



Société anonyme au capital de 402 383,40 €  
Siège social : 60, rue de Wattignies, 75012 Paris

RCS PARIS 447 521 600

## DOCUMENT DE REFERENCE



En application de son règlement général, notamment de l'article 212-13, l'Autorité des marchés financiers a enregistré le présent document de référence le 24 novembre 2014 sous le numéro R.14-071. 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'Autorité des marchés financiers. Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires. L'enregistrement, conformément aux dispositions de l'article L621-8-1-I du code monétaire et financier, a été effectué après que l'AMF a vérifié « *si le document est complet et compréhensible, et si les informations qu'il contient sont cohérentes* ». Il n'implique pas l'authentification par l'AMF des éléments comptables et financiers présentés.

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 retraités selon le référentiel IFRS pour l'exercice clos les 31 décembre 2012 ainsi que le rapport des commissaires aux comptes correspondant, et
- les comptes annuels pour l'exercice clos les 31 décembre 2012 ainsi que le rapport général des commissaires aux comptes correspondant

tels que présentés dans le document de référence enregistré le 27 janvier 2014 par l'Autorité des marchés financiers (AMF) sous le numéro R. 14-002, et figurant aux paragraphes 20.3.1., 20.4.1.1, 27.1 et 27.2 dudit document ;

- les comptes retraités selon le référentiel IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2011 ainsi que le rapport des commissaires aux comptes correspondant, et
- les comptes annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2011 ainsi que le rapport général des commissaires aux comptes correspondant

tels que présentés dans le document de base enregistré le 10 septembre 2012 par l'Autorité des marchés financiers (AMF) sous le numéro I. 12-043, et figurant aux paragraphes 20.3.1., 20.4.1., 20.3.2.1 et 20.4.2.1. dudit document.

*Ce document est disponible sans frais au siège social de la Société, ainsi qu'en version électronique sur le site de l'AMF ([www.amf-france.org](http://www.amf-france.org)) et sur celui de la Société ([www.nanobiotix.com](http://www.nanobiotix.com)).*

## Table des matières

<b>1</b>	<b>PERSONNES RESPONSABLES.....</b>	<b>6</b>
1.1	RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE .....	6
1.2	ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE .....	6
1.3	RESPONSABLES DE L'INFORMATION FINANCIERE.....	6
<b>2</b>	<b>CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES.....</b>	<b>7</b>
2.1	COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES .....	7
2.2	COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS.....	7
<b>3</b>	<b>INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES .....</b>	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>FACTEURS DE RISQUES .....</b>	<b>10</b>
4.1	RISQUES LIES A L'ACTIVITE .....	10
4.2	RISQUES JURIDIQUES .....	16
4.3	RISQUES LIES A L'ORGANISATION DE LA SOCIETE .....	19
4.4	ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES.....	20
4.5	RISQUES LIES AUX CONTENTIEUX AUXQUELS LA SOCIETE EST PARTIE.....	21
4.6	RISQUES FINANCIERS.....	21
4.7	RISQUES INDUSTRIELS .....	24
<b>5</b>	<b>INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE .....</b>	<b>26</b>
5.1	HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE.....	26
5.2	INVESTISSEMENTS.....	28
<b>6</b>	<b>APERCU DES ACTIVITES.....</b>	<b>30</b>
6.1	PRESENTATION GENERALE DE NANOBOTIX .....	30
6.2	LE CANCER ET LES TRAITEMENTS ACTUELS .....	41
6.3	LA NANOMEDECINE : UNE REPOSE AUX LIMITES DES TRAITEMENTS ACTUELS.....	50
6.4	LE POSITIONNEMENT UNIQUE DE NANOBOTIX .....	54
6.5	LE PORTEFEUILLE DE PRODUITS NANOXRAY .....	60
6.6	NBTXR3, PRODUIT PHARE DE LA TECHNOLOGIE NANOXRAY.....	73
6.7	PROGRAMME CLINIQUE DU NBTXR3.....	75
6.8	NBTX-IV : UN PRODUIT POUR LES CANCERS AVEC UNE INVASION LOCOREGIONALE .....	86
6.9	NBTX TOPO: UN PRODUIT POUR LES INDICATIONS DE RADIOTHERAPIE POSTOPERATOIRE.....	88
6.10	UNE STRATEGIE DE DEPLOIEMENT AMBITIEUSE INTEGRANT UN DEPLOIEMENT INTERNATIONAL RAPIDE .....	90
6.11	ORGANISATION DE LA SOCIETE .....	93
6.12	INTEGRATION DES EXPERTISES COMPLEMENTAIRES SOUTENUE PAR UN « QUALITY BOARD ».....	102
6.13	LE CADRE REGLEMENTAIRE .....	103
<b>7</b>	<b>ORGANIGRAMME.....</b>	<b>107</b>
7.1	ORGANIGRAMME JURIDIQUE.....	107
7.2	LISTE DES FILIALES, SUCCURSALES ET ETABLISSEMENTS SECONDAIRES.....	107
7.3	PRINCIPAUX FLUX INTRA-SOCIÉTÉ.....	107
<b>8</b>	<b>PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS.....</b>	<b>108</b>
8.1	PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS .....	108
8.2	QUESTION ENVIRONNEMENTALE.....	108
<b>9</b>	<b>EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE .....</b>	<b>109</b>
9.1	SITUATION FINANCIERE .....	109
9.2	RESULTAT D'EXPLOITATION .....	115
<b>10</b>	<b>TRESORERIE ET CAPITAUX.....</b>	<b>116</b>
10.1	SOURCE ET MONTANT DES FLUX DE TRESORERIE .....	116
10.2	RESTRICTION A L'UTILISATION DES CAPITAUX .....	118

<b>11 RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE .....</b>	<b>119</b>
11.1 POLITIQUE D'INNOVATION.....	119
11.2 BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS.....	120
11.3 CONTRATS DE COLLABORATION, DE RECHERCHES, DE PRESTATIONS DE SERVICE ET DE LICENCES ACCORDES PAR LA SOCIETE OU CONCEDES A CETTE DERNIERE.....	126
11.4 MARQUES, DEMANDES DE MARQUE ET NOMS DE DOMAINE.....	127
<b>12 EVENEMENTS SIGNIFICATIFS .....</b>	<b>129</b>
12.1 PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2013 .....	129
12.2 TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU ÉVÉNEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIÉTÉ.....	130
<b>13 PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE.....</b>	<b>130</b>
<b>14 ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE.....</b>	<b>131</b>
14.1 DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS.....	131
14.2 CONFLITS D'INTERET AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE LA DIRECTION GENERALE .....	134
<b>15 REMUNERATIONS ET AVANTAGES .....</b>	<b>135</b>
15.1 REMUNERATIONS DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS.....	135
15.2 SOMMES PROVISIONNÉES PAR LA SOCIETE AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES ET AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE .....	139
15.3 BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS (BSA) ET/OU BONS DE SOUSCRIPTION DE PARTS DE CREATEUR D'ENTREPRISE(BSPCE) ATTRIBUÉS AUX MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE .....	141
<b>16 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION.....</b>	<b>142</b>
16.1 DIRECTION DE LA SOCIETE.....	142
16.2 INFORMATIONS SUR LES CONTRATS DE SERVICES LIANT LES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE AVEC LA SOCIÉTÉ.....	142
16.3 CONSEIL DE SURVEILLANCE ET COMITES SPECIALISES – GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE .....	142
16.4 DÉCLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE .....	145
16.5 RAPPORT DU PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE, LE CONTROLE INTERNE ET LA GESTION DES RISQUES .....	147
<b>17 SALARIÉS .....</b>	<b>158</b>
17.1 RESSOURCES HUMAINES .....	158
17.2 PARTICIPATIONS ET VALEURS MOBILIERES DONNANT ACCES AU CAPITAL DÉTENUES PAR LES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE .....	159
17.3 PARTICIPATION DES SALARIÉS DANS LE CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ .....	160
17.4 CONTRATS D'INTÉRESSEMENT ET DE PARTICIPATION.....	160
<b>18 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....</b>	<b>161</b>
18.1 RÉPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE AU 30 JUIN 2014 .....	161
18.2 ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTÉS AU DIRECTOIRE OU CONSEIL DE SURVEILLANCE.....	162
18.3 DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....	162
18.4 CONTROLE DE LA SOCIÉTÉ.....	162
18.5 ACCORD POUVANT ENTRAÎNER UN CHANGEMENT DE CONTROLE.....	162
18.6 ETAT DES NANTISSEMENTS.....	162
<b>19 OPÉRATIONS AVEC LES APPARENTÉS .....</b>	<b>163</b>
19.1 OPÉRATIONS INTRA-GROUPE.....	163
19.2 OPÉRATIONS AVEC LES APPARENTÉS .....	163

19.3	RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES ÉTABLIS AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2013 .....	164
<b>20</b>	<b>INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'ÉMETTEUR .....</b>	<b>166</b>
20.1	COMPTES CONSOLIDÉS ÉTABLIS EN NORMES IFRS POUR LES EXERCICES CLOS LES 31 DÉCEMBRE 2013 ET 2012 .....	166
20.2	INFORMATIONS FINANCIERES PROFORMA .....	166
20.3	ETATS FINANCIERS HISTORIQUES DE NANOBOTIX S.A. ....	167
20.4	VERIFICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES ANNUELLES .....	197
20.5	DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES.....	198
20.6	INFORMATIONS FINANCIERES INTERMEDIAIRES .....	199
20.7	POLITIQUE DE DISTRIBUTION DE DIVIDENDES .....	204
20.8	PROCÉDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE .....	204
20.9	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE .....	204
<b>21</b>	<b>INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES.....</b>	<b>205</b>
21.1	CAPITAL SOCIAL .....	205
21.2	ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS.....	213
<b>22</b>	<b>CONTRATS IMPORTANTS.....</b>	<b>221</b>
22.1	CONTRATS LIES AU DEVELOPPEMENT PRE CLINIQUE .....	221
22.2	CONTRAT LIE A LA PRODUCTION INDUSTRIELLE DU PRODUIT NBTXR3.....	222
22.3	CONTRATS LIES A LA REALISATION DE L'ETUDE CLINIQUE EN COURS RELATIVE AU SARCOME DES TISSUS MOUS .....	223
22.4	CONTRAT DE RECHERCHE MEDICALE LIE A LA REALISATION DE L'ETUDE CLINIQUE RELATIVE AU CANCER DE LA TETE ET DU COU .....	226
22.5	ACCORD DE LICENCE DE DEVELOPPEMENT, DE FABRICATION ET DE COMMERCIALISATION .....	227
<b>23</b>	<b>INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTERETS.....</b>	<b>229</b>
<b>24</b>	<b>DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC .....</b>	<b>230</b>
<b>25</b>	<b>INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS .....</b>	<b>231</b>
<b>26</b>	<b>GLOSSAIRE.....</b>	<b>232</b>
<b>27</b>	<b>ANNEXES.....</b>	<b>233</b>
27.1	ANNEXE 1 : COMPTES ANNUELS 2013 DE LA SOCIETE ETABLIS SELON LES PRINCIPES COMPTABLES FRANÇAIS .....	233
27.2	ANNEXE 2 : RAPPORT SUR LA RESPONSABILITE SOCIALE & ENVIRONNEMENTALE .....	249
27.3	RAPPORT DE L'ORGANISME TIERS INDEPENDANT SUR LES INFORMATIONS SOCIALES, ENVIRONNEMENTALES ET SOCIETALES FIGURANT DANS LE RAPPORT DE GESTION.....	258

## REMARQUES GENERALES

### *Définitions*

Dans le présent document de référence, et sauf indication contraire, le terme « Nanobiotix » ou la « Société » renvoie à la société Nanobiotix S.A., dont le siège social est situé 60, rue de Wattignies, 75012 Paris, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro 447 521 600, et/ou, le cas échéant, sa filiale, Nanobiotix Corp. société de droit de l'Etat de Delaware, dont le siège social est situé 185 Alewife Brook Parkway, Cambridge, MA 02138, Massachusetts, Etats-Unis d'Amérique.

- Dans le présent document de référence, et sauf indication contraire, le terme « Document » renvoie au dit document de référence.

## AVERTISSEMENT

*Le présent document de référence contient des déclarations prospectives et des informations sur les objectifs de la Société, notamment aux sections 6.7 et 6.10 et au chapitre 12 « Informations sur les tendances », qui sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel et de termes à caractère prospectif tels que « estimer », « considérer », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entend », « devrait », « souhaite » et « pourrait ». Ces informations sont fondées sur des données, hypothèses et estimations considérées comme raisonnables par la Société. Les déclarations prospectives et les objectifs figurant dans le présent document de référence peuvent être affectés par des risques connus et inconnus, des incertitudes liées notamment à l'environnement réglementaire, économique, financier et concurrentiel, et d'autres facteurs qui pourraient faire en sorte que les résultats futurs, les performances et les réalisations de la Société soient significativement différents des objectifs formulés ou suggérés. Ces facteurs peuvent notamment inclure les facteurs exposés au chapitre 4 « Facteurs de risques » du présent document de référence.*

*Les investisseurs sont invités à prendre attentivement en considération les facteurs de risques décrits au chapitre 4 « 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 négatif sur les activités, la situation, les résultats financiers de la Société ou ses objectifs. Par ailleurs, d'autres risques, non encore actuellement identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient perdre tout ou partie de leur investissement.*

*Le présent document de référence contient également des informations relatives aux marchés de la Société et de ses concurrents, ainsi qu'à son positionnement concurrentiel, notamment aux paragraphes 6.4.2 et 6.5.5. Certaines informations proviennent notamment d'études réalisées par des sources extérieures. Toutefois, les informations publiquement disponibles, que la Société considère comme fiables, n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant et la Société ne peut pas garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur les marchés obtiendrait les mêmes résultats. La Société, les actionnaires directs ou indirects de la Société et les prestataires de services d'investissement ne prennent aucun engagement ni ne donnent aucune garantie quant à l'exactitude de ces informations.*

## 1 PERSONNES RESPONSABLES

### 1.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE

Monsieur Laurent LEVY, président du directoire de NANOBOTIX S.A.

### 1.2 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'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 donnés dans le présent document de référence ainsi qu'à la lecture d'ensemble du document de référence.

Les informations financières historiques présentées dans le présent document de référence ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux figurant aux paragraphes 20.4.1.1., 20.6.2 et 27.2 du présent document de référence, ainsi que de rapports incorporés par référence pour les exercices 2012 et 2011.

Au titre de l'exercice 2013, les contrôleurs légaux ont inclus dans leur rapport d'audit sur les comptes établis selon les normes IFRS qui figure au paragraphe 20.4.1.1 du présent document de référence, l'observation suivante : « nous attirons votre attention sur la note 2 de l'annexe qui expose que les comptes présentés ne sont pas des comptes consolidés mais une traduction des comptes sociaux de la société Nanobiotix en normes IFRS. ».

Les rapports sur les comptes établis selon les normes IFRS clos au 31 décembre 2012 et au 31 décembre 2011 contiennent des observations, ils sont incorporés par référence au présent document de référence et figurent respectivement au paragraphe 20.4.1.1 du document de référence enregistré le 27 janvier 2014 sous le numéro R.14-002 et au paragraphe 20.4.1. du document de base enregistré le 10 septembre 2012 sous le numéro I. 12-043. »

**Laurent LEVY**  
**Président du directoire**

### 1.3 RESPONSABLES DE L'INFORMATION FINANCIERE

**Monsieur Laurent LEVY**  
Président du directoire  
Adresse : 60, avenue Wattignies, 75012 Paris  
Téléphone : + 33 (0) 1 40 26 07 55  
Télécopie : + 33 (0) 1 40 26 62 72  
Mail : [laurent.levy@nanobiotix.com](mailto:laurent.levy@nanobiotix.com)

**Monsieur Philippe MAUBERNA**  
Directeur administratif et financier  
Adresse : 60, avenue Wattignies, 75012 Paris  
Téléphone : + 33 (0) 1 40 26 07 55  
Télécopie : + 33 (0) 1 40 26 62 72  
Mail : [philippe.mauberna@nanobiotix.com](mailto:philippe.mauberna@nanobiotix.com)

## 2 CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

### 2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES

- **Cabinet BASSON représenté par Monsieur Didier BASSON**  
6, rue du Maréchal Juin, 95210 Saint-Gratien,  
Membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles.

Le cabinet BASSON a été nommé commissaire aux comptes titulaire par l'assemblée générale réunie le 27 mai 2004 pour une durée de six exercices sociaux expirant à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009. Son mandat et celui du cabinet Audit Finance de la Tour SARL, commissaire aux comptes suppléant ont expiré le 15 juin 2010 à l'issue de l'assemblée générale ayant statué sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009, sans être valablement renouvelés par l'assemblée générale réunie le 7 juillet 2010 à cet effet. En conséquence, par ordonnance du tribunal de commerce de Paris en date du 28 mars 2012, les cabinets BASSON et Audit Finance de la Tour SARL ont respectivement été désignés, à titre provisoire, en qualité de commissaire aux comptes titulaire et commissaire aux comptes suppléant afin de permettre la convocation régulière d'une assemblée générale des actionnaires à l'effet, notamment, de désigner valablement un commissaire aux comptes titulaire et son suppléant. L'assemblée générale ordinaire des actionnaires du 4 mai 2012 a ainsi nommé le cabinet BASSON en qualité de commissaire aux comptes titulaire pour une durée de six exercices sociaux expirant à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

- **ERNST & YOUNG et autres représenté par Monsieur Franck SEBAG**  
1/2 Place des Saisons. 92400 Courbevoie - Paris - La Défense 1,  
Membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles.

ERNST & YOUNG a été nommé commissaire aux comptes titulaire par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012 pour une durée de six exercices sociaux expirant à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

### 2.2 COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS

- **Audit Finance de la Tour SARL représenté par Monsieur Jean-François PARINI**  
55, rue de la Tour, 75116 Paris,  
Membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles.

Conformément à ce qui est indiqué au paragraphe 2.1 ci-dessus, le cabinet Audit Finance de la tour a été nommé commissaire aux comptes suppléant par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012 pour une durée de six exercices sociaux expirant à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

- **AUDITEX représentée par Monsieur Pierre JOUANNE**  
Tour Ernst & Young, 11, Allée de l'Arche, 92037 Paris-La Défense Cedex,  
Membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles

Le cabinet Auditex a été nommé commissaire aux comptes suppléant par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012 pour une durée de six exercices sociaux expirant à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

Durant la période couverte par les informations financières historiques, il n'y a pas eu de démission ni de mise à l'écart du contrôleur légal.

### 3 INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Les principales informations financières présentées ci-dessous sont extraites des comptes annuels de la Société retraités en normes IFRS pour le besoin du présent Document de référence. Ces principales données comptables et opérationnelles doivent être lues avec les informations contenues dans les chapitres 9 « Examen du résultat et de la situation financière », 10 « Trésorerie et capitaux » et 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de l'émetteur ».

- **Bilan simplifié**

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2013 12 mois audités	Exercice 2012 12 mois audités	30 06 2014 6 mois examen limité	30 06 2013 6 mois examen limité
<b>Actifs non courants</b>	<b>544 946</b>	<b>484 728</b>	<b>654 867</b>	<b>542 712</b>
<i>Dont immobilisations incorporelles</i>	9073	0	522	14 550
<i>Dont immobilisations corporelles</i>	467 728	416 126	586 199	459 548
<i>Dont immobilisations financières</i>	68 146	68 602	68 146	68 615
<b>Actifs courants</b>	<b>6 893 722</b>	<b>13 539 426</b>	<b>29 614 032</b>	<b>9 689 328</b>
<i>Dont autres actifs courants</i>	1 891 263	1 176 610	2 585 841	1 599 314
<i>Dont trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	5 001 565	12 361 473	27 026 031	8 087 543
<b>TOTAL ACTIF</b>	<b>7 438 668</b>	<b>14 024 154</b>	<b>30 268 899</b>	<b>10 232 040</b>
<b>Capitaux propres</b>	<b>3 181 772</b>	<b>10 696 542</b>	<b>25 835 453</b>	<b>6 819 862</b>
<b>Passifs non courants</b>	<b>974 935</b>	<b>1 167 480</b>	<b>1 338 655</b>	<b>1 035 870</b>
<i>Dont dettes financières - part non courante</i>	875 170	1 072 109	1 103 001	929 081
<b>Passifs courants</b>	<b>3 281 961</b>	<b>2 160 132</b>	<b>3 094 790</b>	<b>2 376 308</b>
<i>Dont dettes financières - part courante</i>	231 039	360 313	236 731	348 361
<b>TOTAL PASSIF</b>	<b>7 438 668</b>	<b>14 024 154</b>	<b>30 268 899</b>	<b>10 232 040</b>

- **Compte de résultat simplifié**

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2013 12 mois audités	Exercice 2012 12 mois audités	30 06 2014 6 mois examen limité	30 06 2013 6 mois examen limité
<b>Total des produits de l'activité</b>	<b>1 595 466</b>	<b>970 608</b>	<b>997 399</b>	<b>666 451</b>
<i>dont chiffre d'affaires</i>	184 938	74 153	91 191	92 236
<b>Résultat opérationnel</b>	<b>(8 179 418)</b>	<b>(5 152 827)</b>	<b>(4 203 406)</b>	<b>(4 289 219)</b>
<b>Coût de l'endettement financier net</b>	<b>34 488</b>	<b>(77 005)</b>	<b>39 258</b>	<b>10 817</b>
<b>Résultat courant avant impôt</b>	<b>(8 144 920)</b>	<b>(5 252 007)</b>	<b>(4 166 391)</b>	<b>(4 279 261)</b>
<b>Résultat net</b>	<b>(8 144 920)</b>	<b>(5 330 896)</b>	<b>(4 166 391)</b>	<b>(4 279 261)</b>
<b>Résultat global</b>	<b>(8 126 480)</b>	<b>(5 330 896)</b>	<b>(4 279 521)</b>	<b>(4 279 261)</b>

- **Tableau de flux de trésorerie simplifié**

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2013 12 mois audités	Exercice 2012 12 mois audités	30 06 2014 6 mois examen limité	30 06 2013 6 mois examen limité
Capacité d'autofinancement	(7 330 921)	(4 669 662)	(3 940 130)	(3 658 972)
Variation du besoin en fond de roulement lié à l'activité	500 356	913 549	(938 706)	(329 534)
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles</b>	<b>(6 830 566)</b>	<b>(3 756 113)</b>	<b>(4 878 836)</b>	<b>(3 988 506)</b>
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement</b>	<b>(192 311)</b>	<b>(49 510)</b>	<b>(181 809)</b>	<b>(118 991)</b>
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités de financement</b>	<b>(358 129)</b>	<b>15 268 572</b>	<b>27 106 209</b>	<b>(170 051)</b>
<b>Flux net de trésorerie</b>	<b>(7 381 005)</b>	<b>11 462 950</b>	<b>22 045 564</b>	<b>(4 277 547)</b>

## 4 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'acquérir ou de souscrire des actions de la Société. Dans le cadre de la préparation du présent Document de référence, la Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière ou ses résultats et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés.*

### 4.1 RISQUES LIÉS A L'ACTIVITE

#### 4.1.1 Risques liés au développement clinique et à l'utilisation des produits de la Société

##### ***Le développement des produits de la Société pourrait être retardé ou ne pas aboutir***

La Société mène des programmes précliniques et cliniques devant conduire à terme à la commercialisation de solutions thérapeutiques d'améliorations des traitements du cancer par voie de radiothérapie. Le développement de tels produits est un processus long et coûteux se déroulant en plusieurs phases successives, et dont l'issue est incertaine. L'objectif est de démontrer le bénéfice thérapeutique (amélioration du ratio bénéfice/risques) apporté pour une ou plusieurs indications données.

A chaque phase de développement, la Société présentera les résultats de ses études cliniques aux autorités des différents pays selon son plan de développement clinique. Des exigences complémentaires concernant les protocoles d'étude, les caractéristiques des patients, les durées de traitement, de suivi post traitement, des divergences d'interprétation des résultats, des divergences entre les agences réglementaires des différents pays, des demandes d'études supplémentaires afin de préciser certains points ou visant certaines populations spécifiques, pourraient apparaître.

De même, lors des essais cliniques, la rapidité de recrutement des patients n'est pas entièrement garantie, même si le choix des centres et des partenaires sera toujours effectué en fonction des possibilités de recrutement. En outre, certaines demandes des autorités réglementaires pourraient impacter le recrutement.

La Société pourrait être dans l'incapacité de démontrer la bonne tolérance, l'absence d'effets indésirables, immédiats ou à distance, ou l'efficacité d'un ou plusieurs de ses produits chez l'animal et chez l'homme. Tout échec lors d'une des différentes phases cliniques pour une indication donnée pourrait retarder le développement, la production et la commercialisation du produit thérapeutique concerné voire entraîner l'arrêt de son développement. De la même manière, toute décision des autorités sanitaires de demander des essais ou examens complémentaires serait de nature à retarder, voire interrompre, le développement des produits thérapeutiques concernés.

Par ailleurs, la survenance d'effets à distance ou le déclenchement ou l'aggravation de pathologies ou infections préexistantes ou non, que les connaissances actuelles ne permettent pas d'identifier, pourraient retarder, voire interrompre le développement ou la commercialisation des produits concernés.

A ce jour, la Société ne peut garantir que ses développements de produits à base de nanoparticules, en cours ou futurs, aboutiront un jour, ni *a fortiori* dans des délais compatibles avec les besoins du marché. Tout échec ou retard dans le développement de ses produits thérapeutiques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

Au surplus, si, après l'obtention de leur marquage CE en Europe non encore obtenu à ce jour et à terme, leur éventuelle autorisation de mise sur le marché (AMM) aux Etats-Unis et/ou en Asie non obtenue à ce jour, les dispositifs/produits thérapeutiques de la Société entraîneraient des effets secondaires

inacceptables ou non repérés pendant la période d'essais cliniques, il lui serait impossible de continuer à les commercialiser pour tout ou partie des indications visées, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

#### 4.1.2 Risques liés à la plateforme technologique NanoXray

Tous les produits en cours de développement à des stades différents sont fondés sur la même plateforme technologique propriétaire : NanoXray. Si des études menées sur l'un ou l'autre d'entre eux venaient à révéler des problèmes de sécurité et/ou d'efficacité thérapeutique, cela pourrait remettre en cause le fonctionnement même de la plateforme technologique et requérir de nouveaux efforts de R&D pour tenter de remédier aux difficultés rencontrées. L'ensemble des produits en cours de développement par la Société en serait affecté ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

#### 4.1.3 Risques liés au marché et à la concurrence

##### ***Le succès commercial des produits de la Société n'est pas garanti***

Si la Société réussit à terme, à obtenir un marquage CE et/ou une AMM lui permettant de commercialiser ses produits, il pourrait néanmoins lui falloir du temps pour gagner l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers payants.

Le degré d'acceptation de chaque produit de la Société par le marché dépendra de plusieurs facteurs, et notamment :

- de la perception du bénéfice thérapeutique du produit par les prescripteurs ;
- de la surveillance éventuelle d'effets indésirables une fois le marquage CE et/ou l'AMM obtenu ;
- de la facilité d'intégration du produit dans le processus de soins actuels ;
- du coût du traitement ;
- des politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers ;
- de la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication scientifique ;
- du soutien des leaders d'opinion dans le domaine de l'oncologie ; et
- du développement d'un ou plusieurs produits concurrents pour la même indication.

Même si les futurs produits de la Société sont susceptibles d'apporter une amélioration des réponses thérapeutiques actuelles, une mauvaise pénétration du marché, résultant d'un ou plusieurs des facteurs décrits ci-dessus, pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

##### ***Des solutions concurrentes directes ou indirectes pourraient freiner le développement de la Société ou rendre obsolètes ses produits***

De nombreuses structures, laboratoires pharmaceutiques, sociétés de biotechnologie, institutions, universités et autres organismes de recherche, sont activement engagés dans la découverte, la recherche, le développement et la commercialisation de réponses thérapeutiques au traitement des cancers. Divers concurrents de la Société bénéficient de ressources et d'une expérience en matière de développement clinique, gestion, fabrication, commercialisation et recherche beaucoup plus importantes que la Société.

Malgré ses meilleurs efforts, la Société ne peut garantir que :

- les développements cliniques de ses produits aboutiront à l'obtention d'un marquage CE et/ou une AMM, puis à une commercialisation des solutions thérapeutiques ;
- des concurrents ne développeront pas, sur la même période, des solutions thérapeutiques alternatives rendant obsolètes celles en cours de développement par la Société.

Enfin, compte tenu de l'environnement particulièrement compétitif de l'industrie pharmaceutique, la Société ne peut garantir que ses partenaires et/ou employés ne préféreront pas, à plus ou moins long terme, rejoindre ou travailler avec des structures concurrentes, ou que ses concurrents ne lui seront pas préférés par les centres médicaux, les médecins ou les patients.

De tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives de développement.

#### 4.1.4 Risques liés au développement commercial et stratégique de la Société

##### *L'obtention des autorisations préalables à toute commercialisation est incertaine*

Les produits développés par la Société ont été classés dans la catégorie « dispositifs médicaux de classe III » auprès de 3 pays européens consultés et dans la catégorie « médicaments » aux Etats-Unis. La Société devra par conséquent obtenir un marquage CE en Europe et une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis. Bien que la Société ne soit pas concernée par la problématique d'obtention d'un marquage CE en Europe ou d'une AMM aux Etats-Unis à très court terme, de tels dossiers réglementaires se construisent sur toute la durée de développement des produits et la Société veille à respecter en permanence les bonnes pratiques afin de ne pas hypothéquer ses chances, à terme, d'obtenir ses futures autorisations dans de bonnes conditions.

Leur obtention par la Société dépendra de plusieurs facteurs, et notamment :

- de la possibilité de poursuivre le développement de ses produits actuellement dans des phases cliniques préliminaires ou de faire passer les produits actuellement en phase de développement préclinique à un stade clinique ou d'une phase clinique à la suivante ;
- de la capacité de la Société ou de ses sous-traitants (« Contract Research Organizations » ou CRO) à mener à bien les essais cliniques requis, dans les délais impartis et avec les moyens humains, techniques et financiers prévus initialement.

A défaut d'obtention d'un marquage CE ou d'une AMM, aucun produit ne pourra être commercialisé par la Société. En outre, un produit pourrait ne pas obtenir un marquage CE ou une AMM sur une zone géographique donnée, ce qui pourrait en restreindre significativement la commercialisation.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

##### *Les conditions de détermination du prix et du taux de remboursement des produits de la Société constitueront un facteur clé du succès commercial de la Société*

Les performances commerciales de la Société dépendent, en partie, des conditions de fixation du prix de vente de ses produits par les commissions et organismes publics compétents et des conditions de leur remboursement par les organismes sociaux ou les assurances privées dans les pays où la Société entend commercialiser ses produits. Dans le contexte actuel de maîtrise des dépenses de santé et de crise économique et financière, la pression sur les prix de vente et le niveau de remboursement s'intensifient du fait notamment :

- des contrôles de prix imposés par de nombreux Etats ;
- du déremboursement croissant de certains produits dans le cadre des politiques budgétaires ;
- de la difficulté accrue à obtenir et maintenir pour les médicaments un taux de remboursement satisfaisant.

Le prix accepté pour le remboursement des produits de la Société fera l'objet de négociations avec les autorités compétentes au vu des résultats cliniques de l'étude pivot de chacun des produits concernés sans préjudice de l'existence d'échanges préliminaires informels entre la Société et les autorités compétentes. La détermination de ce prix se fait notamment au regard des prix retenus pour des

traitements standards mais prend aussi en compte le bénéfice apporté aux patients au vu de résultats cliniques et plus largement le bénéfice pour la société et pour la population totale qui pourrait en bénéficier.

Les politiques de santé sont amenées à évoluer vers plus de rigueur et la politique de déremboursement des médicaments pourrait affecter significativement défavorablement l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

### ***La Société dispose d'une expérience limitée de la vente, du marketing et de la distribution***

Compte tenu de son stade de développement, la Société n'a encore qu'une expérience limitée dans les domaines de la vente, du marketing et de la distribution. La Société devra, à moyen terme et après obtention de résultats cliniques concernant ses produits, acquérir des compétences en marketing et développer sa force de vente, soit seule, soit avec des partenaires stratégiques. La Société pourrait ainsi être amenée à rechercher des partenaires pour la commercialisation future de certains de ses produits tout en décidant de mettre en place sa propre infrastructure de vente et de marketing pour d'autres produits. Dans cette dernière hypothèse, elle aurait besoin d'engager des dépenses supplémentaires, de mobiliser des ressources de gestion, de mettre en œuvre de nouvelles compétences et de prendre le temps nécessaire pour mettre en place l'organisation et la structure appropriées pour commercialiser le ou les produits concernés, conformément à la législation en vigueur.

Les partenaires avec lesquels la Société a signé ou entend signer dans le futur des contrats de licence, pourraient rencontrer des difficultés dans les validations techniques et cliniques de la technologie de la Société, susceptibles de retarder voire hypothéquer la commercialisation des produits concernés.

Ces partenaires pourraient également ne pas mettre en œuvre tous les moyens nécessaires à l'obtention des résultats attendus dans le cadre des accords conclus avec la Société. Des restrictions budgétaires au sein de ces partenaires ou la priorité donnée à d'autres programmes de développement, notamment, pourraient retarder la validation du potentiel des produits intégrant la technologie de la Société et leur commercialisation.

Des conflits pourraient par ailleurs survenir entre la Société et certains de ses partenaires industriels. En particulier, la Société ne peut garantir qu'aucun de ses partenaires ne concevra ou ne cherchera à mettre en œuvre une activité à caractère commercial utilisant une technologie concurrente de celle de la Société ou tout ou partie de la technologie de la Société, qui serait *de facto* concurrente de l'activité de la Société (se référer au paragraphe sur les risques liés à la concurrence ci-dessus).

Il est possible que la Société (i) ne parvienne pas à conclure de partenariat pour la vente et le marketing de ses produits à des conditions économiquement raisonnables ou à commercialiser elle-même efficacement ses produits ou (ii) subisse les lenteurs et/ou insuccès et/ou attitudes concurrentielles de ses partenaires. De tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

### ***La Société pourrait rencontrer des difficultés liées à la réalisation d'opérations de croissance externe***

La stratégie de la Société ne comporte pas, à ce stade, de projet d'acquisition de sociétés ou de technologies lui facilitant ou lui permettant l'accès à de nouveaux dispositifs médicaux ou médicaments, à de nouveaux projets de recherche, ou à de nouvelles zones géographiques, ou présentant des synergies avec ses activités existantes.

Toutefois, si de telles acquisitions devaient s'avérer nécessaires, la Société pourrait ne pas être en mesure d'identifier des cibles appropriées, de réaliser ces acquisitions à des conditions satisfaisantes (notamment de prix), ou encore d'intégrer efficacement les sociétés ou activités nouvellement acquises, en réalisant ses objectifs opérationnels, les économies de coûts, ou les synergies escomptées. En outre, la Société pourrait ne pas être en mesure d'obtenir le financement de ces acquisitions à des conditions

favorables, et pourrait être amenée à financer ces acquisitions à l'aide d'une trésorerie qui pourrait être allouée à d'autres fins dans le cadre des activités existantes.

Si la Société rencontrait des difficultés dans la mise en place ou dans l'exécution de sa politique de croissance externe, cela pourrait affecter sa capacité à atteindre ses objectifs financiers et à développer ses parts de marché, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats ou ses perspectives.

#### 4.1.5 Risques de dépendance vis-à-vis de tiers

##### ***L'accès aux matières premières et produits nécessaires à la réalisation des essais cliniques et à la fabrication des produits de la Société n'est pas garanti***

Le tétrachlorure d'hafnium constitue la principale matière première entrant dans la fabrication des nanoparticules destinées à ce jour à la réalisation de ses essais cliniques et, à terme, à la production en masse de ses futurs produits. Cette matière première n'est pas soumise à pénurie.

Même si cela n'a jamais été le cas jusqu'à présent, l'approvisionnement de la Société pourrait être réduit ou interrompu. Dans un tel cas, la Société pourrait ne pas être capable de trouver d'autres fournisseurs de matériaux ou produits de qualité acceptable, dans des volumes appropriés et à un coût acceptable. Si ses principaux fournisseurs ou fabricants lui faisaient défaut ou si son approvisionnement en produits et matériaux était réduit ou interrompu, la Société pourrait ne pas être capable de continuer de développer, produire, puis commercialiser ses produits à temps et de manière compétitive. De plus, ces matériaux et produits sont soumis à des exigences de fabrication strictes et des tests rigoureux. Des retards dans l'achèvement et la validation des installations et des procédés de fabrication de ces matériaux et produits chez les fournisseurs de la Société pourraient affecter sa capacité à terminer des essais cliniques et à commercialiser ses produits de manière rentable et dans des délais raisonnables.

Afin de prévenir de telles situations, la Société a engagé depuis 2010, une recherche systématique de seconde source d'approvisionnement. A ce jour, elle dispose donc de plusieurs sources d'approvisionnement identifiées pour ses achats de tétrachlorure d'hafnium.

Il est précisé qu'à ce jour, la qualification des matières premières fait partie intégrante de la qualification générale du produit incombant à la Société.

Même si cela n'a jamais été le cas jusqu'à présent, dans l'hypothèse où la Société viendrait à rencontrer des difficultés dans l'approvisionnement de ces matériaux ou, si elle n'était pas en mesure de maintenir ses accords d'approvisionnement en vigueur ou, de nouer de nouveaux accords dans le futur, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient en être significativement affectés.

##### ***La Société est dépendante de ses sous-traitants***

La Société a recours à des sous-traitants, notamment pour la fabrication de lots de produits finis ou semi-finis destinés aux essais cliniques ou la réalisation de ces essais cliniques, dans la mesure où elle ne dispose pas, à ce stade de son développement, des ressources suffisantes pour assurer la fabrication des quantités de produits nécessaires à la réalisation des essais cliniques de grande échelle ou la réalisation de l'intégralité des essais cliniques requis.

Bien que la Société ait pris en compte les risques de défaillance de ses sous-traitants ou de rupture des relations contractuelles, et mis en place des mesures destinées à parer à ces risques, toute défaillance de leur part pourrait avoir des conséquences sur la durée, voire la poursuite, des essais cliniques et la qualité des données en résultant qui est soumise à des normes strictes (Bonnes Pratiques Cliniques, Bonnes Pratiques de Fabrication) imposées par les autorités de tutelle et donc retarder la commercialisation des produits.

De tels évènements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société notamment dans la mesure où tout changement de sous-traitants nécessiterait une nouvelle validation ce qui pourrait ainsi engendrer des coûts supplémentaires et un délai plus long que prévu pour l'obtention du marquage CE ou de l'AMM.

Au titre de l'exercice 2013, la part des principaux fournisseurs et/ou prestataires dans le montant total des achats et autres charges externes de la Société a été la suivante : 14 % pour le premier d'entre eux, 32 % pour les cinq plus importants et 48 % pour les dix plus importants.

## 4.2 RISQUES JURIDIQUES

### 4.2.1 Risques liés au portefeuille de brevets

#### 4.2.1.1 *La protection offerte par des brevets et autres droits de propriété intellectuelle est incertaine*

Le projet économique de la Société repose notamment sur un portefeuille de brevets et de demandes de brevets ou qu'une fois les brevets accordés, ceux-ci ne soient pas contestés, invalidés ou contournés ou qu'ils procurent une protection efficace face à la concurrence et aux brevets de tiers couvrant des composés similaires. L'absence d'une protection suffisamment étendue, l'invalidation ou le contournement de brevets pourrait avoir des effets négatifs sur la Société. En outre, le succès commercial de la Société dépendra notamment de sa capacité à développer des produits et technologies qui ne contrefassent pas de brevets de tiers. La Société ne peut être certaine d'être la première à concevoir une invention et à déposer une demande de brevet, compte tenu du fait notamment, que la publication des demandes de brevets est différée dans la plupart des pays à 18 mois après le dépôt des demandes et qu'une antériorité divulguée dans un quelconque pays du monde pourrait lui être opposée.

Il est important, pour la réussite de son activité, que la Société soit en mesure d'obtenir, de maintenir et de faire respecter ses brevets ainsi que l'ensemble de ses autres droits de propriété intellectuelle dans les pays dans lesquels elle exerce ses activités, et notamment en Europe, aux Etats-Unis et en Asie. Par ailleurs, la Société entend continuer sa politique de protection des inventions qu'elle crée par brevet en effectuant de nouveaux dépôts aux moments qu'elle jugera opportuns.

Toutefois, il ne peut être exclu que :

- La Société ne parvienne pas à développer de nouvelles inventions brevetables.
- Les brevets de la Société soient contestés et considérés comme non valables ou que la Société ne puisse pas les faire respecter. La délivrance d'un brevet ne garantit pas sa validité et l'étendue de sa protection et des tiers pourraient mettre en cause ces deux aspects. Par ailleurs, des actions en justice ou auprès des offices et/ou juridictions compétents pourraient s'avérer nécessaires pour faire respecter les droits de propriété intellectuelle de la Société, protéger ses secrets commerciaux ou déterminer la validité et l'étendue de ses droits de propriété intellectuelle. Tout litige pourrait entraîner des dépenses considérables, influencer négativement sur le résultat et la situation financière de la Société et ne pas apporter la protection recherchée. Les concurrents de la Société pourraient contester avec succès la validité de ses brevets devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures. Cela pourrait réduire la portée de ces brevets, et permettre un contournement par des concurrents. En conséquence, les droits de la Société sur des brevets accordés pourraient ne pas conférer la protection attendue contre la concurrence.
- L'étendue de la protection conférée par un brevet soit insuffisante pour protéger la Société contre les contrefaçons ou la concurrence. La question de la brevetabilité des médicaments et dispositifs médicaux est très complexe et pose des problèmes juridiques, scientifiques et factuels. Il existe des tendances générales afin d'uniformiser l'approche de la brevetabilité des inventions dans le domaine de la pharmacie par les trois grands organismes de brevets mondiaux aux Etats-Unis, en Europe et au Japon. Néanmoins, il existe encore des incertitudes notamment quant à l'interprétation de la portée des revendications qui pourront être accordées, question qui relève encore du droit national. Des évolutions ou des changements d'interprétation des lois régissant la propriété intellectuelle en Europe, aux Etats-Unis ou dans d'autres pays pourraient modifier la situation juridique et le positionnement de la Société face à des concurrents. En outre, il existe encore certains pays qui ne protègent pas les droits de propriété intellectuelle de la même manière qu'en Europe ou aux Etats-Unis, et les procédures et règles nécessaires à la défense des droits de la Société peuvent ne pas exister dans ces pays.

- Des tiers revendiquent la propriété des droits sur des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle que la Société détient en propre ou en copropriété, ou sur lesquels elle serait amenée à bénéficier d'une licence. Les collaborations, contrats de prestations de service ou de sous-traitance de la Société avec des tiers exposent celle-ci au risque de voir les tiers concernés revendiquer le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur les inventions de la Société ou ne pas assurer la confidentialité des innovations ou perfectionnements non brevetés et du savoir-faire de la Société. Par ailleurs, la Société peut être amenée à fournir, sous différentes formes, des informations, données ou renseignements aux tiers avec lesquels elle collabore (tels que des établissements universitaires et d'autres entités publiques ou privées) concernant les recherches, le développement, la fabrication et la commercialisation de ses produits.

Malgré les précautions, notamment contractuelles, prises par la Société avec ces entités, celles-ci pourraient revendiquer la propriété de droits de propriété intellectuelle résultant des essais effectués par leurs employés. S'agissant de copropriété de droits de propriété intellectuelle, ces entités pourraient ne pas concéder l'exclusivité d'exploitation à la Société selon des modalités jugées acceptables par celle-ci.

- Des salariés de la Société revendiquent des droits ou le paiement d'un complément de rémunération en contrepartie des inventions à la création desquelles ils ont participées.

La survenance de l'un de ces éléments concernant l'un des brevets ou droits de propriété intellectuelle pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société, qui au jour de l'enregistrement du présent document de référence, n'est toutefois confrontée à aucune de ces situations.

#### 4.2.1.2 *Une partie de l'activité de la Société pourrait dépendre de ou violer des brevets et autres droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers*

La croissance de l'industrie des biotechnologies et des technologies médicales et la multiplication corrélative du nombre de brevets délivrés augmentent le risque que des tiers considèrent que les produits ou les technologies de la Société enfreignent leurs droits de propriété intellectuelle.

A noter qu'en général, les demandes de brevets ne sont publiées que 18 mois après leur date de priorité. Aux États-Unis, certaines demandes de brevets ne sont pas publiées avant la délivrance du brevet lui-même.

Par ailleurs, toujours aux États-Unis, le système actuellement en vigueur accorde le droit à une protection par brevet au premier inventeur et non au premier déposant de la demande de brevet comme en Europe et dans le reste du monde. Les découvertes ne font parfois l'objet d'une publication ou d'une demande de brevet que des mois, voire souvent des années plus tard. C'est pourquoi, la Société ne peut être certaine que des tiers n'aient pas été les premiers à inventer des produits, à réaliser des inventions, ou à déposer des demandes de brevet susceptibles d'interférer avec les demandes de brevets de la Société ou utilisées en lien avec les produits qu'elle commercialise.

Tout litige ou revendication intenté contre la Société, quelle qu'en soit l'issue, pourrait entraîner des coûts substantiels et compromettre sa réputation. Certains des concurrents disposant de ressources plus importantes que celles de la Société pourraient être capables de mieux supporter les coûts d'une procédure complexe. Tout litige de ce type pourrait gravement affecter la faculté de la Société à poursuivre son activité.

En cas de survenance de litiges sur la propriété intellectuelle, la Société pourrait être amenée à devoir :

- cesser de développer, vendre ou utiliser le ou les produits qui dépendraient de la propriété intellectuelle contestée,

- obtenir une licence de la part du détenteur des droits de propriété intellectuelle, licence qui pourrait ne pas être obtenue ou seulement à des conditions économiquement défavorables pour la Société.

La survenance de l'un de ces événements concernant l'un des brevets ou droits de propriété intellectuelle pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société qui au jour de l'enregistrement du présent Document, n'est toutefois confrontée à aucun de ces événements.

#### ***4.2.1.3 La Société pourrait ne pas être en mesure de protéger la confidentialité de ses informations et de son savoir-faire***

Dans le cadre de contrats de collaborations, actuels ou futurs, de la Société avec des chercheurs d'institutions universitaires ainsi qu'avec d'autres entités publiques ou privées, des sous-traitants, ou tout tiers cocontractant, des informations et/ou des produits peuvent leur être confiés afin de conduire certains tests. Dans ces cas, la Société exige la signature d'accords de confidentialité. En effet, les technologies, procédés, savoir-faire et données propres non brevetés et/ou non brevetables sont considérés comme des secrets commerciaux que la Société tente en partie de protéger par de tels accords de confidentialité.

