehors des actionnaires.

Il est tenu une feuille de présence dans les conditions prévues par la loi.

L'assemblée générale ordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale ordinaire réunie sur deuxième convocation délibère valablement quel que soit le nombre d'actionnaires présents ou représentés.

Les délibérations de l'assemblée générale ordinaire sont prises à la majorité des voix des actionnaires présents ou représentés.

L'assemblée générale extraordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le quart des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale extraordinaire, réunie sur deuxième convocation, ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote.

Les délibérations de l'assemblée générale extraordinaire sont prises à la majorité de deux tiers des actionnaires présents ou représentés.

5.3.5 Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle

Aucun élément particulier des statuts ou d'un règlement de la Société ne pourrait avoir pour effet de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle. À la connaissance de la Société, il n'existe pas d'action de concert entre les actionnaires de la Société.

5.3.6 Franchissements de seuils statutaires

Néant.

5.3.7 Stipulations particulières régissant les modifications du capital

Il n'existe aucune stipulation particulière dans les statuts de la Société régissant les modifications de son capital.

5.4 INFORMATION ET HISTORIQUE SUR LA VIE JURIDIQUE DE LA SOCIÉTÉ SUR L'EXERCICE

5.4.1 Dénomination sociale de la Société

La Société a pour dénomination sociale : Nanobiotix.

5.4.2 Lieu et numéro d'enregistrement de la Société

La Société a été inscrite auprès du registre du commerce et des sociétés de Paris le 4 mars 2003 sous le numéro 447 521 600.

5.4.3 Date de constitution et durée

La Société a été constituée pour une durée de 99 ans s'achevant le 4 mars 2102, sauf dissolution anticipée ou prorogation.

5.4.4 Siège social de la Société, forme juridique, législation régissant ses activités

Initialement constituée sous forme de société à responsabilité limitée, la Société a été transformée en société anonyme à directoire et conseil de surveillance par décision de l'assemblée générale des associés réunie le 27 mai 2004.

La Société, régie par le droit français, est principalement soumise pour son fonctionnement aux articles L. 225-1 et suivants du Code de commerce.

Le siège social de la Société est situé au 60, rue de Wattignies, 75012 Paris. Les coordonnées de la Société sont les suivantes :

Téléphone : + 33 (0) 1 40 26 04 70

Fax : + 33 (0) 1 40 26 62 72

Site Internet : www.nanobiotix.com

Adresse courriel : contact@nanobiotix.com

5.5 INFORMATION SUR LES PARTICIPATIONS

Nanobiotix Corp., Société de droit de l'État de Delaware créée en septembre 2014, est située dans la région de Boston, Massachusetts (États-Unis), le centre mondial pour les Sciences de la Vie. Son capital est de 3 560 660 \$, détenu à 100 % par Nanobiotix SA.

Basée au sein du Massachusetts Life Sciences Center, mondialement reconnu pour le nombre et la qualité des centres académiques et sociétés biopharmaceutiques qui y sont installés,

Nanobiotix Corp. développe aux États-Unis une partie des activités de la Société afin de fournir à Nanobiotix l'accès au savoir-faire et à l'expertise de la Recherche de très haut niveau.

Nanobiotix Corp. a dégagé une perte de 3 245 k\$ en 2017 et un bénéfice de 338 k€ en 2018.

Nanobiotix Spain, S.L.U., société de droit espagnol créée en décembre 2017, est détenue à 100 % par Nanobiotix SA. Son siège social est situé 37, Pas Recoletos 28 004, Madrid. Son capital social est de 3 000 €. Les comptes sociaux de Nanobiotix Spain font apparaître une perte de 101 k€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Nanobiotix Germany GmbH, société de droit allemand créée en octobre 2017, est détenue à 100 % par Nanobiotix SA. Son siège social est situé Prinzregentenstraße 11, 80538 München. Son capital social est de 25 000 €. Les comptes sociaux de Nanobiotix Germany font apparaître une perte de 10 k€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Par ailleurs, la Société dispose d'un établissement secondaire sis 1 Mail du Professeur Georges Mathé-Villejuif Biopark-94 800 Villejuif.

5.6 CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES

5.6.1 Opérations avec les apparentés

Les conventions avec les apparentées conclues aux cours des exercices 2017 et 2018 sont mentionnées dans le rapport sur les conventions réglementées des commissaires aux comptes figurant à la section 5.6.3 du présent document de référence ainsi qu'à la note 23 de l'annexe aux comptes consolidés de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant en section 4.1 du présent document de référence.

Depuis l'établissement du rapport spécial du commissaire aux comptes au titre de l'exercice 2018 (voir en ce sens le paragraphe 5.6.3.1 ci-après), aucune nouvelle convention réglementée n'a été conclue par la Société, à l'exception des avenants aux contrats de travail de Madame Elsa Borghi et de Monsieur Philippe Mauberna (voir en ce sens le paragraphe 5.6.2 ci-après), dont la conclusion a été autorisée par le conseil de surveillance en date du 11 avril 2019.