Il ne peut être exclu que les modes de protection des accords et/ou les savoir-faire mis en place par la Société n'assurent pas la protection recherchée ou soient violés, que la Société n'ait pas de solutions appropriées contre de telles violations, ou que ses secrets commerciaux soient divulgués à ses concurrents ou développés indépendamment par eux.

Plus particulièrement, la Société n'a aucun contrôle sur les conditions dans lesquelles les tiers avec lesquels elle contracte, ont eux-mêmes recours à des tiers, et protègent ses informations confidentielles.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

#### **4.2.2 Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits**

La Société pourrait être exposée à des risques de mise en jeu de sa responsabilité lors du développement clinique ou de l'exploitation commerciale de ses produits, en particulier la responsabilité du fait des produits, liée aux essais, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques chez l'homme et/ou chez l'animal. Sa responsabilité pourrait ainsi être engagée par des patients participant aux essais cliniques dans le cadre du développement des produits thérapeutiques testés et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ces produits. Des plaintes pénales ou des poursuites judiciaires pourraient également être déposées ou engagées contre la Société par des patients, les agences réglementaires, des sociétés pharmaceutiques et tout autre tiers utilisant ou commercialisant ses produits. Ces actions peuvent inclure des réclamations résultant d'actes de ses partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels la Société n'exerce pas ou peu de contrôle. La Société ne peut garantir que sa couverture d'assurance actuelle (se référer au paragraphe 4.4 « Assurances et couverture des risques ») soit suffisante pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle, ou pour répondre à une situation exceptionnelle ou inattendue. Si sa responsabilité ou celle de ses partenaires, licenciés et sous-traitants était ainsi mise en cause, si elle-même ou si ses partenaires, licenciés et sous-traitants n'étaient pas en mesure d'obtenir et de maintenir une couverture d'assurance appropriée à un coût acceptable, ou de se prémunir d'une manière quelconque contre des actions en responsabilité, ceci aurait pour conséquence d'affecter gravement la commercialisation des produits de la Société et plus généralement de nuire à ses activités, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives de développement.

#### **4.2.3 L'activité de la Société est soumise à un cadre réglementaire de plus en plus contraignant**

Dans le monde entier, l'industrie pharmaceutique est confrontée à une évolution permanente de son environnement réglementaire et à la surveillance accrue de la part des autorités compétentes et du public qui exigent davantage de garanties quant à la sécurité et l'efficacité des médicaments. Par ailleurs, les mesures d'incitation à la recherche se trouvent réduites.

Les autorités de santé et notamment la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis ont imposé des exigences de plus en plus lourdes en terme de volume de données demandées afin de démontrer l'efficacité et la sécurité d'un produit. Ces exigences ont réduit le nombre de produits autorisés. Les produits commercialisés font en outre l'objet d'une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque après leur autorisation. La découverte tardive de problèmes non décelés au stade de la recherche peut conduire à des restrictions de commercialisation, à la suspension ou au retrait du produit et à un risque de contentieux accru.

Dans la mesure où de nouvelles réglementations entraînent une augmentation des coûts d'obtention et de maintien des autorisations de commercialisation des produits ou limitent la valeur économique d'un nouveau produit pour son inventeur, les perspectives de croissance de l'industrie pharmaceutique et médicale et de la Société pourraient s'en trouver réduites.

Par ailleurs, toute étude clinique est soumise à l'accord préalable des autorités de santé des pays dans lesquels il est prévu de mener l'étude et de comités d'éthique ; un avis négatif pourrait entraver ou stopper le programme de développement clinique de la Société.

De même, la Société réalise dans le cadre des études menées, un suivi des données et de la sécurité qui pourrait le cas échéant, conduire la Société à décider de l'arrêt prématuré, définitif ou non, du développement des produits.

De plus, en fonction des informations qui leur seraient communiquées en cours d'étude, notamment sur la survenue d'évènements indésirables graves, les autorités de santé pourraient décider de la suspension ou de l'arrêt prématuré de l'étude.

Enfin, alors qu'en Europe, les produits développés par la Société relèvent de la réglementation applicables aux « Dispositifs médicaux de classe III », il ne peut être exclu que la survenance récente de plusieurs scandales sanitaires conduisent les autorités compétences à reconsidérer cette classification, et à les requalifier en médicaments. Dans un tel cas, leur développement clinique s'inscrirait dans un cadre plus complexes, et donc plus long et plus coûteux que celui anticipé à ce jour.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

### **4.3 RISQUES LIES A L'ORGANISATION DE LA SOCIETE**

#### **4.3.1 La Société pourrait perdre des collaborateurs clés et ne pas être en mesure d'attirer de nouvelles personnes qualifiées**

Le succès de la Société dépend largement du travail et de l'expertise des membres de son équipe dirigeante. Bien que la Société ait conclu une assurance dite « homme clef » (police d'assurance invalidité permanente et décès) concernant le président du directoire, l'indisponibilité momentanée ou définitive de ce dernier, ou des personnes de l'équipe de recherche pourrait altérer la capacité de la Société à atteindre ses objectifs, notamment, en la privant de leur savoir-faire et de leurs capacités techniques.

Par ailleurs, la Société aura besoin de recruter de nouveaux cadres dirigeants et du personnel scientifique qualifié pour le développement de ses activités et au fur et à mesure que la Société s'étendra dans les domaines qui nécessiteront un surcroît de compétences, tels que la fabrication, l'assurance qualité, les affaires réglementaires, les affaires médicales et à terme, la commercialisation.

La Société est en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques pour recruter et retenir les personnels scientifiques, techniques et de gestion hautement qualifiés. Dans la mesure où cette concurrence est très intense, la Société pourrait ne pas être en mesure d'attirer ou de retenir ces personnels clés à des conditions qui soient acceptables d'un point de vue économique.

L'incapacité de la Société à attirer et retenir ces personnes clés pourrait l'empêcher globalement d'atteindre ses objectifs et ainsi avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

#### **4.3.2 Le développement de la Société dépendra de sa capacité à gérer sa croissance**

Dans le cadre de sa stratégie de développement, la Société devrait être amenée à recruter du personnel supplémentaire et développer ses capacités opérationnelles, ce qui pourrait fortement mobiliser ses ressources internes. A cet effet, la Société devra notamment :

- former, gérer, motiver et retenir un nombre d'employés croissant ;
- anticiper les dépenses liées à cette croissance ainsi que les besoins de financement associés ;
- anticiper la demande pour ses produits et les revenus qu'ils sont susceptibles de générer ;
- augmenter la capacité de ses systèmes informatiques opérationnels, financiers et de gestion existants ; et
- piloter un processus de production sous-traitée.

L'incapacité de la Société à gérer la croissance, ou des difficultés inattendues rencontrées pendant son expansion, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière, son développement et ses perspectives.

#### **4.4 ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES**

La Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie et de franchise qu'il estime compatibles avec la nature de ses activités, concernant notamment sa responsabilité civile professionnelle dans le cadre des essais cliniques.

La Société ne peut garantir qu'il sera toujours en mesure de conserver, et le cas échéant d'obtenir, des couvertures d'assurance similaires à un coût acceptable, ce qui pourrait le conduire, notamment au fur et à mesure de son développement, à accepter des polices d'assurance plus onéreuses et / ou à assumer un niveau de risque plus élevé.

Par ailleurs, l'occurrence d'un ou de plusieurs sinistres importants, même s'ils sont couverts par ces polices d'assurances et/ou même s'ils sont dus à un sous-traitant, pourrait sérieusement affecter les activités de la Société et sa situation financière compte tenu de l'interruption de ses activités pouvant résulter de tels sinistres, des délais de remboursement par les compagnies d'assurance en cas de dépassement des limites fixées dans les polices et, enfin, en raison du renchérissement des primes qui s'en suivrait.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les activités, les perspectives, la situation financière, les résultats ou le développement de la Société.

Le montant des polices d'assurance supportées par la Société aux titres des exercices clos les 31 décembre 2013 et 2012 s'établissent respectivement à 68,6 K€ et 54,1 K€.

## 4.5 RISQUES LIÉS AUX CONTENTIEUX AUXQUELS LA SOCIÉTÉ EST PARTIE

Se reporter au paragraphe 20.8 du présent Document.

## 4.6 RISQUES FINANCIERS

Les données comptables mentionnées dans le présent paragraphe sont issues des comptes de la Société retraités en normes IFRS.

### 4.6.1 Risques liés aux pertes historiques

***La Société a un historique de pertes d'exploitation, pertes qui pourraient perdurer.***

Depuis sa création en 2003, la Société a enregistré chaque année des pertes opérationnelles imputables principalement des dépenses engagées dans le cadre du développement de la technologie basée sur les nanoparticules, du programme préclinique et du lancement de l'étude pilote relative au dispositif NBTXR3.

La Société pourrait connaître de nouvelles pertes opérationnelles plus importantes que par le passé au cours des prochaines années, au fur et à mesure que ses activités de recherche et développement et commercialisation se poursuivront, en particulier du fait :

- du programme d'études précliniques, des études cliniques pilotes en cours et de l'étude clinique pivot de NBTXR3 dans l'indication du Sarcome des Tissus Mous qui devrait débiter d'ici fin 2014 ;
- de la nécessité d'entreprendre de nouveaux essais cliniques pour aborder de nouvelles applications en oncologie ;
- de l'ensemble des démarches qu'il y aura lieu d'engager en vue de l'obtention des marquages CE et/ou autorisations de mises sur le marché et de dossiers de demandes d'accès des produits au remboursement ;
- de l'accroissement des exigences réglementaires encadrant la fabrication de ses produits ;
- des dépenses marketing et ventes à engager en fonction du degré d'avancement de développement des produits ;
- de la poursuite d'une politique de recherche et développement active pouvant le cas échéant, passer par l'acquisition de nouvelles technologies, produits ou licences.

L'augmentation de ces dépenses pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

### 4.6.2 Risque de liquidité et besoin de financement complémentaire

***La Société pourrait avoir besoin de renforcer ses fonds propres ou de recourir à des financements complémentaires afin d'assurer son développement.***

Depuis sa création, la Société a bénéficié d'environ 68 M€ de sources de financements (levée de fonds, avances remboursables et crédit impôt recherche). D'importants efforts de recherche et de développement et de dépenses liées à des études précliniques et cliniques ont été engagés depuis le démarrage de l'activité de la Société ayant généré des flux de trésorerie opérationnels négatifs jusqu'à ce jour.

La Société continuera dans le futur d'avoir des besoins de financement importants pour le développement de sa technologie, la poursuite de son programme de développement clinique ainsi qu'à l'avenir pour la production et la commercialisation de ses produits dont le niveau et leur échelonnement dans le temps dépendent d'éléments qui échappent largement au contrôle de la Société tels que :

- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux anticipés pour ses programmes de recherche et de développement et d'études cliniques ;
- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;

- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux anticipés pour l'obtention des autorisations réglementaires de mise sur le marché de ses produits ainsi que de leur accès au remboursement, y compris le temps de préparation des dossiers de demandes auprès des autorités compétentes ; et
- des opportunités nouvelles de développement de nouveaux produits ou d'acquisition de technologies, de produits ou de sociétés.

La Société a procédé ainsi à une levée de fonds en mars 2014 lui permettant de financer la phase d'enregistrement de son premier produit NBTXR3 dans l'indication du Sarcome des Tissus Mous.

La Société pourrait procéder à de nouveaux appels de fonds afin de financer par exemple les étapes suivantes dans le développement d'indications existantes ou le lancement du développement d'indications nouvelles.

Il se peut que la Société ne parvienne pas à se procurer des capitaux supplémentaires quand elle en aura besoin, ou que ces capitaux ne soient pas disponibles à des conditions financières acceptables pour la Société. Si les fonds nécessaires n'étaient pas disponibles, la Société pourrait devoir :

- retarder, réduire ou supprimer le nombre ou l'étendue de son programme d'essais précliniques et cliniques ;
- accorder des licences sur ses technologies à des partenaires ou des tiers ; ou
- conclure de nouveaux accords de collaboration à des conditions moins favorables pour elle que celles qu'elle aurait pu obtenir dans un contexte différent.

La Société dispose néanmoins d'un fonds de roulement net suffisant pour faire face à ses obligations et à ses besoins de trésorerie d'exploitation des douze prochains suivant la date du présent document de référence.

#### **4.6.3 Risques liés au crédit d'impôt recherche**

Pour financer ses activités, la Société bénéficie notamment du Crédit d'Impôt Recherche (« CIR »).

La Société a reçu le remboursement par le Trésor Public du crédit d'impôt recherche des années 2011 et 2012 au cours de l'année suivant la clôture des exercices concernés. Au titre du crédit impôt recherche constaté au titre de 2013 et les années à venir, il ne peut être exclu que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenues par la Société ou que le CIR soit remis en cause par un changement de réglementation ou par une contestation des services fiscaux alors même que la Société se conforme aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses. Si une telle situation devait se produire, cela pourrait avoir un effet défavorable sur les résultats, la situation financière et les perspectives de la Société.

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.

#### **4.6.4 Risques liés à l'utilisation future des déficits reportables**

Au 31 décembre 2013, après prise en compte de la perte nette dégagée sur l'exercice, la Société dispose d'un déficit reportable s'élevant à 33 717 K€. A ce jour, ce déficit est indéfiniment reportables sur les bénéfiques futurs.

En France, pour les exercices clos à partir du 31 décembre 2013, l'imputation de ces déficits est plafonnée à 1 M€, majoré de 50% de la fraction des bénéfiques 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 à remettre en cause, pour toute ou partie, la possible imputation de ces déficits antérieurs sur les bénéfiques futurs ou à limiter dans le temps, leur imputation

#### 4.6.5 Risques liés à l'accès à des avances publiques

A ce jour, la Société a bénéficié au total de cinq aides remboursables à l'innovation accordées par OSEO détaillées au paragraphe 9.1.2.4 du présent Document, pour un montant global de 2.534 K€ dont le solde restant à rembourser à ce jour, s'élève à 1.294 K€ compte tenu des remboursements intervenus au cours de l'exercice 2013. Le détail par aide est le suivant :

	Montant encaissé	Montant restant à rembourser		
		Au 30 06 2013	Au 31 12 2013	Au 30 06 2014
1 ère aide (échue)	290K€	0K€	0K€	0K€
2 ième aide	450K€	150K€	50K€	0K€
3 ième aide	500K€	200K€	100K€	0K€
4 ième aide	1 000K€	1 000K€	1 000K€	1 000K€
5 ième aide (en 2014)	294K€			294K€
<b>TOTAL</b>	<b>2 534K€</b>	<b>1 350K€</b>	<b>1 150K€</b>	<b>1 294K€</b>

Depuis début juillet 2013, la Société s'est engagée auprès de Bpifrance et de quatre autres acteurs, dans le projet collaboratif « NICE », lui permettant de bénéficier au total :

- d'une subvention d'un montant de 344,4 K€
- et d'une avance remboursable supplémentaire à hauteur de 2 450,7 K€.

Pour information la Société a perçu en Janvier 2014 un 1<sup>er</sup> versement de 294 k€ relatif à l'avance remboursable (auquel s'ajoute 166 k€ de subvention pour un montant total de 460 k€).

#### 4.6.6 Risque de change

La Société est exposée à un risque de change très peu significatif inhérent à une partie de ses approvisionnements réalisés aux Etats-Unis et facturés en dollars américains. Au titre de l'exercice 2013, la perte nette de change s'est établie à 1,6 K€ (se reporter au paragraphe 9.1.1.3.1 du présent Document). Une variation de +/- 10% de la parité de change €/€ aurait eu un impact non significatif au regard de la perte nette de 8 144,9 K€ dégagée sur la période.

Au regard de ces montants peu significatifs, la Société n'a pas pris, à ce stade, de disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change. La Société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité, notamment aux Etats-Unis, ne résulte dans une plus grande exposition au risque de change et devrait alors envisager de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

#### 4.6.7 Risque de crédit

La Société n'a souscrit aucun endettement bancaire à ce jour et exerce une gestion prudente de sa trésorerie disponible placée exclusivement en SICAV monétaires au 31 décembre 2013. Elle estime donc ne pas être soumise à un risque de crédit.

#### 4.6.8 Risque de taux d'intérêt

La Société estime que son exposition à un risque de taux d'intérêt comme non significative dans la mesure où sa seule exposition est relative à la rémunération de la trésorerie et équivalents de trésorerie exclusivement composés de SICAV monétaires. Compte tenu du faible niveau de rémunération actuelle de ce type de placement, la Société considère que toute évolution de +/- 1% aurait un impact non significatif sur son résultat net au regard des pertes générées par son activité opérationnelle.

A ce jour, la Société n'a aucune dette soumise à intérêt. Les flux de remboursement de ses dettes ne sont pas soumis à un risque de taux s'agissant exclusivement d'aides remboursables.

#### **4.6.9 Risque de dilution**

Depuis sa création, la Société a émis ou attribué des bons de souscription d'actions (BSA) et des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE). A la date du présent Document, l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation à ce jour permettrait la souscription de 2 598 305 actions nouvelles, soit une dilution égale à 19,45% sur la base du capital pleinement dilué.

Comme expliqué au paragraphe 21.1.4 du présent Document détaillant les BSPCE et BSA attribués à ce jour, et plus particulièrement au paragraphe 21.1.4.3, l'exercice de 69,28 % des instruments dilutifs existants est directement lié à la performance boursière de l'action. La dilution issue des instruments non liés à l'évolution du cours de bourse représente une dilution maximum de 6,91% sur la base du capital et des droits de vote pleinement dilués. Elle pourrait être portée à un maximum de 19,45% dans l'hypothèse d'une multiplication par 15 du cours d'introduction en bourse qui était de 6,00 € par action.

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 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.

De même, le recours à des financements complémentaires moyennant l'émission de nouvelles actions tel que décrit au paragraphe 4.6.2 ci-dessus, pourrait entraîner une dilution supplémentaire pour les actionnaires actuels et futurs de la Société.

#### **4.6.10 Risques liés à la crise économique et financière**

La Société exerce ses activités dans certaines zones géographiques où l'équilibre des comptes publics, les monnaies locales ou bien les taux d'inflation pourraient être affectés par cette crise, ce qui pourrait éroder la compétitivité locale des produits de la Société par rapport à des concurrents opérant dans ces monnaies, ou bien affecter négativement dans ces zones les marges de la Société lorsqu'elle facture dans les devises locales ou compromettre le recouvrement de ses créances auprès d'acteurs publics ou privés avec lesquels la Société conduit son activité.

De surcroît, dans certaines zones géographiques, les patients autofinancent l'achat de leurs médicaments en l'absence de systèmes organisés de couverture sociale, et pourraient voir leurs ressources financières réduites du fait de la crise financière. Enfin, dans les pays qui assurent une couverture sociale publique ou privée des dépenses de santé, l'impact de la crise financière pourrait pousser les organismes payeurs à accroître la pression qu'ils exercent sur les prix des médicaments, augmenter la participation financière des patients ou devenir plus sélectifs sur leurs critères de remboursement. L'ensemble de ces risques pourrait affecter à l'avenir la capacité de la Société à atteindre ses objectifs financiers.

### **4.7 RISQUES INDUSTRIELS**

#### **4.7.1 Utilisation de matières dangereuses**

L'activité de la Société pourrait impliquer l'entreposage, la manipulation, l'utilisation et le traitement contrôlés de matières dangereuses (notamment des substances radioactives), de toxines, d'agents chimiques et biologiques. Il existe donc non seulement des risques environnementaux liés à la contamination de l'environnement mais aussi des risques en termes de santé (maladies professionnelles) liés à la manipulation par les salariés de la Société de produits actifs ou de produits toxiques lors de la recherche et de la fabrication. Ces risques existent aussi pour les tiers avec lesquels la Société travaille.

Toute réclamation concernant la manutention, l'entreposage ou le traitement impropre de ces matières pourrait se révéler onéreuse.

Bien que la Société estime que les mesures de sécurité qu'elle prend au titre de la manutention et du traitement des diverses matières nécessaires à son activité satisfont aux normes prescrites par les lois et règlements en vigueur et permettent à ses salariés et sous-traitants d'exercer leur activité dans de bonnes conditions d'environnement, de santé et de sécurité, le risque de contamination accidentelle ou de maladies professionnelles lié à la manipulation de matières dangereuses ne peut être complètement éliminé. Dans le cas d'un accident, la Société pourrait être tenue pour responsable de tous dommages en résultant et la responsabilité encourue pourrait excéder le plafond des assurances souscrites par la Société, voire ne pas être couverte par celles-ci.

#### **4.7.2 Dépendance vis-à-vis de l'outil de production**

La Société dépend de son outil de production développé en interne pour la fabrication des nanoparticules et mis à disposition chez un sous-traitant. La Société n'a aucun contrôle sur les mesures de protection aujourd'hui mise en place par ses sous-traitants.

Toute interruption de la production pourrait avoir une incidence défavorable significative sur l'activité la Société, sa situation financière et ses résultats.

La Société a engagé une démarche consistant à mettre en place un système de contrôle des sous-traitants et des fournisseurs comprenant notamment la signature par les deux parties d'un cahier des charges des produits et/ou services qu'ils lui fournissent, un droit d'audit ainsi qu'un accès à toutes les données générées dans le cadre des prestations réalisées pour la Société.

## 5 INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE

### 5.1 HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE

#### 5.1.1 Dénomination sociale de la Société

La Société a pour dénomination sociale : NANOBOTIX.

#### 5.1.2 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.

#### 5.1.3 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.

#### 5.1.4 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, avenue Wattignies, 75012 Paris. Les coordonnées de la Société sont les suivantes :

**Téléphone :** + 33 (0) 1 40 26 07 55

**Fax :** + 33 (0) 1 40 26 62 72

**Site Internet :** [www.nanobiotix.com](http://www.nanobiotix.com)

**Adresse courriel:** [contact@nanobiotix.com](mailto:contact@nanobiotix.com)

#### 5.1.5 Évènements marquants dans le développement de la société

##### 2003

- Création de la Société ;

##### 2004

- Mai : 1<sup>er</sup> 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 (étude pilote) chez l'homme pour l'indication des sarcomes des tissus mous, à l'institut Gustave Roussy ;
- Novembre : démarrage du traitement du 1<sup>er</sup> patient recruté au sein de l'étude ;
- Novembre : obtention d'une 3<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> patient au sein de l'étude pilote de phase I ;
- Août : accord de licence avec PharmaEngine prévoyant un paiement initial (« *upfront payment* ») de 1 MUSD (environ 0,71 M€) à la signature ;
- Octobre : levée de fonds de 14,2 M€ 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 terme de sécurité fondé sur le traitement de 12 patients atteint d'un sarcome des tissus mous ;
- Juin : - accord de 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 - le cancer de la tête et du cou ;  
- sélection du NBTX-IV (second produit issu de la technologie NanoXray) par le Nanotechnology Characterization Laboratory (NCL) aux Etats-Unis, organisme dépendant du National Cancer Institute (NCI), en vue notamment d'initier des études de caractérisation ;
- 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 NanoXray avec le lancement du développement de NBTX-TOPO, le premier produit thérapeutique nano avec un radar embarqué ;

## 2014

- Janvier : dans le cadre du projet NICE, un 1<sup>er</sup> versement de 460 k€ a été perçu au titre des subventions et avances remboursables ;
- Février : accélération du plan de développement clinique pour la mise sur le marché de NBTXR3, qui pourrait faire l'objet d'un marquage CE dès 2016 ;

- Mars : dans le cadre 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 et très prometteurs de la phase I de l'étude clinique du produit NBTXR3 présentés lors de la conférence de l'ASCO et lors du Best of ASCO ;
- Septembre : ouverture de la première filiale américaine de la Société dans la région de Boston, Massachusetts (Etats-Unis), et nomination de Patrick TRICOLI au poste de Vice-Président Corporate Development de Nanobiotix pour diriger le développement de cette filiale américaine ;
- Octobre : - actualisation du plan de développement du produit NBTXR3 en Asie-Pacifique. PharmaEngine va s'associer à l'essai pivot qui devrait être mené par Nanobiotix pour le produit NBTXR3 dans le sarcome des tissus mous, afin d'accélérer son développement en Asie-Pacifique. Nanobiotix recevra en octobre 2014 un paiement d'étape de 1 MUSD de PharmaEngine ;
  - Dans le cadre du projet NICE, un 2<sup>nd</sup> versement de 1.2 M€ a été perçus au titre des subventions et avances remboursables ;
  - Nanobiotix a reçu l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, l'ANSM, afin de démarrer son étude d'enregistrement de phase II/III pour son premier produit NBTXR3 chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous localement évolué (STM).

## 5.2 INVESTISSEMENTS

### 5.2.1 Principaux investissements réalisés depuis 2013

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

Investissements bruts - Nanobiotix SA (Normes IFRS, en €)	Exercice 2013 12 mois audités	1er sem 2014 6 mois examen limité
Immobilisations incorporelles	17 100	0
Immobilisations corporelles	175 667	181 809
Immobilisations financières	-457	0
<b>TOTAL</b>	<b>192 311</b>	<b>181 809</b>

Au 30 juin 2014 la société a réalisé les investissements suivants pour une valeur de 182K€ :

- Une machine destinée à la prochaine campagne de production d'une valeur de 88K€, Il s'agit du paiement d'un acompte sur la commande du réacteur de 25 litres dont la livraison est prévue fin 2014.
- Du matériel informatique d'une valeur de 93K€, dont 83K€ financés par un contrat de location financement sur 2 ans.

Concernant l'exercice 2013, les investissements réalisés se sont élevés à 196K€ et comprennent :

- des acquisitions de matériel de laboratoire et de production à hauteur 119K€
- les travaux d'agencement des bureaux à hauteur de 41K€,
- des acquisitions de logiciels d'une valeur de 17K€,

Le solde des montants étant principalement relatif à des acquisitions de mobilier et de matériel informatique rendues nécessaires par l'accroissement des effectifs de la Société.

### **5.2.2 Principaux investissements en cours de réalisation**

Depuis la clôture de l'exercice 2013 n'a pas réalisé d'investissements significatifs.

### **5.2.3 Principaux investissements envisagés**

La Société prévoit, d'ici la fin de l'année 2014, de finaliser les acquisitions de matériel de production en vue de lancer prochainement le développement industriel du produit NBTXR3.

## 6 APERCU DES ACTIVITES

### 6.1 PRESENTATION GENERALE DE NANOBLOTIX

#### 6.1.1 Une approche révolutionnaire du traitement du cancer

Société française créée en mars 2003, Nanobiotix est devenue un des acteurs de référence de la nanomédecine intervenant dans le domaine du traitement du cancer.

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde dont l'incidence n'a cessé de croître depuis 1980. Selon l'Organisation mondiale de la santé (« OMS »), plus de 15 millions de nouveaux cas de cancer sont anticipés en 2020.

Plus de 90 % des décès liés au cancer sont déterminés par l'expansion des cellules malignes aux organes vitaux, appelée métastase, démontrant en cela l'importance des efforts thérapeutiques qui doivent être déployés pour prévenir cette invasion. C'est pourquoi les groupes pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie investissent significativement dans la recherche afin de mettre au point des traitements spécifiques capables de détruire les tumeurs primitives et les tumeurs secondaires qui ont envahi d'autres organes.

En cancérologie actuelle, le traitement local, c'est-à-dire celui de la tumeur maligne dans sa niche, est dominé par deux grandes approches que sont la chirurgie et la radiothérapie, utilisées indépendamment ou en association.

La radiothérapie est un traitement local par excellence, largement utilisé dans la plupart des indications d'oncologie depuis des décennies. Environ 60%<sup>1</sup> des patients atteints de cancer reçoivent un traitement par radiothérapie à une étape de leur parcours de soin. La radiothérapie est en effet reconnue pour son efficacité dans le traitement local des tumeurs cancéreuses.

Cependant, même les avancées technologiques les plus performantes commercialisées actuellement présentent des limites significatives qui restreignent la capacité des cliniciens à proposer le traitement le plus efficace dans la mesure où les rayons doivent passer à travers les tissus sains pour atteindre la cible tumorale. Ainsi, de nombreux patients atteints d'un cancer ne reçoivent pas les doses requises pour la destruction tumorale, ne répondent pas ou répondent insuffisamment aux traitements, ou développent des résistances à ces traitements. Accroître l'efficacité de la radiothérapie requiert de pouvoir augmenter la dose dans la tumeur sans l'augmenter dans les tissus sains. Résoudre cette contradiction permettrait d'améliorer largement l'efficacité de la radiothérapie et probablement de changer l'efficacité générale du traitement du cancer.

Forte de sa position clé dans le domaine de la nanomédecine, Nanobiotix est partie du principe que les nanotechnologies pourraient apporter des réponses à ces besoins thérapeutiques non satisfaits et a pour projet d'amener de nouveaux modes d'actions physiques au cœur de la cellule cancéreuse pour offrir de nouveaux outils thérapeutiques en oncologie. A cette fin, la Société a développé une nouvelle approche thérapeutique innovante, entièrement brevetée, basée sur des nanoparticules, appelées « NanoXray ».

---

<sup>1</sup> Source : RADIATION THERAPY EQUIPMENT – A global Strategic Business Report 08/06

Les nanoparticules NanoXray sont conçues pour augmenter la dose de radiothérapie et son efficacité à l'intérieur même de la tumeur sans augmenter les dommages sur les tissus sains. D'une taille centrée sur 50 nm qui leur permet d'opérer dans les cellules cancéreuses, elles sont constituées d'un cœur inorganique d'oxyde d'hafnium (HfO<sub>2</sub>) cristallisé. L'oxyde d'hafnium a été choisi parmi l'ensemble des matériaux présentant une densité électronique élevée eu égard à son ratio bénéfice/risque favorable. En effet, sa densité électronique élevée est capitale pour permettre une forte interaction avec les rayons X et l'ensemble de ses propriétés physico-chimiques lui permettent des interactions peu nocives avec les différents tissus corporels.

La structure HfO<sub>2</sub> est un nanomatériau que l'on peut considérer comme inerte d'un point de vue biologique car il ne se dégrade pas (quand il est mis au contact du vivant) ou n'est pas métabolisé, les études précliniques ayant largement confirmé ces propriétés.

Une fois dans la tumeur, les nanoparticules s'accumulent dans les cellules cancéreuses grâce à leur taille spécifique et à la particularité du revêtement de surface approprié. Les propriétés physiques de l'oxyde d'hafnium lui permettent de générer des quantités très importantes d'électrons lors de l'exposition aux radiations ionisantes, amplifiant ainsi de façon importante la dose d'énergie létale dans la tumeur. L'efficacité de la radiothérapie s'en trouve ainsi démultipliée alors même que la dose de rayons X ayant traversé les tissus sains est restée inchangée.

Les produits NanoXray sont basés sur le concept d'utilisation de matériaux inertes et ne génèrent un effet que pendant leur exposition à la radiothérapie. Ainsi à dose d'irradiation équivalente, NanoXray augmenterait largement l'efficacité de la radiothérapie classique ce qui améliorerait sensiblement le ratio bénéfice/risque pour le patient.

Les produits basés sur ce concept simple devraient pouvoir couvrir l'ensemble des applications de la radiothérapie. Un très grand nombre de patients traités aujourd'hui par radiothérapie pourrait bénéficier de cette approche novatrice. Les populations cibles qui constituent les premières indications identifiées par la Société représentent environ 1 million de personnes à traiter chaque année sur les sept principaux marchés.

Le portefeuille NanoXray est constitué actuellement de trois produits conçus pour satisfaire des besoins cliniques spécifiques pour différents cancers. Ces produits disposent d'un cœur identique mais se différencient de façon fondamentale par la composition du revêtement des nanoparticules (fonctionnalisation) et leur mode d'utilisation.

### **NBTXR3**

Ce sont des nanoparticules conçues pour être injectées directement dans la tumeur. NBTXR3 fait l'objet de deux études cliniques en Europe. Ce produit destiné à avoir une action locale, pourrait avec la radiothérapie, permettre de traiter plus efficacement les tumeurs pour les rendre plus facilement opérables ou même pour les détruire complètement *in situ* dans d'autres situations cliniques.

Les premières indications visées pour NBTXR3 sont le sarcome des tissus mous, le cancer primaire du foie, le glioblastome multiforme (une forme spécifique du cancer du cerveau), le cancer rectal, le cancer de la prostate ou encore les cancers tête et cou. Plus de 256.000 patients sont concernés dans les 7 marchés principaux en oncologie (Etats-Unis, Japon, Allemagne, France, Angleterre, Italie et Espagne). Se reporter au paragraphe 6.5.5 du présent Document. Un partenariat dédié à ce produit pour son développement et sa commercialisation sur la zone Asie-Pacifique a été signé avec la société Taïwanaise PharmaEngine.

#### **NBTX IV**

Ces sont des nanoparticules conçues pour être injectées par voie intraveineuse afin que le produit puisse atteindre tant la tumeur que les tissus l'enveloppant, localement déjà envahis par des cellules cancéreuses. Cela pourrait permettre une augmentation de la destruction tumorale mais aussi contrôler l'échappement ultérieur à distance des cellules malignes qui sont dans les ganglions voisins. Ce produit est par exemple destiné au traitement des tumeurs à un stade avancé et qui ont envahi les ganglions régionaux (invasion locorégionale) comme des cancers rectaux, de la prostate localement avancé ou encore aux carcinomes pulmonaires. Ce produit est en développement préclinique et fait l'objet d'un partenariat avec le Nanotechnology Characterization Laboratory du National Cancer Institute aux Etats-Unis.

#### **NBTX TOPO**

Ces sont des nanoparticules conçues pour une application directement dans la cavité tumorale (système implantaire en gel), et un usage chirurgical (pendant l'opération à l'issue de l'ablation de la tumeur), pour préparer le lit tumoral à la radiothérapie postopératoire destinée à détruire les cellules cancéreuses résiduelles.

Ce produit pourrait offrir une valeur unique en répondant de façon conjuguée à deux types de besoins médicaux non satisfaits dans le cadre des traitements par radiothérapie postopératoire : i) augmentation de l'élimination des cellules cancéreuses résiduelles et ii) aide à la localisation, après chirurgie, du « lit tumoral », c'est-à-dire du site exact où la tumeur retirée était nichée, pour mieux positionner la dose d'irradiation.

L'action thérapeutique du produit NBTX-TOPO pourrait ainsi être enrichie par une fonction d'outil de support pour la pratique de la radiothérapie postopératoire, et accroître la valeur intrinsèque d'utilisation du produit par les radiothérapeutes. Le produit est destiné notamment pour quelques types de cancer du sein, cancers pulmonaires opérables, des métastases vertébrales, et les sarcomes des tissus mous à localisation rétro-péritonéale

A ce jour, seul le NBTXR3 est entré en phase clinique alors que pour NBTX IV et NBTX TOPO qui constituent des relais de croissance à terme, les développements précliniques ont été initiés respectivement en juin 2013 et en décembre 2013.

Fort des résultats des études précliniques ayant démontré l'absence d'effets indésirables significatifs ainsi qu'une très bonne tolérance à long terme du produit NBTXR3 et la démonstration d'une efficacité anti tumorale très intéressante dans des modèles animaux portant des cancers humains, NBTXR3 a reçu en août 2011, l'autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) pour être testé dans une étude chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous.

La Société a annoncé début juin 2014 avoir présenté les résultats positifs et très prometteurs de la phase I de l'étude clinique de son produit NBTXR3 à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO). Les résultats finaux ont démontré une très bonne sécurité, la faisabilité du traitement ainsi que des signes prometteurs d'efficacité chez des patients atteints d'un Sarcome des Tissus Mous localement avancé. Ces résultats positifs permettent à Nanobiotix d'engager la préparation de la dernière phase clinique (pivot), qui devrait conduire à l'enregistrement du produit et à son marquage CE dès 2016, ce qui constitue une perspective anticipée au regard de l'estimation initiale de la Société, qui visait une mise sur le marché en 2017. La phase pivot devrait débiter fin 2014.

Dans le même temps, en juin 2013, Nanobiotix a reçu l'autorisation de l'ANSM, pour démarrer une deuxième étude clinique avec son produit NBTXR3 chez des patients atteints d'un cancer de la cavité buccale ou de l'oropharynx (cancers de la tête et du cou) localement avancé, à l'Institut Curie, à Paris (France).

De plus, Bpifrance a attribué 2,8M€ à la Société au travers d'un programme d'Innovation Stratégique Industrielle (ISI) permettant d'accélérer le développement clinique et industriel de son produit NBTXR3 dans une nouvelle indication : les cancers du foie (carcinome hépatocellulaire et cancers secondaires). Ce financement est réalisé dans le cadre d'un projet plus large appelé NICE (Nano Innovation for Cancer), auquel appartiennent Nanobiotix et 4 autres partenaires publics et privés. L'objectif de NICE est de développer des produits de nanomédecine et de structurer cette filière en France.

Son premier produit – NBTXR3 – ayant été classé dans la catégorie « dispositif médical de classe III » dans plusieurs pays européens dont la France, la Société prévoit un lancement commercial en Europe dès 2016 (après l'obtention du marquage CE sous réserve de l'aboutissement du programme clinique en cours), forte de ses résultats permettant d'augurer un remboursement. Le lancement commercial dans d'autres pays comme le Canada ou l'Australie, qui reconnaissent le marquage CE, devrait intervenir rapidement après le lancement européen du produit.

Aux États-Unis, des délais supplémentaires seront nécessaires dans la mesure où la Food and Drug Administration (« FDA ») considère le produit NBTXR3 comme un médicament ce qui requerra la mise en œuvre d'autres études complémentaires chez l'animal, préalablement à l'étape de développement clinique pour l'obtention d'autorisation de mise sur le marché.

La Société entend mener une stratégie ambitieuse pour s'imposer rapidement comme l'acteur de référence dans le domaine de la nanomédecine appliquée au marché de l'oncologie. En parallèle de son développement européen, la Société compte s'appuyer sur un ensemble de partenariats afin d'accélérer la mise sur le marché de ses produits pour d'autres indications et de conquérir les marchés Asie Pacifique et Nord-Américain.

En Europe, la Société prévoit un programme clinique et de déploiement commercial totalement intégré. Sur un plan clinique, plusieurs applications prioritaires ont été retenues en raison de leur gravité et de la faible efficacité des traitements existants (par exemple une espérance de survie très limitée) : le sarcome des tissus mous, le cancer primaire du foie (HCC - Hépatocellular Cancer), le cancer de la tête et du cou et le cancer de la prostate à haut risque de récurrence. Parmi ces indications, Nanobiotix compte, pour au moins l'une d'entre elles, aboutir à l'enregistrement et la commercialisation.

En Asie, le développement sera réalisé dans le cadre de partenariats comportant un volet développement, au titre duquel les futurs partenaires mèneront les études requises par la réglementation locale en vue d'obtenir les autorisations de mise sur le marché nécessaires, et un volet commercialisation sur des territoires exclusifs. Dans ce cadre, un premier partenariat a été signé le 6 août 2012 avec la société Taïwanaise PharmaEngine. En octobre 2014, PharmaEngine a décidé de s'associer à l'essai pivot qui devrait être mené par Nanobiotix pour le produit NBTXR3 dans le sarcome des tissus mous, afin d'accélérer son développement en Asie-Pacifique.

Pour le développement aux États-Unis, Nanobiotix devrait être en mesure à l'horizon 2014, sur la base des études européennes bien avancées, de négocier un partenariat sur ce territoire pendant que Nanobiotix se focalisera sur la mise sur le marché et la préparation du lancement commercial en Europe.

En parallèle, Nanobiotix a annoncé en septembre 2014, l'ouverture d'une filiale aux Etats-Unis dans la région de Boston, Massachusetts.

Cette stratégie sous-tend un modèle économique fondé sur des revenus diversifiés provenant de ventes directes de dispositifs médicaux, de partenariats de développement, de licences de commercialisation et de royalties.

Les bénéfices générés par les partenariats seront investis dans le développement réglementaire futur des produits NBTX IV et NBTX TOPO pour générer un « upside » significatif dans la mesure où ces deux produits visent, à travers les premières indications, une population de près de 870 000 patients sur les 7 marchés principaux en oncologie (Etats-Unis, Japon, Allemagne, France, Angleterre, Italie et Espagne). Ces deux produits constitueront donc des relais de croissance à moyen terme.

### 6.1.2 De très nombreux atouts pour servir une stratégie ambitieuse

Nanobiotix estime disposer à ce jour des atouts nécessaires à la mise en œuvre de sa stratégie de développement en vue de devenir un acteur de référence sur le marché du traitement local du cancer et de confirmer sa position clé dans le domaine de la nanomédecine.

#### **Une réponse inédite aux limites de la radiothérapie actuelle qui traite des millions de patients chaque année**

Alors que les techniques actuelles ne permettent pas toujours d'utiliser les doses d'énergie suffisantes pour détruire la tumeur efficacement lors du traitement des patients en raison de la toxicité des traitements pour les tissus sains, la technologie NanoXray pourrait constituer une avancée significative en radiothérapie, dans la mesure où elle conjugue les deux facteurs clés suivants :

- sur le plan de l'efficacité antitumorale, la technologie NanoXray permet d'augmenter la dose d'énergie létale à l'intérieur de la masse tumorale, c'est-à-dire localement, sans augmenter la dose dans les tissus sains environnants ;
- sur le plan de la pratique médicale, la technologie NanoXray est parfaitement compatible avec les protocoles en vigueur à ce jour et n'exige pas de changements des procédures de chirurgie et de radiothérapie.

#### **Un programme clinique « dé risqué »**

Les efforts consacrés au programme de développement préclinique ont permis à la Société de démarrer le développement chez l'Homme mais aussi d'avoir une connaissance approfondie du produit, ce qui constitue un atout pour le contrôle des risques cliniques et industriels. Par rapport aux approches classiques du médicament qui font intervenir des interactions entre molécules biologiques qui sont très difficilement prévisibles, l'utilisation d'un mode d'action physique (et qui ne fait, par définition, pas intervenir d'interaction biologique) rend le développement moins risqué.

La Société estime que le programme de développement clinique de NBTXR3 présente moins de risques qu'un développement clinique classique en cancérologie pour trois raisons principales :

- il repose sur un modèle solide en raison de l'aire thérapeutique visée et de son insertion dans la pratique médicale existante ;
- le programme clinique est maîtrisé en raison de la nature du produit et de son mode d'action physique. L'effet antitumoral du portefeuille NanoXray résulte d'un mécanisme d'action purement physique sans aucune interaction moléculaire dans son mode d'action primaire, et

parfaitement connu puisqu'il s'agit de celui de la radiothérapie mais amplifié de façon significative. Ces caractéristiques permettent une application très large sur différentes maladies cancéreuses. Ainsi, ces produits «First-in-class» ont le potentiel de « blockbuster » ;

- les risques potentiels liés à la toxicité sont minimisés du fait des caractéristiques décrites ci-dessus et de la possibilité de contrôler l'activation du produit. En effet, un médicament présent dans le corps humain est actif continuellement sans pouvoir être cantonné à un organe spécifique, tandis que les nanoparticules NBTXR3 ne sont actives que dans le champ d'irradiation et uniquement quand elles sont exposées à la radiothérapie (contrôle d'action dans le temps et l'espace).

### **Des données précliniques très satisfaisantes**

L'ensemble des données précliniques ont démontré la tolérance des nanoparticules NBTXR3 sur différentes espèces animales. Le produit NBTXR3 est non génotoxique : il n'affecte pas le système immunitaire et aucun effet inflammatoire n'a été observé dans le cadre d'études spécifiques conduites par la Société pour l'évaluation du risque.

Les expériences ont aussi démontré que ce produit pouvait augmenter de façon très significative l'efficacité de la radiothérapie sur un grand nombre de lignées cellulaires cancéreuses. Les résultats ont confirmé une amplification significative de la dose déposée à l'intérieur de la tumeur. Concernant le contrôle de la tumeur, des études de cancers épithéliaux et de sarcomes humains greffés sur des souris ont démontré un avantage substantiel des nanoparticules activées par rayons X par rapport à la radiothérapie délivrée seule en termes de retard de la croissance tumorale et de délai de prolifération. De plus, on a pu observer une augmentation significative de la survie des souris, voire des rémissions complètes dans certains cas, après traitement par les nanoparticules et ce, dans les deux types de radiosensibilité tissulaire (radiosensible et radorésistant), en recourant à différentes sources d'énergie. Toutes ces études ont aussi démontré une très bonne tolérance au produit sans l'occurrence de toxicité locale ou générale.

### **Une avancée clinique significative d'ores et déjà établie**

Nanobiotix se concentre actuellement sur le développement clinique de ses produits, dont la première commercialisation est prévue à l'horizon 2016. Pour rappel, les résultats positifs et très prometteurs de la phase I de l'étude clinique de son produit NBTXR3 réalisé à l'Institut Gustave Roussy et à l'Institut Bergonié ont été présentés en juin 2014 à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO). Les résultats finaux ont démontré une très bonne sécurité, la faisabilité du traitement ainsi que des signes prometteurs d'efficacité chez des patients atteints d'un Sarcome des Tissus Mous localement avancé. La phase pivot devrait débuter fin 2014. Parallèlement, la société a reçu l'autorisation de l'ANSM et commencé un nouvel essai clinique pour le NBTXR3, chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou, préoccupation majeure pour la santé publique en Europe et en Asie. La mise en place de l'étude a été faite pendant l'été 2013 et le recrutement est actuellement en cours à l'Institut Curie.

### **Un acteur de référence dans le domaine de la nanomédecine**

Afin de développer ses concepts et ses produits, Nanobiotix a mis en place depuis sa création une équipe pluridisciplinaire et développé des méthodes spécifiques. Ces onze années de travail ont permis à la Société de compter aujourd'hui parmi les sociétés les plus avancées dans ce domaine.

A travers l'ETPN (European Technology Platform of Nanomedicine), Nanobiotix est un des moteurs de la structuration de la nanomédecine au niveau européen. En effet, Laurent Levy, Président du Directoire de Nanobiotix a été nommé Vice-Chairman de l'ETPN en 2012 et participe à de nombreux événements dans le cadre de ses fonctions. Aussi, la Société, en tant que partenaire du projet NICE, s'implique fortement dans l'établissement de la première filière de nanomédecine en France.

### **Un statut réglementaire permettant d'optimiser le délai de mise sur le marché**

Le parcours réglementaire à venir du produit NBTRX3 en vue de sa mise sur le marché est parfaitement identifié. Alors que la FDA aux Etats-Unis le considère comme un médicament, en Europe, plusieurs autorités réglementaires dont l'ANSM pour la France lui ont reconnu une classification de « dispositif médical de classe III ». Le lancement commercial en Europe pourrait ainsi intervenir dès 2016 et générer rapidement des revenus. Sur la base des résultats obtenus en Europe, la Société, éventuellement en collaboration avec un ou plusieurs partenaires potentiels aux Etats-Unis pourrait alors finaliser le processus réglementaire en assurant la réalisation d'une étude de phase III en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.

### **Une technologie propriétaire protégée par un solide portefeuille de propriété intellectuelle**

Grâce à une très solide capacité d'innovation, Nanobiotix s'est construit un important portefeuille de propriété industrielle couvrant un large périmètre technologique autour des nanoparticules activables par un champ externe (IRM, Laser et Rayons X). La Société possède en propre 10 familles de brevets couvrant la technologie NanoXray ce qui lui procure une position unique sur ce sujet.

Ainsi, l'ensemble des innovations relatives à la technologie NanoXray est couvert au moins jusqu'en 2029. Combiné avec un cycle de mise sur le marché rapide, ce portefeuille de propriété intellectuelle assure à la Société une période de commercialisation exclusive sensiblement plus longue que la moyenne de l'industrie.

### **La rupture technologique proposée s'inscrit dans une parfaite continuité de la pratique médicale existante**

Le recours aux produits développés par la Société ne nécessite aucune modification du parcours de soin habituel des patients en dehors de son injection (à une seule reprise) avant la première séance de radiothérapie. Une fois administrés, les produits de la Société ne nécessiteront donc, pour les radiothérapeutes et oncologues, aucune modification de leurs pratiques médicales existantes, et pour les centres de traitement du cancer, aucun équipement spécifique. Les applications de la radiothérapie sont aujourd'hui très bien définies en termes de population et de stade de la maladie. Nanobiotix se propose d'insérer ses produits dans ces utilisations déjà établies.

### **Une adhésion forte d'experts internationaux**

La Société bénéficie d'un accueil très favorable dans le monde de la santé car les attentes sont très importantes. De très grands spécialistes internationaux (source : étude *groupH Commercial Evaluation of NanoXray portfolio, January 2010*), experts en oncologie et radiothérapie, ont affiché leur soutien vis-à-vis du portefeuille NanoXray. Ce soutien constituera un facteur déterminant en vue du déploiement massif de la technologie NanoXray dans les hôpitaux et les centres de traitement à travers le monde.

## **Des partenariats stratégiques**

Grâce au développement d'une technologie de rupture qui s'intègre parfaitement aux pratiques médicales courantes dans les domaines de l'oncologie et de la radiothérapie, Nanobiotix a pu nouer de nombreux partenariats stratégiques avec des hôpitaux, cliniques et centres de traitement du cancer, en France et à l'étranger. Ces partenariats permettent à la Société de mener à bien son ambitieux programme d'études précliniques et cliniques et de valider les bénéfices de la technologie NanoXray.

## **Un premier partenariat industriel validant l'approche et permettant d'accélérer le développement**

Constituant une validation supplémentaire de l'intérêt et du potentiel de la technologie NanoXray, un premier partenariat a été établi afin de développer le marché Asie-Pacifique du premier produit NBTXR3. En dehors de l'aspect financier important de cette collaboration, les données générées par les développements qui seront réalisés par ce partenaire vont servir de levier à Nanobiotix pour son développement et sa création de valeur.

PharmaEngine a annoncé en octobre 2014 sa volonté de s'associer à l'essai pivot qui devrait être mené par Nanobiotix pour le produit NBTXR3 dans le sarcome des tissus mous, afin d'accélérer son développement en Asie-Pacifique. L'élargissement de l'essai sur le Sarcome des Tissus Mous permettra d'ouvrir de nouveaux centres participant à l'étude dans différents pays, de recruter une plus grande cohorte de patients mais aussi d'obtenir une étude plus efficace puisque Nanobiotix et PharmaEngine partageront les données des patients. Cela devrait conduire à l'obtention d'une autorisation de commercialisation plus rapide qu'initialement prévu du produit NBTXR3 dans la région Asie-Pacifique.

## **Un comité consultatif d'experts de renommée internationale**

Les équipes de Nanobiotix se sont entourées d'experts et de consultants de renommée internationale dans le domaine de l'oncologie et de la radiothérapie. Au-delà de leur apport dans le cadre du développement clinique, ces membres renforceront à terme le potentiel de déploiement du portefeuille NanoXray dans les hôpitaux et les centres de soins dédiés au traitement du cancer.

## **Un actionnariat fidèle**

La Société a bénéficié d'un total de financements de 68 millions d'euros, dont 59 millions d'euros sous forme d'augmentations de capital successives auprès d'un actionnariat fidèle. Depuis le 23 octobre 2012, la Société est cotée sur le marché réglementé d'NYSE Euronext de Paris (compartiment C).

## **Un potentiel de marché de 5 à 6 milliards d'euros**

Un potentiel de marché de 5 à 6 milliards d'euros s'ouvre à la Société, grâce à une gamme de produits concernant à terme tous les cancers traités par radiothérapie. Cette application potentielle très large, compatible avec tout type d'équipement ouvre l'opportunité d'insérer le portefeuille NanoXray dans une multiplicité de contextes technologiques et culturels, en déterminant une forte possibilité de remboursement pour ces produits, une fois les développements cliniques terminés avec succès.

A terme, le portefeuille NanoXray pourrait être à même de s'adresser à tous les types de cancers traités par radiothérapie. L'étude de GroupH « *Commercial Evaluation of NanoXray portfolio, January 2010* » estime à près d'1 million de patients la population cible des produits de la Société, bien supérieure à

celle de la plupart des produits pharmaceutiques généralement destinés à un nombre spécifique/réduit de cancers. (source : cabinet GroupH –Etude d’avril 2011).

### **Une filiale aux Etats-Unis dans le cadre de sa stratégie de développement internationale**

En septembre 2014, Nanobiotix a annoncé l’ouverture de ses premiers bureaux américains à Boston, Massachusetts (Etats-Unis), le centre mondial pour les Sciences de la Vie en créant Nanobiotix Corp. Cette installation dans la région de Boston est une étape importante dans le cadre de la stratégie de développement international de Nanobiotix. Le Massachusetts Life Sciences Center est mondialement reconnu pour le nombre et la qualité des centres académiques et compagnies biopharmaceutiques qui y sont installés. Développer une partie de ses activités dans cet environnement fournira à Nanobiotix l'accès au savoir-faire et à l'expertise de la Recherche de très haut niveau.

Cette évolution est une nouvelle étape de l’expansion internationale de Nanobiotix, qui lui permettra notamment de se rapprocher des communautés industrielles et financières américaines. Cet environnement devrait bénéficier aux potentiels futurs développements de la Société, au-delà de NanoXray.

#### **6.1.3 Une proposition de valeur unique concernant l’ensemble du secteur**

Nanobiotix estime que son projet pourrait constituer une proposition de valeur unique dans la mesure où les bénéfices offerts par une amélioration sensible du traitement des cancers, concerneront l’ensemble des acteurs et bénéficiaires de la chaîne de soins :

##### Bénéfices potentiels pour les patients :

- efficacité accrue du traitement par radiothérapie et donc du traitement global de la maladie ;
- préservation des tissus sains ;
- pas de toxicité additionnelle et, à terme, réduction potentielle du nombre de séances de radiothérapie (moindre dose totale).

##### Bénéfices potentiels pour le personnel de santé (oncologues et radiothérapeutes) :

- meilleurs résultats du traitement par radiothérapie ;
- accroissement du nombre de patients traitables par radiothérapie ;
- amélioration du traitement global de la maladie.

##### Bénéfices potentiels pour les établissements de soins :

- utilisation des équipements existants ne nécessitant aucun investissement supplémentaire ;
- aucune modification des protocoles de soins ;
- amélioration de l’efficacité d’une thérapie largement utilisée.

##### Bénéfices potentiels pour les industriels pharmaceutiques :

- accès à un nouveau marché de l’oncologie par la radiothérapie qui traite une population considérable de patients.

Chacun de ces éléments concourt à une réduction sensible des dépenses de santé pour les acteurs gouvernementaux ou privés. Nanobiotix, à travers sa technologie NanoXray, s'inscrit parfaitement dans les systèmes de soins existants que ce soit dans les pays développés dotés de matériels sophistiqués ou dans les pays en développement ayant un matériel classique. La Société offre ainsi d'importantes synergies pour l'ensemble de l'industrie de l'oncologie et le système de santé.

#### 6.1.4 Une année 2013 marquée par une accélération du développement et un élargissement de la valeur du portefeuille

En 2013, la Société a validé chacun des objectifs qu'elle s'était fixés au moment de son introduction en bourse en octobre 2012.

**Novembre 2012** : le Comité Indépendant d'Experts Scientifiques de Phase I a confirmé la sécurité du produit NBTXR3 chez le 1<sup>er</sup> groupe de patients atteints d'un sarcome des tissus mous à un stade avancé. Le Comité a donc recommandé la poursuite de l'étude clinique et de procéder au recrutement du deuxième groupe de patients sans modifications du protocole.

**Février 2013** : nomination du Docteur Alain Herrera au sein du Conseil de Surveillance de Nanobiotix

**Juin 2013** : la Société annonce avoir obtenu la preuve de concept clinique de NBTXR3 dans son essai de phase I chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous (STM).

**Juin 2013** : Nanobiotix reçoit l'autorisation de l'ANSM et commence un nouvel essai clinique avec son produit leader NBTXR3 chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou

**Juin 2013** : Nanobiotix sélectionne son second produit NBTX-IV. Dans ce cadre, la Société a notamment conclu un partenariat avec le prestigieux National Cancer Institute aux Etats-Unis ce qui devrait à la fois optimiser les délais et faciliter à terme, l'introduction du produit sur le marché américain.

**Juillet 2013** : Bpifrance (ex OSEO) a attribué un financement de près de 9,0 M€ pour soutenir la mise en place d'un consortium NICE (Nano Innovation for CancEr) constitué de 5 partenaires (publics et privés) dont l'objectif est d'établir la première filière de nanomédecine en France. Nanobiotix est l'un de ces partenaires et, à ce titre, Bpifrance a décidé d'attribuer, sur cette enveloppe, 2,8 M€ directement à la Société au travers d'un programme d'Innovation Stratégique Industrielle (ISI) permettant d'accélérer le développement clinique et industriel de son produit NBTXR3 dans une troisième indication : le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire). Le versement de cette aide qui se décompose en 0,3 M€ de subventions et 2,5 M€ d'avances remboursables sera réalisé en plusieurs fois, avec un 1<sup>er</sup> versement de 460 k€ en janvier 2014 et un 2<sup>nd</sup> versement de 1,2 M€ en Octobre 2014.

**Septembre 2013** : Nanobiotix renforce son management avec l'entrée au Directoire de Philippe MAUBERNA, Directeur Financier de Nanobiotix depuis fin mai 2013 et la création d'une Direction de la Communication et des Affaires publiques dirigée par Sarah GAUBERT.

**Décembre 2013** : Nanobiotix renforce son portefeuille NanoXray avec le lancement du développement de NBTX-TOPO, le premier produit thérapeutique nano avec un radar embarqué.

#### 6.1.5 2014 : une année riche pour le développement de Nanobiotix

**Janvier 2014** : renforcement du Conseil de Surveillance avec les nominations d'Anne-Marie GRAFFIN et d'Enno SPILLNER.

**Février 2014** : annonce de l'accélération du plan de développement clinique pour la mise sur le marché de NBTXR3, qui pourrait faire l'objet d'un marquage CE dès 2016.

**Mars 2014** : levée de fonds de 28,1 M€ dans le cadre 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 (15%).

**Avril 2014** : recrutement de Thierry OTIN, Responsable de la Production et de la Logistique afin de préparer les étapes de production et d'industrialisation devant conduire à la phase de commercialisation.

**Juin 2014** : la Société annonce les résultats positifs et très prometteurs de la phase I de l'étude clinique du produit NBTXR3 présentés lors de la conférence de l'ASCO et lors du Best of ASCO. Intégration dans l'indice CAC® PME, et ce à compter de l'ouverture du marché le 17 Juin 2014.

**Septembre 2014** : ouverture de la première filiale de la Société dans la région de Boston, Massachusetts (Etats-Unis), et nomination de Patrick TRICOLI au poste de Vice-Président Corporate Development de Nanobiotix pour diriger le développement de cette filiale américaine.

**Octobre 2014** : actualisation du plan de développement du produit NBTXR3 en Asie-Pacifique. PharmaEngine va s'associer à l'essai pivot qui devrait être mené par Nanobiotix pour le produit NBTXR3 dans le sarcome des tissus mous, afin d'accélérer son développement en Asie-Pacifique. Nanobiotix recevra en octobre 2014 un paiement d'étape de 1 MUSD de PharmaEngine conformément aux termes du contrat conclu en août 2012.

**Octobre 2014** : dans le cadre du projet NICE, un 2<sup>nd</sup> versement de 1.2 M€ a été perçu au titre des subventions et avances remboursables.

**Octobre 2014** : Nanobiotix a reçu l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, l'ANSM, afin de démarrer son étude d'enregistrement de phase II/III pour son premier produit NBTXR3 chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous localement évolué (STM).

L'ensemble de ses développements positifs et les progrès importants réalisés à ce jour dépasse les attentes de la Société.

## 6.2 LE CANCER ET LES TRAITEMENTS ACTUELS

### 6.2.1 Données chiffrées

Le mot « cancer » est très ancien, il vient du terme grec « *carcinos* ». Un autre mot grec, « *oncos* », a été utilisé aussi depuis l'antiquité pour désigner une grosseur ou une tumeur d'allure maligne. De ce fait, la discipline qui englobe toutes les matières relatives aux tumeurs malignes s'appelle cancérologie ou oncologie.

« Cancer » est un terme général désignant un grand nombre de maladies hétérogènes dont les origines et la croissance dérivent d'un comportement anormal des cellules des différents tissus du corps. Pour des raisons multiples, certaines cellules n'obéissent plus aux instructions de l'organisme et continuent à proliférer en formant des masses qu'on nomme tumeur.

Les cellules cancéreuses ont une indépendance vis-à-vis des signaux normaux de la prolifération cellulaire et présentent une capacité anormale à susciter la naissance de nouveaux vaisseaux et l'acquisition d'un pouvoir invasif des organes sains (métastases). Xavier Bichat (1771-1802) comprit le premier que les diverses localisations d'un cancer ne sont qu'une seule et même maladie. Récamier (1774-1852) introduisit la notion de métastase. C'est cette invasion des organes à distance qui est responsable du taux de mortalité élevé des patients atteints d'un cancer.

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde dont l'incidence<sup>2</sup> n'a cessé de croître depuis 1980.

Année	1980	1990	2000	2005	2010	2012
<b>Homme</b>	283.5	317.8	351.7	396.1	364.6	362.6
<b>Femme</b>	176.4	203.2	234.9	248.8	251.2	252

#### *Évolution de l'incidence (taux standardisé monde estimé) des cancers de 1980 à 2012 selon le sexe<sup>3</sup>*

Entre 1980 et 2005, les taux d'incidence des cancers standardisés à la population mondiale (TSM) ont augmenté chez l'homme comme chez la femme, passant de 278,0 à 396,1 cas pour 100.000 hommes et de 176,6 à 248,8 cas pour 100.000 femmes. Alors qu'en 2000, 10 millions de personnes ont été traitées pour un cancer, l'Organisation Mondiale de la Santé estime que ce nombre passera à 15 millions de personnes d'ici 2020.

Les principales raisons de cette augmentation varient d'une région à l'autre du globe mais sont, pour l'essentiel, l'augmentation de la population et son vieillissement, des facteurs comportementaux (activité physique, alimentation, consommation tabagique et alcoolique, exposition volontaire au soleil...) et des facteurs liés à l'environnement tels que des expositions professionnelles, polluants atmosphériques, polluants de l'eau, contaminants alimentaires, radiations... Mais aussi, l'apport des

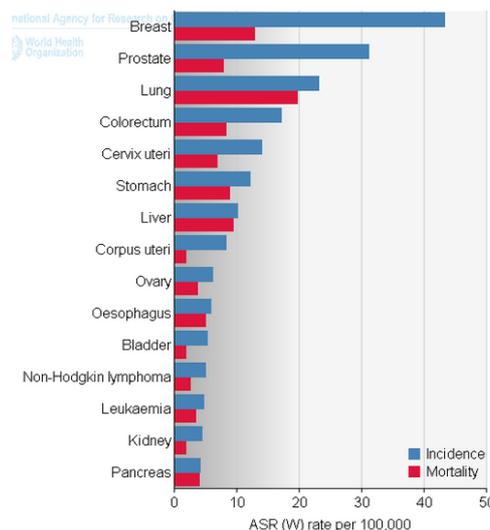
<sup>2</sup> Le taux d'incidence standardisé est le taux que l'on observerait si les populations avaient la même structure par âge qu'une population de référence.

<sup>3</sup> Sources : Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides-Traitement : INCa 2013 <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/38-ensemble-des-cancers/#ind5>

progrès technologiques en matière de diagnostic et dépistage ayant conduit à une acuité et précocité accrues du diagnostic.

De façon prometteuse, le taux d'incidence et le taux de mortalité présentent pour de nombreuses zones géographiques une évolution divergente. Cette divergence s'explique principalement, d'une part, par les progrès réalisés en matière de diagnostic lesquels permettent un traitement des cancers à un stade plus précoce augmentant ainsi la probabilité de survie, et d'autre part, par les progrès de la médecine avec des techniques chirurgicales dont le but est de préserver le plus possible l'organe atteint en n'enlevant que la partie malade : ainsi, dans plus de 50% des cas, une femme atteinte de cancer du sein n'est pas amputée. Par ailleurs, de manière générale, des procédés moins invasifs autorisent des interventions moins lourdes avec des suites opératoires moins pénibles. En outre, l'apparition de nouveaux traitements médicamenteux a changé de façon significative le pronostic de plusieurs cancers, par exemple l'utilisation de l'herceptine pour le cancer du sein qui exprime un marqueur appelé HER2.

Les types de cancer les plus fréquents ne sont pas les mêmes chez les hommes et chez les femmes. Chez l'homme, les plus fréquents sont les cancers du poumon, de la prostate et les colorectaux tandis que chez la femme, les plus fréquents sont le cancer du sein, suivis par les colorectaux et le cancer du col de l'utérus.



### *Incidence des cancers dans le monde: femmes et hommes<sup>4</sup>*

La situation en France est représentative des aspects épidémiologiques en occident<sup>5</sup>.

**Cancer de la prostate :** Avec 53 465 nouveaux cas estimés en 2009, le cancer de la prostate se situe au 1er rang des localisations examinées. Le taux d'incidence standardisé est de 99,4.

Son incidence est en très forte augmentation, par effet combiné du vieillissement de la population, de l'amélioration des moyens diagnostiques et de la diffusion de la technique de dépistage par PSA (Prostate Specific Antigen- Antigène spécifique de la prostate). Cependant, une baisse brutale de

<sup>4</sup> Source : Globocan 2012, IARC, 2010

<sup>5</sup> Source des données ci-dessous : rapport « Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 » publié en juillet 2013 par l'Institut National du Cancer

l'incidence était attendue et est observée dans cette nouvelle étude. Elle correspond à la conjonction de deux phénomènes : l'un épidémiologique, qui est lié au fait qu'après plusieurs années de dépistage, une partie des cancers prévalent sont diagnostiqués, l'autre social, qui résulte de la prise de conscience d'un risque de «sur-diagnostic» par les soignants et la population. L'incidence d'abord stabilisée entre 2004 et 2006, puis en baisse en 2008, s'est à nouveau stabilisée en 2010-2011. Ces considérations conduisent donc à ne pas fournir d'estimation des taux d'incidence au-delà de 2009. Toutefois en appliquant le taux observé en 2009 à la population de 2012, on attendrait 56 841 cas.

**Cancer du sein:** avec 48763 nouveaux cas estimés en 2012 en France, le cancer du sein se situe au 2<sup>ème</sup> rang de tous les cancers pris dans leur globalité. Cancer le plus fréquent chez la femme, son incidence augmente de façon importante et constante depuis 25 ans mais on observe une diminution de 1,5 % par an sur la période située entre 2005 et 2012. Le taux d'incidence standardisé est de 88 pour 100.000 personnes/année en 2012. Le taux de mortalité standardisé est de 15,7.

**Cancer colorectal:** Avec 42 152 nouveaux cas estimés en 2012 dont 55 % survenant chez l'homme, le cancer colorectal se situe au 3<sup>ème</sup> rang d'incidence avec un taux d'incidence standardisé de 38,4 chez l'homme contre 23,7 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 1,62. Avec 17 722 décès, dont 52 % chez l'homme, ce cancer se situe au 2<sup>ème</sup> rang des décès. La baisse de l'incidence observée aux États-Unis depuis 1985, n'est pas pour l'instant constatée en France, pour l'instant où seul un ralentissement de la croissance des taux d'incidence se dégage. La mortalité diminue régulièrement chez l'homme comme chez la femme entre 1980 et 2012 dans des proportions respectives de 1,2 % et 1,4 % par an.

**Cancer du poumon :** Avec 39 495 nouveaux cas estimés en 2012 dont 71 % survenant chez l'homme, le cancer du poumon se situe au 4<sup>ème</sup> rang des cancers avec un taux d'incidence standardisé de 51,7 chez l'homme et de 18,6 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 2,78. Avec 29 949 décès, dont 71 % chez l'homme, ce cancer se situe au 1<sup>er</sup> rang des décès en France. L'augmentation de l'incidence chez les femmes est constatée dans tous les départements de France, ce qui pourrait être expliqué par le fait que l'augmentation de la consommation tabagique chez la femme touche l'ensemble des catégories socio-professionnelles.

**Cancer de la tête et cou:** Les cancers de Lèvre-Bouche-Pharynx ont eu une incidence de 11 316 nouveaux cas estimés en 2012 dont 71 % survenant chez l'homme. Pour la localisation du larynx, 3 322 nouveaux cas ont été estimés en 2012 dont 85 % survenant chez l'homme.

Comme pour les autres cancers des voies aérodigestives supérieures fortement liés à la consommation d'alcool et de tabac, l'évolution de l'incidence de ces cancers suit principalement l'évolution de cette consommation avec un décalage d'une vingtaine à une trentaine d'années. Chez la femme, l'incidence est en augmentation (3,5 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 contre 5,6 cas en 2012).

**Cancer primaire du foie :** Avec 8 723 nouveaux cas estimés en 2012 dont 79 % survenant chez l'homme, le cancer du foie se situe au 10<sup>ème</sup> rang d'incidence. Chez l'homme et la femme, l'incidence du cancer du foie a beaucoup augmenté entre 1980 et 2005, puis de façon nettement moins importante jusqu'en 2012. Entre 2005 et 2012 le taux annuel moyen d'évolution est de 1,3 % chez les hommes et de 3 % chez les femmes.

L'incidence du cancer du foie a augmenté au cours de la période 1985-2005 en partie du fait d'une amélioration de la prise en charge des patients porteurs d'une cirrhose, ce qui laisse le temps au cancer de se développer, et peut-être de la part grandissante prise par les virus de l'hépatite B et C ou par le syndrome métabolique. Le cancer du foie devient un problème inquiétant en cancérologie.

**Cancer de l'œsophage** Avec 4 632 nouveaux cas estimés en 2012 dont 76 % survenant chez l'homme, le cancer de l'œsophage se situe au 15<sup>ème</sup> rang d'incidence. L'incidence de ce cancer évolue différemment selon le sexe. L'œsophage est la localisation tumorale dont l'incidence a le plus diminué chez l'homme en France ces 30 dernières années. La chute spectaculaire des taux d'incidence chez l'homme est encore plus marquée dans les départements à haut-risque (Nord-Ouest de la France). Chez la femme, l'évolution est différente, particulièrement pour les localisations du tiers inférieur de l'œsophage avec une croissance faible mais régulière du taux d'incidence. L'augmentation de l'incidence de l'adénocarcinome de l'œsophage dont les principaux facteurs de risque sont le reflux gastro-œsophagien et l'obésité pourrait en être l'explication.

**Cancer primaire du système nerveux central** : avec 4.999 nouveaux cas estimés en 2012 dont 56 % surviennent chez l'homme, les cancers du système nerveux central se situent au 14<sup>ème</sup> rang des localisations.

Les taux d'incidence standardisés sont de 6,3 chez l'homme et de 4,2 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 1,5. Les taux de mortalité standardisés sur la population mondiale en 2012 étaient respectivement, chez l'homme et la femme, de 3,6 et 2,2.

Les cancers représentent ainsi un problème sanitaire en France et dans les autres pays, avec la poursuite de l'évolution marquée sur la période 1980-2012 par des divergences entre l'incidence et la mortalité. C'est pourquoi les travaux de recherche sur les facteurs de risque des cancers et les avancées thérapeutiques restent essentiels pour une meilleure compréhension des différentes maladies et pour atteindre leur guérison dans les années à venir.

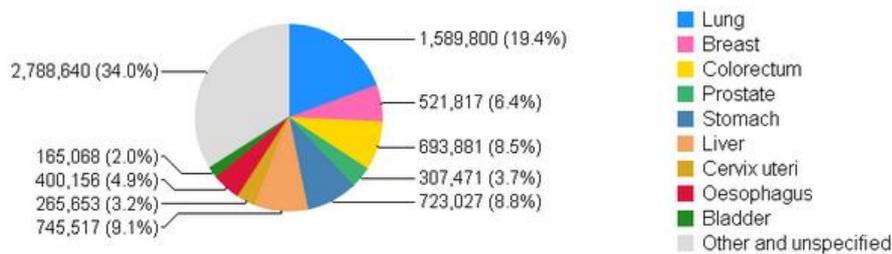
### **Mortalité liée aux cancers**

A l'occasion de la Journée mondiale contre le cancer qui se tient chaque année le 4 février, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) rappelle encore en 2013 que le dépistage précoce et la vaccination peuvent prévenir ces maladies à l'origine de près de 13% de la mortalité mondiale. Environ 30% des décès par cancer sont dus aux cinq principaux facteurs de risque comportementaux et alimentaires : un indice élevé de masse corporelle, une faible consommation de fruits et légumes, le manque d'exercice physique, le tabagisme et la consommation d'alcool. Le tabagisme est le facteur de risque le plus important, entraînant dans le monde 22% de la mortalité par cancer et 71% des décès par cancer du poumon. L'OMS et son agence spécialisée le Centre international de Recherche sur le Cancer ont ainsi souligné l'importance de combattre les maladies chroniques qui sont étroitement liées à l'origine de plusieurs types de cancers.

En 2008, près de 70% des décès par cancer sont survenus dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Dans ces pays, on impute jusqu'à 20% des décès par cancer à des infections virales, notamment par le virus de l'hépatite B, C ou le papillomavirus humain (HPV). D'après les projections de l'Organisation Mondiale de la Santé<sup>6</sup> la mortalité due au cancer va continuer à augmenter pour dépasser, selon les estimations, 13,1 millions de décès en 2030.

---

<sup>6</sup> <http://www.who.int/cancer/fr/>



### ***Mortalité due aux cancers dans le monde***

Source : [Globocan 2012, IARC, 2010](#)

Les cancers du poumon, de l'estomac, du foie, du côlon et du sein sont ceux qui entraînent le plus grand nombre de décès chaque année.

#### **6.2.2 Les méthodes thérapeutiques actuelles**

Le pronostic de plusieurs cancers a changé du fait des améliorations thérapeutiques réalisées au cours des dernières décennies. La thérapeutique (traitement) est une technique de restauration du normal dont la fin, la récupération de la santé (guérison), échappe à la médecine actuelle pour plusieurs cancers. Actuellement, 50% seulement des cancers peuvent guérir. A défaut de pouvoir atteindre l'éradication totale de la tumeur, les traitements ont pour but de contrôler l'évolution de la maladie et ainsi d'augmenter la durée de vie du patient, réduisant par exemple les rechutes et l'invasion des organes par la tumeur maligne (métastases). Aussi, la préservation des fonctions des organes et l'amélioration de la qualité de vie du patient font partie des objectifs fondamentaux des traitements anticancéreux.

Le traitement de la tumeur sur son site d'origine constitue l'approche thérapeutique locale tandis que celui instauré pour la destruction des cellules malignes qui se sont échappées du site anatomique primitif et ont envahi d'autres tissus est appelé thérapie systémique. Dans la médecine moderne, ces différents traitements sont combinés de façon à répondre aux caractéristiques de la tumeur (organe d'origine, taille, invasion des ganglions lymphatiques, empreinte moléculaire), à l'état de santé du malade, mais aussi à ses atteintes individuelles définies par sa singularité biographique.

Les principaux traitements du cancer sont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et des médicaments qui ciblent les molécules spécifiques des tissus tumoraux appelés thérapies ciblées. Ces cibles peuvent être des récepteurs, des gènes ou des protéines qui jouent un rôle dans la transformation et le développement des tumeurs malignes. Les thérapies ciblées constituent ainsi des traitements « sur mesure » adaptés aux caractéristiques de la tumeur des patients. De ce fait, la caractérisation moléculaire des tissus cancéreux devient un critère déterminant dans le choix de la stratégie thérapeutique. Ces différents types de traitements peuvent être utilisés seuls ou en association.

#### **Le traitement local**

Plus de 90 % des décès liés au cancer sont déterminés par l'expansion des cellules malignes aux organes vitaux appelée métastases. En soi, cela indique l'importance des efforts thérapeutiques qui doivent être déployés pour prévenir cette invasion. La capacité à bloquer le processus métastatique permettrait d'avoir un impact significatif sur la mortalité associée aux tumeurs malignes, d'où l'importance de détruire la masse tumorale primitive, source de toute expansion. En cancérologie actuelle, le traitement local, c'est-à-dire celui de la tumeur maligne dans sa niche, est dominé par deux grandes approches que sont la chirurgie et la radiothérapie.

## La chirurgie

La chirurgie est le plus ancien traitement contre le cancer et reste le principal traitement d'éradication des cancers solides découverts à un stade précoce. Elle a pour objectif de retirer la tumeur du corps, l'anneau des tissus sains qui l'entoure et les ganglions locorégionaux correspondants. Il s'agit de guérir le cancer par ce seul geste dès lors que le bilan diagnostique a pu établir l'absence de propagation. Cependant, la chirurgie est soumise à une condition fondamentale : sa faisabilité en fonction des caractéristiques de la masse tumorale ou encore de l'état de santé du patient. Elle est souvent utilisée en association avec d'autres approches telles que la radiothérapie et la chimiothérapie. Lorsqu'elles sont administrées au patient avant la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie sont dites « néo-adjuvantes » ou préopératoires. Leur but est notamment de diminuer la taille de la tumeur ou son infiltration de la partie saine de l'organe d'origine afin de faciliter ou même permettre son enlèvement du corps. Dans d'autres situations, elles peuvent être également prescrites après la chirurgie, on parle alors de traitements « adjuvants », afin d'éliminer les cellules cancéreuses résiduelles qui seraient restées au niveau du site opératoire (radiothérapie), et celles qui s'étaient échappées de la tumeur primitive vers d'autres sites avant la résection tumorale (chimiothérapie).

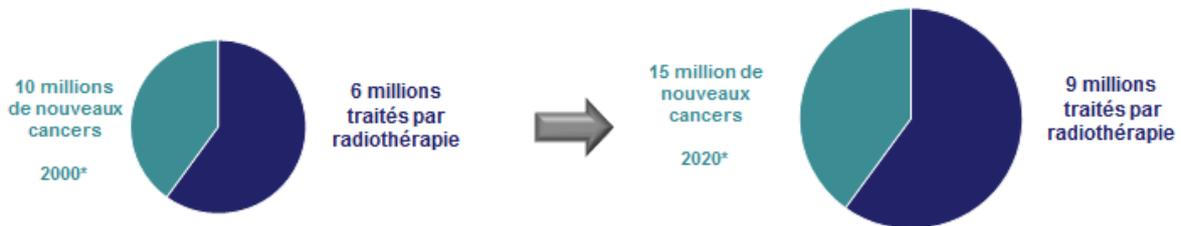
## La radiothérapie

La radiothérapie est un traitement local par excellence qui a permis, seule ou combinée à d'autres approches thérapeutiques, de changer le pronostic vital de quelques cancers. Elle a la capacité de réduire le stade anatomopathologique de la maladie et de permettre une augmentation de la résecabilité tumorale permettant un meilleur contrôle local des tumeurs et une prolongation de la survie, notamment dans les cas de carcinome rectal, cancer du pancréas, glioblastome multiforme, cancer du poumon et sarcomes des tissus mous de l'adulte.

La radiothérapie consiste à utiliser des rayonnements (ou radiations) pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. Deux techniques sont employées, la radiothérapie d'application externe et celle d'application interne :

- ✓ **La radiothérapie par voie externe** délivre le traitement sous forme de petites doses quotidiennes (fractions) à l'aide de machines appelées accélérateurs linéaires. Les rayons traversent donc la peau et d'autres tissus pour atteindre la tumeur. C'est la technique la plus souvent utilisée. Avant de débiter le traitement, une séance de planification de dose et de repérage des structures anatomiques est nécessaire. Cette phase consiste à définir très précisément la zone à traiter, c'est-à-dire la zone à viser avec le faisceau de rayons. Les protocoles sont variables, spécifiques pour chaque type de cancer mais aussi adaptés au moment de l'administration, c'est-à-dire avant, après ou sans association avec la chirurgie.
  
- ✓ **La radiothérapie par voie interne ou brachythérapie** est basée sur l'utilisation des sources radioactives (par exemple iridium-192, césium-137, iode-125) prenant la forme de petites billes, ou de petits fils que l'on implante directement au sein de la tumeur. Le plus souvent, cette technique nécessite une hospitalisation, pour implanter la source radioactive (parfois sous anesthésie) une première fois, puis durant tout le traitement. En outre, le patient doit être isolé pendant la durée de son hospitalisation.

La radiothérapie constitue à ce jour, le traitement le plus utilisé, seul ou en complément d'une chirurgie. Ainsi, selon le rapport *Radiation Therapy Equipment*<sup>7</sup>, environ 60% des patients atteints d'un cancer sont traités par radiothérapie à une étape de leur parcours de soin. En 2000, près de 6 millions de personnes ont été traités par radiothérapie dans le monde.



*Estimation de l'évolution du nombre de patients traités par radiothérapie*<sup>8</sup>

### **Le traitement systémique**

Le traitement systémique consiste à administrer par voie orale ou par injection intraveineuse ou intramusculaire une substance qui voyage par les vaisseaux sanguins pour atteindre toutes les cellules du corps. Ce traitement est donc privilégié dans le cas de cancers à des stades se caractérisant par le développement de métastases.

Il s'agit ici d'administrer des agents ayant un mécanisme d'action biologique basé sur une interaction plus ou moins spécifique avec une ou plusieurs cibles cellulaires. La chimiothérapie est le plus répandu des traitements systémiques des cancers au cours des 50 dernières années. Il existe également l'hormonothérapie, traitement destiné à empêcher l'action d'hormones susceptibles de stimuler la croissance des cellules de certains types de cancers comme celui de la prostate ou le cancer du sein.

En outre, les thérapies ciblées constituent aussi, pour la plupart, des traitements systémiques dont le choix est réalisé en accord avec la présence des molécules tumorales spécifiques contre lesquelles elles doivent agir.

### **Les limites des traitements actuels : une fenêtre thérapeutique étroite**

Le cancer est le paradigme de la maladie dégénérative. Bien que les tissus sains et le tissu cancéreux proviennent de la même information génétique, ils constituent un exemple de mosaïque corporelle, c'est-à-dire la coexistence chez un individu de deux systèmes biologiques différents. L'un, celui des tissus sains, est soumis au contrôle équilibré du milieu interne, l'autre, chaotique, a la capacité d'envahir des structures voisines ou distantes de la tumeur, nommées respectivement invasion locorégionale et métastase. Ils sont similaires, mais les cellules malignes n'ont pas de régulation appropriée des fonctions de prolifération, différenciation, croissance et mort. Il est ainsi aisé de comprendre pourquoi tous les traitements, même ciblés, interagissent avec les deux composantes de la mosaïque corporelle, avec un manque de spécificité et d'action différentielle des traitements pour détruire les cellules anormales. Cette situation est appelée en médecine « fenêtre thérapeutique restreinte » et représente la plus grande limitation à l'utilisation adéquate (dose et fréquence) des agents pour la destruction des tumeurs.

<sup>7</sup> RADIATION THERAPY EQUIPMENT - A global strategic business report 08/06

<sup>8</sup> Source : \*Organisation Mondiale de la Santé (<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/>) et rapport \* RADIATION THERAPY EQUIPMENT - A global strategic business report 08/06

Pour toutes ces raisons, de nombreux efforts ont été mis en œuvre dans l'amélioration des traitements actuels, que ce soit en termes d'innovation technologique ou de compréhension du fonctionnement des voies des signaux moléculaires qui interviennent dans les réponses au traitement.

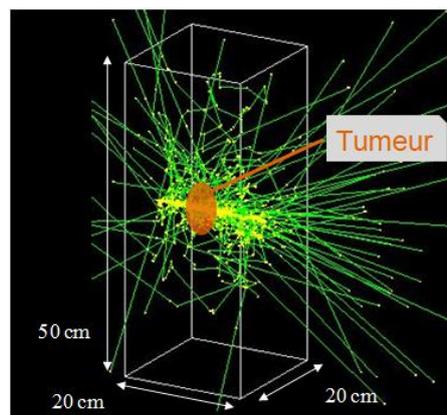
Il y a un engouement considérable dans le domaine du cancer à vouloir modifier le ratio thérapeutique visant à améliorer l'efficacité et la tolérance des traitements anticancéreux.

### Les limites de la radiothérapie

L'enjeu de la radiothérapie est de parvenir à limiter l'irradiation aux seules cellules cancéreuses, afin de réduire les effets indésirables de la radiothérapie actuelle. Malgré les avancées technologiques au niveau des équipements, des logiciels de traitement des données et des techniques d'irradiation issus des grands groupes industriels, la plupart des systèmes de radiothérapie disponibles dans le commerce présente des limites significatives qui restreignent la capacité des cliniciens à proposer le traitement le plus efficace dans la mesure où les rayons doivent passer à travers les tissus sains pour atteindre la cible tumorale. Ainsi, de nombreux patients atteints d'un cancer ne reçoivent pas les doses requises pour la destruction tumorale, ne répondent pas ou répondent insuffisamment aux traitements, ou développent des résistances à ces traitements.

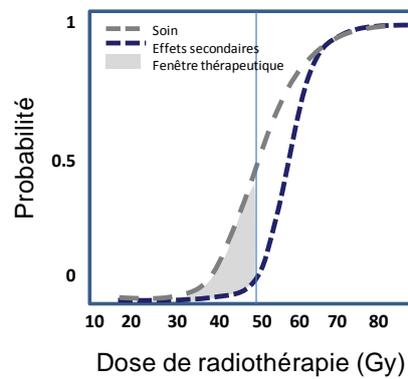
Actuellement, la pratique en radiothérapie est encore essentiellement empirique. Même après 100 ans d'utilisation en clinique, le régime optimal de fractionnement de la dose totale n'est pas encore clairement défini. L'incidence des réactions sévères est dépendante de la dose totale de radiation, de la dose délivrée par fraction, du temps de traitement total, du type de faisceau, de l'énergie et de l'aire de surface de la peau ou du volume corporel exposé aux radiations. Par exemple, les dommages occasionnés aux organes tels que la moelle épinière sont d'une importance capitale à cause du manque de réparation des tissus normaux et des séquelles potentiellement sévères. De même, la faible tolérance de l'intestin grêle réduit la quantité de radiation qui peut être administrée aux organes voisins tels que le pancréas et les reins.

Le schéma ci-dessous est une représentation de la propagation des rayons au-delà du seul tissu tumoral. Il montre que si le tissu malade est certes irradié, les tissus sains le sont aussi. Le ciblage tumoral n'est pas optimal, ce qui a pour conséquence de contraindre l'utilisation de doses insuffisantes d'énergie pour détruire la tumeur, déterminant ainsi des protocoles de soin insuffisants pour le contrôle de la maladie.



*Propagation de rayons X dans de l'eau (en vert le chemin des rayons dans le milieu, en jaune les interactions dans le milieu provoquant un dépôt d'énergie)*

La figure ci-dessous montre la fenêtre thérapeutique limitée en ce qui concerne la dose cumulée, grâce à laquelle la radiothérapie opère : plus la tumeur est radiosensible, plus large sera la fenêtre thérapeutique ; plus le tissu sain sera radiosensible, plus grand sera le risque de dommage permanent.



*Représentation schématique de la fenêtre thérapeutique de la radiothérapie*

Les recherches sont très actives dans ce domaine, pour trouver des stratégies permettant de laisser intactes les cellules saines environnantes de la tumeur.

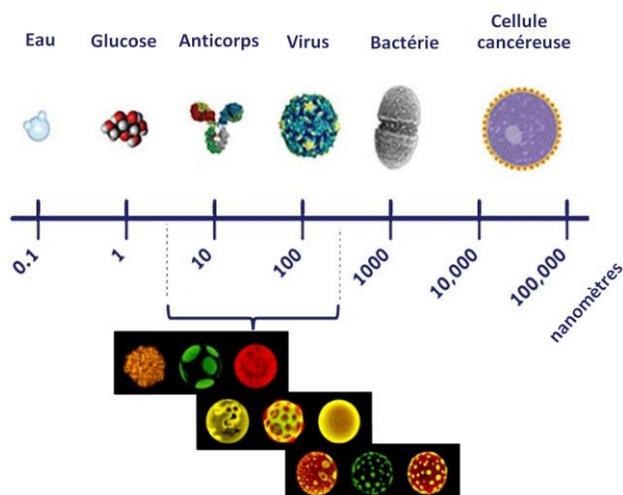
## 6.3 LA NANOMEDECINE : UNE REPONSE AUX LIMITES DES TRAITEMENTS ACTUELS

### 6.3.1 De nouvelles opportunités thérapeutiques offertes par la nanomédecine

Les nanosciences et les nanotechnologies recouvrent l'ensemble des activités scientifiques et technologiques intervenant à l'échelle nanométrique : ce sont les sciences de l'infiniment petit. Elles font référence à la compréhension de phénomènes et à la fabrication d'objets qui ont une taille à l'échelle du nanomètre (nm), soit 1 milliardième de mètre ou  $10^{-9}$  mètre. Les nanoparticules font partie de ces objets.

La figure ci-dessous présente des objets usuels en biologie sur une échelle en nanomètres ainsi que des nanoparticules dont les tailles classiques peuvent varier entre 5 et 500 nm.

Les nanotechnologies, déjà présentes dans un nombre important de produits, révolutionnent de manière profonde de nombreux domaines. Elles sont déjà largement présentes dans des applications comme l'électronique, les pigments pour les peintures ou le papier, le renfort des pneus, les systèmes de délivrance pour les médicaments, et intégrées dans un nombre de produits finis important. Le marché des nanotechnologies pourrait dépasser les 1.000 Md\$ d'ici 2015<sup>9</sup> (se reporter au paragraphe 6.4.1 ci-après). La santé est un secteur en pleine croissance qui devrait bénéficier largement de l'apport des nanotechnologies.



*Représentation d'objets communs (eau, cellule...) et nanoparticules placées sur une échelle en nanomètre*

### La nanomédecine

L'étude menée par le LEEM et Bionest Partners en octobre 2008, actualisée en décembre 2013, considère la nanomédecine comme étant l'un des principaux leviers de croissance de l'industrie pharmaceutique pour les décennies à venir. Si l'on se réfère à la définition de la Plateforme Technologique Européenne de Nanomédecine (ETPN), la nanomédecine est l'exploitation de nanotechnologies pour le développement d'applications de ruptures dans le domaine de la santé. Ces

<sup>9</sup> Source : étude de LEEM et Bionest Partners en octobre 2008

applications sont possibles grâce à l'exploitation des propriétés physiques, chimiques et biologiques des matériaux à l'échelle nanométrique et autorisent ainsi des approches novatrices.

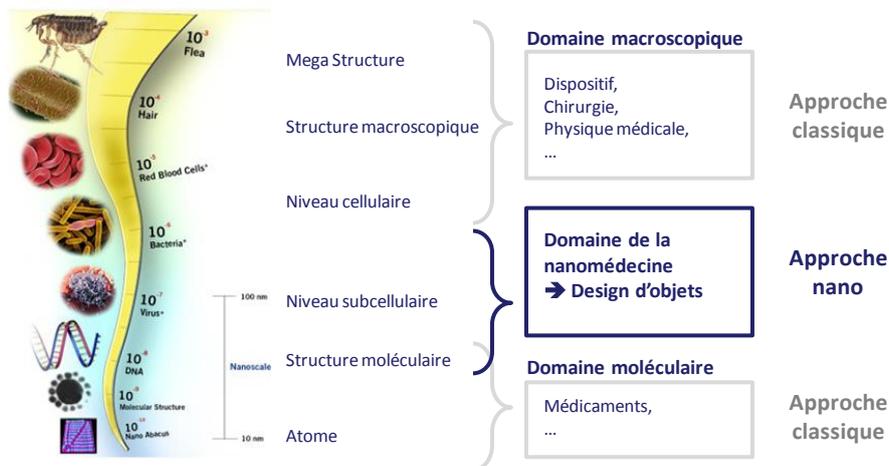
Disposer de matériaux à l'échelle du nanomètre permet deux choses essentielles :

- obtenir des propriétés qu'il est impossible d'acquérir avec des matériaux non nanométriques. Un des aspects les plus révolutionnaires de cette approche utilisant des « nanos » est la maîtrise de principes scientifiques et de matériaux dotés de propriétés entièrement nouvelles, qui apparaissent lorsque la taille d'un objet passe en dessous d'un seuil ;
- disposer d'objets compatibles avec l'échelle de la cellule pour qu'ils puissent interagir à l'intérieur de celle-ci.

Lors du traitement d'une maladie, deux approches s'imposent habituellement : l'approche macroscopique et l'approche moléculaire (se référer au schéma ci-dessous). L'approche macroscopique peut être définie comme celle où l'on utilise des outils avec des fonctions physiques précises (découper, imager...) : scalpel, équipement d'imagerie, ou sonde. L'approche moléculaire (impliquant des interactions entre molécules) utilise, quant à elle, des produits tels que des médicaments (molécules chimiques ou biologiques) pour générer un effet thérapeutique ou faire un diagnostic.

Ces deux mondes ne se croisaient pas jusqu'à l'apparition de la nanomédecine. Son caractère novateur est donc de permettre la fabrication d'objets présentant des fonctions physiques capables d'interagir à l'échelle de la cellule jusqu'à l'échelle moléculaire.

Ces technologies permettent par exemple de produire un diagnostic plus rapide mais aussi de rendre les médicaments moins toxiques ou plus efficaces.