5.6.2 Indemnités de départ et contrats de travail

Indemnités de départ

Le 27 mai 2004 et le 2 juillet 2013, le conseil de surveillance a approuvé les termes des indemnités de départ auxquelles ont droit M. Laurent Lévy et M. Bernd Muehlenweg, respectivement Président et membre du directoire. À ce titre, M. Laurent Lévy et M. Bernd Muehlenweg, bénéficient d'une indemnité de départ en cas de :

- révocation ou non renouvellement de leur mandat respectif de membre du directoire pour une raison autre qu'une faute lourde au sens de la jurisprudence de la chambre sociale de la cour de cassation, et
- démission, dans les six mois d'un changement de contrôle de la Société au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce, en raison d'une réduction significative de leurs fonctions et responsabilités respectives, d'une réduction de leur rémunération respective (en ce compris leur rémunérations fixe et variable, avantages en nature, ou indemnités de départ) ou d'un changement de leur lieu de travail dans un autre pays, à chaque fois, sans leur accord.

Dans de telles circonstances, M. Laurent Lévy serait en droit de recevoir une indemnité de départ ne pouvant excéder le montant total de sa rémunération brute annuelle moyenne (fixe et variable) au cours de l'année précédant son départ. M. Bernd Muehlenweg, quant à lui, pourrait bénéficier d'une indemnité de départ égale au montant total des indemnités chômage qu'il aurait été en droit de percevoir s'il avait été affilié au régime d'assurance chômage français, dans la limite du montant total de sa rémunération brute annuelle moyenne (fixe et variable) au cours de l'année précédant son départ.

Le paiement des indemnités de départ est subordonné, et leur montant modulé, en fonction du « taux moyen de réalisation » des objectifs de performance retenus afin de déterminer la part variable de la rémunération de l'intéressé au cours des trois exercices précédant son départ. Ainsi, si le taux moyen de réalisation est inférieur à 50 %, aucune indemnité de départ n'est due. Si le taux est égal ou supérieur à 50 %, la totalité des indemnités de départ sont payées. Ces indemnités de départ incluent toutes indemnités légales, mais non celles relatives à une éventuelle obligation de non-concurrence, sous réserves de certaines exceptions.

Toutefois, ces indemnités de départ ainsi que les éventuelles indemnités de non-concurrence ne pourront pas excéder deux

fois le montant de la rémunération globale de l'intéressé au cours de l'année de sa démission, révocation, non-renouvellement ou licenciement.

Il est en outre précisé, en tant que de besoin, qu'aucune indemnité de départ ne sera due dans l'hypothèse où, à la suite de la démission, de la révocation ou du non renouvellement de son mandat, l'intéressé resterait salarié de la Société sans réduction significative de ses fonctions, de ses responsabilités ou de sa rémunération et sans changement de son lieu de travail dans un autre pays, décidé à chaque fois sans son accord.

Contrats de travail

Le 3 décembre 2007 et le 23 mai 2013, la Société a conclu un contrat de travail avec respectivement Mme Elsa Borghi, Directeur médical et M. Philippe Mauberna, Directeur financier, tous deux membres du directoire. Ces contrats de travail ont chacun été modifiés par avenant en date du 25 avril 2019 et dont la conclusion a été autorisée par le conseil de surveillance en date du 11 avril 2019. Ces contrats prévoient, pour 2017, une rémunération fixe annuelle de 200 000 € pour Mme Borghi et de 180 000 € (brut) pour M. Mauberna, à laquelle peut s'ajouter une rémunération variable représentant au maximum 50 % de la rémunération fixe annuelle, sous réserve de l'atteinte d'objectifs de performance individuels.

Les deux contrats de travail prévoient une clause de non-concurrence d'une durée d'un an suivant la rupture du contrat. En contrepartie de cette clause, Mme Borghi et M. Mauberna percevront, pendant cette période une indemnité brute mensuelle égale à deux tiers (soit 66 %) de la rémunération mensuelle brute du salarié concerné.

Mme Borghi et M. Mauberna sont également tenus par une obligation d'exclusivité pendant la durée de leur contrat de travail ainsi que d'une obligation de confidentialité dont l'effet se prolongera pendant une durée de cinq ans pour Mme Borghi et de 10 ans pour M. Mauberna à compter de la rupture de leur contrat de travail.

Enfin, aux termes de son contrat de travail, Mme Borghi concède à la Société tous les droits, titres et intérêts liés aux inventions qu'elle aurait réalisées dans le cadre de ses fonctions. Elle est en droit de recevoir des primes d'invention pour toute nouvelle demande de brevet et pour toute première délivrance de brevet dans laquelle elle aura été inventeur.

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

5.6.3.1 Rapport spécial des Commissaires aux comptes, au titre de l'exercice 2018

À l'Assemblée Générale de la société Nanobiotix,

En notre qualité de commissaire 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 découvertes 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. 225-58 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-58 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

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement autorisés et conclus au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-86 du Code de commerce.

Conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale

Nous avons été informés de la poursuite de la convention et engagement suivant, déjà approuvé par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, qui n'a pas donné lieu à exécution au cours de l'exercice écoulé.

Avec M. Laurent Condomine, président du conseil de surveillance de votre société

Au titre de son mandat social en qualité de président du conseil de surveillance, M. Laurent Condomine n'a pas perçu de rémunération au cours de l'exercice 2018.