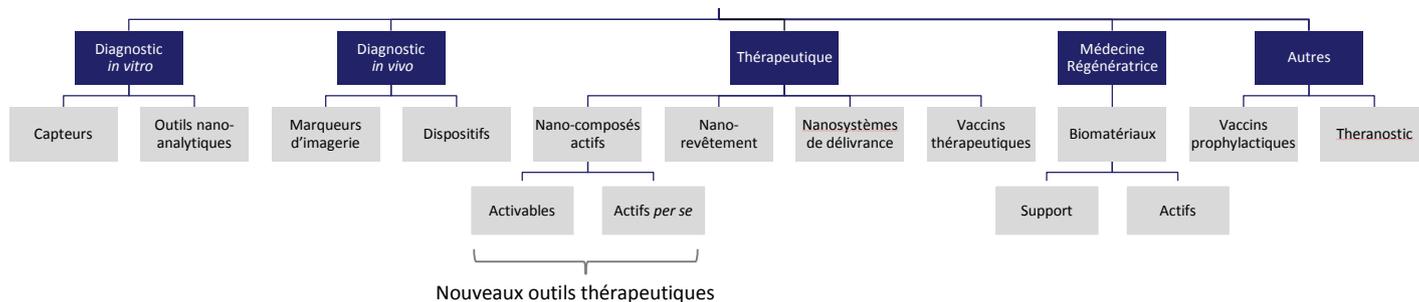


*Position de la nanomédecine comparée aux approches thérapeutiques habituelles*

### Quelles applications ? Pour quelle valeur ?

La nanomédecine est aussi large que la nanotechnologie et s'applique de différentes façons dans le domaine de la santé. Le schéma ci-dessous présente une segmentation des applications de la nanomédecine en fonction de leur utilisation en thérapie ou en diagnostic.

# Nanomédecine



## *Applications de la nanomédecine<sup>10</sup>*

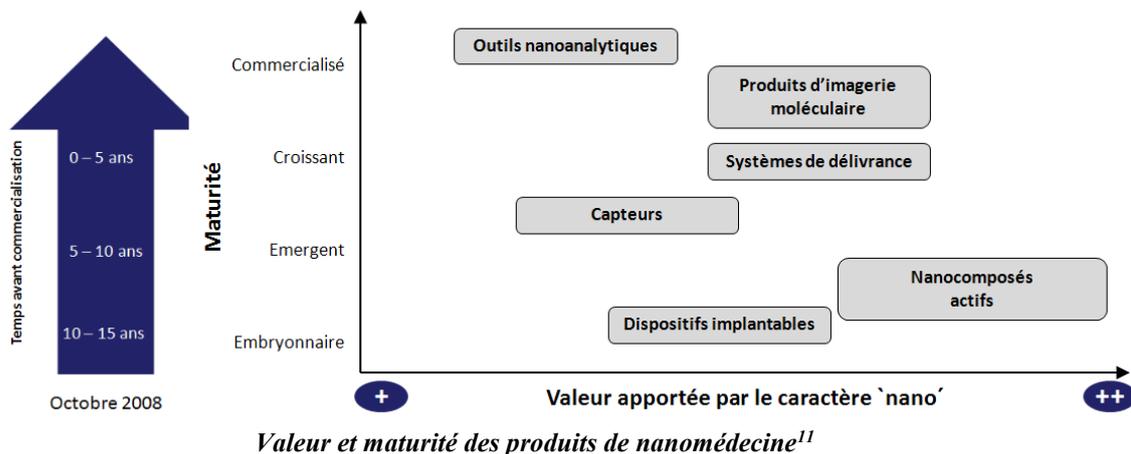
Si les applications sont très nombreuses et variées, il est néanmoins possible de déterminer deux grands axes de la nanomédecine.

Le premier concerne les améliorations d'approches existantes. Par exemple, les systèmes pour la délivrance des médicaments (principe actif) ou nanovecteurs, qui visent à améliorer la distribution des produits dans le corps et/ou à diminuer leur toxicité. Ces approches donnent des outils plus efficaces, notamment appliqués au cancer, mais ne changent pas les fondamentaux car elles font intervenir des molécules thérapeutiques qui gardent leurs caractéristiques intrinsèques.

Le second axe, qui selon le LEEM (les entreprises du médicament) a beaucoup plus de valeur, est celui qui apporte une innovation de rupture en utilisant une nanoparticule elle-même comme principe actif. Il ne s'agit plus du principe du médicament pour lequel les interactions moléculaires jouent un rôle prépondérant, mais de la nanoparticule elle-même qui va générer un effet physique à l'intérieur de la cellule pour en modifier le comportement. Dans cette approche, toute la valeur est portée par les nanoparticules, le produit ne pouvant exister sans cette dernière. Ce bouleversement est apporté par la possibilité d'utiliser de nouveaux mécanismes thérapeutiques et de dissocier les différentes fonctions du produit telles que la biodistribution, la toxicité et l'effet thérapeutique, ce qui n'était pas possible avec les médicaments classiques.

Les nouveaux outils apportés par cette dernière approche pourront probablement révolutionner la façon de diagnostiquer et traiter les maladies, ouvrant ainsi de nouvelles opportunités très significatives à l'industrie pharmaceutique.

<sup>10</sup> étude du LEEM et de Bionest Partners sur la nanomédecine-oct 2008 ; actualisée en dec 2013



C'est sur ces opportunités offertes par l'introduction des nanotechnologies dans la médecine que s'est construit le projet de Nanobiotix dont l'objectif est d'amener de nouveaux modes d'actions physiques au cœur de la cellule pour développer de nouveaux outils thérapeutiques en oncologie.

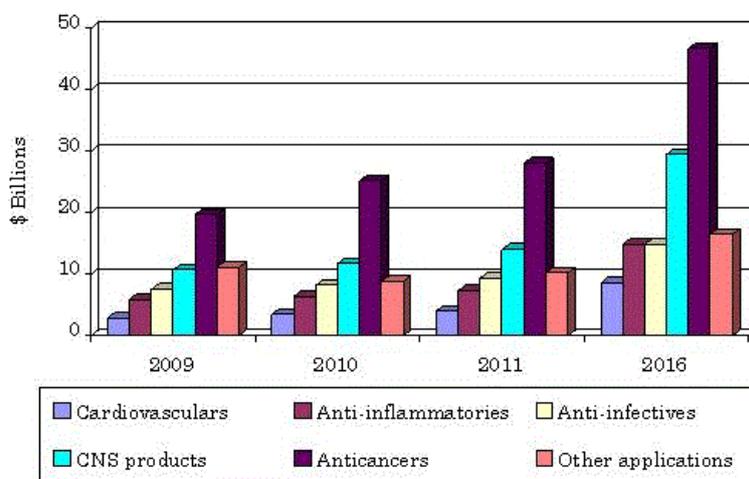
<sup>11</sup> étude du LEEM et de Bionest Partners sur la nanomédecine-oct 2008

## 6.4 LE POSITIONNEMENT UNIQUE DE NANOBOTIX

### 6.4.1 Nanobiotix à la croisée de deux marchés stratégiques

La Société estime être positionnée au carrefour de deux marchés significatifs et en croissance, celui de la nanomédecine et celui de l'oncologie.

Le marché global de la nanomédecine a représenté 63,8 milliards de dollars en 2010 et 72,8 milliards en 2011. Les prévisions de croissance tablent sur un montant de 130,9 milliards de dollars à l'horizon 2016 avec un taux annuel de croissance de 12,5% sur la période 2011/2016. Sur ces montants totaux, le marché des produits anticancéreux a atteint 28,0 milliards de dollars en 2011 contre 25,2 milliards de dollars en 2010 et devrait dépasser les 45 milliards de dollars à l'horizon 2016.



*Evolution du marché de la nano médecine par domaine thérapeutique 2009-2016 (En Md\$)<sup>12</sup>*

Le marché de l'oncologie se caractérise en ce qui le concerne par un nombre croissant de cancers diagnostiqués et traités. Sur ce marché, le chiffre d'affaires réalisé à partir des 20 médicaments les plus importants atteint 36 milliards dans les sept principaux pays (i.e., États-Unis, Japon, l'Allemagne, France, Angleterre, Italie et Espagne) comme présenté dans le tableau ci-dessous<sup>13</sup>.

<sup>12</sup> Sources: Market Research Report - 229027 -Nanotechnology in Medical Applications: The Global Market

<sup>13</sup> Datamonitor Market and Product Forecasts: Top 20 Oncology Therapy Brands oct 2011

Rank	Name	Sales in million USD	
		2013	2012
1	Humira	10 569	9 625
2	Remicade	8 944	8 215
3	Rituxan	8 920	8 646
4	Advair	8 783	8 402
5	Enbrel	8 325	7 963
6	Lantus	7 849	6 648
7	Avastin	7 037	6 485
8	Herceptin	6 839	6 624
9	Crestor	5 994	6 618
10	Abilify	5 265	4 088
11	Cymbalta	5 191	5 082
12	Gleevec	4 693	4 675
13	Lyrica	4 595	4 158
14	Neulasta	4 392	4 092
15	Copaxone	4 328	3 996
16	Revlimid	4 280	3 767
17	Januvia	4 004	4 086
18	Prevnar	3 974	4 117
19	Nexium	3 648	3 574
20	Atripla	3 648	3 574

*Chiffre d'affaires réalisé en 2012 et 2013 des 20 médicaments les plus importants dans les sept principaux pays<sup>14</sup>*

La Société se positionne au carrefour de ces deux marchés stratégiques. Avec son portefeuille NanoXray, Nanobiotix devrait être à même d'adresser une partie considérable de la population de patients atteints d'un cancer traités par radiothérapie, estimé à près de 15 millions de personnes en 2020 basé sur une étude de l'OMS<sup>15</sup> et sur le rapport *RADIATION THERAPY EQUIPMENT*<sup>16</sup>.

#### 6.4.2 Les acteurs du marché du traitement local du cancer

##### Les acteurs du marché de la radiothérapie

Le traitement local de tumeurs malignes est la pierre angulaire du traitement contre le cancer pour lequel les traitements standards sont la chirurgie et la radiothérapie, utilisées indépendamment ou en association. D'une efficacité reconnue, la radiothérapie est largement utilisée dans la plupart des indications d'oncologie depuis des décennies. Son efficacité est limitée par les effets secondaires dans les tissus sains que le faisceau de radiothérapie doit toujours croiser pour atteindre la tumeur, sa cible.

<sup>14</sup> The Top 25 Best-Selling Drugs of 2013, Genetic Engineering & Biotechnology News, March 03, 2014 <http://www.genengnews.com/insight-and-intelligenceand153/the-top-25-best-selling-drugs-of-2013/77900053?page=1>

<sup>15</sup> <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/>

<sup>16</sup> RADIATION THERAPY EQUIPMENT, A global strategic business report 08/06.

Pour obtenir une efficacité plus importante de cette radiothérapie, il faut pouvoir augmenter la dose dans la tumeur sans l'augmenter dans les tissus sains. Résoudre cette contradiction permettrait d'améliorer largement l'efficacité de la radiothérapie et probablement de changer l'efficacité générale du traitement du cancer. L'ensemble des acteurs cherche à résoudre la contradiction de la radiothérapie : « Comment augmenter la dose dans la tumeur sans l'augmenter dans les tissus sains ? ».

Au cours des dernières décennies, trois grandes approches ont tenté d'améliorer le traitement local du cancer par radiothérapie mais sans vraiment surmonter ce problème.

### **Une première approche visant à améliorer les équipements de radiothérapie**

Elle consiste à moduler la source d'excitation de la tumeur pour essayer d'optimiser le ratio de dose reçue par la tumeur et celle reçue par les tissus sains (Adaptative Radiation Therapy, ART). Il s'agit par exemple de modifier la forme du faisceau afin qu'il épouse le plus possible celle de la tumeur par une technique appelée Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT). Il est aussi possible de coupler l'imagerie en temps réel à la radiothérapie et ainsi de faire suivre au faisceau les mouvements de la tumeur ou ces modifications d'une séance à l'autre en utilisant l'Image Guided Radiation Therapy (IGRT).

Une autre voie très récente consiste à greffer un micro-GPS (Global Positioning System, système de positionnement global) dans la tumeur. Cette nouvelle technologie fonctionne comme un système de repérage classique par GPS et offre un suivi en temps réel de l'organe cible au cours de ses mouvements. Ces approches requièrent des équipements spécifiques qui augmentent la dose d'énergie dans la tumeur mais au final, les tissus sains seront toujours traversés par le rayonnement. Par ailleurs et de façon intéressante, toute amélioration de ces équipements pourrait aussi bénéficier aux produits NanoXray, car elle augmenterait aussi le bénéfice de ses produits.

### **Une seconde approche visant à utiliser des matériaux radioactifs pour irradier la tumeur de l'intérieur**

Irradier une tumeur de l'intérieur en utilisant des matériaux radioactifs implantés directement dans la tumeur (brachythérapie) ou des molécules de ciblage couplés à des éléments radioactifs (radio immunothérapie) ne permet pas un contrôle strict des marges de l'irradiation. Les tissus sains ne sont pas évités mais traversés de l'intérieur vers l'extérieur. De plus, ces approches posent des problèmes quant à la fabrication, le transport, le stockage et la manipulation des matériaux de nature radioactive conduisant à une utilisation réduite. En outre, les produits de Nanobiotix peuvent être utilisés en combinaison avec les approches de brachythérapie pour en améliorer l'efficacité.

### **Une troisième approche visant à changer par la biologie la sensibilité des tumeurs ou des tissus sains à l'irradiation**

Cette approche consiste à rendre les tissus sains plus résistants ou la tumeur plus sensible à l'irradiation à l'aide de traitements médicamenteux (chimique ou biologique). Dans ces cas de figure, les avantages et inconvénients classiques des médicaments rentrent en jeu. Pour cette approche, des questions fondamentales se posent : comment prévenir les résistances développées par les cellules tumorales, comment rendre la tumeur sensible sur toute la durée des sessions de radiothérapie, quelle est la toxicité intrinsèque de ces molécules ? Le couplage de la fenêtre thérapeutique de la radiothérapie avec celle de ces médicaments complique leur utilisation. En tout état de cause, cette approche s'avèrerait compatible avec l'utilisation du portefeuille NanoXray, notamment car leurs modes d'action respectifs sont différents, physique pour NanoXray et biologique pour les radioprotecteurs ou radiosensibilisants.

Ainsi, l'ensemble de ces approches à l'exception des radio-immunoconjugués, ne constitue pas une concurrence pour le portefeuille NanoXray, lequel au contraire bénéficierait de ces avancées. La Société estime que NanoXray constitue la seule approche dont les pré-requis répondent aux besoins de la radiothérapie et qui peut être utilisée en synergie avec les autres améliorations.

Les acteurs principaux sur le marché du cancer sont les grands groupes pharmaceutiques tels que Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Astra Zeneca, Novartis, Sanofi, Amgen, Roche, GSK, Lilly, Merck... qui représentent la part majoritaire du marché mondial. Ils développent des cytotoxiques et des produits thérapeutiques ciblés dont les indications s'inscrivent fondamentalement dans le traitement systémique des différents cancers. Les produits du portefeuille NanoXray sont destinés au traitement local des tumeurs malignes et ils pourraient être associés aux traitements systémiques adaptés à chaque type de maladie.

### **Les acteurs du marché du traitement local des tumeurs solides (source : Société)**

L'ensemble des produits issus de la nanotechnologie utilisés en oncologie sont destinés au traitement systémique, ils ne peuvent pas être considérés comme des concurrents du portefeuille NanoXray mais comme des traitements complémentaires. Les seuls produits en concurrence directe sont les traitements qui visent la destruction de la tumeur (locale) ouvrant la fenêtre thérapeutique en termes d'augmentation de l'efficacité ou de diminution de la toxicité systémique et celle des tissus sains inclus dans le champ d'irradiation. Ainsi, les anticorps monoclonaux radiomarqués, ou radioimmunoconjugués (radio-immunothérapie) constituent des concurrents potentiels pour le traitement de certains cancers qui possèdent des marqueurs antigéniques forts et pourraient ainsi faire l'objet de la construction d'anticorps pour cibler la population de leurs cellules cancéreuses.

La radio-immunothérapie consiste en l'administration d'un produit formé par un anticorps monoclonal auquel s'est lié un élément radioactif. L'anticorps monoclonal assure la délivrance d'une dose d'énergie ciblée dans les cellules malignes, par laquelle les rayonnements peuvent également atteindre et détruire les cellules cancéreuses adjacentes. En 2013, seulement deux produits ont déjà été mis sur le marché pour le traitement des lymphomes non hodgkiniens (cancers hématologiques) : le <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) et le <sup>131</sup>I-tositumomab (Bexxar). En ce qui concerne les tumeurs non hématologiques, dites « solides », et malgré de nombreuses recherches, aucun radioimmunoconjugué n'a reçu l'autorisation de mise sur le marché. Pemtumomab, un anticorps monoclonal murin qui se fixe spécifiquement sur une forme anormale de mucine (MUC1), une protéine présente sur la surface des cellules dans plusieurs types de tumeurs solides, y compris celles de l'ovaire, de l'estomac, du poumon, du sein et de la prostate, est fixé au radio-isotope Yttrium-90. La phase III pour le traitement des cancers ovarien et gastrique a été arrêtée. Son développement a connu des difficultés. L'obstacle fondamental de cette approche est sa fenêtre thérapeutique sous-optimale en relation avec une délivrance médiocre de l'élément radio marqué aux cellules tumorales et à l'irradiation des cellules normales qui arborent les mêmes antigènes.

Un autre produit, l'AS1403, basé sur des fragments d'anticorps fixés au radio-isotope Yttrium-90, a connu un arrêt de développement. En effet, la quantité de radioactivité délivrée aux reins entraîne un niveau inacceptable de toxicité rénale (résultats de la Phase I).

Autrement, l'<sup>131</sup>Iodine-metuximab associé à une chimioembolisation semble augmenter la survie (19 mois) d'une sous population de patients (phase I/II finalisée) avec un carcinome hépatocellulaire en comparaison avec les données de la littérature.

Cette approche est aussi l'objet d'un développement clinique chez des patients atteints d'un carcinome du pancréas. Une radioimmunothérapie fractionnée avec du <sup>90</sup>Y-clivatuzumab tetraxetan et des doses bases de gemcitabine (chimiothérapie constituant une partie du standard of care pour ce cancer) a démontré une activité préliminaire dans un essai de phase I, dont les résultats ont été publiés en novembre 2012.

D'autres recherches sont en cours notamment pour les cancers colorectaux et l'adénocarcinome de la prostate où le défi majeur est la détermination de la molécule cible tumorale pour construire son anticorps correspondant.

En somme, le développement des radioimmunoconjugués continue et s'élargira probablement à d'autres types tumoraux.

Par ailleurs, d'autres technologies sont développées pour le traitement local des cancers solides, quelques-unes utilisant des nanoparticules thérapeutiques activables par des moyens physiques. Selon la Société, deux sociétés travaillant sur ces approches peuvent être mentionnées. Ces sociétés possèdent des produits testés chez l'homme qui nécessitent le développement conjoint de la nanoparticule et de sa source d'activation.

- **Nanospectra Biosciences (Etats-Unis)** : spin off de Rice University, développe des nanoparticules « core-shell » composées d'un cœur constitué d'un matériau diélectrique (oxyde de silicium) et revêtues d'une enveloppe d'or, générant de la chaleur lorsqu'elles sont activées par un laser infrarouge. Cette technologie est actuellement en développement clinique pour les cancers de la tête et du cou réfractaire et les tumeurs du poumon primaire et métastatique ;

- **MagForce Nanotech (Allemagne)** : société allemande cotée, développe des nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques, générant de la chaleur lorsqu'elles sont activées par un champ magnétique alternatif. Son premier produit a obtenu le marquage CE en 2011 pour le traitement du glioblastoma multiforme au stade avancé (cancer du cerveau) et fait l'objet d'une recherche clinique pour les cancers de la prostate.

Cependant, ces approches physiques, l'ablation tumorale par laser et l'hyperfréquence, ne sauraient d'une manière globale constituer des concurrents des radiations ionisantes dans la pratique médicale oncologique. La radiothérapie constitue à l'état actuel de la médecine une approche établie, testée et prouvée efficace dans 90% des tumeurs solides, en grande partie en raison de sa puissance cytotoxique et, malgré sa toxicité, sa faisabilité pour tout type de tumeur (superficielle ou profonde, grande ou petite, thoracique ou crânienne...).

Le laser et l'hyperfréquence partagent les difficultés liées à la portée et la quantification des hautes températures endommageant les tissus sains environnants la tumeur, ce qui représente une complexité importante non résolue actuellement. De plus, tout contrôle chez le patient exige des techniques invasives avec pose de capteurs dans les organes concernés, ce qui représente des facteurs de risque importants du point de vue clinique. Par ailleurs, le laser a une faible capacité à atteindre les structures profondes du corps et une portée limitée (nécessité de procédures invasives).

Nanobiotix estime bénéficier d'un positionnement extrêmement concurrentiel dans la mesure où seule son approche vient s'insérer dans les pratiques médicales existantes en utilisant les radiations ionisantes (puissantes et pénétrantes) sans nécessiter d'investissements technologiques supplémentaires (appareils spécifiques). En effet, les centres de traitement du cancer disposent tous d'équipements de radiothérapie

alors que chacun des projets mentionnés ci-dessus nécessiteraient des équipements différents, ainsi que des formations adaptées pour les praticiens et le personnel de santé.

De point de vue de la structuration de la santé publique, les investissements demandés aux acteurs du système (payeurs, hôpitaux, universités...) dans sa globalité par les autres approches sont sans commune mesure avec les investissements nécessaires à l'insertion des produits NanoXray dans les réseaux de la prise en charge des cancers.

De plus, NanoXray intervient sur un mode d'action dont l'efficacité est connue puisqu'il s'agit de celui de la radiothérapie alors que les concurrents précités utilisent un mode d'action basé sur la génération de chaleur dont le contrôle n'est pas maîtrisé à ce jour et non déployé dans le monde de la santé.

En outre, la propriété industrielle de Nanobiotix couvre l'ensemble des applications de nanoparticules couplées à la radiothérapie ce qui constitue une barrière à l'entrée pour tout nouvel acteur. Ces facteurs constitueront selon la Société des atouts très forts et devraient donner à Nanobiotix une position unique sur le marché.

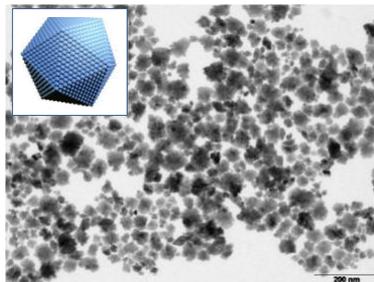
## 6.5 LE PORTEFEUILLE DE PRODUITS NANOXRAY

### 6.5.1 Une approche novatrice du traitement local du cancer

Le dépôt d'énergie dans les tissus est lié à leur capacité à absorber les rayons X. Cette absorption dépend de l'énergie utilisée et de la densité électronique du matériau. L'eau est le principal constituant des tissus et elle est d'une faible densité électronique. Ainsi, l'introduction d'un matériau possédant une densité électronique élevée sur le chemin des rayons X augmentera l'absorption de ces rayons comparativement à l'eau. En outre, seule l'obtention d'un tel matériau à l'échelle nanométrique va permettre de déposer des quantités importantes d'énergie à l'intérieur même des cellules cancéreuses.

Nanobiotix a créé les produits NanoXray, basés sur le concept d'un matériau inerte, capable d'absorber fortement les rayons X et de déposer localement une dose d'énergie décuplée au cœur même des cellules cancéreuses.

Les nanoparticules NanoXray sont conçues pour augmenter la dose de radiothérapie et son efficacité dans la tumeur sans augmenter les dommages sur les tissus sains. Elles possèdent une taille centrée sur 50 nm qui leur permet d'opérer dans les cellules cancéreuses (figure ci-dessous). Elles sont constituées d'un cœur inorganique d'oxyde d'hafnium cristallisé. L'oxyde d'hafnium a été choisi parmi l'ensemble des matériaux présentant une densité électronique élevée pour son ratio bénéfique sur risque favorable. En effet, la densité électronique élevée de ce matériau est capitale pour permettre une forte interaction avec les rayons X et l'ensemble de ses propriétés physico-chimiques lui permettent des interactions peu nocives avec les différents tissus corporels.



*Image des nanoparticules d'oxyde d'hafnium par Microscopie Electronique à Transmission (en haut à gauche, représentation schématique d'une nanoparticule).*

L'utilisation des nanoparticules NanoXray pourrait constituer une approche totalement novatrice pour le traitement local du cancer en apportant une réponse à la limitation fondamentale de la radiothérapie : l'impossibilité de délivrer la dose de radiation suffisante pour éradiquer la tumeur, en raison de la proximité de tissus sains et de leur faible tolérance à ces radiations.

### 6.5.2 Le mécanisme d'action des nanoparticules NanoXray

L'interaction entre un photon X et une molécule d'eau peut générer l'ionisation de cette dernière, qui produit un électron (d'énergie cinétique élevée) et un photon (d'énergie réduite), l'énergie globale étant conservée. Les électrons ainsi générés vont perdre leur énergie par de multiples interactions avec le milieu environnant, produisant des radicaux libres. Via la formation de radicaux libres, ce sont ces électrons qui sont majoritairement responsables des effets obtenus en radiothérapie, c'est-à-dire les cassures létales de l'ADN des cellules tumorales.

Le mode d'action des nanoparticules NanoXray, analogue à celui des radiations ionisantes, est le suivant :

## Etape 1: principe d'activité / inactivité

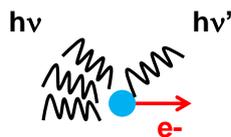
Quand les particules ne sont pas exposées aux radiations ionisantes (radiothérapie), elles n'ont aucun effet car elles sont inertes.

En revanche, au moment de leur activation par des rayons X, les phénomènes suivants se produisent : les rayons X sont absorbés par les nanoparticules d'oxyde d'hafnium. La probabilité d'absorption d'un photon étant proportionnelle à la densité électronique du matériau, le cœur de la nanoparticule va générer les mêmes types d'effets que ceux de l'eau, mais bien supérieurs en ordre de grandeur car la densité électronique des nanoparticules est largement supérieure (figure ci-dessous). A cette étape, les nanoparticules absorbent beaucoup plus d'énergie que l'eau présente dans une tumeur pourrait le faire et génèrent donc beaucoup plus d'électrons.

L'irradiation par rayons X peut être appliquée à plusieurs reprises sur les mêmes nanoparticules, car celles-ci retrouvent leur état initial après avoir interagi avec les photons X.

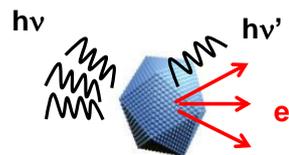
### Radiothérapie Conventiennelle

L'interaction du rayonnement avec les molécules d'eau (de faible densité électronique) génère un nombre limité d'électrons



### Radiothérapie avec NanoXray

L'interaction du rayonnement avec les nanoparticules d'oxyde d'hafnium (de densité électronique élevée) génère un nombre important d'électrons



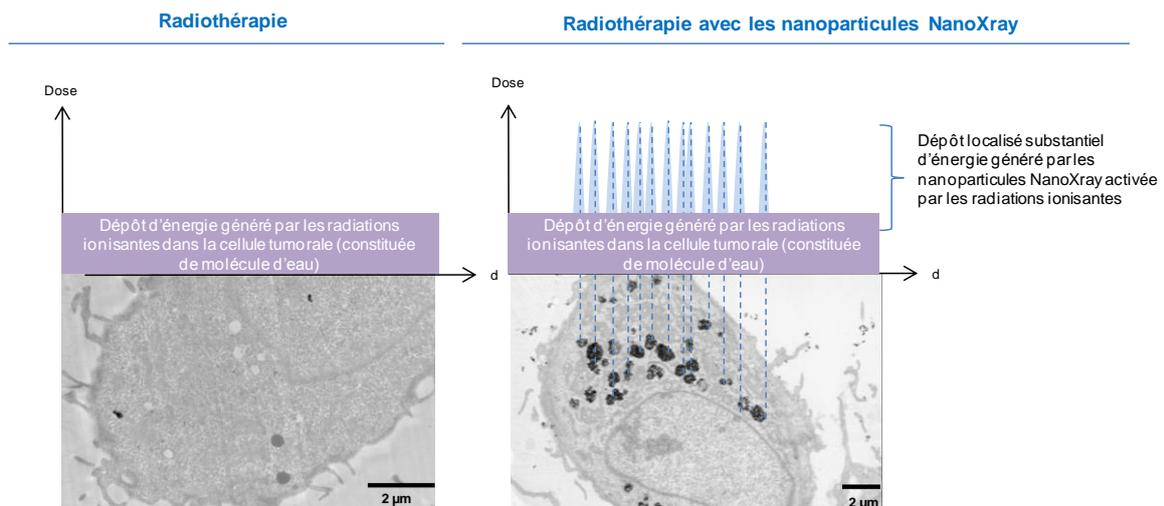
- hv photon incident avec une énergie  $E = hv$
- hv' photon avec une énergie  $E' = hv'$  (réduite par rapport à l'énergie incidente:  $E' < E$ )
- e- électron possédant une énergie cinétique élevée
-  Molécule d'eau



Nanoparticule d'oxyde d'hafnium

***Interaction des photons avec les nanoparticules (de densité électronique élevée) génère un nombre important d'électrons comparativement à l'eau (de faible densité électronique)***

La simulation des interactions rayonnement-matière par des méthodes de calcul statistique (méthode Monte-Carlo permettant le suivi d'un photon dans un milieu physique donné, depuis sa *naissance* jusqu'à son point d'arrêt) a par ailleurs permis de démontrer que l'activation des nanoparticules NanoXray, constituée d'oxyde d'hafnium, par une source de photon de haute énergie (c.a.d. utilisant une énergie similaire aux accélérateurs linéaires utilisés en radiothérapie) génère un dépôt localisé d'énergie **d'un ordre de grandeur 9 fois supérieur** à celui généré dans un volume d'eau équivalent (figure ci-dessous).



**Représentation schématique du dépôt localisé d'énergie généré par les nanoparticules NanoXray activées par les radiations ionisantes (radiothérapie). Représentation établie à partir des résultats de simulation des interactions rayonnement-matière par modélisation Monte Carlo**

## Étape 2 : les dommages cellulaires

Les électrons générés par cette absorption d'énergie vont traverser le milieu cellulaire et perdre leur énergie en interagissant plusieurs fois avec les molécules environnantes, créant des radicaux libres, principaux responsables de la destruction cellulaire recherchée.

Les radicaux libres générés par les électrons éjectés à partir de l'oxyde d'hafnium et de l'eau sont très réactifs : ils ont tendance à détruire les liaisons covalentes des molécules qu'ils rencontrent. En effet, ils déterminent les lésions « double-brin » de l'ADN, les plus graves et les plus difficiles à réparer pour la cellule, qui sont classiquement considérées comme les principales lésions responsables de l'effet (cellulaire) létal des radiations ionisantes.

Ils vont ainsi causer des dommages aux cellules cancéreuses entourant les nanoparticules ou tout le long du parcours suivi par les électrons lors de leurs multiples interactions avec le milieu environnant.

## Étape 3 : actions ultérieures sur les cellules

Elles correspondent aux réactions cellulaires consécutives aux réarrangements moléculaires produits lors de la phase physique. La destruction cellulaire résultante est induite par l'effet habituel des radicaux libres, comme en radiothérapie, mais elle est accrue grâce aux nanoparticules activées par les rayons X, dont le mode d'action est analogue à celui des radiations ionisantes sur les systèmes biologiques.

En conclusion, le mécanisme d'action des nanoparticules activées par les rayons X, basé sur un effet physique et énergétique, est constitué par une étape de dépôt local d'énergie et ce, au cœur même des cellules cancéreuses, et par la phase de lésion cellulaire qui est la conséquence principale des lésions de l'ADN du noyau. Ces lésions cellulaires vont largement dépendre des capacités et des modalités de la réparation de l'ADN lésé des cellules tumorales.

### 6.5.3 Les nanoparticules NanoXray : un même cœur d'oxyde d'hafnium cristallisé et un revêtement adapté selon la finalité recherchée

Les produits du portefeuille NanoXray sont tous issus du même cœur cristallin d'oxyde d'hafnium. Ce cœur peut lui-même être enrobé et modifié par des revêtements plus ou moins complexes. Chacun de ces revêtements spécifiques détermine une distribution corporelle, une dispersion dans la masse tumorale et une captation par les cellules tumorales qui lui sont particulières. La biodisponibilité fait référence à la présence des nanoparticules, à la concentration idoine, à l'intérieur même de la tumeur à traiter.

Le cœur d'oxyde d'hafnium et son revêtement (chaque nanoparticule) constituent un vecteur complet qui, décliné selon l'évolution et la spécificité anatomique de la tumeur, laisse envisager le traitement de tous les types tumoraux puisqu'il permettrait l'apport ciblé d'une dose d'énergie capable de détruire la tumeur.

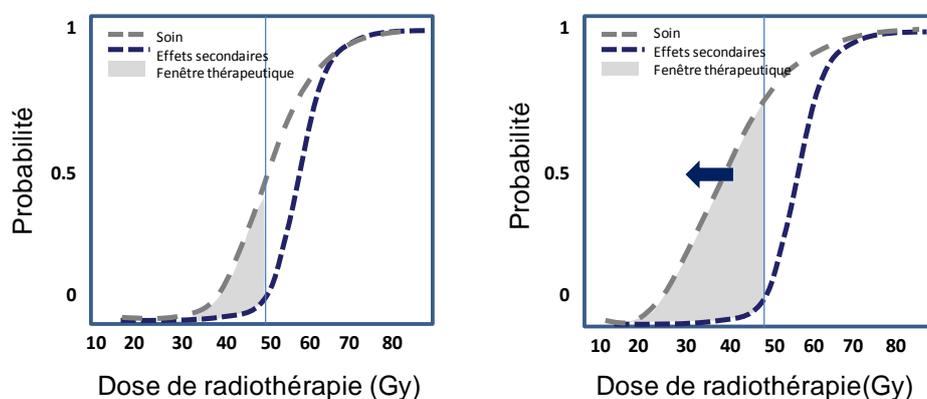
Selon la finalité recherchée en cancérologie, les nanoparticules NanoXray sont destinées à être administrées chez le patient par différentes voies, locale intra-tumorale ou intra-artérielle, systémique intraveineuse ou appliquées directement sur le lit tumoral, après l'enlèvement chirurgical de la tumeur.

### 6.5.4 Le portefeuille NanoXray permet une réconciliation entre la dose curative et la dose tolérée de radiothérapie

Le portefeuille NanoXray est basé sur une technologie conçue pour permettre la destruction des cellules cancéreuses par des nanoparticules dont l'activité est contrôlée dans le temps et l'espace. Une potentielle nouvelle approche de traitement est ainsi proposée, utilisée seule ou associée avec d'autres protocoles anticancéreux existants (chimiothérapie, chirurgie, molécules ciblées et immunothérapies).

Les nanoparticules NanoXray sont destinées à être exposées aux rayons X conventionnels après leur accumulation dans la tumeur pour exercer leur effet antitumoral. Il est attendu que l'efficacité du traitement soit proportionnelle à la durée de l'activation de ces particules et au nombre de séances de radiothérapie.

La technologie NanoXray est ainsi conçue pour ouvrir la fenêtre thérapeutique en augmentant la dose de radiothérapie et son effet dans la tumeur sans augmenter celle dans les tissus sains (figure ci-dessous). Le résultat attendu est un bénéfice significatif pour le patient en termes de meilleur contrôle local, meilleure réponse tumorale et augmentation de la survie, selon la maladie cancéreuse traitée.



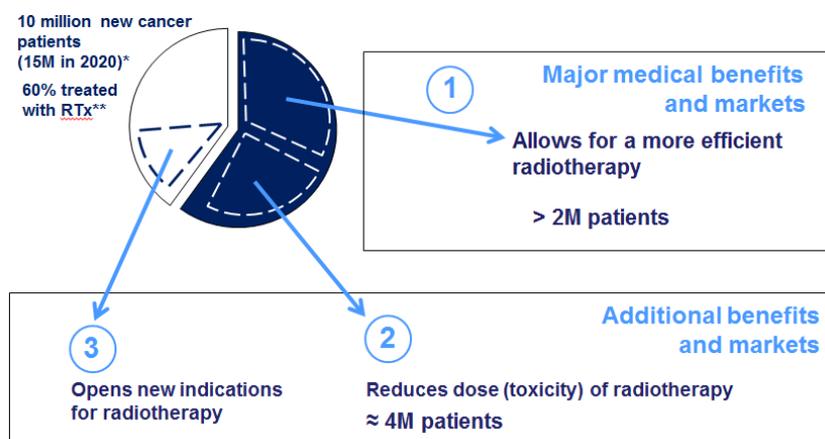
*Représentation schématique de l'ouverture de la fenêtre thérapeutique de la radiothérapie apportée par les nanoparticules NanoXray (à gauche, radiothérapie seule ; à droite, radiothérapie en présence des nanoparticules NanoXray)*

**La technologie NanoXray pourrait constituer une avancée significative en radiothérapie**, un domaine où l'accumulation des améliorations jusqu'à la date du présent Document ne permet pas d'utiliser les doses d'énergie suffisamment efficaces pour détruire tous les types de tumeurs. En réalité, la toxicité des traitements pour les tissus sains empêche d'augmenter le dosage de façon suffisante et la tumeur échappe au contrôle des traitements.

NanoXray conjugue deux facteurs clés qui devraient lui permettre de prendre une place prépondérante dans ce domaine :

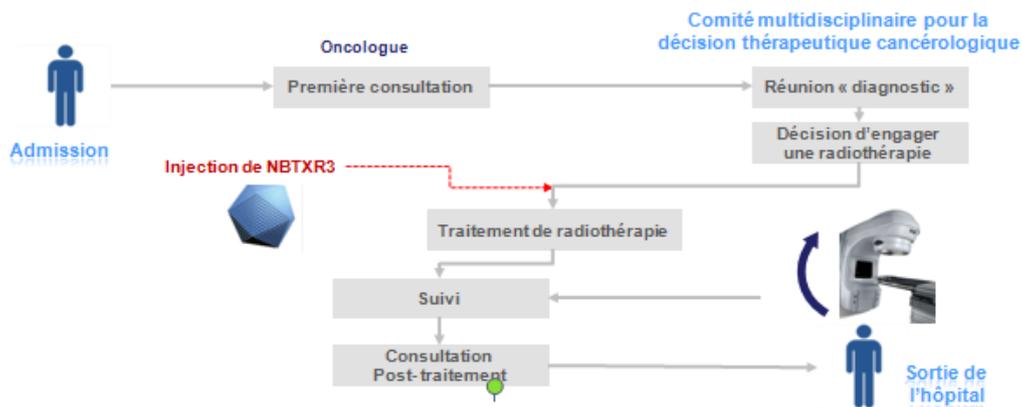
Sur le plan de l'efficacité antitumorale, la technologie NanoXray peut augmenter la dose d'énergie létale à l'intérieur de la masse tumorale, c'est-à-dire localement, sans augmenter la dose dans les tissus sains environnants. Ceci comporte plusieurs aspects très intéressants qui étayent le rationnel de développement sur un spectre de maladies aussi large que celui que couvre la radiothérapie actuelle avec près de 15 millions de patients estimés pour 2020 :

1. le ratio bénéfice/risque serait amélioré et augmenterait ainsi la probabilité de contrôler, voire détruire la tumeur à protocole de soins constant (dose de rayonnement identique). En effet, les nanoparticules déposeront une plus grande quantité de rayons X dans la structure cancéreuse et permettront d'augmenter l'efficacité de la radiothérapie à l'intérieur même de la masse tumorale sans augmenter la dose dans les tissus sains. Elle peut donc à terme cibler tous les patients devant être traités par radiothérapie;
2. la technologie permettrait de réduire les doses reçues par des patients qui pourraient déjà bénéficier de la radiothérapie dans le cadre de leur protocole de soin standard. Cette réduction de dose pourrait permettre de diminuer potentiellement la toxicité des rayons X notamment pour les tissus sains environnants ;
3. - cette technologie offrirait la possibilité d'introduire la radiothérapie en tant que traitement chez des patients dont le type de cancer n'est pas actuellement traité par radiothérapie en raison des caractéristiques (radiosensibilité importante) des tissus normaux qui entourent la tumeur ;  
- la possibilité d'utiliser des agents thérapeutiques (les nanoparticules) avec un mécanisme d'action connu pourrait être efficace (lésions de l'ADN et mort cellulaire) chez des populations de malades dont l'âge et des dysfonctionnements du foie ou du rein ne permettent pas l'utilisation adéquate d'autres moyens thérapeutiques tels que le dosage efficace des cytotoxiques ou des molécules ciblées.



*Utilisation et positionnement de NanoXray dans le monde de l'oncologie*

Sur le plan de la pratique médicale, la technologie NanoXray est parfaitement compatible avec les protocoles en vigueur à ce jour et n'exige pas de changements des procédures de chirurgie et de radiothérapie. Les différents praticiens intervenant dans le parcours de soins ne changeront rien de façon significative, ils administreront le produit adapté et les protocoles de soins schématisés ci-dessous ne seront pas alourdis chez la majorité des patients atteints d'un cancer. En outre, la technologie NanoXray est parfaitement compatible avec les équipements de radiothérapie standards, disponibles dans la quasi-totalité des établissements hospitaliers dans le monde entier.



***Parcours de soin d'un patient recevant une radiothérapie avec injection de NBTXR3***

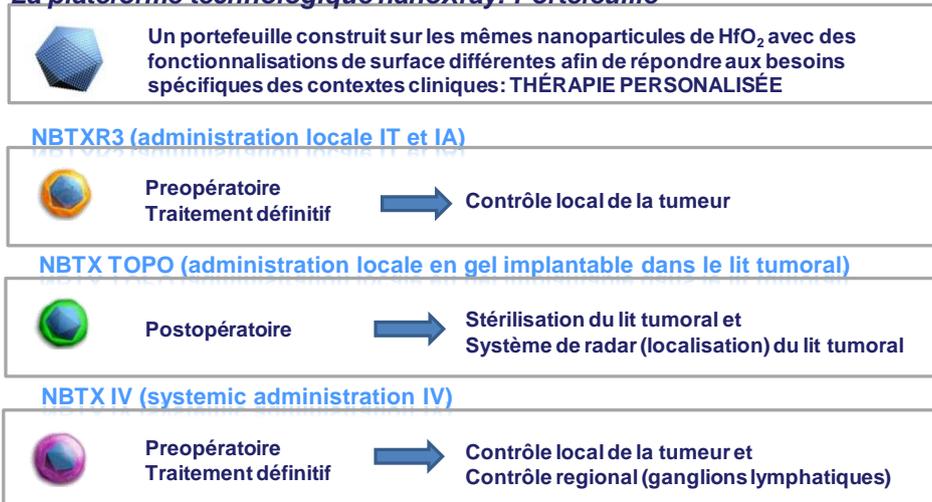
Ces différents aspects sont déterminants dans l'adoption de la technologie de la Société par les praticiens mais aussi jouent un rôle majeur dans l'acceptation des soins par le malade. En outre, les instances responsables du remboursement des coûts du traitement évaluent ces paramètres soigneusement et pour cette technologie, ils ne devraient pas représenter un facteur bloquant.

Les perspectives sont prometteuses sur les deux plans cités : l'efficacité du traitement anticancéreux pourrait être renforcée de façon significative et le nombre de patients traités par radiothérapie pourrait augmenter. L'effet amplificateur d'énergie intratumorale par la technologie NanoXray ouvrirait aux patients jusque-là exclus de la radiothérapie la possibilité de bénéficier d'un traitement actif.

### **Une gamme de produits pour aborder un grand nombre de types de cancers**

Le portefeuille NanoXray est constitué actuellement par trois produits conçus pour satisfaire des besoins cliniques spécifiques pour différents cancers selon le même mode d'action physique décrit ci-dessus. Ces produits disposent d'un cœur identique mais se différencient de façon fondamentale par la composition du revêtement des nanoparticules adapté à des modes d'administrations distincts : voie locale intratumorale et intra-artérielle, voie intraveineuse et application directe sur le lit tumoral au moment de la chirurgie pour enlèvement de la tumeur. La sélection de l'un ou l'autre des produits NanoXray sera basée sur les besoins spécifiques du patient définis par le type de cancer, sa taille, son stade évolutif et le moment thérapeutique optimum, soit avant, après ou sans chirurgie.

### ***La plateforme technologique nanoXray: Portefeuille***



### ***Portefeuille NanoXray***

#### **NBTXR3**

Ce sont des nanoparticules conçues pour être injectées localement, directement dans la tumeur ou dans l'artère nourricière de la tumeur. NBTXR3 est une suspension des nanoparticules qui possèdent un revêtement de surface négatif permettant d'avoir des interactions appropriées avec la surface des cellules tumorales et être retenues à l'intérieur de la masse tumorale. Les premières indications visées pour NBTXR3 sont les sarcomes des tissus mous, les cancers primitifs et secondaires du foie, le glioblastome multiforme (une forme spécifique du cancer du cerveau), le cancer rectal, le cancer de la prostate ou encore les cancers de la tête et du cou.

Le NBTXR3 est le seul produit entré en phase clinique dans 2 indications oncologiques: le sarcome des tissus mous et le cancer de la tête et du cou.

Les deux autres produits, NBTX IV et NBTX TOPO, constituent des relais de croissance à moyen terme. Ils sont en phase d'évaluation préclinique. Par ailleurs, l'observation du ratio bénéfice-risque très prometteur de NBTXR3 avec une efficacité prouvée dans différents modèles tumoraux et une très bonne tolérance (se reporter au paragraphe 6.7.2 est une preuve de concept qui permet de pré-valider quelques aspects fondamentaux du développement des deux autres produits.

#### **NBTX-IV**

Ce sont des nanoparticules conçues pour être injectées par voie intraveineuse afin que le produit puisse atteindre la tumeur mais aussi les tissus l'enveloppant, déjà envahis localement par des cellules cancéreuses. Cela pourrait permettre une augmentation de la destruction tumorale mais aussi contrôler l'échappement ultérieur à distance des cellules malignes qui sont dans les ganglions voisins. Ce produit sera par exemple destiné au traitement des tumeurs au stade avancé et qui ont envahi les ganglions régionaux comme des cancers rectaux, de la prostate localement avancé ou encore aux carcinomes pulmonaires.

Ce second produit issu du pipeline NanoXray est entré en développement préclinique et a été sélectionné en juin 2013 par le Nanotechnology Characterization Laboratory (NCL), organisme dépendant du National Cancer Institute (NCI). Cette sélection permettra notamment d'initier des études de caractérisation préclinique dont les résultats permettront à la Société d'étayer son dossier de soumission IND (Investigational New Drug) auprès de la U.S. Food and Drug Administration (FDA).

En parallèle, la Société mènera d'autres études dans le cadre du développement préclinique du produit pour pouvoir soumettre un dossier complet.

Le produit NBTX-IV est une suspension aqueuse stérile de nanoparticules cristallines. Les nanoparticules sont constituées du cœur d'oxyde d'hafnium issu de la plateforme NanoXray et possèdent un traitement de surface adapté pour optimiser leur biodisponibilité une fois injectées dans la circulation sanguine.

Le produit est destiné notamment pour quelques types de cancer du sein, de la prostate, du poumon, du col de l'utérus ou encore des métastases cérébrales.

### **NBTX-TOPO**

Le produit NBTX-TOPO est un gel contenant des nanoparticules, ayant vocation à être directement appliqué dans le « lit tumoral », à l'issue d'un acte chirurgical d'ablation de tumeur. En tant que produit thérapeutique, NBTX-TOPO, associé à une radiothérapie, permettra de mieux cibler et détruire les cellules cancéreuses rémanentes, c'est-à-dire non retirées lors de la résection de la tumeur ; le but étant de prévenir les rechutes locales ou distantes dont ces cellules cancéreuses sont responsables. A l'apport thérapeutique, NBTX-TOPO ajoute une qualité fondamentale grâce à la radio-opacité des cristaux d'hafnium qu'il contient. Ces derniers permettront une meilleure évaluation de la localisation du « lit tumoral » par le radiothérapeute. En effet, un ciblage d'une plus grande précision permettrait d'effectuer la délivrance des rayons X exactement sur le site d'intérêt.

Ce produit pourrait ainsi offrir une valeur unique en répondant de façon conjuguée à deux types de besoins médicaux non satisfaits dans le cadre des traitements par radiothérapie postopératoire : i) augmenter l'élimination des cellules cancéreuses résiduelles dans le « lit tumoral » et ii) aider à la localisation, après chirurgie, du « lit tumoral », c'est-à-dire du site exact où la tumeur retirée était nichée, pour mieux positionner la dose d'irradiation. L'action thérapeutique du produit NBTX-TOPO pourrait être enrichie par une fonction d'outil de support pour la pratique de la radiothérapie postopératoire, et accroître la valeur intrinsèque d'utilisation du produit par les radiothérapeutes.

Le produit est destiné notamment pour quelques types de cancer du sein, cancers pulmonaires opérables, des métastases vertébrales, et les sarcomes des tissus mous à localisation rétropéritonéale.

#### **6.5.5 Indications thérapeutiques ciblées par les produits NanoXray : un marché potentiel significatif**

Nanobiotix a pour mission de conduire le développement clinique et d'assurer une partie de la commercialisation des 3 produits NanoXray dont le NBTXR3 prioritairement.

Deux aspects sont d'un grand intérêt :

- le pipeline NanoXray a pour objet d'améliorer l'efficacité du traitement local du cancer par radiothérapie. En conséquence, la Société pourrait prétendre toucher une grande partie de l'ensemble des patients traités par cette approche thérapeutique.
- le développement des 3 produits NanoXray pourrait constituer une opportunité unique de construire un portefeuille « blockbuster » et d'inverser la tendance à la fragmentation du marché de l'oncologie. En fait, la classe des thérapies ciblées qui a alimenté la plupart de la croissance rapide de ce marché dans son ensemble a créé une fragmentation du marché. Dans la prochaine décennie, plusieurs blockbusters de thérapies ciblées seront soumis à des expirations de brevets et le marché deviendra encore plus fragmenté avec des nouveaux développements pour les populations de niche.

Dans un premier temps, avec son produit phare NBTXR3, Nanobiotix a pour ambition de cibler un marché incluant les patients potentiels sur les sept principaux marchés de l'oncologie que sont les États-Unis, le Japon, l'Allemagne, la France, l'Angleterre, l'Italie et l'Espagne, et ce pour les sept indications suivantes (tableau ci-dessous).

<b>NBTXR3</b>		
<b>Indication</b>	<b>Incidence</b>	<b>Population cible</b>
Sarcome des tissus mous	21 839	<b>272 571</b>
Cancer de l'oesophage	57 139	
Cancer colorectal	460 977	
Cancer du foie	97 338	
Cancer tête et cou	108 281	
Cancer de la prostate	549 901	
Glioblastome Multiforme	34 814	
Cancer du pancréas	108 326	
<b>Total</b>	<b>1 438 614</b>	
<small>Sauf indication, nombre cumulé de patients en Europe (top 5 : Fr, Ge, Esp, It, UK), USA et Japon  <sup>1</sup> Données pour l'Europe et les États-Unis seulement</small>		

***NBTXR3, les indications ciblées et taille de population<sup>17</sup>***

D'autres marchés potentiels sont envisagés, prenant en compte leur épidémiologie spécifique des cancers. La Chine et l'Inde notamment, affichent une incidence particulièrement élevée de cancer de l'oesophage et du carcinome hépatocellulaire (HCC). Selon les estimations de Globocan, il y aurait globalement 782.000 nouveaux cas de cancer du foie et 456.000 nouveaux cas de cancer de l'oesophage en 2012, soit une incidence sensiblement supérieure à celle observée dans les principaux marchés de l'oncologie (tableau ci-dessus). Ainsi, une pénétration même limitée de ces marchés en développement pourrait représenter pour Nanobiotix une formidable opportunité commerciale.

Dans une étape ultérieure et sous réserve de la réalisation d'un programme préclinique concluant, les produits NBTX IV et NBTX TOPO cibleront d'autres contextes tels que des cancers à localisation profonde comme le cancer du poumon et les métastases cérébrales, ou les besoins d'élimination des cellules malignes restantes sur le site de la tumeur après chirurgie (traitements adjuvantes) dans le cancer du sein, ou encore les patients souffrant d'un cancer du poumon opérable ou des métastases osseuses vertébrales.

Les tableaux ci-dessous présentent l'incidence de ces indications envisagées pour NBTX IV et NBTX TOPO dans les 7 marchés principaux en oncologie. Elles constituent pour la plupart de très grands marchés potentiels, et pourraient élargir ainsi de manière significative les débouchés commerciaux de la Société.

---

<sup>17</sup> Source: DATAMONITOR; GLOBAL DATA; Brain and CNS! <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/brain.html>; EUCAN: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=13>; <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/>

<b>NBTX-IV</b>		
<b>Indication</b>	<b>Incidence</b>	<b>Population cible</b>
Cancer du sein	517 970	<b>319 499</b>
Cancer de la prostate	549 901	
Cancer du poumon (NSCLC)	454 536	
Métastases cérébrales	98 000	
Cancer du cervix	37 786	
<b>Total</b>	<b>1 658 193</b>	
Sauf indication, nombre cumulé de patients en Europe (top 5 : Fr, Ge, Esp, It, UK), USA et Japon		

*NBTX IV: indications ciblées et taille de population<sup>18</sup>*

<b>NBTX-TOPO</b>		
<b>Indication</b>	<b>Incidence</b>	<b>Population cible</b>
Cancer du sein	517 970	<b>431 800</b>
Cancer du poumon (NSCLC)	454 536	
Métastases osseuses	225 172	
Sarcome des Tissus Mous <sup>1</sup>	21 839	
<b>Total</b>	<b>1 219 517</b>	
Sauf indication, nombre cumulé de patients en Europe (top 5 : Fr, Ge, Esp, It, UK), USA et Japon		
<sup>1</sup> Données pour l'Europe et les États-Unis seulement		

*NBTX-TOPO : indications ciblées et taille de population<sup>19</sup>*

Au total, sur ces 7 principaux marchés, les 3 produits issus de la plateforme pourraient concerner près d'un million de patients.

Les marchés émergents (Russie, Brésil, Chine, Inde ...) n'ont pas été présentés dans ces estimations qui ne totalisent que les sept principaux marchés de l'oncologie. Cependant, ils représentent un potentiel de croissance énorme (1 million de patients potentiels supplémentaires) pour deux raisons différentes : les spécificités de l'épidémiologie pour quelques types de cancers, qui déterminent un intérêt tout particulier des instances sanitaires, et l'augmentation de l'incidence du cancer dans toutes les populations et cela de façon soutenue au cours des dernières décennies.

La Société a confié à un cabinet indépendant (GroupH) le soin d'évaluer le potentiel commercial à terme du portefeuille NanoXray, à travers NBTXR3 et les deux relais de croissance que constituent NBTX IV et NBTX TOPO.

Sous réserve de l'obtention des autorisations nécessaires à leur commercialisation, l'étude mise à jour en avril 2011 par le cabinet GroupH estime le potentiel de marché de 5 à 6 milliards d'euros à l'horizon 2031 sur la base d'une cible totale de près de 1 million de patients dans les sept marchés les plus importants en oncologie (Etats-Unis, Japon, Allemagne, France, Angleterre, Italie et Espagne).

Par ailleurs, l'utilisation de la radiothérapie est très large, elle fait partie du meilleur traitement standard préconisé pour beaucoup d'autres cancers. En outre, des améliorations technologiques de la

<sup>18</sup> Source: DATAMONITOR; GLOBAL DATA; <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/>

<sup>19</sup> Source: DATAMONITOR; GLOBAL DATA; <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/>

radiothérapie permettront probablement à certaines populations de patients non traités aujourd'hui de bénéficier d'un traitement dans les années qui suivent, en utilisant des doses moindres. Les produits NanoXray pourrait s'insérer dans ces indications à venir.

#### 6.5.6 Une adhésion forte de la communauté médicale

La proposition de valeur offerte par le portefeuille NanoXray se traduit à la fois par une adhésion de la communauté médicale, une reconnaissance de la part des acteurs de la nanomédecine, de l'industrie pharmaceutique et une attention croissante de la part des médias.

Cette adhésion forte des praticiens oncologues et radiothérapeutes a pu être appréciée par le biais d'une étude externe que la Société a fait réaliser par GroupH en 2010. Cette étude de marché visait à interroger environ quatre-vingt-dix experts internationaux aux États-Unis et en Europe afin de définir l'intérêt des produits NanoXray en oncologie. L'ensemble des médecins interrogés s'accorde sur le fait que cette technologie pourrait répondre aux besoins non-satisfaits de la radiothérapie et cela dans l'ensemble de ces indications. La collaboration avec le cabinet GoupH se poursuit afin d'appréhender le degré d'adhésion de la communauté médicale à l'approche novatrice de traitement local du cancer proposée par la Société.

Même si la Société a toujours privilégié le dépôt de solides brevets aux publications scientifiques afin de conserver et augmenter son leadership technologique, un certain nombre des travaux de recherche ou des résultats cliniques sur des produits de la Société sont présentés par des médecins académiques ou des membres de la Société lors d'évènements nationaux et internationaux:

- International Congress on Targeted Anticancer Therapies (TAT 2012), March 8-10, **2012**, Amsterdam, The Netherlands ;
- SOT (The Society of Toxicology) Annual Meeting and ToxExpo, March 11-15, **2012**, San Francisco, California, US.
- XI International Symposium on Platinum Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy, *Stem cells, DNA repair mechanisms, DNA-damaging agents*, October 11-14, **2012**, Vérone, Italie ;
- DDTP Symposium, Novel Targeted Drug and Nanomedicine Approaches to the Radiotherapy of Human Cancers, November 30, **2012**, McGill University, Montréal, Canada ;
- Future leaders in the Biotech Industry, April 5, **2013**, New York, USA ;
- BIO International convention, April 22-25, **2013**, Chicago, USA ;
- Oncology Meeting – NBTXR3 Clinical proof of concept, May 31- June 4, **2013**, Chicago, USA ;
- EuroNanoForum, June 18- 20, **2013**, Dublin, Ireland ;
- 6<sup>th</sup> European Conference for Clinical Nanomedicine (CLINAM 2013), June 23-26, **2013**, Basel, Switzerland ;
- NanoGagliato Conference, July 25-30, **2013**, Gagliato, Italie ;
- 40th Annual Meeting of the European Radiation Research Society, September 1-5, **2013**, Dublin Castle, Ireland ;
- European Technology Platform of Nanomedicine General Assembly, October 1-2 **2013**, Grenoble, France ;
- Innovation Days, October 7 **2013**, Paris, France ;
- 19<sup>th</sup> Annual International Partnering Conference Bio-Europe 2013, November 4-6 **2013**, Vienne, Autriche;
- Chemotherapy Foundation Symposium: Innovative Cancer Therapy for Tomorrow, November 7 **2013**, NYC, USA

- 11ème Biennale Monégasque de Cancerologie, January 29 - February 1 **2014**, Monaco ;
- BIO-Europe Spring 2014, March 10-12 **2014**, Turin, Italy;
- Nanomedicine 2014, March 26-27 **2014**, Edinburgh, UK
- ASCO annual'14 meeting, May 30 - June 3 **2014**, Chicago, USA;
- NanoBio Europe, June 2-4 **2014**, Munster, Germany;
- 7th European Conference for Clinical Nanomedicine (CLINAM 2014), June 23-25, **2014**, Basel, Switzerland.

Cet intérêt se traduit également par la qualité des huit membres actuels de son comité consultatif scientifique dont la composition est présentée au paragraphe 6.11.2 du présent Document.

Par ailleurs, au cours des 12 derniers mois, de très nombreuses radios et télévisions (en France et à l'étranger) ainsi que plusieurs dizaines d'articles dans différents journaux (presse papier et sites internet généralistes et spécialisés) se sont faits le relais de l'avancée que pourrait représenter le portefeuille NanoXray dans le domaine du traitement local des cancers et de la rupture technologique apporté par cette innovation.

**Le Monde**  
181%  
C'est le taux de souscription de l'augmentation de la dette. Cette « biotech » française, qui développe l'utilisation de nanoparticules dans le traitement du cancer, est une des plus cotées de France. Elle a annoncé, jeudi 20 mai, avoir obtenu des résultats positifs au cours d'une phase de pré-évaluation de son produit NBTXR3 dans le traitement local des cancers. Elle est valorisée à 44,1 millions d'euros. Elle est valorisée depuis 2010 à 44,1 millions d'euros et a bondi de 250% depuis.

**ouest france**  
Medicine. Les nanoparticules, un espoir contre le cancer

**Prescription Santé**  
NANOMÉDECINE : COCORICO POUR NOS CHAMPIONS

**MEDICAL DEVICE DAILY™**  
Nanobiotix amplifies X-ray to eradicate cancer  
By John Brosky, European Editor  
PARIS — It was a small step for nanomedicine, a giant leap for Nanobiotix (Paris). Out on the bleeding edge of innovation, Nanobiotix took its first step toward the clinic in 2013 completing a first-in-man trial for the lead product from its NanoXray platform, NBTXR3, which sounds like a good idea. Or target receive popula in heal acceler

**LE QUOTIDIEN DU PHARMACIEN**  
Les promesses des nanoparticules contre le cancer  
La plate-forme ETP Nanomedicine lance la seconde édition du Nano World Cancer Day. L'objectif : convaincre de l'intérêt de l'introduction de la nanomédecine en cancérologie.

**LesEchos**  
Nanobiotix cible les tumeurs avec des nanoparticules  
La société enregistre des résultats cliniques positifs sur son premier produit. Mais, pour poursuivre son développement, elle doit absolument lever des fonds.

**FT**  
Nanotechnology: A rare metal that enhances radiotherapy  
By Clive Cookson  
A French company is developing an obscure chemical element as a product that will absorb radiation within cancer tumours

**PharmaTimes**  
Nanobiotix heavy metal treatment rocks ASCO  
It is hard to deny the power of heavy metal – not so much Metallica but X-ray-enhancing nanoparticle

**MailOnline**  
SMALL CAPS FOCUS: French tech star performer  
Nanobiotix secures funding to fight cancer

**Le Monde**  
Nanobiotix fait sa nano révolution  
CANCER. La spin-off de l'Université de Buffalo une approche thérapeutique prometteuse de traitements des tumeurs cancéreuses renouvelée de Philippe MAUBERNA, son directeur financier la société tan on et des Af a GAUBERT avec son N nanopartic ur concentrer l'action thérapeutique su nécreuses, Nanobiotix qui vient d'établir i ec PharmaEngine pour le développement se sur le marché en Asie de son produit plu préparer ainsi à une phase de commerc.alsa Or, selon Laurent Levy, « Les nanoparticules du NBTXR3 ont une densité en électrons bien supérieure à celle de l'eau, ie in de start-up et de PMEs innovantes, il i sein du groupe Astellas Pharma Europe t où aubert, elle est une ancienne conseillère à la République et a servi au sein de diffé

**Le Monde**  
Nanobiotix, le roi de la nanomédecine  
INCONNUE du grand public, Nanobiotix, start-up spécialisée dans la médecine, est pourtant l'une de la Bourse de Paris son introduction en 2012, a sa flamme de près de puis le début de l'année! gine de cette hausse spectaculaire, une excellente nouvelle pour les investisseurs: son produit phare, baptisé NBTXR3, devrait être commercialisé dès 2016, au Les premiers tests de sécurité ayant été passés haut la main, un essai clinique devrait démarrer dès la fin de l'année. Si tout se passe bien, son efficacité sur d'autres maladies – cancer du foie et de la prostate, tumeur au cerveau – sera rapidement testée. « A l'heure où l'on ne parle plus que de médecine personnalisée, cette approche a l'immense avantage d'être généralisable à tous les

**Le Monde**  
Cancer : Nanobiotix démontre l'efficacité de ses nanoparticules  
d'effets secondaires graves tous ces malades ont pu être opérés, ce qui est le but de nouveau traitement.

**Le Monde**  
Destruction mécanique  
L'approche de Nanobiotix consiste à injecter directement dans la tumeur des nanoparticules cristallines ensuite actives à distance la radiothérapie. En captant les rayons X, elles provoquent une destruction mécanique des cellules tumorales. Dans ce cas du sarcome des tumeurs, la diminution du volume de la tumeur a été constatée pour tous les patients opérés. Porté le nom de code NBTXR3, produit de Nanobiotix pourrait donc être utilisé comme traitement préopératoire

**Exemple de publications concernant Nanobiotix**

Les publications suivantes font en outre partie du programme scientifique de communication relative à la plateforme NanoXray à l'attention de la communauté médicale.

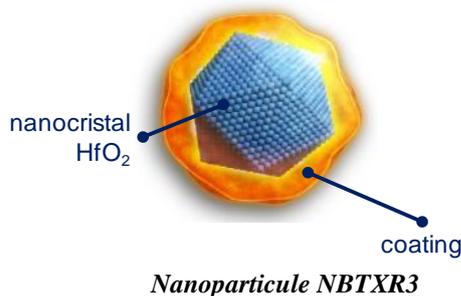
- [Nanoscale radiotherapy with hafnium oxide nanoparticles.](#) Maggiorella L, Barouch G, Devaux C, Pottier A, Deutsch E, Bourhis J, Borghi E, Levy L. Future Oncology, 2012 Sep; 8(9):1167-1181;
- [New Use of Metals as Nanosized Radioenhancers: Hafnium Oxide for Local Treatment of Cancer.](#) Pottier A, Borghi E, Levy L. Anticancer Research 2014, 34: 443-454
- The “Nano” world can bring breakthrough to medicine. Pottier A and Borghi E, Laboratory News, January 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

## 6.6 NBTXR3, PRODUIT PHARE DE LA TECHNOLOGIE NANOXRAY

Parmi les trois produits du portefeuille NanoXray, le NBTXR3 constitue le prioritaire. Il est le seul à ce jour, à être entré en phase clinique dans deux indications oncologiques.

### 6.6.1 Descriptif du produit NBTXR3

NBTXR3 est une suspension aqueuse stérile de nanoparticules cristallines. Les nanoparticules NBTXR3 sont composées d'un cœur d'oxyde d'hafnium recouvert d'une enveloppe de charges négatives qui assure la stabilité des nanoparticules et l'adhésion aux cellules cancéreuses lorsqu'elles sont injectées dans la tumeur.



*NBTXR3 dans son conditionnement final (lot clinique)*

Destiné à être injecté localement à l'intérieur de la tumeur, ou dans l'artère qui la nourrit, le produit est conditionné dans des flacons en verre contenant 5 ml de suspension nanoparticulaire à une concentration de 64 g/L. Le pH de la formulation finale est compris entre 6 et 8.

Le volume de NBTXR3 à injecter est défini par rapport au volume de la masse tumorale. Une fois le volume tumoral calculé, NBTXR3 est préparé avec une solution stérile de glucose, prélevé dans une aiguille et seringue couramment utilisées en pratique médicale.

Le produit NBTXR3 n'est pas un cytotoxique, sa manipulation ne nécessite pas des procédures de sécurité particulière puisqu'il ne comporte pas de risque de toxicité mutagène. Il doit être conservé dans un environnement sec, ne doit pas être réfrigéré ni congelé.

Après utilisation, les déchets seront traités selon la procédure de traitement propre à la pharmacie centrale du centre anticancéreux concerné.

### 6.6.2 Procédure d'implantation et d'activation du produit chez l'Homme

Avant de démarrer les séances de radiothérapie définies par son protocole de soin, le patient recevra une injection unique de NBTXR3 directement dans la tumeur ou dans l'artère qui la nourrit. Le site de l'injection doit être traité avec les mesures d'antisepsie habituelles lors des préparations préopératoires.

Le produit NBTXR3 devra être administré par une injection manuelle ou une injection à l'aide d'une pompe, à température ambiante. Cette injection devra être réalisée par un chirurgien ou un radiologue.

L'identification de la pseudocapsule tumorale, des tissus sains à risque (vaisseaux, nerfs...) et des vaisseaux intra tumoraux sera réalisée sous contrôle échographique afin de positionner correctement la pointe de l'aiguille. Une fois que le chirurgien et le radiologue auront identifié les sites de piqûre sous

contrôle échographique, la pointe de l'aiguille devra être bien positionnée à l'intérieur de la tumeur pour éviter les vaisseaux intra tumoraux et d'endommager la pseudocapsule tumorale.

Si l'hospitalisation ne s'avère pas nécessaire, le patient rentrera chez lui jusqu'au lendemain quand il reviendra à l'hôpital pour sa première séance de radiothérapie. Il recevra le nombre de séances déterminé par les soins courants de son cancer (*meilleur traitement standard disponible pour combattre sa maladie*). Une fois la radiothérapie terminée, le patient suivra son protocole de soins habituel.

Le processus de production est décrit au paragraphe 6.11.9 ci-après.

## 6.7 PROGRAMME CLINIQUE DU NBTXR3

Résultant d'une évaluation préclinique satisfaisante issue d'un développement préclinique réalisé en collaboration avec l'Institut Gustave Roussy (se reporter au paragraphe 22.1), deux études pilotes (Phase I) ont démarré :

- la première au second semestre 2011 portant sur l'indication du sarcome des tissus mous localement avancé, et
- la deuxième au troisième trimestre 2013 portant sur le cancer de la tête et du cou localement avancés.

### 6.7.1 Un programme clinique dé-risqué

La Société estime que le programme clinique de NBTXR3 présente moins de risques qu'un développement clinique classique en cancérologie puisqu'il repose sur un modèle de développement clair concernant un marché potentiel important en croissance soutenue et forte.

#### **Un programme clinique maîtrisé en raison de la nature du produit et de son mode d'action physique :**

- l'effet antitumoral du portefeuille NanoXray résulte d'un mécanisme d'action physique sans faire intervenir d'interactions moléculaires dans son mode d'action primaire, donc il peut être appliqué de façon très large. Ces produits «First-in-class» ont le potentiel de blockbuster ;
- le mode d'action physique est parfaitement connu puisqu'il s'agit de celui de la radiothérapie mais amplifié de façon significative comme observé chez les animaux porteurs de tumeurs ;
- l'aspect inerte (quand non exposé aux rayons) du produit démontré au cours de l'évaluation toxicologique dans différentes espèces animales suggère une toxicité limitée chez l'Homme, même si cela reste à confirmer dans le cadre des essais en cours ; et
- l'évaluation du profil de sécurité de NBTXR3 chez l'Homme apporte aussi une diminution du risque pour les produits NanoXray moins avancés en développement.

#### **Un programme clinique maîtrisé en raison de l'aire thérapeutique visée et de son insertion dans la pratique existante :**

- la cancérologie, avec une demande soutenue malgré des progrès réels dans les traitements et 90% des tumeurs solides déjà traitées par radiothérapie ;
- l'insertion d'une innovation qui exploite les plateaux techniques existants ;
- une durée de développement raccourcie : dispositif médical vs médicament en Europe ; et
- un marché de l'oncologie en forte croissance.

Pour ces raisons, le risque inhérent au développement de NBTXR3 devrait être bien moindre que celui de médicaments dans la mesure où :

- s'agissant d'un mécanisme d'action physique (i.e., dépôt d'énergie), il présente une transférabilité de l'efficacité de l'animal à l'Homme plus élevée ; et
- les effets physiques proposés sont parfaitement connus et donc prédictibles, ce qui est beaucoup moins aléatoire que le développement d'un médicament à mode d'action par interaction moléculaire.

Les caractéristiques décrites ci-dessus et la possibilité de contrôler l'activation du produit sont aussi fondamentales dans l'estimation du risque lié à la toxicité. En effet, un médicament présent dans le corps humain est actif continuellement sans pouvoir être cantonné à un organe spécifique, tandis que les

nanoparticules NBTXR3 ne sont actives que dans le champ d'irradiation et uniquement quand elles sont exposées à la radiothérapie (contrôle d'action dans le temps et l'espace).

### 6.7.2 Développement préclinique et preuve du concept

#### *La remarquable activité anti-tumorale des nanoparticules NBTXR3 activées*

Les nanoparticules NBTXR3 sont conçues pour absorber fortement les rayons X et déposer localement une dose d'énergie substantielle au cœur même des cellules tumorales.

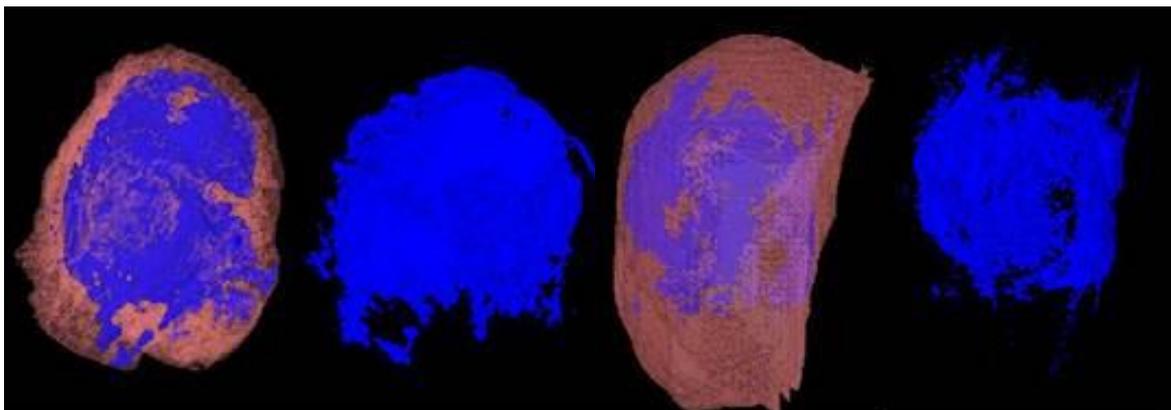
Etant donné que l'interaction des nanoparticules avec les rayons X pourrait différer selon la nature, la dose et le débit des irradiations, plusieurs sources d'énergie ont été explorées. De même, la spécificité biologique des cancers, qui diffèrent des organes/tissus dont ils sont issus, a été prise en compte et plusieurs lignées de cancers humains ont été étudiées, selon leur origine et leur radiosensibilité (lignées radorésistantes ou radiosensibles).

*In vitro*, une forte diminution de la fraction de survie cellulaire a été observée pour les cellules cancéreuses traitées par des quantités croissantes de nanoparticules activées par la radiothérapie, comparativement à la radiothérapie seule. Ces résultats confirment une amplification significative de la dose délivrée à l'intérieur de la tumeur.

La preuve du concept chez des animaux porteurs de tumeurs a été réalisée.

#### *La dispersion du produit NBTXR3 dans la structure tumorale*

Premièrement, la biodisponibilité tumorale des nanoparticules NBTXR3, c'est-à-dire la dispersion des nanoparticules NBTXR3 dans les trois dimensions de la tumeur, est cruciale pour accomplir l'effet thérapeutique recherché. L'imagerie par tomographie informatisée (CT-scan) a montré que les particules, qui sont des cristaux radio-opaques, conservent durablement une dispersion satisfaisante à l'intérieur d'une tumeur greffée chez la souris (figure ci-dessous).

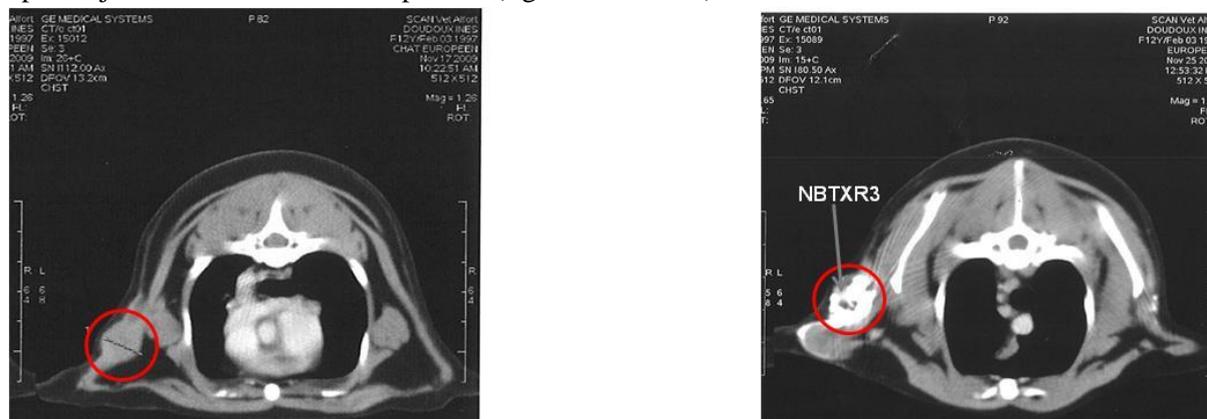


*Tomographie informatisée : reconstruction en 3D de tumeurs, 2 jours (gauche) et 15 jours (droite) après administration intra-tumorale de NBTXR3 (en bleu, NBTXR3 à l'intérieur de la tumeur, en rose).*

Aussi, une longue résidence intratumorale du NBTXR3 a été prouvée dans un autre modèle tumoral avec la confirmation de sa biodisponibilité soutenue d'au moins 7 semaines à l'intérieur de la masse tumorale. Ceci a apporté la preuve de la durée de résidence intratumorale des nanoparticules, égale et supérieure à la durée de la radiothérapie utilisée pour la plupart des cancers en clinique oncologique.

## L'oncologie comparative

Chez le chat atteint d'une tumeur spontanée (fibrosarcome), la biodisponibilité tumorale des nanoparticules NBTXR3 a aussi été démontrée par imagerie par tomographie informatisée (CT-scan), après injection intra-tumorale du produit (figure ci-dessous).



*A gauche, la tumeur avant injection, à droite, les nanoparticules NBTXR3 (en blanc) dans la tumeur 24 heures après injection intra-tumorale du produit présentent une biodisponibilité satisfaisante.*

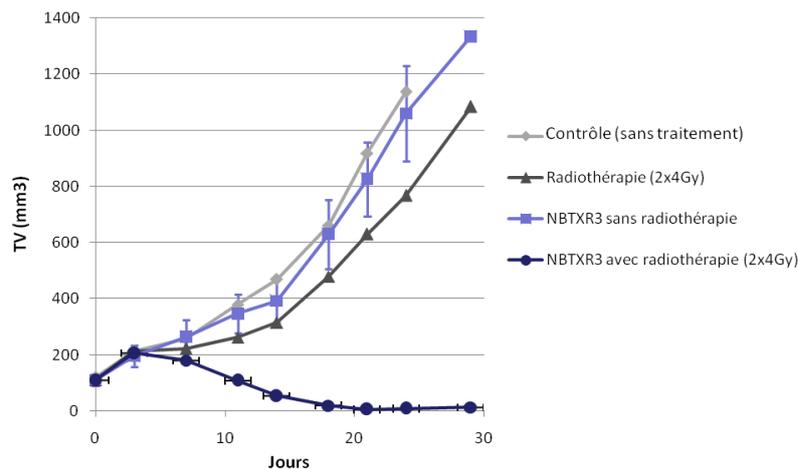
## Les études d'efficacité

Concernant le contrôle de la tumeur, des études de cancers épithéliaux et de sarcomes humains greffés sur des souris (tableau ci-dessous) ont démontré un avantage substantiel des nanoparticules activées par rayons X par rapport à la radiothérapie délivrée seule en termes de retard de la croissance tumorale et de délai de prolifération, associés à une très bonne tolérance des animaux. De plus on a pu observer une augmentation significative de la survie des souris après traitement par les nanoparticules et ce, dans les deux cas de radiosensibilité en recourant à différentes sources d'énergie.

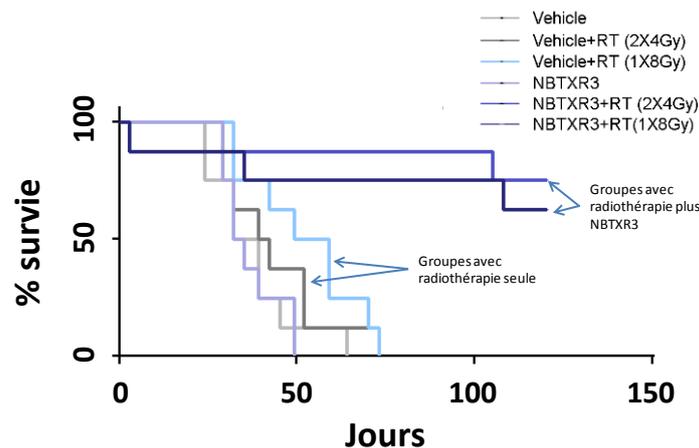
Source d'énergie	90 kV	200 kV	Ir192(380 keV)	Co (0,9 MeV)
Modèles de tumeurs testés	Fibrosarcome HT1080	Fibrosarcome HT1080	Fibrosarcome HT1080	Fibrosarcome HT1080
		Liposarcome LPS80T3	Carcinome colorectal HCT116	Sarcome d'Ewing A673

*Exploration de l'efficacité anti-tumorale pour différentes sources d'énergie et selon l'origine et la radiosensibilité des tumeurs*

Les deux figures ci-dessous présentent les résultats de l'étude d'efficacité anti-tumorale conduite sur des souris greffées avec le modèle de cancer colorectal issu de la lignée cellulaire humaine HCT 116 (radiosensible). L'activation de NBTXR3 par une source d'énergie Iridium-192, 24 heures après injection intra-tumorale du produit, démontre une efficacité anti-tumorale remarquable. Ainsi, des rémissions totales de tumeurs chez la souris traitée furent observées avec absence de rechute.



**Courbes de retard de croissance tumorale chez la souris immunodéficente porteuse de tumeur colorectale (lignée cellulaire HCT 116 xénotransplantées, 8 souris par groupe), traitées par NBTXR3 ou par du glucose stérile (groupe véhicule) et irradiées ou non. La dose d'irradiation correspond à 8 Gy, donnée en 2 sessions (2\*4Gy) de radiothérapie. La première session de radiothérapie a eu lieu 24h après injection intra-tumorale des produits et la seconde 48h après.**



**Courbes de survie chez la souris immunodéficente porteuse de tumeur colorectale (lignée cellulaire HCT 116 xénotransplantées, 8 souris par groupe), traitées par NBTXR3 ou par du glucose stérile (groupe véhicule) et irradiées ou non. La dose d'irradiation correspond à 8 Gy, donnée en une seule session (1\*8Gy) ou 2 sessions (2\*4Gy) de radiothérapie. La première session de radiothérapie a eu lieu 24h après injection intra-tumorale des produits et la seconde 48h après.**

### **Une tolérance démontrée des nanoparticules NBTXR3 sur différentes espèces animales**

NBTXR3 est destiné à être administré localement par voie intra-tumorale et dans l'artère qui nourrit la tumeur, avec une seule injection du produit pour un traitement complet. Les principaux paramètres explorés sont la toxicité potentielle du produit activé en cas de fuite, à partir de la masse tumorale vers les tissus sains environnants, ainsi que la tolérance des nanoparticules non activées.

L'évaluation de la tolérance chez des animaux a été effectuée sur différentes espèces de rongeur, comme cela est habituellement pratiqué pour les médicaments, les produits biologiques et les dispositifs médicaux. Ainsi, tous les organes du corps ont été évalués par des mesures biochimiques et par des analyses anatomopathologiques, après une exposition aux nanoparticules de courte, moyenne et longue

durée et ce, sur toute la vie de l'animal (afin d'évaluer la toxicité subaiguë, la toxicité sub-chronique et la toxicité chronique du procédé thérapeutique).

Dans les conditions des études, après les injections intraveineuses et intramusculaires, aucune pathologie clinique et hématologique n'a été observée. Aucune preuve de rupture de la barrière hémato-encéphalique n'a été démontrée. En ce qui concerne la tolérance locale, aucun signe d'un potentiel irritant au niveau du site de l'injection intramusculaire n'a été mis en évidence. Comme pour beaucoup d'autres nanoparticules inorganiques, une accumulation dans le système réticuloendothélial dans différentes populations de macrophages du foie, de la rate et des ganglions lymphatiques a été observée, mais aucun organe n'a montré de signes d'inflammation, de souffrance ou de troubles dégénératifs.

Par ailleurs, la distribution du produit dans l'organisme est un facteur déterminant d'une partie des effets délétères potentiels sur celui-ci. Des études effectuées sur des animaux porteurs de tumeurs après une injection intra-tumorale du produit NBTXR3 sans activation par rayons X ont montré la permanence des nanoparticules dans la tumeur avec une faible quantité d'hafnium dans l'ensemble des organes comparativement à la biodisponibilité du produit dans la structure tumorale. Aussi, la proportion d'hafnium dans la tumeur tend à rester constante au cours du temps.

L'élimination de ces nanoparticules est longue : elles ont été mises en évidence 26 semaines après leur administration à l'intérieur des macrophages des animaux, bien qu'en quantité inférieure à celle administrée, d'où l'importance majeure de la démonstration de toute absence de signes de troubles inflammatoires ou dégénératifs dans les tissus corporels.

Le produit NBTXR3 est non génotoxique. Il n'affecte pas le système immunitaire et aucun effet inflammatoire ni changement de libération de cytokines n'ont été observés dans le cadre d'études spécifiques conduites pour l'évaluation du risque. A travers toutes les études toxicologiques, la démonstration de l'absence d'effets indésirables significatifs ainsi qu'une très bonne tolérance à long terme du produit constituent le socle d'un ratio bénéfice sur risque très favorable en oncologie.

Comme détaillé au paragraphe 6.13 du présent Document, NBTXR3 est considéré en Europe comme un dispositif médical de classe III et à ce titre, doit obtenir un marquage CE de la part des autorités réglementaires avant toute commercialisation. Le préalable requis consiste en la démonstration d'un ratio bénéfice-risque positif pour les patients, ce qui exige de tester le produit dans le cadre d'études cliniques sur l'homme à l'issue d'un programme préclinique concluant. Ces études se déroulent en deux étapes successives : une étude pilote et une étude pivot chez une population atteinte d'un cancer ciblé comme indication pour le produit en développement.

Fort d'une évaluation préclinique positive, le NBTXR3 a déjà reçu l'autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) pour être testé dans 2 études cliniques, l'une chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous à haut risque et l'autre chez des patients avec des cancers de la tête et du cou localement avancés.

### **6.7.3 Deux indications oncologiques: études de Phase I (étude pilote) en cours**

#### **6.7.3.1 Phase I chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous à haut risque**

La Société a décidé de mener sa première étude pilote sur le sarcome des tissus mous (STM) des membres et de la paroi du tronc à haut risque de récurrence au regard du besoin médical non satisfait important qu'il présente, les résultats actuels de la radiothérapie ne permettant des réponses complètes (« pathological response ») que dans 8% des cas et des réductions de volumes tumoraux non

significatives<sup>20</sup>. Cette indication est un choix pour la preuve du concept du NBTXR3, résolument médical dans la mesure où ce type de tumeur impose à Nanobiotix des contraintes maximales :

**Une dose maximale à injecter** : le sarcome des tissus mous est une tumeur habituellement grande et requiert une dose de NBTXR3 parmi les plus importantes à délivrer en oncologie au regard de la taille des tumeurs usuellement constatée sur cette pathologie. Le volume peut atteindre 1.000 cm<sup>3</sup> (voire beaucoup plus mais de façon plus rare) alors que pour les 6 autres cancers ciblés pour NBTXR3, l'on peut estimer un volume tumoral moyen de 350 cm<sup>3</sup>. Ainsi, la dose de NBTXR3 à utiliser dans le cadre de cette première étude pilote devrait constituer la dose maximale susceptible d'être utilisée chez l'Homme. La Société estime ainsi qu'en termes de sécurité et de faisabilité de l'injection, l'étude explore des situations cliniques, en conditions extrêmes.

**Un indicateur d'efficacité exigeant** : seul le critère de réponse anatomopathologique au traitement, évalué en raison du nombre de cellules cancéreuses détruites à partir de coupes de la tumeur, servira pour qualifier les résultats.

Par ailleurs, cette application présente deux intérêts clés :

**Un risque potentiel limité pour le patient** : même si cela n'est pas anticipé, le passage du produit en dehors de la tumeur ne peut être exclu de manière certaine. Dans un tel cas, ce passage se ferait vers les tissus environnants la tumeur, ce qui pour des membres et la paroi du tronc, même lésés par des nanoparticules activées au moment de la radiothérapie, ne revêt pas un caractère vital.

**Une évaluation pure de la toxicité potentielle** : le STM à haut risque de récurrence présente l'avantage d'être traité par radiothérapie sans association avec un ou plusieurs cytotoxiques qui sont source de toxicité bien connue. Cela permet une connaissance pertinente de l'effet antitumoral et de la tolérance inhérents à NBTXR3.

Cette application s'impose donc comme une stratégie appropriée pour établir les débuts d'une preuve de concept clinique pour le produit NBTXR3.

Le 22 août 2011, la Société a obtenu l'autorisation de l'ANSM (ex Afssaps) pour conduire l'«*Essai clinique de Phase I, ouvert, monobras, destiné à évaluer la tolérance et la faisabilité de l'implantation intra tumorale par injection du produit NBTXR3, activé par radiothérapie externe, chez des patients ayant un sarcome des tissus mous des membres*».

Les objectifs principaux sont :

- l'évaluation de la faisabilité d'implantation par injection intra-tumorale du produit NBTXR3 et son activation par radiothérapie,
- l'évaluation de la toxicité et du profil de tolérance de NBTXR3.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer :

- la réponse tumorale au produit NBTXR3 activé par radiothérapie, en termes de destruction des cellules malignes ;

---

<sup>20</sup> D. Roberge et al. Radiotherapy and Oncology 97 (2010) 404-407

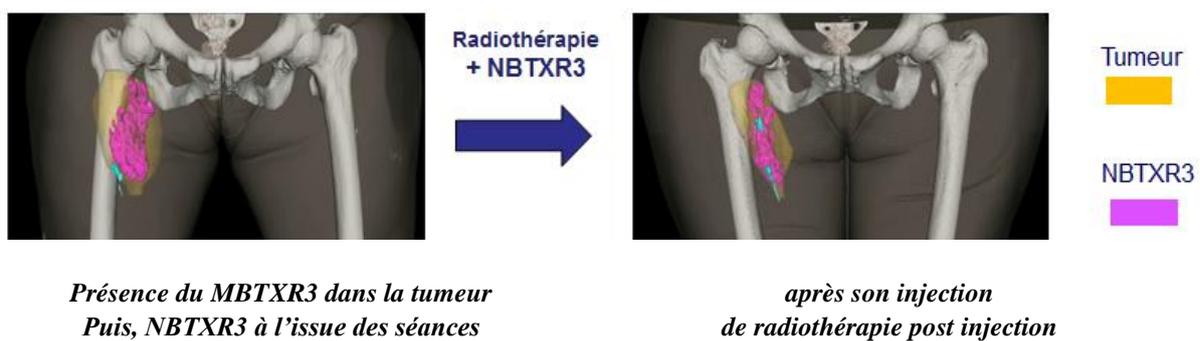
- le taux de réponse au produit NBTXR3 activé par radiothérapie, évalué par imagerie médicale,
- et pour finir le profil cinétique du produit NBTXR3 dans le corps.

Cette étude Pilote, qui prévoit le recrutement de 27 à 30 patients d'ici le 30 septembre 2014, répartis en quatre groupes successifs, est menée dans deux centres anticancéreux dans le cadre de conventions de recherche biomédicale, l'une conclue avec l'Institut Gustave Roussy (IGR), un des centres européens de référence mondiale en matière de cancérologie, et l'autre avec l'Institut Bergonié à Bordeaux, centre d'excellence pour la recherche moléculaire et clinique des sarcomes des tissus mous (se reporter au descriptif des deux contrats figurant respectivement aux paragraphes 22.3.1 et 22.3.2 du présent Document).

L'étude définit quatre volumes de NBTXR3 à tester. A chaque escalade de volume, un comité d'experts externes revoit les données de tolérance. Recruté en novembre 2011, le premier patient a reçu NBTXR3 en injection intratumorale et le protocole complet de radiothérapie standard en phase préopératoire, ainsi que l'intervention chirurgicale et le contrôle de cicatrisation. Cinq autres patients ont été traités à ce premier niveau de volume du NBTXR3 complétant ainsi le premier palier. Le deuxième niveau de volume a aussi inclus six patients et a été finalisé avec succès.

Les données de cette première étape du développement clinique ont confirmé la biodisponibilité intratumorale de NBTXR3 à long terme et une absence d'échappement des nanoparticules vers les tissus sains qui environnent la tumeur.

Un suivi spécifique très intéressant a démontré la permanence du produit tout au long de la radiothérapie (5 semaines) dans la masse tumorale, ce qui confirme la faisabilité de l'injection locale de NBTXR3 et la pertinence d'une unique administration chez le patient. Aussi, une injection a montré être suffisante pour atteindre cette longue permanence intratumorale dans tous les types histologiques et tailles tumorales des sarcomes traités. Et enfin, aucun effet secondaire de niveau 3 ou 4 n'a été constaté. Cette première partie du développement clinique constitue la preuve du concept de cette nouvelle approche thérapeutique chez l'Homme. Ces résultats intermédiaires ont fait l'objet d'une communication spécifique à un groupe d'experts cliniques des hôpitaux et de l'industrie pharmaceutique à Chicago (Etats-Unis) en juin 2013.



En conséquence, la Société a procédé à un élargissement de la population cible de l'essai et un amendement du protocole de recherche a été réalisé en octobre 2013. En effet, des patients avec un sarcome de la paroi du tronc pourront aussi être traités dans l'étude.