Neuilly-sur-Seine et Paris-La Défense, le 21 mars 2019

Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON

Samuel Clochard

ERNST & YOUNG et Autres

Cédric Garcia

5

5.6.3.2 Rapport spécial des Commissaires aux comptes, au titre de l'exercice 2017

5.7 SALARIÉS

5.7.1 Ressources humaines

5.7.1.1 Effectifs

À la clôture des périodes considérées, l'effectif moyen de la Société, hors stagiaires, a évolué comme suit :

Effectifs à la clôture	2018	2017	2016	2015	2014
Business Développement	1	2	2	1	1
Direction Générale	5	4	2	3	2
Finances, Administration, RH, Communication	21	16	11	11	9
Affaires médicales	9	12	0	0	0
Recherche/Discovery	13	13	16	15	13
Développement Clinique, Affaires Réglementaires, Production et Qualité	53	38	30	29	23
Corporate Development	0	0	3	1	1
TOTAL	102	85	64	60	49

Nanobiotix SA	89	75	61	59	48
Nanobiotix Corp.	10	9	3	1	1
Nanobiotix S.L.U.	1	1	0	0	0
Nanobiotix GmbH	2	0	0	0	0
TOTAL	102	85	64	60	49

5.7.1.2 Instruments financiers donnant accès au capital de la Société attribués ou consentis aux dix premiers salariés non-mandataires sociaux attributaires et exercés ou levés par ces derniers durant l'exercice clos le 31 décembre 2018

	Nombre total d'AGA attribuées et d'Options consenties - d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré par action	OSA 2018	AGA 2018-1	AGA 2018-2
Nombre d'AGA attribués et d'options consenties, durant l'exercice par la Société, aux dix salariés non mandataires sociaux de la Société, dont le nombre d'AGA ou options est le plus élevé (information globale)	185 500	12,87€	62 000	123 500	0
Nombre de BSA et/ou BSPCE exercés, d'Options levées ou d'AGA définitivement acquises, durant l'exercice, par les dix salariés de la Société, dont le nombre de BSA ou de BSPCE ainsi exercés ou d'Options ainsi levées est le plus élevé (information globale)	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant

Aucun BSPCE ou BSA n'a été attribué durant l'exercice aux salariés de la Société.

5.7.2 Participation des salariés dans le capital de la Société

Au 31 décembre 2018, la participation des salariés de la Société au capital social, calculée conformément aux dispositions de l'article L. 225-102 du Code de commerce (c'est-à-dire dans le cadre d'une gestion collective), était de 0 %. À la connaissance de la Société, la participation directe des salariés de la Société (hors membres du directoire) à cette date, était d'environ 0,91 %.



6

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

6.1	RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE	240
6.1.1	Attestation de la personne responsable	240
6.1.2	Responsables de l'information financière	240
6.2	CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES	241
6.2.1	Commissaires aux comptes titulaires	241
6.2.2	Attestation des honoraires versés aux commissaires aux comptes	241
6.3	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATION D'INTÉRÊTS	242
6.4	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	243
6.5	TABLE DE CONCORDANCE	244
6.6	GLOSSAIRE	248

6.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

M. Laurent LEVY, Président du directoire de Nanobiotix SA.

6.1.1 Attestation 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 que les éléments du rapport de gestion contenu dans le présent document de référence comme précisé dans la table de concordance figurant à la section 6.5 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 et qu'il décrit les 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. »

À Paris, le 30 avril 2019,

Laurent LEVY

Président du directoire

6.1.2 Responsables de l'information financière

M. Laurent LEVY

Président du directoire

Adresse : 60, rue Wattignies, 75012 Paris

Téléphone : + 33 (0) 1 40 26 04 70

Télécopie : + 33 (0) 1 40 26 62 72

Mail : contact@nanobiotix.com

M. Philippe MAUBERNA

Directeur administratif et financier

Adresse : 60, rue Wattignies, 75012 Paris

Téléphone : + 33 (0) 1 40 26 04 70

Télécopie : + 33 (0) 1 40 26 62 72

Mail : contact@nanobiotix.com

6.2 CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES

6.2.1 Commissaires aux comptes titulaires

ERNST & YOUNG et Autres représenté par M. Cédric Garcia

Paris La Défense 1-1-2 place des Saisons 92400 Courbevoie.

Membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles.

Le mandat d'ERNST & YOUNG en tant que commissaire aux comptes titulaire a été renouvelé par l'assemblée générale réunie le 23 mai 2018 pour une durée de six exercices expirant à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023.

GRANT THORNTON représenté par M. Samuel Clochard

29 rue du Pont 92200 Neuilly sur Seine.

Membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles.

Grant Thornton a été nommé en tant que commissaire aux comptes titulaire par l'assemblée générale réunie le 23 mai 2018 pour une durée de six exercices expirant à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023.

Le cabinet BASSON, commissaire aux comptes titulaire et la société Audit France de la Tour, commissaire aux comptes suppléant, ont remis leur démission au cours de l'Assemblée générale à caractère mixte des actionnaires du 14 juin 2017.

6.2.2 Attestation des honoraires versés aux commissaires aux comptes

Les honoraires versés aux commissaires aux comptes au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018 apparaissent dans la note 24 des annexes aux comptes consolidés de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant à la section 4.1 du présent document de référence.

6.3 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATION D'INTÉRÊTS

Néant.

6.4 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 60, rue de Wattignies, 75012 Paris, France. Le présent document de référence peut également être consulté sur le site Internet de la Société (www.nanobiotix.com) et sur le site Internet de l'AMF (www.amf-france.org).

Les statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société, ainsi que les informations financières historiques et toute évaluation ou déclaration établie par un expert à la demande de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires, conformément à la législation applicable, peuvent être consultés, sans frais, au siège social de la Société.

Ces documents sont également disponibles sur support papier sur simple demande auprès de la Société.

De plus, conformément à l'article 221-3 du Règlement général de l'Autorité des Marchés Financiers (AMF), l'information réglementée au sens de l'article 221-1 de ce même règlement est disponible sur le site internet de la Société (www.nanobiotix.com).

Il est précisé que le présent document de référence a été rédigé sur la base de l'annexe I du Règlement européen (CE) n° 809/2004 du 29 avril 2004.

6.5 TABLE DE CONCORDANCE

Afin de faciliter la lecture du présent document de référence, la table de concordance ci-dessous permet d'identifier les principales informations prévues par l'annexe 1 du règlement européen n° 809/2004/CE et aux pages du présent document de référence.

Table de concordance du rapport financier annuel		Chapitre(s) / section(s)	Pages
RAPPORT FINANCIER ANNUEL			
1	Attestation de la personne responsable	6.1.1	240
2	Comptes annuels sociaux - normes françaises	4.3	186
3	Comptes annuels consolidés - normes IFRS	4.1	142
4	Rapport de gestion	Voir index ci-dessous	
5	Rapport sur le gouvernement d'entreprise	Voir index ci-dessous	
7	Communiqué relatif aux honoraires des commissaires aux comptes	6.2.2	241
8	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels aux normes françaises et normes IFRS	4.4 et 4.2 respectivement	205 et 180 respectivement

Table de concordance du rapport de gestion		Chapitre(s) / section(s)	Pages
RAPPORT DE GESTION			
1	Situation de la Société et activité au cours de l'exercice écoulé	1.4	66
2	Situation financière : examen des comptes et résultats	1.4.1	66
3	Affectation des résultats et rappel des dividendes distribués	1.4.4, 1.4.5	72, 73
4	Dépenses non déductibles	1.4.6	74
5	Information sur les délais de paiement des fournisseurs et des clients	N/A	
6	Progrès réalisés ou difficultés rencontrées	1.3	29
7	Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée / Utilisation des instruments financiers par la Société	1.5	75
8	Activité en matière de recherche et développement	1.3.1, 1.3.12	29
9	Evolution prévisible et perspectives d'avenir	1.4.2	68
10	Evénements importants survenus depuis la clôture de l'exercice social	1.1.3, 1.2	19, 20
11	Participation des salariés au capital	5.7.2	238
12	Prises de participations significatives dans des sociétés ayant leur siège en France, ou prises de contrôle de telles sociétés ; cessions de telles participations	5.5	235
13	Activités des filiales et des sociétés contrôlées	5.5	235
14	Renseignements relatifs à la répartition du capital et à l'autocontrôle – Programme de rachat d'actions	5.1.3, 5.2.1	212, 228
15	Modifications intervenues au cours de l'exercice dans la composition du capital	5.1.7	225
16	Evolution du titre – Risque de variation de cours	5.1.7.3	227
17	Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du code monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé	2.2.4	109
18	Attribution d'actions gratuites et d'options de souscriptions d'actions		
19	Tableau des résultats des cinq derniers exercices	1.4.7	74
20	Procédures de contrôle interne et de gestion des risques mis en place par la Société	2.4	118

Table de concordance du rapport sur le gouvernement d'entreprise		Chapitre(s) / section(s)	Pages
RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE			
1	Composition du conseil de surveillance et du directoire	2.1.1	96
2	Représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein du conseil de surveillance	2.1.5.2.3	102
3	Modalités d'exercice de la direction générale	2.1.5	101
4	Examen de l'indépendance des membres et des éventuels conflits d'intérêt	2.1.6	104
5	Missions du conseil de surveillance	2.1.5.2	101
6	Conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil de surveillance	2.1.5.2.2	101
7	Conventions conclues entre un dirigeant ou un actionnaire significatif de la Société et une filiale	2.1.7	104
8	Rémunérations versées aux mandataires sociaux	2.2	105
9	Principes et critères applicables à la détermination, à la répartition et à l'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables aux membres du directoire et du conseil de surveillance	2.2.7	113
10	Modalités particulières relatives à la participation des actionnaires à l'assemblée générale	5.3.3	232
11	Éléments susceptibles d'avoir une influence en cas d'offre publique	2.5	122
12	Tableau récapitulatif de l'état des délégations de compétence et de pouvoirs en cours de validité consenties par l'assemblée générale des actionnaires au directoire en matière d'augmentation du capital social et de l'utilisation faite de ces délégations eu cours de l'exercice écoulé	5.1.5	221