Les données finales de la première étude clinique chez l'Homme avec NBTXR3 ont été présentées le 2 juin 2014, lors de la conférence annuelle de l'ASCO (American Society for Clinical Oncology).

Vingt patients ont été traités dans l'étude. Chacun a reçu une unique injection intra-tumorale de NBTXR3, avec une escalade de volumes, suivie de la radiothérapie standard (dose de 50Gy), conformément à ce qui est fait habituellement dans cette situation clinique.

L'étude a montré des signes prometteurs d'efficacité antitumorale dans les différents types de sarcome traités. A souligner, une réduction de la taille tumorale ainsi qu'une augmentation de la destruction des cellules cancéreuses (réponse histologique) ont été observées sur des tumeurs dont la résistance aux traitements est bien connue. Tous les patients de l'étude ont bénéficié d'une chirurgie avec une résection complète et élargie de leur tumeur, ce qui est l'objectif thérapeutique recherché chez ces patients. Ce type de chirurgie optimale impacte le taux de récurrence locale, en améliorant le pronostic du patient. En effet, le control local de la maladie augmente la survie sans progression de la maladie et la survie des patients avec un sarcome de haut grade.

### **Principales conclusions :**

- **la faisabilité de l'injection de NBTXR3** dans la masse tumorale pour différents types de tumeurs et différents volumes (de 55,06 ml à 3.682,56 ml) a été démontrée
- **confirmation de l'absence du passage de NBTXR3 vers les tissus sains environnants**
- persistance intratumorale de NBTXR3 sur l'ensemble des séances de radiothérapie : **biodisponibilité optimale pendant toute la durée du traitement**
- dispersion appropriée du produit dans la tumeur : diffusion dans les 3 dimensions
- **une très bonne tolérance et une très bonne sécurité locale** du produit à des volumes de 2,5 %, 5 %, 10 % et 20 %, ont été observées
- **des signes prometteurs d'efficacité antitumorale** ont été observés dans différents types de sarcome, comme les sarcomes indifférenciés, le rhabdomyosarcome et le sarcome synovial
- **le volume recommandé pour l'étude pivot est de 10%**

### **Résultats Détaillés**

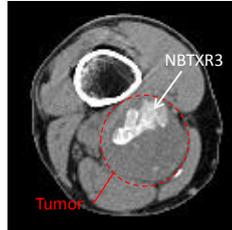
#### ***La faisabilité de l'injection intra-tumorale a été confirmée***

La procédure d'injection a été réalisée sous anesthésie locale et pré-médication avec des analgésiques et des sédatifs. Cette première étape du développement clinique a démontré la faisabilité, avant la radiothérapie, de l'injection intra-tumorale de NBTXR3 aux 3 premiers niveaux de volume.

## Dispersion of NBTXR3 nanoparticles within the tumor

CT scan - 24h post IT injection- Day 2

Myxoid liposarcoma  
Tumor volume: 1814.4 cc  
NBTXR3 volume: 45 mL (2.5%)



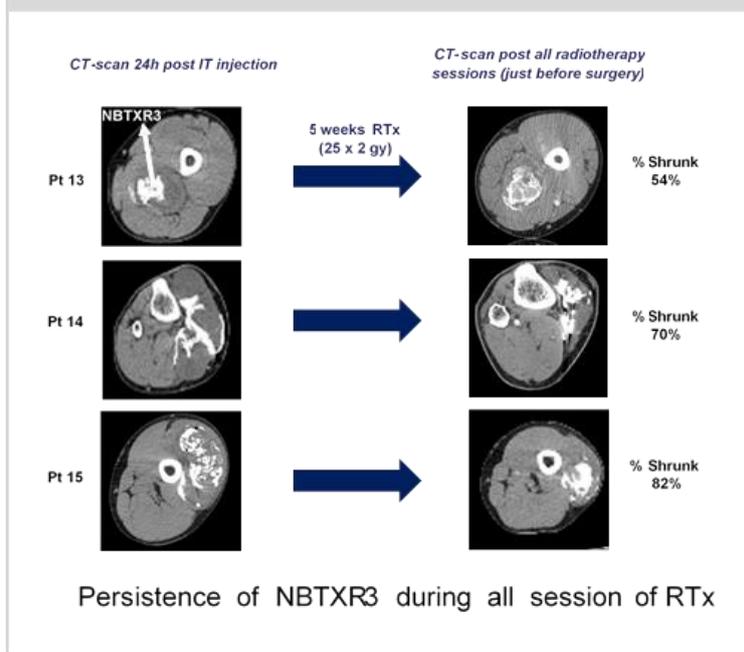
### *Le traitement s'est avéré sûr*

Aucune toxicité limitant la dose (DLT) n'a été observée. Les patients ont reçu leur traitement complet de radiothérapie et la dose de rayonnement prévue. Aucune toxicité de grade 3-4 liée à NBTXR3 n'est apparue. Parmi les principaux effets indésirables de grade 1-2 observés, ont été relevés: douleur/réaction sur le site de l'injection, pyrexie, douleur abdominale, prurit et paresthésie.

### *Biodisponibilité adéquate*

Les résultats ont confirmé qu'une seule injection offre une biodisponibilité adéquate de NBTXR3 dans la tumeur pendant les cinq semaines de radiothérapie. Aucune fuite de NBTXR3 dans les tissus sains avoisinants n'a été observée. De plus, l'évaluation a démontré la permanence de NBTXR3 dans la tumeur, avant la chirurgie, c'est-à-dire jusqu'à 6 semaines après la fin du traitement par radiothérapie.

## Intratumor bioavailability of NBTXR3 at volume 10%

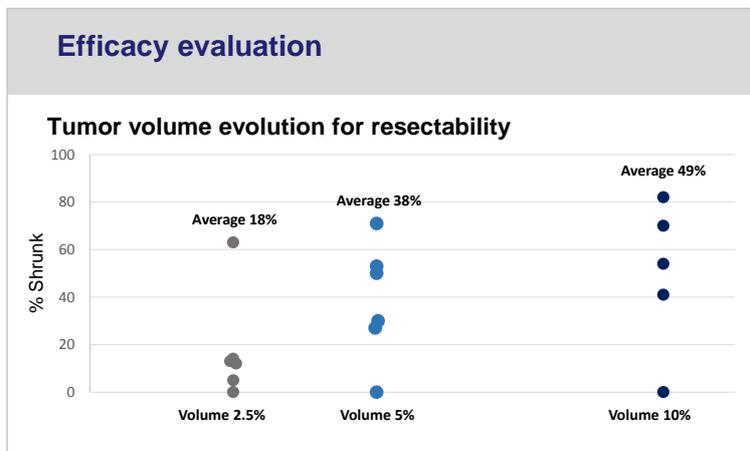


### *Des signes prometteurs d'efficacité antitumorale observés dans différents types de sarcomes*

La chirurgie est la base de la prise en charge des patients atteints d'un Sarcome des Tissus Mous. Plus la résection est large, moins la probabilité de récurrence de la tumeur est élevée et moins le risque d'amputation est élevé. Dans la pratique actuelle, et malgré la radiothérapie préopératoire, la chirurgie est difficile à réaliser pour les tumeurs localement avancées.

Dans cette population, NBTXR3 activé par radiothérapie, a montré des signes prometteurs d'efficacité antitumorale dans différents types de sarcomes.

- 3 patients sur 17 ont présenté une réponse histologique supérieure ou égale à 90 %
- avec un volume de 10 % de NBTXR3, la réponse histologique moyenne a été de 74 %
- la réduction de la taille tumorale s'est accentuée avec la quantité de NBTXR3 injectée :
  - avec un volume de 2,5% de produit, le rétrécissement moyen du volume de la tumeur a été de 18%
  - avec un volume de 5%, le rétrécissement moyen du volume de la tumeur a été de 38%
  - avec un volume de 10%, le rétrécissement moyen du volume de la tumeur a été de 49%
- tous les patients traités dans l'étude ont eu une exérèse chirurgicale élargie de la tumeur



Les données de sécurité et de tolérance à plus long terme, recueillies chez ces patients font partie du socle pour le lancement des autres études pilotes dans différentes indications de cancer.

#### **6.7.3.2 Phase I (étude pilote) chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou localement avancé**

La deuxième cible du développement clinique de NBTXR3 avec radiothérapie est le carcinome de la tête et du cou localement avancé, chez des patients âgés pour lesquels des nouvelles thérapies sont d'une grande nécessité. En effet, les cancers très évolués de la bouche et la première partie du pharynx constituent un défi majeur; la chimio-radiothérapie est le traitement standard avec un taux de rechute ultérieure très élevé. Cette rechute de la maladie se produit sur le site primitif de la tumeur et sur les ganglions lymphatiques du cou. Du point de vue local, la perméabilité des voies digestives et

respiratoires doit être assurée même indépendamment de l'évolution de la maladie ailleurs. C'est sur cet aspect essentiel de la conservation des fonctions du carrefour aéro-digestif que NBTXR3 pourrait jouer un rôle thérapeutique important.

En juin 2013, la Société a obtenu l'autorisation de l'ANSM pour conduire l'"Essai clinique de phase I avec escalade de doses, du produit NBTXR3 activé par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde localement avancé de la cavité buccale ou de l'oropharynx."

Les objectifs principaux pour les deux schémas d'administration programmés (injection intra-artérielle ou intratumorale) sont:

- Déterminer les doses recommandées (RD) et les toxicités précoces limitant la dose du NBTXR3.

Les objectifs secondaires sont:

- Évaluer la toxicité et le profil de tolérance du NBTXR3,
- Évaluer le taux de réponse complète de NBTXR3 par imagerie (IRM),
- Évaluer la durée de survie sans progression de la maladie (locale et générale) de NBTXR3,
- Évaluer la faisabilité de l'administration locale par injection intratumorale (IT) ou intra-artérielle (IA) lente, du NBTXR3, et
- Caractériser le profil cinétique du NBTXR3 administré par injection intratumorale ou intra-artérielle avant activation par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT).

Les patients éligibles seront âgés de 70 ans et plus. Ceux dont l'âge est compris entre 65 et 70 ans seront également éligibles en cas de contre-indication à la chimiothérapie.

Un total de 24 patients environ, par schéma d'administration (IT ou IA) est attendu, soit un total de 48 patients à traiter. NBTXR3 sera injecté soit par voie intra-artérielle, soit par voie intratumorale, puis sera activé par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) conformément à la pratique médicale (70Gy), avec un début 24h après l'implantation.

Cette étude est menée à l'Institut Curie à Paris pour sa première étape (se reporter au descriptif du contrat figurant au paragraphe 22.4 du présent Document). Une fois que des données de sécurité seront connues pour les premiers patients qui reçoivent du NBTXR3 et radiothérapie sans aucun autre médicament anticancéreux associé, la deuxième partie de ce développement sera étendue à d'autres centres et réalisée en combinaison avec la chimiothérapie ou d'autres anticancéreux .

Le recrutement des patients est en cours. La Société considère cette indication d'un grand intérêt stratégique parce qu'elle représente une modalité thérapeutique qui dans le cas de réponse positive au produit, exclut une chirurgie très invalidante dans ce contexte. Aussi, l'administration par des deux voies d'abordage tumorale élargie l'utilisation locale et permettrait une personnalisation de l'usage de NBTXR3 adaptée à la singularité des patients.

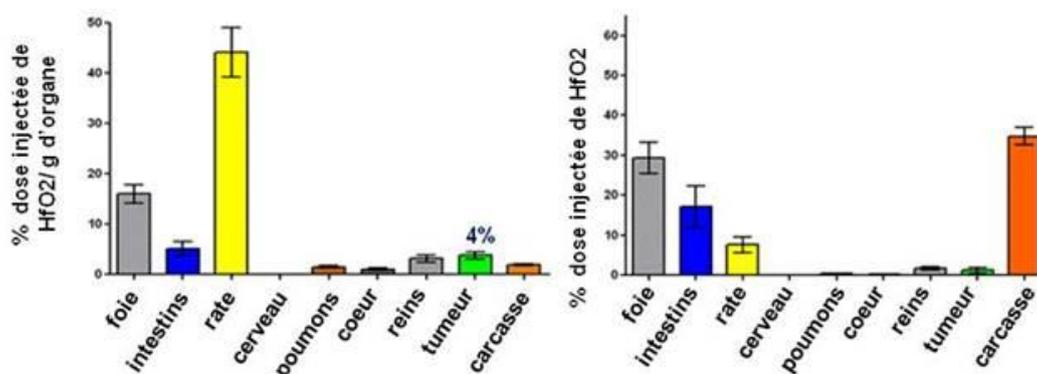
Au cours des prochains mois et sous réserve de l'accord de l'ANSM, le programme clinique de la Société pourrait être élargi à une troisième indication, les cancers primitifs et secondaires du foie (HCC, métastases) dans la cadre d'un projet ayant reçu le soutien financier de la Bpifrance (se reporter au chapitre 12 ci-après).

## 6.8 NBTX-IV : UN PRODUIT POUR LES CANCERS AVEC UNE INVASION LOCOREGIONALE

Second produit issu de la plateforme NanoXray, le produit NBTX-IV est une suspension aqueuse stérile de nanoparticules cristallines. Ce sont des nanoparticules conçues pour être injectées par voie intraveineuse afin que le produit puisse atteindre la tumeur mais aussi les tissus l'enveloppant, déjà envahis localement par des cellules cancéreuses. Son développement préclinique a été initié en juin 2013.

### 6.8.1 La biodistribution du produit NBTX-IV et son biodisponibilité dans la structure tumorale

La biodistribution du produit NBTX-IV a été évaluée sur des souris porteuses d'une xénogreffe de modèle de tumeur d'adénocarcinome pulmonaire humain (NCI-H460-Luc2). Après une seule injection intraveineuse, les nanoparticules NBTX-IV présentent une biodisponibilité intratumorale satisfaisante avec un pourcentage de la dose injectée par gramme de tumeur qui permet une efficacité anticancéreuse très prometteuse (résultats ci-dessous). Aussi, NBTX-IV s'accumule dans d'autres organes principalement dans le foie et la rate comme cela était attendu. Ces deux organes faisant partie du système réticulo-endothélial impliqué dans la captation des nanoparticules circulant dans le sang. Il est important de noter que le produit n'est pas présent dans le cerveau, ce qui a confirmé l'absence de son passage à travers la barrière hémato-encéphalique.

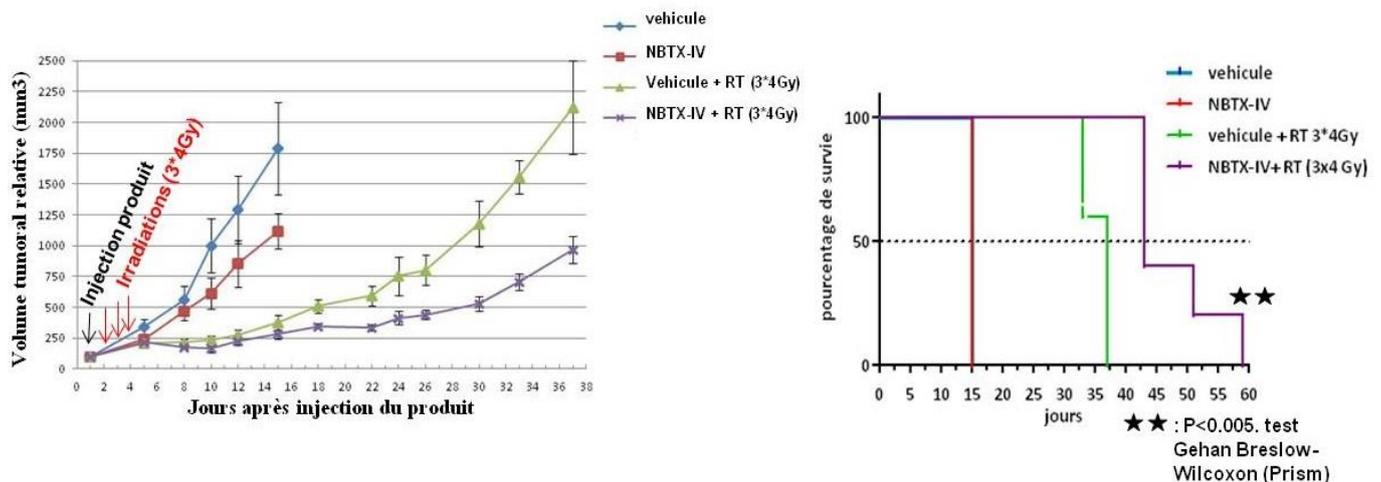


*Biodistribution du produit NBTX-IV chez la souris porteuse d'une xénogreffe d'adénocarcinome pulmonaire humain: le hafnium est quantifié dans les tissus par dosage ICP-MS, après injection intraveineuse*

### 6.8.2 Etude de l'efficacité anticancéreuse du NBTX-IV

La figure ci-dessous présente les résultats d'une étude d'efficacité anti-tumorale conduite sur des souris greffées avec le modèle d'adénocarcinome pulmonaire NCI-H460-Luc2. L'activation de NBTX-IV par une source de rayons X 200KVp, 24 heures après une injection intraveineuse du produit, démontre une efficacité anti-tumorale remarquable.

Cette efficacité anti-tumorale est associée à une inhibition de la croissance tumorale ainsi qu'à une prolongation significative de la survie des animaux. Par ailleurs, aucune toxicité locale ou systémique n'a été observée.



**Efficacité anticancéreuse : souris porteuses du modèle NCI-H460-Luc2 (adénocarcinome pulmonaire humain) traitées par NBTX-IV ou du glucose stérile, irradiées ou non**

L'irradiation a été délivrée avec une radiothérapie fractionnée (12Gy en 3 fractions de 4 Gy) à partir d'un irradiateur de rayons X - 200KVp. La première session de radiothérapie a eu lieu 24h après injection du produit, la seconde et la troisième 48 et 72h post-injection, respectivement.

Le retard de croissance tumorale a démontré l'efficacité supérieure du traitement NBTX-IV et radiothérapie comparé à la radiothérapie seule (courbes violet et vert respectivement). Une prolongation significative de la survie des animaux est montrée par la courbe de Kaplan-Meier (courbe à droite).

### 6.8.3 Etude de la tolérance du produit NBTX-IV

Une étude pour évaluer la tolérance du produit NBTX-IV a été effectuée en injectant de manière répétée le produit chez des souris immunocompétentes. L'injection du produit a été réalisée selon deux protocoles:

- une injection chaque jour durant 5 jours (5 injections au total) ou,
- une injection tous les deux jours pendant 5 jours (3 injections au total).

Dans les conditions de l'étude, après les injections intraveineuses du produit NBTX-IV, aucun signe de toxicité local ou systémique n'a été observé chez les animaux traités comparés au groupe contrôle.

L'ensemble de ces résultats constituent une base solide de validation non clinique. NBTX-IV est par ailleurs l'objet d'une collaboration avec le National Cancer Institute aux Etats-Unis (NCL) qui enrichie les connaissances sur la caractérisation physico-chimique du produit. Elle permettra aussi la réalisation des évaluations précliniques notamment pour étayer le dossier réglementaire pour la demande d'un IND.

## 6.9 NBTX TOPO: UN PRODUIT POUR LES INDICATIONS DE RADIOTHERAPIE POSTOPERATOIRE

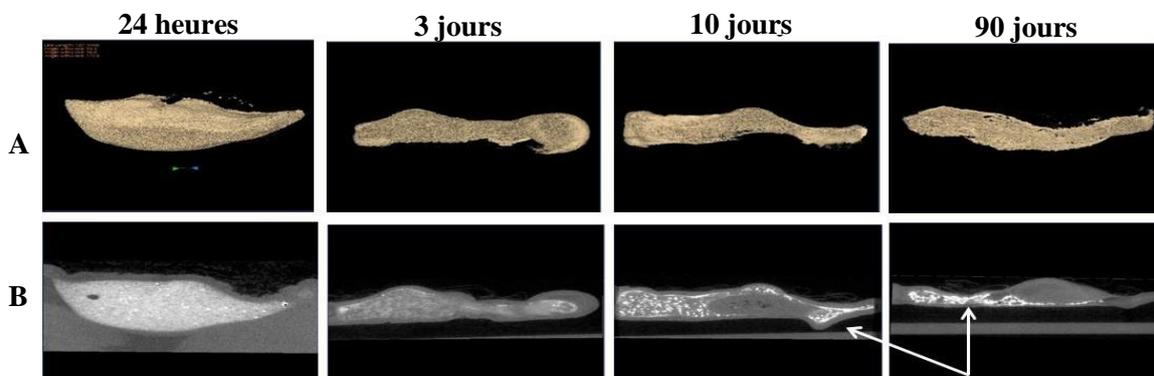
Troisième produit issu de la plateforme NanoXray, le produit NBTX-TOPO est constitué de nanoparticules NanoXray dans un système implantaire en gel. Il a été conçu pour être directement appliqué dans le « lit tumoral », à l'issue d'un acte chirurgical d'ablation de tumeur. Il pourrait préparer ainsi la cavité tumorale à la radiothérapie postopératoire (adjuvante) et permettre de mieux détruire les cellules cancéreuses résiduelles (non enlevées par la chirurgie).

Ce produit unique recèle pour la première fois une double compétence : détruire plus efficacement les cellules cancéreuses restantes après chirurgie et permettre un affinage de la localisation du lit tumoral due à sa radio-opacité. En effet, NBTX-TOPO permettrait la localisation de la cavité tumorale pour un ciblage d'une plus grande précision des rayons X exactement sur le site d'intérêt. Son développement préclinique a démarré en décembre 2013.

### 6.9.1 Etude de la délimitation et persistance du produit NBTX-TOPO dans la cavité tumorale

Le produit NBTX-TOPO est conçu pour être déposé sur le lit tumoral, avant sa fermeture chirurgicale. Au cours du temps, la modification de la structure du système implantaire en gel détermine le dépôt des nanoparticules sur les parois de la cavité tumorale.

La figure ci-dessous montre la délimitation et la persistance des nanoparticules dans la cavité tumorale après le dépôt du produit NBTX-TOPO pendant une chirurgie d'ablation tumorale. La modification du système implantaire au cours du temps permet le dépôt des nanoparticules sur les parois de la cavité, où elles persistent au moins 90 jours.



*Images par micro-tomographie informatisée ( $\mu$ CT-scan) obtenues 24 heures, 3 jours, 10 jours et 90 jours après implantation du produit NBTX-TOPO dans la cavité laissée par la résection d'une tumeur colorectale (HCT 116), chez la souris.*

A. Reconstructions 3D du volume occupé par les nanoparticules sur le lit tumoral.

B. Images  $\mu$ CT-scan correspondantes. Les flèches blanches indiquent la présence des nanoparticules sur le lit tumoral.

La délimitation du lit tumoral devrait permettre une meilleure définition du volume cible lors de la radiothérapie postopératoire (les nanoparticules NanoXray sont radio-opaques) et améliorer l'efficacité du traitement local du cancer par radiothérapie.

Le produit NBTX-TOPO est destiné notamment à quelques types de cancer du sein, cancers pulmonaires opérables, des métastases vertébrales et les sarcomes des tissus mous à localisation rétropéritonéale. NBTX-TOPO intéressera potentiellement l'ensemble des indications de radiothérapie postopératoire.

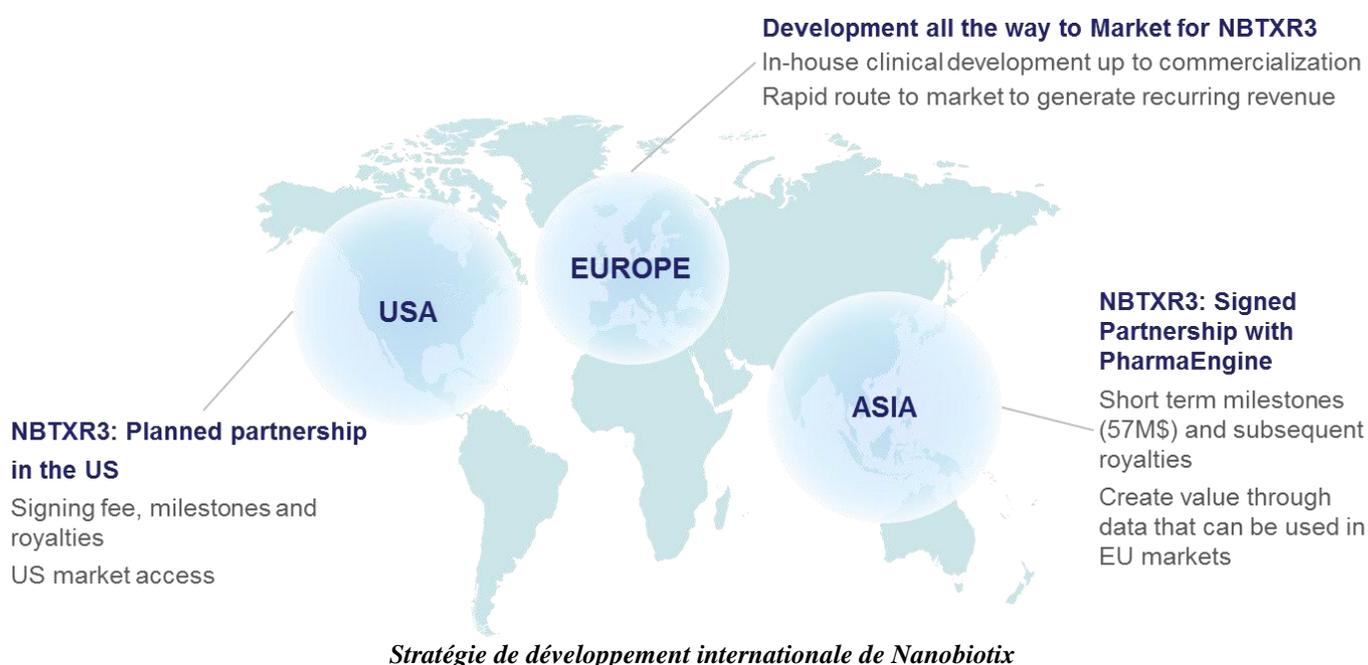
Le NBTX-TOPO a bénéficié de l'expérience et des approches technologiques déjà utilisées pour le NBTXR3 ce qui d'un point de vue réglementaire, présente un avantage en termes de développement non clinique et de coût puisque les essais précliniques de NBTXR3 constituent un socle solide du programme toxicologique. Le développement préclinique du produit NBTX-TOPO se poursuit conformément aux prévisions de la société.

## 6.10 UNE STRATEGIE DE DEPLOIEMENT AMBITIEUSE INTEGRANT UN DEPLOIEMENT INTERNATIONAL RAPIDE

Avec une proposition de valeur très forte, Nanobiotix a bâti une stratégie commerciale ambitieuse intégrant un déploiement international rapide sur trois zones géographiques : l'Europe, l'Asie et les Etats-Unis. Elle repose sur le développement des trois produits NanoXray : NBTXR3 comme produit prioritaire alors que NBTX IV et NBTX TOPO, actuellement en phase d'évaluation préclinique, constituent des relais de croissance à moyen terme.

Dans un premier temps, les efforts de la Société sont concentrés exclusivement sur le développement clinique du NBTXR3 dans différentes indications afin d'obtenir rapidement des données cliniques qui ouvriront la voie pour l'obtention du marquage CE, basées sur les résultats des études pivots. Dans le même temps, en vue d'accélérer le développement sur les régions Asie et Etats-Unis, la Société s'appuiera sur des partenariats.

De manière synthétique, la stratégie de la Société se résume comme suit :



**En Europe**, les programmes de développement et de déploiement commercial de NBTXR3 seront totalement intégrés. A la suite des essais pilotes, Nanobiotix lancera une première phase pivot pour enregistrer le produit dans une première indication. Sous réserve de l'aboutissement du programme clinique à venir, la Société estime que le marquage CE pourrait intervenir en 2016.

Pour le déploiement commercial, Nanobiotix abordera les principaux centres de traitement anti-cancer européens avec une force de vente intégrée. En Europe, la Société prévoit de générer rapidement des revenus récurrents avec cette première indication.

Les pays comme l'Australie ou le Canada qui reconnaissent le marquage CE pourront être abordés commercialement à la même période à l'aide de partenaires.

Le développement d'autres indications sera financé par les partenariats que la Société souhaite nouer et/ou les indications seront enregistrées en Europe sur la base des données générées par ces mêmes partenaires.

La montée en charge des deux autres produits sur chaque région s'effectuera de manière progressive selon les moyens financiers de l'entreprise et à l'aide de partenariats.

**En Asie**, le développement du NBTXR3 sera réalisé dans le cadre de partenariats comportant un volet développement au titre duquel les futurs partenaires mèneront les études requises par la réglementation locale en vue d'obtenir les autorisations réglementaires, et un volet commercialisation sur des territoires exclusifs.

Dans ce cadre, un premier partenariat a été signé le 6 août 2012 avec la société Taïwanaise PharmaEngine portant sur le développement et la commercialisation de NBTXR3 et la mise en œuvre d'au moins deux études pilotes dans les 18 mois qui suivent la signature du partenariat. PharmaEngine va également s'associer à l'essai pivot qui devrait être mené par Nanobiotix pour le produit NBTXR3 dans le sarcome des tissus mous, afin d'accélérer son développement en Asie-Pacifique. Les principaux termes de ce partenariat sont décrits au paragraphe 22.4 du présent Document.

Dans ce contexte, PharmaEngine continue son développement dans l'indication cancer du rectum à Taiwan et est en discussion avec l'Agence réglementaire taiwanaise.

Pour le développement **aux Etats-Unis**, Nanobiotix estime qu'à l'horizon 2014, sur la base des études européennes bien avancées, elle pourra démarrer un partenariat pour adresser ce territoire, pendant que Nanobiotix se focalisera sur la mise sur le marché et la préparation du lancement commercial en Europe.

Cette stratégie sous-tend un modèle économique fondé sur des revenus provenant à la fois de :

- ventes directes de dispositifs médicaux en Europe ;
- revenus de partenariats de développement
  - des paiements initiaux (« *upfront payments* ») dont le montant sera établi à la signature de la convention en fonction de l'état d'avancement des produits. Ainsi, la signature du partenariat avec PharmaEngine a donné lieu à l'encaissement le 21 août 2012 d'un paiement initial (« *upfront payment* ») de 710 K€ (contrevalant de 1 MUSD) ;
  - des paiements intermédiaires à un rythme préétabli déterminé sur la base de la réalisation d'étapes clés du cycle de développement (« *milestones payments* »). Le premier de ces « *milestones payments* » a été versé suite à l'annonce du 8 Octobre 2014 qui précise la participation de PharmaEngine au développement de l'indication du Sarcome du Tissu Mou.
- des revenus fondés sur des licences de commercialisation prévoyant le paiement de royalties dont le taux dépendra fortement du niveau de risque auquel sera associé l'industriel pharmaceutique et du potentiel du marché.

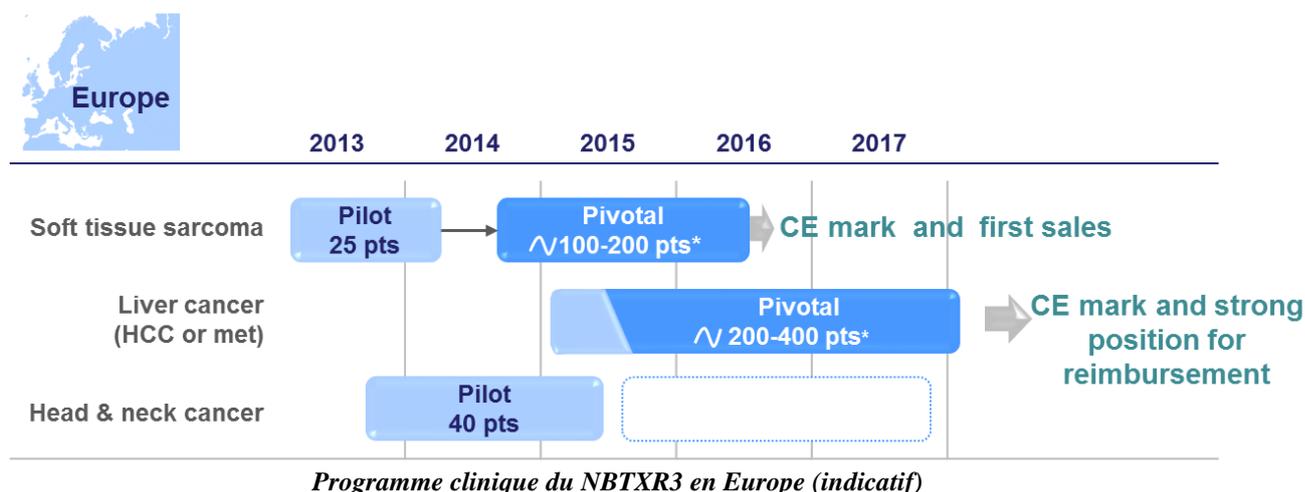
Cette stratégie mise en place par Nanobiotix vise à optimiser l'usage de ses ressources avec un développement important et rapide, une prise de risque limitée sur les territoires en dehors de l'Europe, et un modèle de revenus qui permettrait de générer du chiffre d'affaires dans un délai court avec une préservation du potentiel de développement et de commercialisation.

#### 6.10.1 D'autres indications cibles à envisager de façon prioritaire

A ce jour, la stratégie clinique qui sera mise en place directement par Nanobiotix à l'horizon 2016, prévoit un programme d'études pilotes couvrant les indications prioritaires suivantes retenues au regard

de l'intérêt clinique (besoins non satisfaits) et de l'importance du marché adressable. A minima, l'une d'entre elles sera suivie d'une étude pivot qui devrait pouvoir être initiée d'ici la fin 2014. A ce jour, il est prévu que l'étude pivot porte sur les cancers du sarcome des tissus mous et le recrutement des premiers patients pourraient débuter d'ici fin 2014, sous réserve de l'autorisation des Autorités de santé compétentes.

#### 6.10.1.1 Synthèse de l'état d'avancement du programme clinique



Chacune des nouvelles études pilotes à engager sera réalisée au sein de 2 ou 3 centres de recherche clinique, alors que les études pivot ultérieures seront pour leur part multicentriques et réparties à minima dans 3 ou 4 pays dont ceux présentant un intérêt commercial majeur. Ces présences locales devraient permettre à la fois une connaissance du produit NBTXR3 par les prescripteurs, un accès au marché et l'obtention de codes de remboursement plus rapide.

Tous les essais se déroulent selon les standards applicables à la recherche chez l'Homme, selon la spécificité de l'oncologie, et sont conçues en tenant compte des « Bonnes Pratiques Cliniques » édictées par l'International Conference of Harmonization (ICH) ainsi que des réglementations pour les médicaments et les dispositifs médicaux implantables (ISO 14155).

Ainsi, si la Société décide d'engager des démarches réglementaires dans des pays comme les Etats-Unis où NBTXR3 a le statut de médicament, les études réalisées en Europe pourront apporter des données robustes pour initier le développement clinique directement en Phase II.

#### 6.10.2 Prochaines communications attendues

- Résultats intermédiaires de l'étude clinique de phase Pilote (I/II) sur le cancer tête et cou
- Information concernant les projets stratégiques de l'entreprise en dehors d'Europe
- Lancement de l'industrialisation du produit NBTXR3
- Extension de la phase II/III d'enregistrement de NBTXR3 pour le Sarcome des Tissus Mous localement avancé à d'autres pays européens dès réception des autorisations

## 6.11 ORGANISATION DE LA SOCIETE

### 6.11.1 Une structure souple et réactive bénéficiant d'un encadrement hautement qualifié

Nanobiotix compte 40 collaborateurs encadrés par un management complémentaire et très expérimenté ainsi que par un comité consultatif composé de personnalités faisant référence dans leur domaine.

#### 6.11.1.1 Un management de qualité

La direction de la Société compte des profils particulièrement expérimentés.



**Laurent LEVY, Ph.D., Co-fondateur, Président du directoire:** titulaire d'un doctorat en Physique-Chimie spécialisé dans les nanomatériaux, de l'Université de Pierre et Marie Curie et au CEA et d'un DEA en physique de la matière condensée de UPVI-ESPCI (Paris), Laurent bénéficie d'une forte expérience des sciences et techniques liées aux nanotechnologies, domaine dans lequel il travaille depuis plus de vingt ans. Ses recherches à la frontière de la biotechnologie et des nanotechnologies lui ont permis de développer un certain nombre d'applications concrètes, comme NanoXray qui pourrait ouvrir un nouveau pan dans le domaine du traitement du cancer. Laurent a travaillé pendant de nombreuses années comme consultant en développement d'application des nanotechnologies avec de grandes entreprises telles que Sanofi (Pharma), Guerbet (Imagerie médicale), Rhodia (Chimie), ainsi que pour des start-up de biotechnologie. Auteur de 35 publications et communications scientifiques internationales, Laurent a déposé plusieurs brevets et a complété son parcours par un post-doctorat à l'Institute for Lasers, Photonics and Biophotonics de SUNY (State University of New York), Buffalo, aux Etats-Unis. Laurent est le Vice-président de l'ETPN, où il s'engage à promouvoir la nanomédecine pour en faire un enjeu crucial auprès des pouvoirs publics et à mettre les Petites et Moyennes Entreprises (PMEs) au 1er plan de ce secteur.



**Philippe MAUBERNA, Directeur administratif et financier:** Expert en direction et développement de projets financiers et opérationnels de l'industrie pharmaceutique, entre autres pour Astellas Pharma, MitryChem ; il a conduit de nombreux projets en France comme à l'international, notamment de par la mise sur le marché de plusieurs produits. Il a évolué au sein de start-up et de PME innovantes, dont il a accompagné les phases clés de création et de développement. Consultant, il a délivré un conseil stratégique à plusieurs laboratoires pharmaceutiques en phase de développement. Titulaire d'un ISG-INSEAD, Philippe a rejoint Nanobiotix en mai 2013 dans la perspective de mise sur le marché de nos produits ainsi que pour accompagner la stratégie de croissance de Nanobiotix à l'international.



**Elsa BORGHI, MD, Directeur du développement et des affaires médicales:** responsable du développement et des affaires médicales, Elsa a rejoint l'équipe de Nanobiotix en 2008, après avoir travaillé pour le département de R&D Oncologie d'Aventis, puis Sanofi. Elle a conduit avec succès dans le monde entier des essais cliniques pour des médicaments majeurs jusqu'à leurs enregistrements dans le domaine de la cancérologie. Elsa a démarré 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 pivots, notamment pour le traitement du cancer du côlon, le cancer du sein et le cancer de la prostate. En outre, le Dr. Borghi a travaillé sur le sarcome des tissus mous, le cancer du poumon et sur des phases I de chimiothérapie, d'agents antivasculaires et de thérapies ciblées. Diplômée de l'Université de Cordoba- School of Medecine en 1984, elle a obtenu l'équivalent français en 1994 à l'Université de Paris V complété d'une spécialisation en génétique humaine en 1995. En parallèle de son diplôme de médecine, elle a obtenu également un master en sciences biologiques à l'Université Paris VI.



---

**Bernd MUEHLENWEG, Ph.D., Directeur du Business Development:** Bernd Muehlenweg est titulaire d'un doctorat en chimie de la Technical University of Munich, complété par une formation en management à la St Gallen Business School ainsi que plusieurs séminaires sur les Fusions/Acquisitions et sur les techniques de négociation. Il a été notamment responsable de la négociation et l'exécution de plusieurs licences et accords de commercialisation. Mr Muehlenweg est co-auteur de plus de 17 publications et 2 brevets. Il est membre du Pharma Licensing Club of Germany (Pharmalizenclub). Plus récemment, Bernd a été le Directeur du Business Development de WILEX AG à Munich, où il a contribué de manière significative à positionner WILEX en leader sur le marché du développement de molécules thérapeutiques et outils de diagnostic en cancérologie. Il a rejoint Nanobiotix en 2011 où il est chargé d'assurer la croissance durable de l'entreprise en concluant des alliances stratégiques avec des partenaires.



---

**Patrick TRICOLI** a été nommé Vice-Président Corporate Development de Nanobiotix. Patrick possède une expérience de plus de 25 ans dans l'industrie pharmaceutique. Avant de rejoindre Nanobiotix, il a occupé plusieurs postes au cours de sa carrière chez SANOFI à la fois à la Direction de la Recherche et de l'Innovation et au sein du département Corporate Development. Ces dernières années, Patrick s'est concentré sur les activités internationales de Corporate Development et de partenariats. Il possède un Doctorat en Science Pharmaceutique, un master en Pharmacologie et Pharmacocinétique et un Executive MBA de l'ESCP Europe.



---

**Agnès POTTIER, Ph.D., Directeur de la Discovery et de la recherche non clinique:** Agnès Pottier est titulaire d'un doctorat en chimie inorganique de l'Université Pierre et Marie Curie (Laboratoire de Chimie de la Matière Condensée). De 2000 à 2006, elle a travaillé pour le département R&D de Rhodia en tant que Chercheur dans le domaine de la synthèse de nanomatériaux. Elle était en charge des projets innovants de développement de nanoparticules pour différents domaines d'application tels que la cosmétique ou le renforcement de polymères. Elle a développé des savoirs-faires en synthèse organo-minérale ainsi que dans la compréhension des interactions de surface polymères / nanoparticules. En outre, elle a été la chef de projet technique d'un projet international jusqu'à sa phase d'industrialisation. En 2006, elle rejoint le groupe Rhodia Energy pour le pilotage de projets industriels selon la méthodologie Six Sigma. Agnès a rejoint Nanobiotix en 2007. Elle est responsable du département « Recherche et Propriété Intellectuelle ».



---

**Mikaela DIMITRIU, Ph.D., Directeur de la recherche clinique:** Mikaela a rejoint l'équipe de Nanobiotix en décembre 2012, après 20 ans de coordination et management des opérations cliniques en R&D au sein de l'industrie pharmaceutique (Cis Bio International, Pierre Fabre Oncologie) et de CROs (Quintiles, ICON) pour le développement de médicaments de la phase I à la phase IV en Oncologie et Anti-Infectieux. Elle a démarré sa carrière en 1990 au CEA de Saclay sur essais de phase I pour des marqueurs tumoraux. Puis elle a développé et managé des protocoles de phases II à IV avec des agents de chimiothérapie (IV et orale) et des combo chimio & radiothérapie. Elle a par la suite occupé des fonctions de Directeur de Projet et Formateur pour différents laboratoires pharmaceutiques, notamment au sujet des essais cliniques et des produits thérapeutiques en oncologie pour spécialiser les ARCs et les PMs. Les dernières années, elle a occupé le poste de directeur-associé puis de directeur de l'unité d'Oncologie en charge de la supervision et de la planification des activités, formation, budgets et personnel. Cela représente 64 projets de phase I à IV concernant 16 molécules en Oncologie dans le cadre d'un partenariat clef avec les laboratoires Lilly à travers le monde, ses responsabilités incluant le développement stratégique et la priorisation des études jusqu'à la mise sur le marché. Mikaela est titulaire d'un doctorat en oncologie spécialisé sur les proto-oncogènes obtenu au Mount Sinai School of Medicine, NY University en 1994, qu'elle a complété par un Master en Pouvoirs des Décisions en avenir incertain et Gestion de la R&D au CNAM à Paris en 1997 et par un PMP à Londres en 2006.



**Sarah GAUBERT**, Directeur de la communication et des affaires publiques : titulaire d'une double formation en droit et en sciences politiques, Sarah a débuté sa carrière au sein du service juridique d'une association internationale de lutte contre le racisme (2002-2004). Elle a ensuite rejoint la sphère publique. Après un passage au Parlement Européen auprès d'un député français (2004-2005), elle a successivement conseillé les Ministres de l'Education et de la Recherche (2005-2007) de la Santé et des Sports (2007-2010) et enfin des solidarités et de la cohésion sociale (2010-2011), pour leur communication à l'égard des élus et leurs relations avec le Parlement français. En 2011, elle rejoint le cabinet du Président de la République, en tant que conseiller technique chargé au sein du pôle politique, parlementaire et Outre-mer, de suivre les relations avec le Sénat et le Parlement Européen. Dès 2012, elle crée sa société de conseil en communication stratégique et rejoint Nanobiotix en juillet 2013, pour prendre la tête de la Direction de la Communication et des Affaires publiques nouvellement créée.



**Maija HIETAVA-LORENZI, PharmD, Directeur de l'assurance qualité:** Maija Hietava-Lorenzi a obtenu son diplôme de Pharmacien à l'Université d'Helsinki en Finlande. Elle a occupé plusieurs postes dans l'industrie pharmaceutique, a travaillé pour l'Agence Nationale de Médicaments finlandaise, FIMEA, en tant qu'Inspecteur Sénior et a également donné de nombreuses conférences en Finlande ainsi qu'à l'international. Maija a effectué des inspections pour l'EMA et le PIC/S et a représenté son agence nationale dans les différents groupes et réunions de travail internationaux. Elle a travaillé deux ans dans le programme de pré-qualification de l'OMS au sein duquel elle était responsable des inspections BPF / BPC partout dans le monde, les inspections de contrôle de qualité de laboratoire en Afrique et elle a également représenté l'OMS dans diverses formations au niveau mondial. De 2007 à 2010, elle a été consultante privée dans le domaine BPF / BPL / BPC. En tant que consultante Maija a enseigné à l'École de Conformité Réglementaire pour le ministère de la Santé Italien et a effectué des missions de renforcement des capacités des agences nationales en Afrique pour des projets de l'OMS et de l'Europe par le biais d'AEDES. Maija a travaillé pour les Nations Unies en qualité d'inspecteur des armes biologiques pour UNMOVIC en Irak en 2003. Maija a rejoint Nanobiotix en 2010 et est chargée d'assurer l'assurance qualité de la Société et le contrôle de production de la Société.



**Thierry OTIN**, Directeur de la Production et de la Logistique : Thierry Otin a rejoint Nanobiotix en avril 2014, après plus de 30 ans dans l'industrie pharmaceutique, dont plus de 12 ans dans la gestion de la production de médicaments injectables et plus de 11 ans en tant que responsable Assurance Qualité. Thierry Otin a notamment été en charge de l'Assurance Qualité, de la Production et des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) au sein de grands groupes internationaux, dont Schering, CISBio international, l'Institut de Formation des Industries de Santé (IFIS), UCB, Delagrange et Rhône - Poulenc (Roger Bellon et Specia). Il a par ailleurs été Responsable Assurance Qualité sous-traitance chez Roche et successivement Directeur Qualité et Pharmacien Responsable chez LFB Biotechnologies. Il est diplômé en biologie et Docteur en pharmacie (Université de Strasbourg). Chez Nanobiotix, il est en charge de préparer les étapes de production devant conduire à la phase de commercialisation du produit NBTXR3.

### 6.11.2 Un organe consultatif de renommée internationale

L'équipe de la Société bénéficie de l'expertise apportée par un comité consultatif composé d'experts internationaux dans le domaine de l'oncologie et de la radiothérapie. Ces experts ont participé au premier conseil d'évaluation scientifique afin de construire les bases du plan de développement clinique des produits NanoXray :

- **Jean Bourhis**, Responsable de la radiothérapie, Institut Gustave Roussy, France, Président de l'ESTRO,
- **Patrick Schöffski**, Oncologue, Hôpital Universitaire de Louvain, Belgique, Président du Conseil d'administration de la Division de Recherches Cliniques d'EORTC, Membre du Conseil d'administration d'ECCO,
- **Frances Shepherd**, Oncologue, Princess Margaret Hospital, Canada, Chair of the Clinical Trials Group Lung Cancer Site NCI-Canada, Présidente de l'International Association for the Study of Lung Cancer,

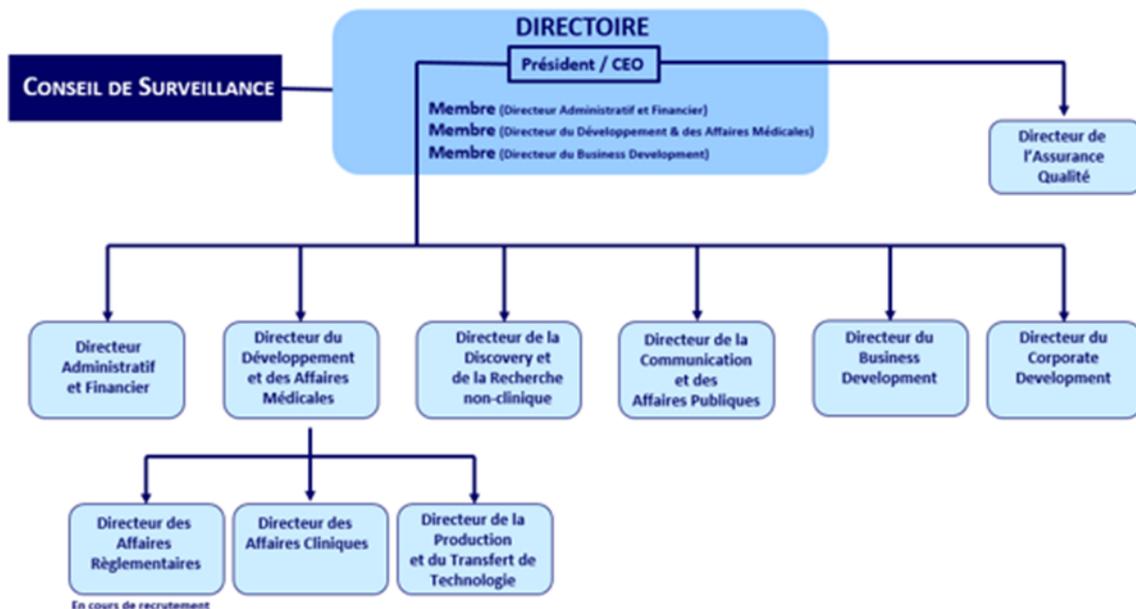
- **Jean-Charles Soria**, Oncologue Médical, Institut Gustave Roussy, France, Directeur du SITEP, Responsable de PNES à l'Institut National du Cancer, France,
- **Jean-Michel Vannetzel**, Oncologue et Radiothérapeute, Clinique Hartmann, France,
- **Françoise Mornex**, Oncologue et Radiothérapeute, Centre Hospitalier Lyon Sud, France,
- **Daniel T. Chang**, Oncologue Radiothérapeute, Stanford University, Etats-Unis d'Amérique,
- **Bo Lu**, Oncologue Radiothérapeute, Thomas Jefferson University, Philadelphie, Etats-Unis d'Amérique.

Au-delà de leur apport dans le cadre du développement clinique, ces membres renforceront à terme le potentiel de déploiement du portefeuille NanoXray dans les hôpitaux et les centres de soins dédiés au traitement du cancer. Ils seront invités avec d'autres experts à faire partie des comités consultatifs sur des pathologies cancéreuses spécifiques.

Forts de connaissances scientifiques et de leur expérience en recherche clinique, ils interviennent en effet en tant que force de recommandation concernant les évolutions cliniques du secteur concerné.

### 6.11.3 Organigramme opérationnel

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



*Organigramme*

### 6.11.4 La direction de la recherche et de la propriété intellectuelle

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

Ainsi, chaque axe de développement est constitué en fonction des innovations conçues par Nanobiotix.

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

## **Equipes dédiées au transfert de technologie**

Des équipes dédiées pour mettre en place la fabrication des produits NanoXray avant chaque transfert prévu au sous-traitant qualifié BPF ont été constituées au sein du département. Pour mener à bien leurs projets, les équipes font appel à des consultants spécialisés pour appuyer le processus d'industrialisation des nouveaux produits.

La direction de la Discovery et de la recherche non clinique collabore étroitement avec la direction du développement et 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.

### **6.11.5 La direction du développement et des affaires médicales**

Nanobiotix se consacre au développement de traitements innovants dans le domaine de l'oncologie, pour les patients présentant des besoins médicaux significatifs. Le directeur médical en collaboration avec la direction de la recherche 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 des 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 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.

Le développement du portefeuille NanoXray intègre la gouvernance médicale depuis la phase de sélection d'un produit candidat, sa première administration chez l'homme jusqu'à sa commercialisation.

Forte 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 sous-traitée auprès de prestataires spécialisés agréés par les agences réglementaires nationales et internationales selon la spécificité des activités :

Dans le cadre du développement préclinique du NBTXR3, la Société a ainsi collaboré avec :

#### **Travaux relatifs à la toxicologie :**

- un prestataire comptant parmi les acteurs clés dans le développement des dispositifs médicaux, en particulier dans l'évaluation de la biocompatibilité de ces matériaux. Cette entreprise est accréditée Bonnes Pratiques de Fabrication ainsi que Bonnes Pratiques de Laboratoires et COFRAC (Comité Français d'Accréditation) ; et
- une société spécialisée dans la fourniture de services précliniques d'aide au développement de produit, partant de l'identification d'un candidat jusqu'à sa mise sur le marché. Cette entreprise est accréditée Bonnes Pratiques de Laboratoires et AAALAC ("Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care") pour la protection des animaux de laboratoire.

## **Travaux relatifs à la partie distribution et métabolisme de NBTXR3 (ADME) :**

- une société de services accréditée Bonnes Pratiques de Laboratoire et de Fabrication, dont les domaines d'expertise touchent le métabolisme, la pharmacocinétique, la bio analyse pour la médecine vétérinaire et humaine ;
- un laboratoire indépendant, accrédité Bonnes Pratiques de Laboratoire, spécialiste des analyses d'éléments traces par ICP-MS, adaptées aux domaines de la pharmacie, de la cosmétique, de la chimie de l'agro-alimentaire et de l'environnement, dans le cadre d'analyses de routine ou de recherche sous contrat ; et
- une entreprise spécialisée dans la fourniture de service d'imagerie médicale 3D dans le cadre d'études précliniques.

Dans le cadre de la recherche clinique autorisée en août 2011 par l'ANSM (ex Afssaps), la Société a établi une Convention hospitalière avec l'Institut Gustave Roussy pour la réalisation de l'essai clinique chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous (se reporter au paragraphe 22.3.1 ci-après).

Pour la deuxième étape de cet essai clinique, une fois que la preuve de concept clinique fut obtenue, un deuxième centre d'investigation a été ouvert et la Société a établi une convention hospitalière avec l'Institut Bergonié (Bordeaux) (se reporter au paragraphe 22.3.2 ci-après).

La direction des affaires médicales devra assurer également la commercialisation des produits de la Société en apportant une expertise médicale à tous les niveaux de l'organisation. Par des alliances stratégiques et des projets de co-développement avec d'autres partenaires, Nanobiotix renforcera les équipes de la gestion de produits et les équipes commerciales.

Au regard de la classification « hybride » de NBTXR3 (dispositif médical ou médicament – se reporter au paragraphe 6.13 du présent Document), la direction des affaires médicales veille à définir des programmes précliniques et cliniques répondant pour chaque étape, aux deux réglementations.

Le chapitre 22 résume les aspects contractuels et légaux des activités clés pour l'atteinte des objectifs de la Société.

### **6.11.6 La Direction de la Recherche Clinique**

Le département de la recherche clinique a été structuré comme identité indépendante en décembre 2012. Il s'appuie sur les affaires médicales.

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 académique en collaboration avec le business development.

Les objectifs opérationnels fondamentaux se résument ainsi:

- l'amélioration de la qualité des essais cliniques réalisés en établissements de santé,
- l'accélération des recrutements des patients dans les essais,
- l'amélioration de la sécurité des patients inclus dans les essais cliniques, et
- l'optimisation des moyens dédiés à la recherche clinique.

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

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

Nanobiotix sous-traite les activités :

- de monitoring clinique (se reporter au paragraphe 22.3.2) 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 (comité externe à l'essai responsable 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 ci-dessus mentionnées sont dotées d'un système d'Assurance Qualité et ont obtenu du Ministère de la recherche l'agrément Crédit Impôt Recherche (CIR).

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 se doit dans certains cas, d'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, suivent des protocoles scientifiques rigoureux, et respectent, selon les principes éthiques, l'intérêt des personnes soumises à la recherche médicale.

#### **6.11.7 La direction des affaires réglementaires**

La direction des affaires réglementaires couvre divers domaines qui vont de l'obtention de l'autorisation pour la réalisation des essais cliniques, jusqu'à l'obtention du marquage CE en passant par des relations entre Nanobiotix et les différents professionnels de la santé.

Quelle que soit la procédure, les affaires réglementaires sont en contact quasi permanent avec l'autorité de tutelle, l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) en France afin d'assurer la mise en place des nouvelles réglementations qui concernent entre autres, un changement profond de la gestion globale des effets indésirables ainsi que l'établissement, suivi et publication des relations de Nanobiotix avec différents corps de métiers en relation avec la santé humaine. En outre, la complexification de la réglementation oblige les Affaires Réglementaires à travailler en concertation avec les affaires juridiques.

Les affaires réglementaires sont en étroite collaboration avec les équipes de transfert de technologie et de l'assurance qualité qui supervisent la partie « manufacturing process » et sa mise à jour. Aussi, le département assure l'interface avec ces équipes, nécessaire pour la construction et les changements de la notice du produit NBTXR3.

Nanobiotix a désigné son correspondant de matériovigilance au sein du département des affaires réglementaires (décret 96-32 relatif à la matériovigilance). La matériovigilance organise les règles de

sécurité que les pouvoirs publics imposent aux fabricants des dispositifs médicaux, conformément à la réglementation sur la veille sanitaire et ses obligations. Les affaires réglementaires participent à la formation en matériovigilance et à ses référents afin d'élargir et améliorer le programme de Nanobiotix qui englobe le contexte législatif et réglementaire de la matériovigilance, ses champs, et la préparation de l'entreprise pour la gestion des incidents et des situations de crise.

Aussi, les affaires réglementaires ont établi la mise en place et le suivi de la pharmacovigilance (réglementations pour les médicaments) selon l'EMA (European Medicines Agency), la FDA et nationales françaises. Une coordination orchestrée de l'application des réglementations des dispositifs médicaux et des médicaments en relation avec la sécurité (safety) est aussi assurée par ce département.

#### **6.11.8 La direction de l'assurance qualité**

La direction de l'assurance qualité identifie les processus clés, oriente les objectifs, corrige les 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.

Concernant la mesure en tant que partie intégrante de la démarche qualité, des audits externes des sous-traitants de tous les champs d'activité sont réalisés au cours de l'année. L'ordre et les objectifs sont définis par le Nanobiotix Quality Board et sont basés sur la criticité de sous-traitant ou de l'activité (analyse de risque). Ils sont approuvés lors de la Revue de Direction de Nanobiotix.

L'évaluation des activités en relation avec la fabrication de NBTXR3, son transport et la distribution ainsi que la gestion finale des déchets de la Société est faite en étroite collaboration avec l'équipe clinique.

Les documents critiques des essais non-cliniques et cliniques sont stockés selon les standards BPL/BPC dans une salle d'archivage à l'accès limité.

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 (se reporter au paragraphe 16.5 du présent Document). La documentation CMC (Chemistry, Manufacturing and Control) sera établie et intégrée au dossier de demande de mise sur le marché.

#### **6.11.9 Production du NBTXR3**

La production de NBTXR3 est sous-traitée chez un fabricant BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication), spécialisé dans la production de lots de produits injectables composés jusqu'à 8.000 flacons (sous-traitant 1 dans le schéma présenté ci-dessous). Dans cet établissement pharmaceutique, Nanobiotix loue une salle blanche dédiée pour la production de NBTXR3. Le procédé de fabrication met en œuvre trois matières premières fondamentales, réceptionnées et libérées par le site de production. Il comprend des

étapes de fabrication bien définies qui incluent des contrôles en cours de fabrication et des contrôles qualité des produits intermédiaires, jusqu'à l'étape de conditionnement primaire du produit.

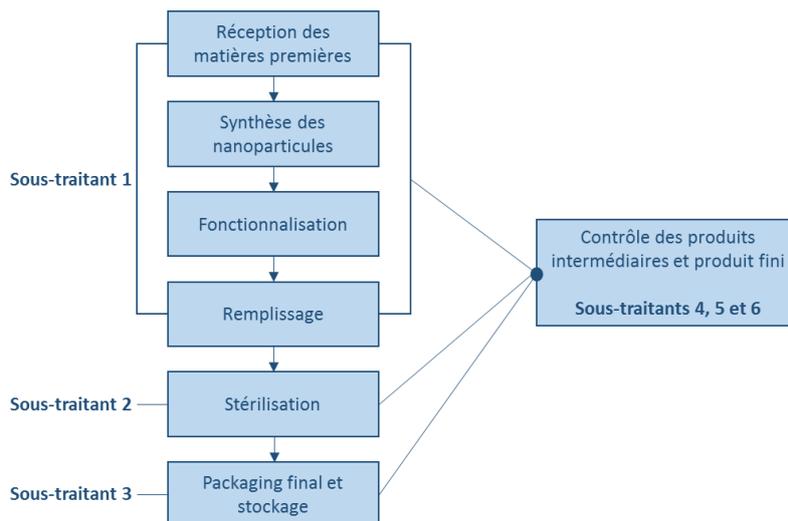
Le produit est ensuite envoyé chez un second sous-traitant de fabrication BPF (sous-traitant 2 dans le schéma présenté ci-dessous) pour la stérilisation finale par le rayonnement gamma.

Le conditionnement secondaire, le stockage, et le transport sont alors pris en charge par un dernier sous-traitant BPF (sous-traitant 3 dans le schéma présenté ci-dessous), spécialisé dans le « clinical supply » (gestion du produit fini et livraison à la pharmacie centrale du site d'investigation). Le sous-traitant 3 est aussi en charge des études de stabilité de NBTXR3 réalisées selon les protocoles définis par Nanobiotix.

Le produit fini est caractérisé par des spécifications prédéfinies, dont le contrôle est réalisé chez plusieurs sous-traitants BPF (sous-traitants 4, 5 et 6 dans le schéma présenté ci-dessous) et en accord avec les méthodes analytiques validées.

Le délai moyen pour la fabrication du produit fini, mis en œuvre lors d'une campagne de production, est de l'ordre de 12 et 14 semaines. L'étape analytique pour la caractérisation complète du produit fini s'étend typiquement sur 8-10 semaines additionnelles.

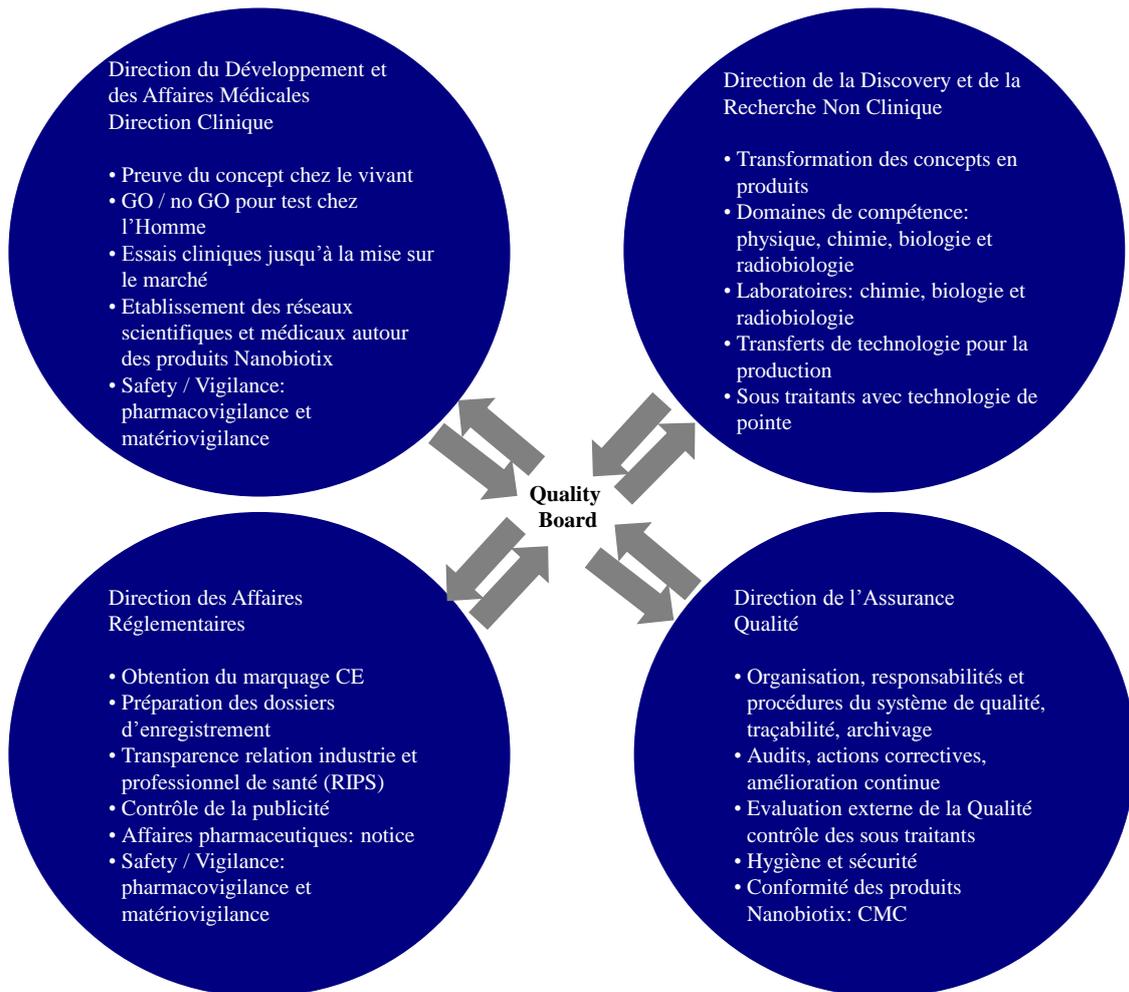
Le schéma ci-dessous résume les différentes étapes essentielles pour la production du produit NBTXR3 :



*Étapes essentielles de la production du produit NBTXR3*

## 6.12 INTEGRATION DES EXPERTISES COMPLEMENTAIRES SOUTENUE PAR UN « QUALITY BOARD »

Le schéma ci-dessous présente les interactions complémentaires essentielles pour soutenir le développement des produits dans un cadre de fusion des innovations scientifiques avec la qualité en termes de traçabilité et de formalisation. En effet, cette dynamique assure la conformité aux aspects essentiels des réglementations inhérentes soit aux dispositifs médicaux ou aux médicaments. En outre, elle constitue un forum pour promouvoir l'inclusion de l'innovation scientifique en contrôlant les changements.



*Organisation du Quality Board*

## 6.13 LE CADRE REGLEMENTAIRE

### 6.13.1 Une classification « hybride » permettant une optimisation du délai et du coût de mise sur le marché

NBTXR3 présente la particularité de relever de réglementations différentes en fonction des zones géographiques.

Ainsi, dans les pays Européens le produit NBTXR3 a été classifié dans la catégorie des dispositifs médicaux, en tant que « dispositif médical de classe III », alors qu'à ce jour, la FDA aux Etats-Unis considère NBTXR3 comme un médicament.

Le développement des dispositifs médicaux de classe III jusqu'à la mise sur le marché d'un produit requiert deux phases d'essais cliniques (Phase I et II). Une phase pilote (Phase I où la sécurité du produit et la faisabilité de son utilisation sont testées), suivie d'une phase pivot (Phase II où le produit doit démontrer son efficacité et tolérance) sont ainsi nécessaires pour obtenir le marquage CE avant la mise sur le marché. Sur ces bases, les négociations pour le remboursement peuvent être entamées.

La Société considère que cette classification hybride devrait lui permettre un début de commercialisation de NBTXR3 en Europe dans des délais raisonnables et pour un coût bien moindre que celui nécessaire à la mise sur le marché d'un médicament, en réalisant 2 phases cliniques de développement, étude pilote et étude pivot.

Aux Etats-Unis d'Amérique, il sera probablement nécessaire de réaliser une Phase III supplémentaire en accord avec la réglementation des médicaments.

Cependant, afin d'optimiser le programme clinique à entreprendre et permettre une commercialisation la plus large possible, Nanobiotix veille en permanence à construire le rationnel et les objectifs de ses essais cliniques selon les réglementations applicables aux dispositifs médicaux et en accord avec celle applicable aux médicaments. Cette démarche a pour objet d'obtenir, notamment de la FDA, une reconnaissance des essais cliniques de phase précoce menés dans le contexte réglementaire des pays européens afin de permettre à la Société de raccourcir le processus réglementaire aux Etats-Unis en démarrant directement par des essais cliniques de Phase II/III qui viseront à l'enregistrement de ses produits (NDA-New Drug Application).

L'ensemble de la démarche réglementaire vis-à-vis des autorités compétentes est menée par la direction des affaires réglementaires et les affaires médicales.

### 6.13.2 Cadre réglementaire applicable en Europe

La Directive Européenne 93/42/CEE et ses amendements (2007/47/CE et l'arrêté du 15 mars 2010) relative aux dispositifs médicaux (hors DM implantables actifs et dispositifs de diagnostic *in vitro*), applicable depuis le 14 juin 1998, constitue le texte de référence applicable pour les pays de la Communauté Européenne.

Les dispositifs médicaux relevant de la directive 93/42/CEE sont répartis en 4 classes selon leur niveau de dangerosité en tenant compte de la durée de contact avec le patient, du niveau d'invasivité et de l'endroit où le dispositif est placé dans le corps. Chaque classe a une modalité précise d'évaluation de la conformité afin de pouvoir obtenir le marquage CE.

Classe I	Dispositifs à faible, risque /non invasifs : se divise comme suit, non stérile /absence de fonction de mesurage et stérile avec fonction de mesurage (compresses, draps chirurgicaux, stéthoscope, cuillères à mesurage)
Classe IIa	Dispositifs à risque moyen / invasifs à court terme (tubes pour intubation, lentilles de contact, bistouris, cathéters urinaires)
Classe IIb	Dispositifs à risque moyen plus élevé / invasifs à long terme (implants intraoculaires, laser chirurgical, prothèses et stents périphériques)
Classe III	Dispositifs à haut risque / invasifs à long terme (dispositifs en contact avec le système circulatoire central ou le système nerveux central, dispositifs médicaux implantables résorbables, implants mammaires, implants articulaires de hanche, de genou et d'épaule)

***Répartition des dispositifs médicaux selon la Directive Européenne 93/42/CEE et ses amendements***

Les dispositifs médicaux doivent être en conformité avec l'annexe II ou V de cette Directive, Ces annexes imposent aux fabricants de mettre en place un système de management de qualité. Nanobiotix comme la plupart des fabricants suit la norme ISO 13485 pour atteindre cette conformité.

Le Marquage CE est l'autorisation légale pour que le fabricant puisse livrer (vendre et faire circuler) des dispositifs dans l'Union européenne, il garantit la sûreté et performance d'un dispositif pour les utilisateurs. Il indique que toutes les mesures ont été prises par le fabricant afin d'assurer la conformité aux « Exigences essentielles » des directives européennes. Bien qu'établi dans l'Union européenne, le fabricant doit également tenir compte des particularités des transpositions nationales.

La confirmation du respect des Exigences essentielles concernant les caractéristiques et performances dans des conditions normales d'utilisation d'un dispositif ainsi que l'évaluation des effets indésirables et du caractère acceptable du rapport bénéfice/risque doivent être fondées sur des données cliniques obtenues par la réalisation des essais clinique chez l'être humain. Ces essais sont encadrés par les réglementations inscrites dans l'ISO 14155.

A ce titre, deux phases d'essais successives doivent être entreprises :

- une « **Etude pilote** » (Phase I) nécessitant de recruter de 20 à 40 patients, d'une durée moyenne de l'ordre de 24 mois ; puis
- une « **Etude pivot** » pouvant inclure un nombre variable de patients selon la maladie, et dont la durée dépend de la démonstration clinique à réaliser (durée moyenne de l'ordre de 12 à 48 mois).

A ce jour, la Société est engagée dans deux études pilotes (phase I) de NBTXR3, la première depuis août 2011 et la deuxième commencée au troisième trimestre de 2013.

### **6.13.3 Cadre réglementaire applicable aux médicaments aux Etats-Unis**

Aux Etats-Unis, le produit NBTXR3 est assimilé à un médicament et, à ce titre, en vue d'obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), le processus défini pour les médicaments devra être mis en œuvre. Les principaux textes réglementaires américains concernant la conduite des essais cliniques chez l'être humain, de la même manière que les réglementations européennes, imposent de suivre les Bonnes Pratiques Cliniques et les recommandations de l'ICH.

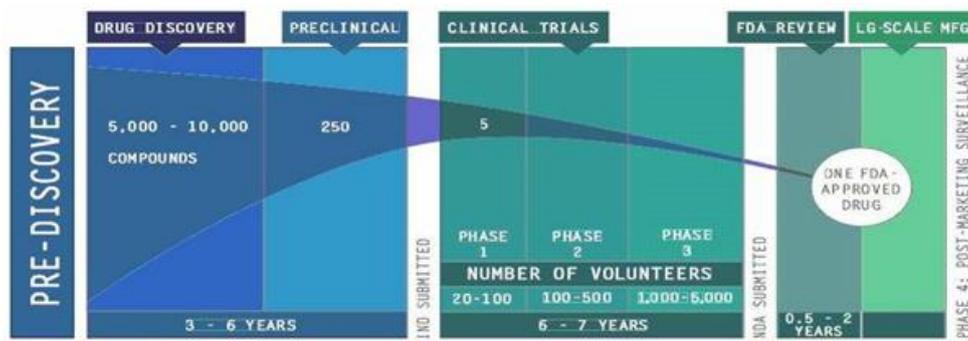
Dans les faits, il n'y a pas de procédure unique d'évaluation applicable à tous les médicaments mais plutôt un ensemble de procédures se rapportant aux différentes catégories de médicaments (médicament contenant une nouvelle entité chimique, produit biologique, médicament générique, etc.).

Dans le cas de NBTXR3, comme pour tout autre médicament, la voie de développement commence avec la soumission d'une IND (Investigational New Drug Application).

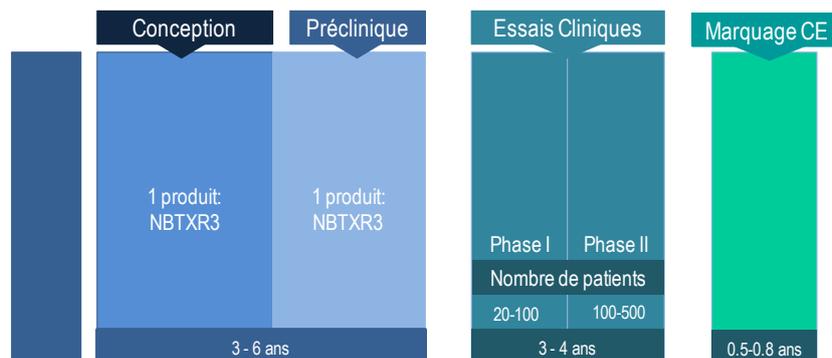
Le développement clinique suivra 3 phases de recherche différentes dont les objectifs sont clairement définis. Elles se succéderont afin d'obtenir la démonstration d'un bénéfice clinique significatif chez des patients atteints d'un type spécifique de cancer (phases II et III). Ceci permettrait l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Dix ans de recherche sont en moyenne nécessaires.

Ainsi, des études des phases I, II et III sont conduites avant la commercialisation du médicament.

Le tableau ci-dessous met en exergue de manière schématique les différences des voies du développement clinique d'un médicament et du dispositif médical NBTXR3. Le temps est raccourci de manière avantageuse pour NBTXR3, ainsi que le nombre d'étapes du processus d'un dispositif médical. L'ensemble détermine des coûts significativement inférieurs pour NBTXR3 en comparaison avec les médicaments.



**Développement clinique d'un médicament pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) - Coût moyen : 250 M\$<sup>21</sup>**



**Développement clinique du dispositif médical NBTXR3 pour l'obtention du marquage CE - Coût moyen : 15 à 40 M\$.**

<sup>21</sup> Source : <http://www.alzdiscovery.org/index.php/alzheimers-disease/hope-through-drugs/drug-discovery-process>

#### 6.13.4 Autres réglementations

Dans le domaine de la nanomédecine, des nouvelles réglementations seront probablement applicables à court terme. En conséquence, les produits du portefeuille NanoXray pourraient faire l'objet de nouveaux besoins non cliniques, leur nature étant en grande partie prévisible. Nanobiotix fait partie des précurseurs dans ce domaine, en conséquence une partie de ces nouvelles exigences réglementaires ont été anticipées.

**En France**, des groupes de travail ont établi des recommandations, les plus connues étant les suivantes :

- **Décret relatif à la déclaration annuelle des substances à l'état nanoparticulaire** pris en application de l'article L. 523-4 du code de l'environnement du 30 novembre 2011.
- **NanoDM Report: Biological assessment of medical devices containing nanomaterials** (février 2011).

Sont également mentionnés ci-dessous des sites à visiter, parmi les plus pertinents pour consulter divers travaux et synthèses de réunions concernant la nanotechnologie et la nanomédecine.

#### **Europe**

[www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000345.jsp&mid=WC0b01ac05800baed9](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000345.jsp&mid=WC0b01ac05800baed9)

[www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2010/01/WC500069728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/01/WC500069728.pdf).

[www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/08/WC500147874.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/08/WC500147874.pdf)

[www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/02/WC500138390.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/02/WC500138390.pdf)

[www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/03/WC500140351.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500140351.pdf)

#### **FDA**

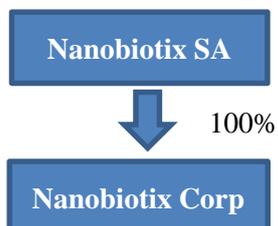
[www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/Nanotechnology/NanotechnologyTaskForce/default.htm](http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/Nanotechnology/NanotechnologyTaskForce/default.htm)

[www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm348890.pdf](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm348890.pdf)

## 7 ORGANIGRAMME

### 7.1 ORGANIGRAMME JURIDIQUE

La Société détient une participation à 100% dans sa filiale Nanobiotix Corp. qui a été créée le 22 Septembre 2014.



### 7.2 LISTE DES FILIALES, SUCCURSALES ET ETABLISSEMENTS SECONDAIRES

Nanobiotix Corp., société de droit de l'Etat de Delaware créée en septembre 2014, est située dans la région de Boston, Massachusetts (Etats-Unis), le centre mondial pour les Sciences de la Vie.

Basée au sein du Massachusetts Life Sciences Center, mondialement reconnu pour le nombre et la qualité des centres académiques et compagnies biopharmaceutiques qui y sont installés, Nanobiotix Corp. est dirigée par Patrick TRICOLI, Vice-Président Corporate Development de la Société.

Nanobiotix Corp. développe aux Etats-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.

### 7.3 PRINCIPAUX FLUX INTRA-SOCIÉTÉ

Non applicable.

## **8 PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS**

### **8.1 PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS**

La Société ne détient aucune propriété immobilière.

### **8.2 QUESTION ENVIRONNEMENTALE**

Voir le rapport sur la Responsabilité Sociale & Environnementale en annexe II du présent document de référence

## 9 EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE

Conformément à son statut de société cotée, la Société a établi en plus de ses comptes annuels conformes aux normes comptables françaises, des comptes sociaux retraités en normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union Européenne, afin de pouvoir présenter des données comptables comparables avec la majeure partie des sociétés comparables de son secteur d'activité, et notamment celles cotées.

Les commentaires sur les comptes présentés ci-après sont établis sur la seule base des comptes établis en normes IFRS.

### 9.1 SITUATION FINANCIERE

#### 9.1.1 Analyse du compte de résultat

##### 9.1.1.1 Chiffre d'affaires et autres revenus de l'activité

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

En €	Exercice 2013	Exercice 2012	30/06/2014 (6 mois)	30/06/2013 (6 mois)
Cession de licence	184 938	74 153	91 191	92 236
<b>Chiffre d'affaires</b>	<b>184 938</b>	<b>74 153</b>	<b>91 191</b>	<b>92 236</b>
Subventions	80 973	176 875	237 451	58 413
Crédit Impôt Recherche	1 324 517	718 660	665 728	513 080
Autres	5 038	920	3 029	2 722
<b>Autres produits de l'activité</b>	<b>1 410 528</b>	<b>896 455</b>	<b>906 208</b>	<b>574 215</b>
<b>Total des produits des activités ordinaires</b>	<b>1 595 466</b>	<b>970 608</b>	<b>997 399</b>	<b>666 451</b>

La Société a perçu dans le cadre de son contrat conclu en août 2012, avec la société taïwanaise PharmaEngine, un « up-front payment » de 1MUSD (se reporter au chapitre 22 du présent Document). Considérant que cet up-front payment rémunère l'engagement de Nanobiotix à s'impliquer ultérieurement dans le bon déroulement du contrat, il a été décidé de reconnaître ce produit linéairement entre la date de signature du contrat et la date prévisionnelle de commercialisation sur la zone concernée. Un produit de cession de licence a donc été comptabilisé en 2013.

L'augmentation du crédit d'impôt recherche s'explique principalement par le fait que l'effort de recherche consenti sur le premier semestre 2014 qui comparativement à 2013 est plus important.

La Société a reçu le remboursement de la créance du CIR 2012 d'un montant de 719k€ au cours de l'année 2013 et prévoit d'ici fin 2014 le remboursement d'un montant de 1 325k€ au titre du CIR 2013. Le montant estimé au 30 juin est de 666k€.

##### 9.1.1.2 Charges opérationnelles

###### 9.1.1.2.1 Dépenses de recherche et de développement

Ces frais comprennent notamment :

- les frais de personnel affectés à la recherche et au développement des trois produits issus de la plateforme NanoXray ;
- les frais d'études précliniques et clinique de Phase I (pilote) relatifs au NBTXR31 ;
- 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 à la mise en place du système qualité ; et
- les frais de missions et déplacements.

Selon IAS 38, 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,
- (b) intention de la Société d'achever le projet et de le mettre en service,
- (c) capacité à mettre en service l'immobilisation incorporelle,
- (d) démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif,
- (e) disponibilité de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet et
- (f) évaluation fiable des dépenses de développement.

En application de cette norme, l'ensemble de ses 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 :

En €	Exercice 2013	Exercice 2012	30/06/2014 (6 mois)	30/06/2013 (6 mois)
Achats et sous traitance	3 474 159	2 072 777	1 976 034	1 417 883
Charges de personnel	2 477 459	2 146 500	1 271 789	1 285 428
Amortissements et provisions	74 059	92 738	114 341	36 021
<b>Total des frais de Recherche et Développement</b>	<b>6 025 677</b>	<b>4 312 015</b>	<b>3 362 164</b>	<b>2 739 331</b>

- Les frais de recherche et développement s'élèvent au 30 juin 2014 à 3,4M€ contre 2,7M€ au 30 juin 2013. .
- Le poste Achats et sous-traitance connaît une augmentation de 558K€ soit +39% par rapport au premier semestre 2013. Cette variation s'explique par le démarrage d'une nouvelle étape du programme de recherche préclinique et clinique.
- Les dépenses de personnel restent quasiment stables.

#### 9.1.1.2.2 Frais généraux

Les frais généraux 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 :

En €	Exercice 2013	Exercice 2012	30/06/2014 (6 mois)	30/06/2013 (6 mois)
Locations, honoraires et autres charges	1 960 945	863 044	1 076 790	1 075 778
Charges de personnel	1 052 351	492 346	700 487	574 113
Amortissements et provisions	137 954	4 835	7 547	158 816
<b>Total des frais généraux</b>	<b>3 151 249</b>	<b>1 360 225</b>	<b>1 784 823</b>	<b>1 808 707</b>

- Les frais généraux au 31 décembre 2013 s'élèvent à 3,1 M€ contre 1,3 M€ au 31 décembre 2012.
  - a) Le montant des honoraires et autres charges versés en 2013 (+1,1 M€), essentiellement pour des prestations de conseils financiers, en communication sur les travaux de Nanobiotix, de rédaction des contrats et des honoraires de recrutement, représentent à lui seul 52% de l'augmentation des frais généraux.
  - b) Les charges de personnel (+0,6 M€) augmentent en raison des nombreux recrutements effectués au cours de l'année 2013 pour accompagner le développement de la société. (3 nouveaux collaborateurs).
  - c) Et enfin, l'évolution du poste « amortissements et provisions » est en grande partie imputable aux provisions pour risques de litiges prudhommaux apparus au cours de l'année 2013 conduisant à doter nouvelle provision de 79 K€.

Au 30 juin 2014, le frais généraux restent quasiment stables dans leur ensemble en comparaison avec le 30 juin 2013.

Les dépenses de personnel connaissent quant à eux une augmentation de 126 K€, en raison de recrutements intervenus dans le cadre du renforcement des équipes.

#### *9.1.1.3 Formation du résultat net*

##### *9.1.1.3.1 Produits et charges financières*

Le résultat financier est de passé de (99,2 K€) en 2012 à 34,5 K€ en 2013. Cette hausse est pour l'essentiel imputable au revenus des placements en compte à terme. (+59 K€ en 2013).

A fin Juin 2014, résultat financier s'élève à 37K€.

##### *9.1.1.3.2 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.

La Société disposait de déficits fiscaux indéfiniment remboursables d'un montant total de 33 717 K€ au 31 décembre 2013 et 24 787 K€ au 31 décembre 2012.

##### *9.1.1.3.3 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 0,76 € au 31 décembre 2013 et à 0,65 € au 31 décembre 2012 après ajustement lié la division par cinq de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 4 mai 2012 (soit 3,42 € par actions avant ajustement).

Au 30 juin 2014, la perte par action émise (nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice) s'est élevée à 0,35 €.

## 9.1.2 Analyse du bilan

### 9.1.2.1 Actifs non courants

Les actifs non courants nets, composés des immobilisations incorporelles, corporelles et financières, s'élevaient respectivement à 544 946 € et 484 728 € les 31 décembre 2013 et 2012

En €	Exercice 2013	Exercice 2012	30/06/2014 (6 mois)	30/06/2013 (6 mois)
Immobilisations incorporelles	9 073	0	522	14 550
Immobilisations corporelles	467 728	416 126	586 199	459 548
Immobilisations financières	68 146	68 602	68 146	68 615
<b>Total des actifs non courants</b>	<b>544 946</b>	<b>484 728</b>	<b>654 867</b>	<b>542 712</b>

L'augmentation constatée entre 2012 et 2013 résulte des investissements réalisés en 2013 dans le cadre de la campagne de production lancée en juillet. A ce titre, la société a acquis deux réacteurs de cristallisation et une centrifugeuse pour un montant total de 93 K€.

Au 30 juin 2014, le poste des immobilisations corporelles a augmenté de 119 K€. Cette hausse est le résultat entre les acquisitions (182 K€) et les amortissements pratiqués (63 K€) sur le premier semestre.

### 9.1.2.2 Actifs courants

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

Ainsi, concernant l'évolution au cours de la période présentée des autres actifs courants, le point majeur concerne la hausse de la créance du CIR entre les 31 décembre 2012 et 2013. Cette augmentation s'explique surtout par le fait que l'effort de recherche consenti sur l'exercice 2013 était plus important en comparaison avec 2012, mais aussi par le fait qu'il n'y ait eu aucun versement de subvention au cours de l'année qui viendrait diminuer le montant global du CIR.

Au 30 juin 2014, en comparaison avec le 31 décembre 2013, la variation la plus importante concerne le crédit impôt recherche.

Le montant constaté était de 2 003 K€ contre 1 324 K€. Cet écart s'explique par le fait que le remboursement de la créance CIR 2013, n'a pas été effectué durant le premier semestre. Ce remboursement a été perçu en octobre 2014.

En €	Exercice 2013	Exercice 2012	30/06/2014 (6 mois)	30/06/2013 (6 mois)
Personnel et comptes rattachés			8 424	15 725
Crédit d'impôt recherche	1 324 517	718 660	2 003 996	1 231 740
Taxe sur la valeur ajoutée	306 313	343 995	334 836	164 691
Charges constatées d'avance	199 542	107 006	180 643	158 558
Subventions à recevoir			57 941	
Autres créances	60 892	6 949		28 600
<b>Total des autres actifs courants</b>	<b>1 891 263</b>	<b>1 176 610</b>	<b>2 585 841</b>	<b>1 599 314</b>

Pour leur part, les postes d'actifs financiers et de trésorerie ont évolué comme suit sur la période présentée.

En €	Exercice 2013	Exercice 2012	30/06/2014 (6 mois)	30/06/2013 (6 mois)
Trésorerie et équivalent de trésorerie	5 001 565	12 361 473	27 026 031	8 083 926
<b>Total actifs financiers et trésorerie</b>	<b>5 001 565</b>	<b>12 361 473</b>	<b>27 026 031</b>	<b>8 083 926</b>

Leur évolution résulte dans une large mesure de l'effet de consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles.

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2013 12 mois	Exercice 2012 12 mois	30 06 2014 6 mois	30 06 2013 6 mois
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles</b>	<b>(6 837 446)</b>	<b>(3 785 750)</b>	<b>(4 878 836)</b>	<b>(3 988 506)</b>
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement</b>	<b>(192 311)</b>	<b>(49 510)</b>	<b>(181 809)</b>	<b>(118 991)</b>
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités de financement</b>	<b>(351 249)</b>	<b>15 298 210</b>	<b>27 106 209</b>	<b>(170 051)</b>
<b>Flux net de trésorerie</b>	<b>(7 381 005)</b>	<b>11 462 950</b>	<b>22 045 564</b>	<b>(4 277 548)</b>

#### 9.1.2.3 *Capitaux propres*

L'évolution des capitaux propres de la Société entre 2012 et 2013 résultent principalement de la conjugaison des pertes annuelles reflétant les efforts que la Société a consacrés notamment aux travaux de R&D et de validation de sa technologie NanoXray ainsi qu'à la réalisation d'études précliniques et cliniques. En Mars 2014 la Société a procédé à une augmentation de capital de 28M€.

En €	Exercice 2013	Exercice 2012	30/06/2014 (6 mois)	30/06/2013 (6 mois)
Capitaux propres	3 181 772	10 696 542	25 835 453	6 819 862

#### 9.1.2.4 *Passifs non courants*

Les passifs non courants concernent essentiellement la part à plus d'un an des montants liés aux aides remboursables accordées par OSEO et pour un montant moindre, à la part non courante de la provision pour engagements retraites.

Au total, la Société a bénéficié de cinq aides remboursables dont une OSEO-ANVAR obtenue en 2004 et intégralement remboursée à fin 2011. A la date du 30 Juin 2014 les deux aides OSEO encore en cours sont les suivantes :

##### **Avance OSEO 2011 :**

Le 3 novembre 2011, Nanobiotix s'est vu notifier par OSEO, l'octroi d'une troisième avance à l'innovation remboursable de 1.000.000 € pour le programme d'innovation suivant : « *Essai clinique de phase I, ouvert, monobras, évaluant la tolérance et la faisabilité de l'implémentation intra tumorale par injection du produit NBTXR3 – ou d'un de ses dérivés – activé par radiothérapie externe chez des patients ayant un sarcome des tissus mous des membres* ». L'intégralité du montant, soit 1.000.000 €, a été encaissé le 30 avril 2012.

En cas de réussite du programme, la Société remboursera à OSEO la somme de 1.000.000 € en 16 trimestrialités de 62 500 € chacune à compter du 31 décembre 2014.

En cas de cessions de licences ou de commercialisation, la Société s'est engagée à verser à OSEO, au plus tard le 31 mars de chaque année et à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2013 :

- 19,98 % du produit, hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou de savoir-faire, perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme, et
- 19,98 % du produit, hors taxes, généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par la Société pour ses besoins propres des prototypes, préséries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme.

En cas d'échec technique ou commercial du programme, même partiel, la Société remboursera à OSEO une somme forfaitaire de 250.000 €, en 16 trimestrialités de 15 625 € chacune à compter du 31 mars 2014.

### **Avance OSEO 2013 :**

Le 3 juillet 2013, Nanobiotix s'est vu notifier par BPI France (OSEO), l'octroi d'une quatrième avance remboursable de 2.450.676 € dans le cadre d'un programme d'Innovation Stratégique Industrielle (ISI) permettant d'accélérer le développement clinique et industriel de son produit leader NBTXR3 dans une nouvelle indication, le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire). Un premier versement de 294.000 € a été encaissé le 13 janvier 2014.

La société s'engage à rembourser à BPI France, sauf échec commercial la somme de 2.800.000 € selon l'échéancier suivant :

- 300.000 € au plus tard le 30/06/2021 ;
- 500.000 € au plus tard le 30/06/2022 ;
- 800.000 € au plus tard le 30/06/2023 ;
- 1.200.000 € au plus tard le 30/06/2024 ;

### **9.1.2.5 Passifs courants**

Le poste se décompose comme suit.

En €	Exercice 2013	Exercice 2012	30/06/2014 (6 mois)	30/06/2014 (6 mois)
Provision - Part courante	79 000		129 000	133 829
Dette financière - Part courante	231 039	360 313	236 731	348 361
Dettes fournisseurs	1 348 797	279 358	1 386 364	408 557
Dettes fiscales et sociales	961 241	613 622	818 335	701 719
Autres dettes	661 884	906 840	524 360	783 842
<b>Total des passifs courants</b>	<b>3 281 961</b>	<b>2 160 133</b>	<b>3 094 790</b>	<b>2 376 308</b>

La principale évolution des passifs courants constatée entre 2012 et 2013 est relative au poste « Dettes Fournisseurs » passé de 279,3 K€ fin 2012 à plus de 1 348,7 K€ fin 2013 en raison d'une activité plus importante sur la fin de l'année 2013 en comparaison avec 2012.

Ce poste reste stable au 30 juin 2014 à 1 386,4 K€.