Table de concordance du document de référence		Chapitre(s) / section(s)	Pages
RUBRIQUES DE L'ANNEXE 1 DU RÈGLEMENT EUROPÉEN N°809/2004/CE			
1	PERSONNE RESPONSABLE	Chapitre 6	239
1.1	Responsable du document de référence	6.1	240
1.2	Déclaration de la personne responsable	6.1.1	240
2	CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES	6.2	241
3	INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	1.1	16
4	FACTEURS DE RISQUES	1.5	75
4.1	Risques propres à la Société	1.5	75
4.2	Risques liés au secteur d'activité de la Société	1.5	75
4.3	Risques financiers	1.5	75
4.4	Risques juridiques	1.5	75
4.5	Assurances et couvertures de risques	1.5	75
4.6	Risques réglementaires	1.5	75
4.7	Risques liés aux contentieux	1.5	75
5	INFORMATION CONCERNANT L'EMETTEUR	1.2, 5.4	20, 234
5.1	Histoire et évolution de la Société	1.2	20
5.1.1	Raison sociale et nom commercial	5.4.1	234
5.1.2	Lieu et numéro d'enregistrement de l'émetteur	5.4.2	234
5.1.3	Date de constitution et durée de vie	5.4.3	234
5.1.4	Siège social, forme juridique et législation applicable	5.4.4	234
5.1.5	Evènements importants dans le développement des activités de la Société	1.2	20
5.2	Investissements	1.2.4	28
5.2.1	Principaux investissements réalisés	1.2.4	28
5.2.2	Principaux investissements en cours	1.2.4	28
5.2.3	Principaux investissements futurs	1.2.4	28

Table de concordance

Table de concordance du document de référence		Chapitre(s) / section(s)	Pages
6	APERCU DES ACTIVITES	1.3	29
6.1	Principales activités	1.3.1	29
6.2	Principaux marchés	1.3	29
6.3	Evènements exceptionnels	1.5.2	76
6.4	Dépendance de la Société à l'égard de brevets, licences et accords commerciaux	1.5	75
6.5	Avantages concurrentiels	1.3.1	29
7	ORGANIGRAMME	1.2.2	23
7.1	Organisation de la Société	1.2.2	23
7.2	Filiales et participations	5.5	235
8	PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS	1.2.3	27
8.1	Immobilier et équipements	1.2.3	27
8.2	Environnement	3.2	132
9	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT	1.4	66
9.1	Situation financière	1.4.1	66
9.2	Résultat d'exploitation	1.4.1	66
9.2.1	Facteurs importants influant sensiblement sur le revenu d'exploitation	1.4.5	73
9.2.2	Explication des changements importants du chiffre d'affaires	1.4.5	73
9.2.3	Politique gouvernementale, économique, budgétaire, monétaire ou autre facteur ayant influé ou pouvant influencer sensiblement sur les opérations	1.4.5	73
10	TRESORERIE ET RESSOURCES EN CAPITAUX	1.4.4	72
10.1	Informations sur les capitaux	1.4.4	72
10.2	Source et montant des flux de trésorerie	1.4.2.2	68
10.3	Informations sur les conditions d'emprunt et la structure de financement	1.4.2.4	69
10.4	Restrictions à l'utilisation des capitaux ayant influé ou pouvant influencer sur les opérations de la Société	1.4.4	72
10.5	Sources de financement attendues qui seront nécessaires pour honorer les investissements sur lesquels la Société a pris des engagements fermes et les immobilisations corporelles planifiées	1.4.4	72
11	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	1.3.12	50
12	INFORMATION SUR LES TENDANCES	1.4.3	71
12.1	Principales tendances depuis la fin du dernier exercice	1.1.3	19
12.2	Événement susceptible d'influer sensiblement sur les perspectives	1.4.3.2	71
13	PREVISION OU ESTIMATIONS DE BENEFICE	1.4.3.3	71
14	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE	2.1	96
14.1	Renseignements relatifs aux membres des organes d'administration et de direction	2.1.1	96
14.2	Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration et de direction	2.1.6	104
15	REMUNERATIONS ET AVANTAGES	2.2	105
15.1	Montant de la rémunération versée et avantages en nature	2.2.1, 2.2.2	105, 109
15.2	Montant des sommes provisionnées ou constatées aux fins de versement de pension, retraite ou autres avantages	2.2.5	110
16	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE	2.1.5	101
16.1	Dates et expiration des mandats	2.1.1	96
16.2	Contrats de service entre l'émetteur et les membres du directoire et du conseil de surveillance de la Société	2.1.6.3	104
16.3	Informations sur les comités	2.1.5.3	102
16.4	Déclaration de conformité au régime de gouvernement d'entreprise	2.3	117

Table de concordance du document de référence		Chapitre(s) / section(s)	Pages
17	SALARIES	5.7	238
17.1	Effectifs	5.7.1.1	238
17.2	Participations et valeurs mobilières donnant accès au capital détenues par les membres du directoire et du conseil de surveillance	2.2, 5.1.4	105, 213
17.3	Participation des salariés dans le capital de la Société	5.7.2	238
18	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	5.2	228
18.1	Répartition du capital et des droits de vote	5.2.1	228
18.2	Droits de vote des principaux actionnaires	5.2.2	228
18.3	Contrôle de la Société	5.2.4	229
18.4	Accord pouvant entraîner ultérieurement un changement de contrôle de la Société	5.2.5	229
19	OPERATIONS AVEC LES APPARENTES	5.6.1	236
20	INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS	1.1, 4	16, 141
20.1	Informations financières historiques	4.1, 4.3	142
20.2	Informations financières pro forma	N/A	
20.3	Etats financiers	4.1, 4.3	142, 186
20.4	Vérification des informations financières annuelles	4.2, 4.4	180, 205
20.5	Date des dernières informations financières	4	141
20.6	Informations financières intermédiaires et autres	N/A	
20.7	Politique de distribution des dividendes	1.4.6	74
20.8	Procédures judiciaires et d'arbitrage	1.5.10	94
20.9	Changement significatif de la situation financière ou commerciale	1.4.3.4	71
21	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	5	211
21.1	Capital social	5.1	212
21.1.1	Capital souscrit et capital autorisé	5.1.1, 5.1.5	212, 221
21.1.2	Actions non représentatives du capital	5.1.2	212
21.1.3	Actions détenues par l'émetteur ou par ses filiales	5.1.3	212
21.1.4	Valeurs mobilières ouvrant droit à une quote part de capital	5.1.4	213
21.1.5	Droits d'acquisition et/ou obligations attachées au capital souscrit mais non libéré, ou à toute augmentation de capital	NA	
21.1.6	Informations sur le capital de tout membre du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord prévoyant de le placer sous option	5.1.6	225
21.1.7	Historique du capital social	5.1.7	225
21.2	Actes constitutifs et statuts	5.3	230
21.2.1	Objet social	5.3.1	230
21.2.2	Organes d'administration, de direction et de surveillance	5.3.2	230
21.2.3	Droits, privilèges et restrictions attachées aux actions	5.3.3	232
21.2.4	Modification des droits des actionnaires	5.3.4	233
21.2.5	Convocation des assemblées générales d'actionnaires et conditions d'admission	5.3.4.1	233
21.2.6	Dispositions pouvant retarder, différer, ou empêcher un changement de contrôle	5.3.5	233
21.2.7	Déclarations de franchissements de seuils statutaires	5.3.6	233
21.2.8	Conditions plus strictes que la loi pour la modification du capital social	5.3.7	233
22	CONTRATS IMPORTANTS	1.3.13	53
23	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS	6.3	242
24	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	6.4	243
25	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	5.5	235

6.6 GLOSSAIRE

AMM (Autorisation de mise sur le marché) : autorisation administrative dont l'obtention est un préalable nécessaire à la vente de médicaments, tant en médecine humaine que vétérinaire. Elle est accordée, au sein de l'Union européenne, par l'EMA (European Medicines Agency – Agence européenne des médicaments), et aux États-Unis, par la Food and Drug Administration (FDA).

ANSM : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé s'est substituée le 1^{er} mai 2012 à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire du Médicament et des Produits de Santé (Afssaps) dont elle a repris les missions, droits et obligations. L'ANSM a deux missions principales : offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients ; et garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché. Elle est notamment en charge de délivrer les autorisations de mise sur le marché (AMM), retrait ou suspension d'AMM et les autorisations d'essais cliniques.

BPC (Bonnes Pratiques Cliniques) : ensemble des mesures assurant la qualité des essais cliniques.

BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) : partie de l'assurance de la qualité pharmaceutique qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à l'usage prévu et en conformité avec les spécifications de ces médicaments.

Cancérologie : spécialité médicale qui s'intéresse aux cancers. On parle aussi d'oncologie.

Carcinome hépatocellulaire : cancer qui se développe à partir de cellules du foie, les hépatocytes. On parle aussi de CHC ou d'hépatocarcinome.

Checkpoint inhibiteur : Les cellules tumorales sont capables de détourner les dispositifs de contrôle du système immunitaire pour éviter d'être attaquées et détruites. Pour cela, la tumeur déclenche des mécanismes très précis qui inactivent les cellules immunitaires et plus particulièrement les lymphocytes T. L'organisme ne peut pas alors fournir une réponse adaptée de l'organisme pour lutter contre les cellules cancéreuses. On dit que la tumeur « freine » le système immunitaire.

Des éléments clefs de ces mécanismes, appelés « checkpoint » ou « points de contrôle » (CTLA-4, PD-1, PD-L1 entre autres) peuvent être bloqués par des traitements, appelés « checkpoints inhibiteurs » ou « inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ». Le blocage de ces freins réactive alors le système immunitaire et lui permet ainsi de lutter plus efficacement contre les cellules tumorales.

CIH : Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain - en anglais ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - est une structure internationale qui rassemble les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. La mission de la CIH est de parvenir à l'harmonisation des données et des règlements et de s'assurer ainsi de la sûreté, de la qualité et de l'efficacité des médicaments développés et enregistrés par les différents pays participants.

Clairance : capacité d'un tissu, organe ou organisme à éliminer une substance donnée.

Champ d'irradiation : zone du corps sur laquelle on projette les rayons lors d'une radiothérapie.

CMO (Contract Manufacturing Organization) : société de recherches sous contrat auxquelles l'industrie pharmaceutique/cosmétique peut sous-traiter la planification, la réalisation et le suivi d'études de recherche préclinique et/ou des essais cliniques ainsi que la production à grande échelle de médicaments.

Critères RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) : les critères d'évaluation de réponse dans les tumeurs solides ont défini une méthode simple d'évaluation unidimensionnelle créée afin de fournir des critères standardisés et simplifiés qui permettent une comparaison entre les essais cliniques. Ils sont devenus les critères les plus largement acceptés pour l'évaluation de la réponse dans les essais cliniques dans la plupart des tumeurs solides.

CRO (Contract Research Organization) : société de recherches sous contrat auxquelles l'industrie pharmaceutique/cosmétique peut sous-traiter la planification, la réalisation et le suivi d'études de recherche préclinique et/ou des essais cliniques.

Dispositif médical : tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

Dose limitante de toxicité (DLT) : dose pour un médicament donné pour laquelle une toxicité apparaît. Cette dose permet de définir la dose thérapeutique qui sera nécessairement inférieure.

Cytotoxicité : propriété qu'a un agent chimique ou biologique d'altérer des cellules, éventuellement jusqu'à les détruire.

Effet abscopal : L'effet abscopal (du latin ab- « éloigné » et du grec skopos « cible », littéralement « loin de la cible ») est l'effet provoqué par l'irradiation sur les tissus éloignés du site irradié et dans le domaine de la cancérologie, le terme renvoie à l'effet antitumoral provoqué par une radiothérapie en dehors du champ d'irradiation (c'est-à-dire la régression des métastases après irradiation de la tumeur primitive).

Effet indésirable : Incident ou risque d'incident mettant en cause un dispositif ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers.

Électron : un des constituants fondamentaux de la matière, chargé négativement. Il peut être émis par des appareils appelés accélérateurs de particules pour être utilisé en radiothérapie.

EMA (European Medicines Agency – Agence Européenne du médicament) : basé à Londres, cet organe décentralisé de l'Union européenne a pour principale mission la protection et la promotion de la santé publique et animale à travers l'évaluation et la supervision des médicaments à usage humain et vétérinaire. L'EMA est chargée de l'évaluation scientifique des demandes d'autorisation européennes de mise sur le marché des médicaments (procédure centralisée). Lorsqu'il est recouru à la procédure centralisée, les sociétés ne soumettent à l'EMA qu'une seule demande d'autorisation de mise sur le marché.

FDA (Federal Drug Administration) : administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments, cet organisme a, entre autres, pour mission d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis.

Énergie létale : énergie mortelle.

Ganglion lymphatique : petit renflement sur le trajet des vaisseaux lymphatiques. Souvent disposés en chaîne ou en amas, les ganglions sont soit superficiels (dans le cou, l'aisselle, l'aîne), soit profonds (dans l'abdomen, le thorax). Ils assurent un rôle essentiel dans la protection du corps contre les infections ou les cellules cancéreuses. Ils mesurent normalement moins d'un centimètre de diamètre. Si leur taille est anormale, on parle d'adénopathie. L'augmentation de volume d'un ganglion peut être liée à autre chose qu'un cancer.

Génotoxicité : capacité à altérer les gènes.

Glande surrénale : glande située au-dessus du rein.

GMED : Organisme notifié français des dispositifs médicaux.

Gray : unité de dose de rayons, abrégée en Gy, du nom d'un radiobiologiste anglais, Stephan Gray.

Immunogénicité : c'est le potentiel d'un antigène à induire la réponse immunitaire.

Immuno-Oncologie (« IO ») : approche médicale ayant pour objectif de restaurer et de stimuler le système immunitaire du patient (ses défenses naturelles, les globules blancs et les lymphocytes T par exemple), pour lui permettre d'aider les cellules des défenses naturelles de l'organisme (globules blancs, lymphocytes T) à reconnaître les cellules cancéreuses et à les détruire.

Immunothérapie : Thérapie qui agit principalement sur le système immunitaire du patient pour le rendre apte à attaquer les cellules cancéreuses. L'immunothérapie spécifique consiste à stimuler certaines cellules immunitaires pour les rendre plus efficaces ou à rendre les cellules tumorales plus reconnaissables par le système immunitaire. Elle repose sur les anticorps monoclonaux, notamment les inhibiteurs de points de contrôle, les anticorps bispécifiques, le transfert adoptif de cellules ou encore la vaccination antitumorale.

Inhibiteur de points de contrôle : voir aussi « checkpoint inhibiteur ».

Investigateur Coordonnateur : personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche et assure la coordination de tout investigateur qui serait dans un centre différent (essai multicentrique).

Incidence : nombre de cas où une pathologie donnée est détectée.

IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) : images en coupes dans différents plans, basées sur les propriétés magnétiques des tissus, qui permet de reconstruire en trois dimensions la structure analysée.

LEEM : organisation professionnelle qui fédère et représente les entreprises du médicament présentes en France. Il promeut des démarches collectives de progrès, de qualité et de valorisation du secteur.

Liaison covalente : liaison chimique dans laquelle chacun des atomes liés met en commun un électron d'une de ses couches externes afin de former un doublet d'électrons liant les deux atomes. C'est une des forces qui produit l'attraction mutuelle entre atomes.

Marquage CE : En vigueur depuis 1993, le marquage CE matérialise la conformité d'un produit aux exigences communautaires incombant au fabricant du produit. Il doit être apposé avant qu'un produit ne soit mis sur le marché européen. Il confère aux produits concernés le droit de libre circulation sur l'ensemble du territoire de l'Union européenne.

Matériorivigilance : surveillance des incidents pouvant survenir lors de l'utilisation de dispositifs médicaux, la surveillance des incidents ou des risques d'incidents résultants de leur utilisation des dispositifs médicaux après leur mise sur le marché. Des procédures spécifiques doivent permettre de garantir la qualité de leur approvisionnement, de leur stockage, de leur mise en service ou de leur dispensation, du maintien de leurs performances et de leur niveau de sécurité, de leur prescription et enfin de la formation de ceux qui ont à les utiliser.

Médicament : On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique (Article L5111-1 du code de la santé publique).

Métastase : dissémination de cellules cancéreuses d'une partie du corps vers d'autres.

Oncologue radiothérapeute : médecin spécialiste des traitements des cancers par radiothérapie, appelé aussi oncologue radiothérapeute. Une radiothérapie consiste à exposer la tumeur et, parfois, certains ganglions reliés à l'organe atteint, à des rayons afin de détruire les cellules cancéreuses. En collaboration avec une équipe spécialisée qui comprend un physicien et un dosimétriste, le radiothérapeute calcule la dose de rayons nécessaire au traitement du patient et planifie les séances de radiothérapie. Celles-ci seront effectuées par un manipulateur de radiothérapie. Des consultations régulières permettent au radiothérapeute de vérifier le bon déroulement du traitement et de prescrire des médicaments pour traiter d'éventuels effets secondaires.

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.

Radiothérapie : traitement du cancer par des rayons qui détruisent les cellules cancéreuses ou stoppent leur développement. Contrairement à la chimiothérapie qui agit sur les cellules cancéreuses dans l'ensemble du corps, la radiothérapie est un traitement local, comme la chirurgie. Les rayons en eux-mêmes ne sont pas douloureux, mais ils peuvent provoquer des effets secondaires, parfois plusieurs semaines après la radiothérapie.

Randomisé(e) : dans une étude clinique randomisée, les patients sont répartis au hasard entre différents groupes pour comparer différents traitements.

Rapport bénéfice/risque : Cette expression décrit le rapport théorique qui existe entre le bénéfice thérapeutique attendu du traitement et le risque potentiel d'effets indésirables de ce traitement.

Rayon X : rayon de lumière invisible. Les rayons X traversent la matière et sont plus ou moins arrêtés en fonction des différents composants qu'ils rencontrent. Les rayons qui passent peuvent être détectés, ce qui permet de réaliser des images de l'intérieur du corps. Selon leur puissance, ils sont utilisés pour réaliser des examens d'imagerie (radiologie) ou des traitements (radiothérapie). Les rayons X sont également appelés photons X.

Sarcome : cancer qui se développe au niveau des tissus conjonctifs (tissus servant de soutien, d'emballage, de protection ou de remplissage aux autres organes du corps : os, muscle, graisse, vaisseaux...). Chacun de ces éléments peut être à l'origine d'un sarcome.

Système immunitaire : système complexe de défense de l'organisme contre les maladies ; une des propriétés du système immunitaire est sa capacité à reconnaître les substances étrangères au corps et à déclencher des mesures de défense, par exemple la synthèse d'anticorps.

Toxicité : ensemble des effets indésirables liés à l'administration d'un traitement. La toxicité est graduée sur une échelle de 0 à 4.

Traitement de référence : traitement (ou autre intervention) couramment utilisé(e) et considéré(e) comme étant efficace sur la base d'études précédentes. Il s'agit du meilleur traitement connu.

Traitement local : traitement qui consiste à agir directement sur la tumeur ou sur la région où elle est située. Le but de ce type de traitement est d'éliminer toutes les cellules cancéreuses dans cette région. La chirurgie et la radiothérapie sont des traitements locaux du cancer. On parle aussi de traitement locorégional.

Traitement néoadjuvant : traitement qui précède un traitement principal. Le plus souvent, le but d'un traitement néoadjuvant est de réduire la taille de la tumeur avant de pratiquer une opération chirurgicale ou une radiothérapie qu'il rend ainsi plus faciles. Une chimiothérapie, une radiothérapie ou une hormonothérapie peuvent être des traitements néoadjuvants.

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).

Tumorectomie : opération qui consiste à retirer une tumeur et une petite partie des tissus qui l'entourent en conservant l'organe sur lequel elle s'est développée.

USD : dollars américains.

Vigilance : La vigilance consiste en la surveillance de tous les événements indésirables survenant au cours d'un essai clinique.

Nanobiotix

Société anonyme au capital de 670 801,17 €
Siège social : 60, rue de Wattignies, 75012 Paris
RCS PARIS 447 521 600

tél : 01 40 26 04 70

fax : 01 40 26 62 72

www.nanobiotix.com