Concernant les autres postes :

Une provision pour risques liée à des litiges prudhommaux a été constituée à hauteur de 79 K€ à fin 2013, portée à 129K€ à fin juin 2014 (se reporter au 9.1.1.2.2).

Les dettes fiscales et sociales sont en augmentation à fin 2013. Cette hausse est notamment attribuable à l'évolution des effectifs qui sont passés de 31 collaborateurs fin 2012 à 40 au 31 décembre 2013. La tendance se confirme au 30 juin 2014 suite à un accroissement de ce poste à 42 collaborateurs.

## 9.2 RESULTAT D'EXPLOITATION

### 9.2.1 **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.

### 9.2.2 **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

### 9.2.3 **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 ce jour.

## 10 TRESORERIE ET CAPITAUX

### 10.1 SOURCE ET MONTANT DES FLUX DE TRESORERIE

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

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2013 12 mois audités	Exercice 2012 12 mois audités	30 06 2014 6 mois examen limité	30 06 2013 6 mois examen limité
Capacité d'autofinancement	(7 330 921)	(4 669 662)	(3 940 130)	(3 658 972)
Variation du besoin en fond de roulement lié à l'activité	500 356	913 549	(938 706)	(329 534)
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles</b>	<b>(6 830 566)</b>	<b>(3 756 113)</b>	<b>(4 878 836)</b>	<b>(3 988 506)</b>
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement</b>	<b>(192 311)</b>	<b>(49 510)</b>	<b>(181 809)</b>	<b>(118 991)</b>
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités de financement</b>	<b>(358 129)</b>	<b>15 268 572</b>	<b>27 106 209</b>	<b>(170 051)</b>
<b>Flux net de trésorerie</b>	<b>(7 381 005)</b>	<b>11 462 950</b>	<b>22 045 564</b>	<b>(4 277 547)</b>

#### 10.1.1.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

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

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2013 12 mois audités	Exercice 2012 12 mois audités	30 06 2014 6 mois examen limité	30 06 2013 6 mois examen limité
<b>Résultat net</b>	<b>(8 144 920)</b>	<b>(5 330 896)</b>	<b>(4 166 391)</b>	<b>(4 279 261)</b>
Elimination des amortissements et provisions	233 929	146 533	144 647	206 254
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions	597 958	451 196	53 819	407 632
Autres charges et produits calculés	(24 768)	33 868	25 502	6 403
Charges et produits financiers	6 880	29 637	2 293	
<b>Capacité d'autofinancement</b>	<b>(7 330 921)</b>	<b>(4 669 662)</b>	<b>(3 940 130)</b>	<b>(3 658 972)</b>
Variation du besoin en fond de roulement lié à l'activité	500 356	913 549	(938 706)	(329 534)
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles</b>	<b>(6 830 566)</b>	<b>(3 756 113)</b>	<b>(4 878 836)</b>	<b>(3 988 506)</b>

Au cours de l'exercice 2013, la capacité d'autofinancement s'est creusée de 2 638K€ par rapport à 2012, soit une baisse de 56,13%.

Les principaux postes expliquant la différence avec le résultat net sont à la fois les dotations aux amortissements et provisions constatés ainsi que la charge calculée liée aux paiements en actions passée de 451,2 K€ en 2012 à 597,9 K€ en 2013.

Au cours du premier semestre 2014, la capacité d'autofinancement s'élève à -3 940K€, reflétant l'activité soutenue de la Société dans son activité de R&D.

La variation du besoin en fond de roulement, qui s'élevait à 913,5K€ en 2012, est de 500K€ à la fin de l'exercice 2013. La diminution de 413,2 K€ est en grande partie imputable au produit constaté d'avance relatif à l'encaissement de 1 MUSD (soit une contrevaletur d'environ 710 K€) reçu le 21 août 2012 dans le cadre du partenariat signé avec la société Taïwanaise PharmaEngine le 6 août 2012).

Au cours du premier semestre 2014, la variation du fond de roulement s'élève à -939K€.

La consommation nette de trésorerie imputable aux activités opérationnelles s'est élevée au 30 juin 2014 à -4 879K€

### 10.1.1.2 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.

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2013 12 mois audités	Exercice 2012 12 mois audités	30 06 2014 6 mois examen limité	30 06 2013 6 mois examen limité
Investissements de l'exercice	(196 322)	(45 391)	(181 852)	(118 979)
Cessions d'immobilisations	3 555	1 321	43	
Variation des actifs financiers	457	(5 440)		(13)
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissements relatif aux activités opérationnelles</b>	<b>(192 311)</b>	<b>(49 510)</b>	<b>(181 809)</b>	<b>(118 991)</b>
Autres actifs financiers				
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissements relatif à la gestion de trésorerie</b>				
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissements</b>	<b>(192 311)</b>	<b>(49 510)</b>	<b>(181 809)</b>	<b>(118 991)</b>

Comme expliqué au paragraphe 5.2 du présent Document, les flux d'investissements relatifs à l'activité opérationnelle sont principalement constitués d'acquisitions de matériel de laboratoire d'une part et de matériel de bureau et informatique, d'autre part pour accompagner l'évolution des effectifs passé de 40 collaborateurs fin 2013 à 42 au 30 Juin 2014.

### 10.1.2 Flux de trésorerie liés aux activités de financement

Les flux nets liés aux activités de financement concernent principalement :

- des sommes liées aux avances remboursables OSEO ;
- et de manière plus marginale à des sommes relatives à l'exercice d'outils de type BSA / BSPCE par leurs titulaires ainsi que les intérêts financiers dégagés sur la trésorerie et dépôts à terme.

L'évolution sur la période présentée du flux net de trésorerie lié aux activités de financements a été la suivante.

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2013 12 mois audités	Exercice 2012 12 mois audités	30 06 2014 6 mois examen limité	30 06 2013 6 mois examen limité
Augmentation de capital	25 200	16 895 977	28 094 134	
Emission de BSA	15 000	38 500		
Frais relatifs au projet d'introduction en bourse		(2 088 554)	(1 333 775)	
Nouveaux emprunts - Avances remboursables		1 000 000	294 000	
Remboursements d'emprunts - Avances remboursables	(365 000)	(352 500)	(150 000)	(165 000)
Locations financières			82 825	
Acquisition d'actions propres	(1 885 303)	(1 109 062)	(10 022 685)	(1 021 105)
Cessions d'actions propres	1 858 854	913 849	10 141 710	1 016 055
Intérêts financiers	(6 880)	(29 637)		
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités de financement</b>	<b>(358 129)</b>	<b>15 268 573</b>	<b>27 106 209</b>	<b>(170 051)</b>

Au titre de l'exercice 2013, le flux net s'établit à (358,1K€) principalement relatif à des remboursements d'aides OSEO pour 365 K€.

Au cours du premier semestre 2014 le flux net s'élève à + 27 106 K€ du fait de l'augmentation de capital effectuée en mars 2014.

## **10.2 RESTRICTION A L'UTILISATION DES CAPITAUX**

A l'exception des dépôts de garantie comptabilisés en actifs financiers non courants pour un montant total de 68,1 € au 31 décembre 2013, la Société n'est confrontée à aucune restriction quant à la disponibilité de ses capitaux.

## 11 RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE

### 11.1 POLITIQUE D'INNOVATION

Nanobiotix propose une approche physique pour le traitement du cancer. La Société conçoit et développe des nanoparticules inertes qui constituent le principe thérapeutique. Les nanoparticules qui font l'objet d'une protection par le portefeuille-brevets « NanoXray » sont capables d'absorber fortement les rayons X et de générer localement un dépôt d'énergie substantiel au cœur même de la cellule maligne. Cette amplification de l'énergie permet de créer de nombreuses lésions dans l'ADN de la cellule tumorale, ce qui la conduit à la mort.

La réussite de cette approche repose sur la mise en place d'une politique d'innovation qui permet de faire émerger, de promouvoir et de transformer les nouvelles idées en produits pour la santé humaine. Le premier produit de la Société, « NBTXR3 », issu de la plateforme technologique NanoXray, est entré en développement clinique en 2011. Le second produit, « NBTX-IV », issu de la plateforme technologique NanoXray fait l'objet d'une collaboration avec le Nanotechnology Characterization Laboratory (NCL), organisme dépendant du National Cancer Institute (NCI). Le NCL va mettre en place des études de caractérisation précliniques du produit NBTX-IV dont les résultats permettront à Nanobiotix d'étayer son dossier de soumission IND (Investigational New Drug) auprès de la U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Cette politique d'innovation est notamment soutenue par une veille scientifique et technologique dans les domaines de la physique, des nanosciences, des nanotechnologies, et de l'oncologie, ainsi que par une surveillance régulière (tous les mois) des brevets délivrés et demandes de brevet nouvellement publiées dans le monde à l'aide de la base de données-brevets Patbase<sup>®</sup> interrogée à l'aide de mots-clefs présélectionnés.

#### 11.1.1 Une recherche à la fois technologique et thérapeutique

La politique d'innovation de la Société comporte deux volets complémentaires lui permettant à la fois de revendiquer le statut de société « medtech » (société spécialisée dans la recherche technologique) et « biotech » (société spécialisée dans la recherche thérapeutique).

Depuis la création de la Société, l'essentiel des ressources a été consacré au développement du portefeuille-brevets « NanoXray » et de la gamme de produits qui en résulte, permettant à Nanobiotix de proposer une approche sans précédent du traitement local du cancer (se référer au chapitre 6.5).

Si les ressources disponibles sont aujourd'hui majoritairement consacrées aux programmes de développement clinique du produit « NBTXR3 », Nanobiotix a cependant l'intention de poursuivre ses efforts de R&D sur l'évolution de sa technologie propriétaire ainsi que sur la fabrication du produit « NBTXR3 ». Les équipements ont été définis intégralement par les équipes R&D de la Société et mis à disposition d'un sous-traitant BPF (Bonne Pratique de Fabrication) chargé de la production. La Société a doublé la capacité de sa ligne de production pour son produit NBTXR3 sur l'année 2013. Dans un second temps, la Société envisage de développer un outil de nouvelle génération permettant une mise en production à grande échelle des produits NanoXray dans des conditions BPF pour un produit injectable.

Nanobiotix comptabilise en charges ses dépenses de recherche et développement conformément aux règles comptables en vigueur (IAS 38) tant que les autorisations de mise sur le marché ne sont pas

obtenues. Le montant ainsi comptabilisé au titre des exercices 2013 et 2012 s'établit respectivement à 6.025.677 € et 4.312.015 €.

### 11.1.2 Un conseil scientifique composé d'experts internationaux

En complément de ses propres équipes de recherche et développement, Nanobiotix s'est entourée d'un comité consultatif composé de médecins spécialistes, la plupart d'entre eux étant experts dans le domaine de l'oncologie et/ou de la radiothérapie. Ces experts ont accepté de se rendre disponibles pour conseiller la Société dans le cadre de chacune des étapes clés de ses programmes de développement clinique (projets, protocoles, nouvelles procédures,...).

## 11.2 BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS

### 11.2.1 Politique de protection de la propriété intellectuelle

La politique active de la Société est, à la fois, de protéger les produits en cours de développement (stratégie offensive), et de tenter de se protéger contre toute potentielle entrée de produits alternatifs (stratégie défensive). Ainsi, Nanobiotix focalise sa stratégie de recherche et développement sur deux points :

- protéger ses nouvelles technologies; et
- conserver l'avantage concurrentiel dont elle dispose vis-à-vis de sociétés opérant dans le même secteur d'activité.

Les inventions créées par la Société ont d'ores et déjà permis de concevoir la première génération de produit NBXTR3, NBTX-IV et NBTX-TOPO.

La Société possède aussi des inventions protégées par des demandes de brevet et/ou brevets dans le domaine de la nanomédecine, préférentiellement en oncologie, couvrant notamment des nanoparticules magnétiques utilisables en diagnostic et en thérapie ainsi que des nanotransporteurs utilisables en thérapie encapsulant des agents photosensibilisants.

A ce jour, le portefeuille de propriété intellectuelle de la Société comprend 15 familles de brevets (dont une co-détenue, 5 non encore publiées et 2 détenues à travers des contrats de licences exclusives et mondiales) que l'on peut scinder en deux selon les domaines concernés.

Concernant **la technologie NanoXray** - couvrant les concepts, les produits et l'utilisation des nanoparticules activées par des radiations ionisantes, la Société est titulaire de 10 familles de brevets en pleine propriété dont 6 sont publiées et détaillées dans le tableau récapitulatif du portefeuille-brevets au paragraphe 11.2.2.1 ci-après.

Concernant des **domaines autres que la technologie NanoXray** :

- a) La Société est titulaire d'une famille de brevets en pleine propriété et détentrice de 2 licences exclusives relatives respectivement à 2 autres familles de brevets, couvrant l'utilisation de nanoparticules activées par des sources d'énergie autres que des radiations ionisantes ;
- b) La Société est aussi titulaire d'une famille de brevets détenue en copropriété avec le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) concernant une méthode de suivi de la libération de molécules actives par des liposomes.
- c) Une autre famille de brevets déposée par la Société concernant de nouvelles applications de nanomédecine n'est pas encore publiée.

Le détail de ces 4 familles de brevets publiées dont les deux faisant l'objet de licences (se reporter au paragraphe 11.3.2.2 ci-après), concernant d'autres domaines de la nanotechnologie est présenté au paragraphe 11.2.2.2 ci-après.

De nouvelles demandes de brevets sont déposées régulièrement avec en moyenne un dépôt par an depuis 2008.

Nanobiotix possède 5 demandes de brevets déposées mais non encore publiées à ce jour. Ces demandes, et les brevets qui en dérivent, ont vocation à protéger des inventions couvrant des versions améliorées des produits existants ou de nouvelles technologies et pourront, pour certaines, faire l'objet de licences.

Toutes les familles de brevets concernant la technologie « NanoXray » déposées par la Société sont la propriété de Nanobiotix.

Les salariés travaillant en recherche et développement sont chacun individuellement liés à la Société par un contrat de travail qui précise que les règles de dévolution au profit de la Société des inventions qu'ils ont pu ou pourraient réaliser sont régies par l'article L. 611-7 du code de la propriété intellectuelle. Les personnes identifiées comme des inventeurs, reçoivent une rémunération supplémentaire ou un juste prix conformément aux dispositions de l'article L. 611-7 du code de la propriété intellectuelle.

Les inventeurs non-salariés sont liés à Nanobiotix par des contrats transférant leurs droits aux inventions à la Société.

### **11.2.2 Nature et couverture du portefeuille de propriété intellectuelle de la Société**

Les brevets et demandes de brevets de la Société reflètent les efforts de recherche mis en œuvre pour apporter des solutions innovantes pour le traitement du cancer.

Pour créer ses nouveaux nanomatériaux « activables », la Société développe une technologie reposant sur deux axes majeurs : la compréhension fine des mécanismes biologiques et la capacité à élaborer des structures complexes à l'échelle nanométrique.

Cette technologie est principalement protégée *via* le portefeuille-brevets « NanoXray » sur lequel la Société concentre ses activités, mais également par d'autres brevets déposés par la Société.

#### **11.2.2.1 *Portefeuille-brevets « NanoXray » : nanoparticules activables par les radiations ionisantes selon une utilisation de type « On » et « Off »***

Les produits NanoXray, qui constituent l'axe de développement principal de la Société, sont basés sur le concept de nanoparticules cristallines activables par les radiations ionisantes telles que les rayons X. La première génération de produits, « NBXTR3 », « NBTX-IV » et « NBTX-TOPO » est couverte par la demande de brevet PCT (WO 2009/147214) déposée au nom de Nanobiotix le 4 juin 2009 (revendiquant la priorité des demandes de brevet EP08157686.0 et US 61/060,202 déposées respectivement le 5 juin 2008 et 10 juin 2008).

Les familles de brevets relatives au portefeuille de produits NanoXray sont mentionnées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau récapitulatif du portefeuille-brevets « NanoXray » détenu par Nanobiotix, et publiées**  
(3 familles de brevets relatives à la technologie NanoXray ont été déposées en 2013 et ne sont pas encore publiées).

Famille	Titre de la demande PCT <sup>(1)</sup>	Date de priorité <sup>(2)</sup>	Statut <sup>(3)</sup>
1	Particules activables, préparation et utilisations.	10 mai 2004	Publiée <sup>(4)</sup> en tant que : WO 2005/120590  Délivré <sup>(5)</sup> : EP (AL, AT, BA, BE, BG, CH, LI, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HK, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, NL, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, TR)  EA (BY, AZ, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) CA, MX, ZA, HK, IL, AU, CN, JP, IN and KR  En vigueur <sup>(6)</sup> : US, BR
2	Nanoparticules comprenant un élément de ciblage intracellulaire, préparation et utilisation de celles-ci.	5 novembre 2004	Publiée en tant que : WO 2006/051198  Délivré: FR Délivré: JP  En vigueur : US, EP
3	Nanoparticules inorganiques, préparation et utilisations de celles-ci.	5 juin 2008	Publiée en tant que : WO 2009/147214  Délivré: ZA, NZ, CN, MO, US, AU, DZ, ID, MA  En vigueur : AE, BR, CA, EA, EG, EP, IL, IN, JP, KR, MX, SG
4	Nanoparticules métalliques, préparation et utilisations de celles-ci.	10 juillet 2009	Publiée en tant que : WO 2011/003999  Délivré : ZA, NZ  En vigueur : AE, AU, BR, CA, CN, DZ, EA, EG, EP, HK, ID, IL, IN, JP, KR, MA, MX, SG, US, TH,
5	Systèmes de délivrance de nanoparticules, préparation et utilisations de ceux-ci	31 janvier 2011	Publiée en tant que : WO 2012/104275  En vigueur : EP, JP, AU, BR, CA, CN, EA, IL, IN, KR, UA, ZA, US, HK
6	Nanoparticules comprenant un matériau métallique et de l'oxyde d'hafnium, préparation et utilisations de celles-ci.	16 décembre 2011	Publiée en tant que : WO 2013/087920  En vigueur : AE, AU, BR, CA, CN, DZ, EA, EG, EP, ID, IL, IN, JP, KR, MA, MX, NZ, SG, TH, UA, US, ZA

NB : AE, Émirats Arabes Unis; AU, Australie; BR, Brésil; CA, Canada; CN, Chine; DZ, Algérie; EA, organisation eurasiennne des brevets; EG, Égypte; EP, office européen des brevets; ID, Indonésie; IL, Israël; IN, Inde; JP, Japon; KR, République de Corée; MA, Maroc; MX, Mexique; NZ, Nouvelle-Zélande; SG, Singapour; UK, Ukraine; US, États-Unis d'Amérique; TH, Thaïlande; ZA, Afrique du Sud

- (1) **Demande PCT** (Patent Cooperation Treaty) : le PCT est un système de dépôt centralisé permettant de couvrir, à titre conservatoire et de manière simple, un nombre important de territoire. L'office compétent pour instruire la demande internationale PCT effectue une recherche d'antériorité et transmet le rapport correspondant accompagné d'une opinion préliminaire sur le caractère brevetable de l'invention au déposant. A l'issue de la phase internationale d'une demande PCT (qui dure 30 mois à compter de la date de priorité), il convient de choisir les pays/régions dans lesquels l'instruction de la demande devra être effectivement engagée.
- (2) **Date de priorité** : la date de priorité du brevet est la date qui correspond au premier dépôt effectué (dépôt d'une demande nationale, européenne ou internationale). Sous réserve de sa délivrance et de son maintien en vigueur, le brevet obtenu protège l'invention revendiquée pour une durée de 20 ans à compter de la date de dépôt (date de priorité ou date de l'extension à l'étranger le cas échéant), étant précisé que, si elle a lieu, l'extension à l'étranger doit nécessairement intervenir dans un délai de 12 mois suivant la date de priorité correspondant au premier dépôt de la demande de brevet), étant précisé que lorsque les produits revendiqués font l'objet d'une demande puis d'une autorisation de mise sur le marché les brevets sont susceptibles de bénéficier d'un prolongement, d'une durée de 5 ans au maximum selon les cas, de leur durée de protection initiale de 20 ans.
- (3) **Statut** : l'avancement de la procédure de délivrance d'un brevet peut varier, pour une même invention, d'un pays à l'autre. En outre, la portée des revendications d'une demande de brevet est susceptible de changer dans le cadre des examens quant au fond réalisés par les Offices des pays/régions dans lesquels une protection est recherchée. Lorsqu'un brevet est délivré son maintien en vigueur dépend ensuite du paiement, à échéance régulière, des taxes de maintien en vigueur.
- (4) **Publié** : demande de brevet ayant fait l'objet d'un dépôt et ayant été rendue publique par l'autorité compétente, avec la référence correspondante.
- (5) **Délivré** : brevet délivré à la suite de l'examen par l'autorité compétente, dans un pays/région donné, de la demande déposée par la Société dans ce pays/région.
- (6) **En vigueur** : demande de brevet en cours d'examen par l'autorité compétente.

La famille de brevets intitulée « *Particules activables, préparation et utilisations* » décrit des nanoparticules comprenant (i) un cœur comprenant un premier composé inorganique capable d'absorber les rayons X et d'émettre de l'énergie sous forme de lumière Ultra Violette (UV) ou Visible et d'un second composé inorganique ou organique capable d'absorber la lumière UV-Visible et de produire des radicaux libres au contact d'oxygène ou d'eau et, (ii) de façon optionnelle, un revêtement biocompatible. Ces nanoparticules sont utilisables en santé humaine dans les domaines de la thérapie (traitement du cancer) ou du diagnostic.

La famille de brevets intitulée « *Nanoparticules comprenant un élément de ciblage intracellulaire, préparation et utilisation de celles-ci* » décrit des nanoparticules comprenant (i) un cœur inorganique ou organique, activables par une source d'énergie externe, de façon optionnelle (ii) un revêtement biocompatible, et (iii) au moins un agent de ciblage en surface de la nanoparticule présentant une affinité pour une structure ou pour une molécule intracellulaire. Ces nanoparticules sont utilisables en santé humaine dans les domaines de la thérapie (traitement du cancer) ou du diagnostic.

La famille de brevets intitulée « *Nanoparticules inorganiques, préparation et utilisations de celles-ci* » décrit des nanoparticules utilisables dans le secteur médical. Plus particulièrement, ces nanoparticules sont capables de générer un dépôt substantiel d'énergie lorsqu'elles sont activées par des radiations ionisantes telles que les rayons X. Ces nanoparticules sont composées d'un cœur constitué d'oxyde métallique (par exemple l'oxyde d'hafnium) et possèdent une densité appropriée pour interagir de façon efficace avec les radiations ionisantes afin de permettre de modifier, perturber ou détruire les cellules cibles.

La famille de brevets intitulée « *Nanoparticules métalliques, préparation et utilisations de celles-ci* » décrit des nanoparticules utilisables en santé humaine, capable de modifier, perturber ou détruire les cellules cibles lorsqu'elles sont exposées à des radiations ionisantes telles que les rayons X. Ces nanoparticules sont constituées d'un cœur métallique (par exemple l'or) présentant un numéro atomique élevé et possèdent une taille typiquement comprises entre 80 nm et 105 nm.

La famille de brevets intitulée « *Systèmes de délivrance de nanoparticules, préparation et utilisations de ceux-ci* » décrit des liposomes thermosensibles utilisables en santé humaine encapsulant des nanoparticules présentant une charge électrostatique appropriée.

La famille de brevets intitulée « *Nanoparticules comprenant un matériau métallique et de l'oxyde d'hafnium, préparation et utilisations de celles-ci* » décrit des nanoparticules utilisables en santé humaine. Ces nanoparticules sont constituées d'un cœur métallique (par exemple l'or) et recouvertes au moins en partie ou totalement par un oxyde métallique, préférentiellement par de l'oxyde d'hafnium. Ces nanoparticules offrent un ratio bénéfice/risque remarquable ; en particulier, elles permettent de potentialiser l'efficacité des nanoparticules métalliques en préservant leurs propriétés intrinsèques tout en diminuant le risque de toxicité lors de leur utilisation.

Les familles de brevets mentionnées précédemment décrivent aussi des méthodes pour produire les nanoparticules, ainsi que des compositions comprenant ces nanoparticules.

#### 11.2.2.2 *Portefeuille-brevets autres que « NanoXray » : nanoparticules activables par des sources d'énergie externes selon une utilisation de type « On » et « Off »*

Outre son portefeuille de produits NanoXray, la Société a également développé différents programmes de recherches basés sur le concept de particules activables, pour élargir le champ d'application des nanoparticules en médecine. Nanobiotix possède de ce fait plusieurs autres brevets et demandes de brevets en nanomédecine couvrant des nanoparticules magnétiques pour le diagnostic et le traitement du cancer des nanotransporteurs encapsulant des agents photosensibilisants pour le traitement du cancer ainsi qu'une méthode de suivi de la libération de molécules actives par des liposomes.

Les familles de brevets dont est titulaire Nanobiotix - incluant celle détenue en copropriété avec le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) -, ou pour lesquelles elle dispose d'une licence exclusive, relatives aux autres nanoparticules activables par des sources d'énergie externes, sont mentionnées dans les trois tableaux ci-dessous :

#### (i) **Tableau récapitulatif des autres familles de brevets détenues par Nanobiotix, et publiées**

<b>Famille</b>	<b>Titre de la demande PCT<sup>(1)</sup></b>	<b>Date de priorité<sup>(2)</sup></b>	<b>Statut<sup>(3)</sup></b>
1	Compositions de nanoparticules magnétiques et utilisations de celles-ci.	19 avril 2006	Publiée <sup>(4)</sup> en tant que : WO 2007/118884  Délivré <sup>(5)</sup> : EP (CH, LI, DE, ES, FR, GB, IE, IT, LU, MC, NL), EA, JP, CA En vigueur <sup>(6)</sup> : US

(1)(2)(3)(4)(5)(6) Se reporter aux définitions figurant sous le premier tableau du paragraphe 11.2.2.1 ci-dessus.

La famille de brevets intitulée « *Compositions de nanoparticules magnétiques et utilisations de celles-ci* » décrit l'utilisation de nanoparticules biocompatibles activables par une source d'énergie externe (champ magnétique). Ces nanoparticules sont constituées d'un cœur comprenant un matériau ferromagnétique (par exemple la magnétite) et d'un revêtement biocompatible, pour fabriquer une composition pharmaceutique destinée à prévenir ou à traiter un cancer, la composition pharmaceutique étant dépourvue de tout élément de ciblage cellulaire. Ces nanoparticules peuvent également être utilisées dans des compositions à visée diagnostique.

**(ii) Tableau récapitulatif des autres familles de brevets détenues par Nanobiotix en copropriété, et publiées**

Famille	Titre de la demande PCT <sup>(1)</sup>	Date de priorité <sup>(2)</sup>	Statut <sup>(3)</sup>
2	Méthode de suivi de la libération d'un produit d'intérêt par des liposomes à l'aide de nanoparticules superparamagnétiques	31 janvier 2011	Publiée <sup>(4)</sup> en tant que : WO 2012/104277  En vigueur : EP, HK, JP, US

(1)(2)(3)(4)(5)(6) Se reporter aux définitions figurant sous le premier tableau du paragraphe 11.2.2.1 ci-dessus.

La famille de brevets intitulée « *Méthode de suivi de la libération d'un produit d'intérêt par des liposomes à l'aide de nanoparticules superparamagnétiques* » décrit une méthode mettant en œuvre une source d'énergie externe (champ magnétique) pour suivre la libération d'un produit d'intérêt par des liposomes thermosensibles.

**(iii) Tableau récapitulatif des brevets et demandes de brevets sur lesquels Nanobiotix détient un droit de licence exclusif**

Titre	Date de priorité <sup>(2)</sup>	Statut <sup>(3)</sup>
Nanoparticules magnétiques pour une thérapie sélective.	22 novembre 1999	Publiée <sup>(4)</sup> en tant que : W02001/37721 Délivré <sup>(5)</sup> : US 6,514,481
Nanoparticules céramiques pour encapsuler des agents thérapeutiques dans le cadre d'une thérapie photodynamique et méthode d'utilisation de celles-ci.	24 janvier 2003	Publiée en tant que : WO 2004/067508  Délivré: US 7,364,754  En vigueur <sup>(6)</sup> : (EP 1675570 et autres pays)

(2)(3)(4)(5)(6) Se reporter aux définitions figurant sous le premier tableau du paragraphe 11.2.2.1 ci-dessus.

Le brevet US 6,515,481 intitulé « *Nanoparticules magnétiques pour une thérapie sélective* » décrit des nanoparticules d'oxyde de fer possédant un revêtement de surface. Ces nanoparticules possèdent en outre un agent de ciblage pour permettre une reconnaissance spécifique de cellules cibles. Ces nanoparticules peuvent être utilisées dans un contexte thérapeutique ou diagnostique lorsqu'elles sont exposées à un champ magnétique.

La famille de brevet intitulée « *Nanoparticules céramiques pour encapsuler des agents thérapeutiques dans le cadre d'une thérapie photodynamique et méthode d'utilisation de celles-ci* » décrit des nanoparticules encapsulant une molécule photosensible. L'irradiation de telles nanoparticules avec une lumière de longueur d'onde appropriée permet d'exciter la molécule photosensible encapsulée et de générer des espèces oxygènes réactives capable de perturber ou de détruire des cellules cibles (typiquement des cellules cancéreuses) dans un contexte thérapeutique (thérapie photo dynamique).

### 11.2.3 Brevets actuellement exploités

A ce jour, aucun brevet lié à la technologie NanoXray n'est exploité.

#### 11.2.4 Territoires protégés

Antérieurement à 2006, le dépôt initial été réalisé sous la forme d'une demande de brevet français. Depuis 2006, toutes les demandes de brevets sont initialement déposées en Europe et aux Etats Unis. Elles sont ensuite étendues à l'étranger *via* la procédure PCT, au plus tard dans un délai de 12 mois suivant la date de priorité.

Le choix des territoires retenus pour les entrées en phases nationales/régionales est fonction de la stratégie de l'entreprise.

Les territoires couverts englobent systématiquement l'Europe, les Etats Unis et le Japon, mais généralement aussi le Canada, l'Eurasie (dont la Russie), la Chine, l'Inde et tout autre pays d'intérêt selon les applications envisagées.

Les tableaux figurant au paragraphe 11.2.2 ci-dessus présentent les territoires couverts par chaque famille de brevet détenue par la Société, et publiée.

### 11.3 CONTRATS DE COLLABORATION, DE RECHERCHES, DE PRESTATIONS DE SERVICE ET DE LICENCES ACCORDES PAR LA SOCIETE OU CONCEDES A CETTE DERNIERE

#### 11.3.1 Contrats de collaboration

Dans le cadre du développement de ses produits, Nanobiotix est amenée à travailler avec des institutions de recherche et des hôpitaux réputés pour leurs expertises dont notamment l'Institut Gustave Roussy, l'Institut Bergonié et l'Institut Curie (se reporter aux paragraphes 6.7.3 et au chapitre 22 du présent Document).

En ce qui concerne la production de ses produits, Nanobiotix et son sous-traitant ont signé un nouvel accord cadre en janvier 2014.

En parallèle, la Société a signé aussi un contrat de bail professionnel, début 2014, pour la location de locaux, sis à Idron (64). Ce bail prévoit la location d'une salle de développement, permettant la production du NBTXR3, et court depuis le mois d'août 2013.

Nanobiotix et Malaysian Biotechnology Corporation Sdn Bhd (BiotechCorp), collaborent depuis 2008 autour du développement de produits de santé en dehors du domaine du cancer. Les premières applications en développement sont liées à des systèmes de diagnostics « point-of-care » (P-O-C, ou tests décentralisés) et d'administration des médicaments destinés aux maladies tropicales.

Les détails des contrats que la Société estime importants sont présentés au chapitre 22 ci-après.

#### 11.3.2 Contrats de licence

##### 11.3.2.1 *Contrat de licence concédé à PharmaEngine*

La Société a conclu le 6 août 2012 un accord de licence exclusif avec la société Taïwanaise PharmaEngine dont les termes sont détaillés au chapitre 22 du présent Document.

Dans le cadre de cet accord, la Société concède à PharmaEngine une licence exclusive portant sur son produit NBTXR3 et l'ensemble de sa propriété intellectuelle et de son savoir-faire associés afin de

développer, produire, promouvoir et commercialiser le produit sur la zone Asie Pacifique. L'utilisation du produit NBTXR3 est limitée aux applications thérapeutiques liées au traitement du cancer associé à de la radiothérapie avec une injection intra-tumorale et intra-artérielle.

### 11.3.2.2 *Autres contrats de licence*

Les contrats présentés ci-dessous ne sont pas liés à la technologie NanoXray ou sont applicables en dehors du domaine de l'oncologie.

La fondation pour la recherche de l'université d'état de New-York (ci-après « SUNY ») a concédé à la Société deux licences exclusives et mondiales permettant à la Société d'utiliser, de fabriquer et de vendre des produits couverts par les technologies « NanoMag » (relative notamment au brevet américain « *Nanoparticules magnétiques pour une thérapie sélective* ») et « NanoPDT » (relative notamment au brevet américain et à la demande PCT « *Nanoparticules céramiques pour encapsuler des agents thérapeutiques dans le cadre d'une thérapie photo dynamique et méthode d'utilisation de celles-ci* »). Nanobiotix dispose également de la faculté de sous-licencier ses droits, sous réserve notamment d'obtenir l'accord préalable de SUNY. A cet égard, la Société a conclu un accord de licence et de transfert de technologie avec la société Malaysian Biotech Corporation portant sur l'utilisation de ses brevets, ainsi que sur les brevets concernés par les accords de licence avec SUNY - dans tous domaines d'activités autres que l'oncologie.

Aux termes de ces deux contrats de licence, (i) SUNY conserve un droit d'utilisation non exclusif sur les technologies susvisées, limité à la recherche et au développement en interne et à l'enseignement, et (ii) Nanobiotix s'est engagée à verser à SUNY (a) une redevance initiale à la signature des contrats, (b) une redevance supplémentaire à hauteur de 3% des ventes de produits licenciés, et (c) un pourcentage des recettes provenant des sous-licences octroyées par Nanobiotix. Concernant la technologie « nanoPDT », des paiements échelonnés pour chaque produit licencié qui serait développé en interne sont en outre prévus.

## 11.4 **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 des marques suivantes :

Marque	Classes	Country	Status	Registration	Registration No.
	5, 10, 42, 44	FRANCE	Registered	11 MAY 2011	11/3830491
	5, 10, 42, 44	CHINA	Pending		
	5, 10, 42, 44	EUROPEAN UNION	Registered	09 NOV 2011	1102522
	5, 10, 42, 44	JAPAN	Registered	09 NOV 2011	1102522
	5, 10	RUSSIAN FEDERATION	Registered	09 NOV 2011	1102522
	5, 10, 42, 44	UNITED STATES	Registered	01 JAN 2013	1102522 / 4266230

Marque	Classes	Country	Status	Registration	Registration No.
Nanobiotix	5	BRAZIL	Pending		
	10	BRAZIL	Pending		
	42	BRAZIL	Pending		
	44	BRAZIL	Pending		
	5, 10, 42, 44	INDIA	Pending		
	5	SOUTH AFRICA	Pending		
	10	SOUTH AFRICA	Pending		
	42	SOUTH AFRICA	Pending		
	44	SOUTH AFRICA	Pending		
	5, 9, 42	FRANCE	Registered	24 MAR 2004	04/3281940
	5, 10, 42, 44	FRANCE	Registered	11 MAY 2011	11/3830478
	5, 10, 42, 44	SWITZERLAND	Registered	09 NOV 2011	1102523
	5, 10, 42, 44	CHINA	Pending		
	5, 10, 42, 44	EUROPEAN UNION	Registered	09 NOV 2011	1102523
	10, 42, 44	ISRAEL	Pending		
	5, 10, 42, 44	JAPAN	Registered	09 NOV 2011	1102523
	5, 10, 42, 44	KOREA, REPUBLIC OF	Registered	12 APR 2013	1102523
	5, 10	RUSSIAN FEDERATION	Registered	09 NOV 2011	1102523
5, 10, 42, 44	TURKEY	Registered	09 NOV 2011	1102523	
5, 10, 42, 44	UKRAINE	Registered	09 NOV 2011	1102523	
5, 10, 42, 44	UNITED STATES	Registered	27 NOV 2012	1102523 / 4248032	

Marque	Classes	Country	Status	Registration	Registration No.
NanoXray	5, 10, 42, 44	FRANCE	Registered	11 MAY 2011	11/3830480
	5, 10, 42, 44	CHINA	Pending		
	5, 10, 42, 44	JAPAN	Pending		
	5, 10, 42, 44	UNITED STATES	Registered	27 NOV 2012	1102537 / 4248033

La Société est titulaire des domaines suivants :

nanobiotix. ...	... .com	... .fr	... .net	... .org	... .eu	... .biz
Date de création	26/07/2001	26/03/2007	26/07/2001	26/07/2001	10/05/2012	13/03/2013
Date d'expiration	26/07/2015	12/09/2015	26/07/2015	26/07/2015	31/05/2015	12/03/2015

nanoxray. ...	... .net	... .org	... .biz
Date de création	18/03/2011	18/03/2011	13/03/2013
Date d'expiration	18/03/2015	18/03/2015	12/03/2015

	Nanomedtv.com	nanomedtv.org	nanomedicinetv.com	nanomedicinetv.org
Date de création	18/10/2010	18/10/2010	18/10/2010	18/10/2010
Date d'expiration	18/10/2015	18/10/2015	18/10/2015	18/10/2015

	nanomedicine-day.com	nanomedicine-award.com
Date de création	05/04/2011	03/06/2013
Date d'expiration	05/04/2015	03/06/2015

## 12 EVENEMENTS SIGNIFICATIFS

### 12.1 PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2013

Janvier 2014 :

- Communication relative à la nomination d'Anne-Marie GRAFFIN au sein du Conseil de Surveillance de NANOBOTIX
- Communication relative à l'entrée d'Enno SPILLNER au sein du Conseil de Surveillance de NANOBOTIX en qualité de censeur
- NANOBOTIX a signé un contrat de bail professionnel, début 2014, pour la location de locaux, sis à Idron (64). Ce bail prévoit la location d'une salle de développement, permettant la production du NBTXR3, et court depuis le mois d'août 2013

Février 2014 :

- Evaluation positive par l'IDMC des dernières données issues de la phase pilote de NBTXR3 et présentation du nouveau plan de développement pour une mise sur le marché anticipé de ce produit

NBTXR3 pourrait faire l'objet d'un marquage CE dès 2016 dans l'indication du Sarcome des Tissus Mous, ce qui constitue une perspective anticipée au regard de l'estimation initiale de la Société, qui visait une mise sur le marché en 2017. La phase d'enregistrement (pivot) du produit pourrait commencer à la fin de l'année 2014.

Mars 2014 :

- Nanobiotix a lancé une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription d'environ 24 M€ (parité de souscription : 3 actions nouvelles pour 14 actions existantes / Prix de souscription : 10,60 euros par action). L'opération, close le 11 mars 2014, a été un vif succès et a permis de lever 28,1 M€ après exercice intégral de la clause d'extension. Le règlement livraison et la cotation des nouvelles actions sont intervenus le 24 mars 2014.

Avril 2014 :

- Nomination de Thierry Otin au poste de Responsable de la Production et de la Logistique

Juin 2014 :

- NANOBOTIX a présenté les résultats positifs et très prometteurs de la phase I de l'étude clinique de son produit NBTXR3 lors de la 50ème conférence de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) qui a eu lieu à Chicago du 31 mai au 3 juin 2014.
- Intégration à l'indice CAC® PME, et ce à compter de l'ouverture du marché le 17 Juin 2014.

Septembre 2014 :

- Ouverture des premiers bureaux américains dans la région de Boston, Massachusetts (Etats-Unis), et nomination de Patrick TRICOLI au poste de Vice-Président Corporate Development de Nanobiotix pour diriger le développement de cette filiale américaine ;

Octobre 2014 :

- Actualisation du plan de développement du produit NBTXR3 en Asie-Pacifique. PharmaEngine va s'associer à l'essai pivot qui devrait être mené par Nanobiotix pour le produit NBTXR3 dans

le sarcome des tissus mous, afin d'accélérer son développement en Asie-Pacifique. Nanobiotix recevra en octobre 2014 un paiement d'étape de 1 MUSD de PharmaEngine.

- Nanobiotix a reçu l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, l'ANSM, afin de démarrer son étude d'enregistrement de phase II/III pour son premier produit NBTXR3 chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous localement évolué (STM)

### **Informations comptables**

Le chiffre d'affaires réalisé au 1<sup>er</sup> semestre 2014, retraité selon le référentiel IFRS, s'est établi à 91,1 K€, contre 92,2 K€ au 30 Juin 2013.

Il correspond à la quote-part du paiement initial (« upfront payment ») perçu par la Société en août 2012 lors de la signature du contrat de licence signé avec la société taïwanaise PharmaEngine, et qui porte sur le développement et la commercialisation du NBTXR3 dans la région Asie-Pacifique.

Pour mémoire, PharmaEngine s'est engagée à verser un montant maximum de 56 millions de dollars, en fonction de la réalisation des différentes étapes de développement du programme clinique. Nanobiotix pourra en outre percevoir des royalties à deux chiffres sur les ventes de la région Asie-Pacifique.

### **12.2 TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU ÉVÉNEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIÉTÉ**

Néant.

### **13 PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE**

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

## 14 ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE

### 14.1 DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

Le 27 mai 2004, la Société a été transformée de société à responsabilité limitée en société anonyme à directoire et conseil de surveillance.

#### 14.1.1 Composition du directoire et du conseil de surveillance

A ce jour, le directoire et le conseil de surveillance se composent comme suit :

#### Directoire

Nom	Mandat	Principale fonction dans la société	Principale fonction hors de la société	Date de 1ère nomination	Date de fin de mandat 07-mars-16
<b>Laurent LEVY</b>	Président du directoire	Direction de la Société	Néant	27-mai-04	Renouvelé par le conseil de surveillance du 7 mars 2008, puis celui du 1er mars 2012 pour une durée de 4 ans à compter du 7 mars 2012
<b>Elsa BORGHI</b>	Membre du directoire	Directeur médical	Néant	07-mars-08	Renouvelé par le conseil de surveillance du 1er mars 2012 pour une durée de 4 ans à compter du 7 mars 2012
<b>Bernd MUEHLENWEG</b>	Membre du directoire	Directeur du business development	Néant	22-mars-12	Nommé par le Conseil de surveillance réuni le 22-mars-12
<b>Philippe MAUBERNA</b>	Membre du directoire	Directeur administratif & financier	Néant	28-août-13	Nommé par le Conseil de surveillance réuni le 28-août-13

Les membres du directoire ont pour adresse professionnelle le siège social de la Société.

#### Conseil de surveillance

Nom	Mandat	Principale fonction dans la société	Principale fonction hors de la société	Date de 1ère nomination	Date de fin de mandat
<b>Laurent CONDOMINE</b>	Président	Néant	Président du conseil de surveillance d'Ebonit	23 06 2011	A l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016
<b>Christophe DOUAT (*)</b>	Membre	Néant	Néant	23 06 2011	A l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016
<b>Alain HERRERA</b>	Membre	Néant	Président de Medincell	28 06 2013	Nomination à titre provisoire par le Conseil de Surveillance du 22 Janvier 2013, puis ratiifiée par l'assemblée du 28 juin 2013, en remplacement de Thierry Chopin, démissionnaire) pour la durée du mandat restant à courir, soit jusqu'à l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2017
<b>Anne-Marie GRAFFIN</b>	Membre	Néant	Experte consultante pour l'industrie pharmaceutique	18 12 2013	Nomination à titre provisoire par le Conseil de Surveillance du 22 Janvier 2013, puis ratiifiée par l'assemblée du 18 juin 2014 (en remplacement de Cap Décisif représenté par Jérôme SNOLLAERT, démissionnaire) pour la durée du mandat restant à courir, soit jusqu'à l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2017
<b>Enno SPILLNER</b>	Membre	Néant	CEO / CFO 4 S C	18 06 2014	A l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019

\* Nomination en tant que vice-président décidée par le conseil de surveillance réuni le 2 juillet 2013 en remplacement de Monsieur Thierry CHOPIN démissionnaire.

Les adresses professionnelles des membres du conseil de surveillance sont les suivantes :

- Laurent CONDOMINE et Madame Anne-Marie GRAFFIN : siège social de la Société ;
- Christophe DOUAT, Medincell SA, 1 rue Charles Cros, 34830 Jacou ;
- Alain HERRERA chez AOC, 77 rue de Vaugirard 75006 Paris ;
- Enno SPILLNER, chez 4SC AG, 82152 Martinsried, Allemagne.

L'expertise et l'expérience en matière de gestion de ces personnes résultent de différentes fonctions salariées et de direction qu'elles ont précédemment exercées (se reporter au paragraphe 14.1.3).

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 fait l'objet d'une interdiction de gérer;
- 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).

#### 14.1.2 Autres mandats sociaux

##### 14.1.2.1 Autres mandats en cours

#### Membres du directoire

Néant.

#### Membre du conseil de surveillance

Nom	Mandats	
	Nature du Mandat	Société
<b>Laurent CONDOMINE</b> (Membre indépendant)	Président du conseil de surveillance	DIA XHONT
<b>Christophe DOUAT</b> (Membre indépendant)	Président du conseil de surveillance Administrateur Gérant	Néant
<b>Alain HERRERA</b> (Membre indépendant)	Membre du conseil d'administration Membre du conseil d'administration Membre du conseil d'administration Gérant Gérant	IDDI (Belgique) FONDATION A VEC GUSTAVE ROUSSY TRANSFERT ADBIO CONSULTING ALAIN ONCOLOGIE CONSULTING
<b>Anne-Marie GRAFFIN</b> (Membre indépendant)	Administrateur Administrateur	VALNEVA SE THEMIS BIOSCIENCE GmbH
<b>Enno SPILLNER</b> (Membre indépendant)	Membre	Néant

#### 14.1.2.2 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
<b>Laurent CONDOMINE</b> (Membre indépendant)	Néant	
<b>Christophe DOUAT</b> (Membre indépendant)	Administrateur Administrateur Administrateur	ARTERIAL REMODELING TECHNOLOGIES E2MA SA GLUCOLIGHT Corp; (US)
<b>Alain HERRERA</b> (Membre indépendant)	Néant	
<b>Anne-Marie GRAFFIN</b> (Membre indépendant)	Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur	SPMSD Espagne SPMSD Portugal SPMSD Irland SPMSD UK
<b>Enno SPILLNER</b> (Membre indépendant)	Néant	

#### 14.1.3 Biographies des membres des organes sociaux

Les biographies des membres du directoire figurent au paragraphe 6.9.1.1 du présent Document.

Celles des membres du conseil de surveillance sont les suivantes :



**Laurent CONDOMINE, Président du conseil de surveillance :** Il a été Vice-Président Business Développement d'AstraZeneca, à son siège à Londres, responsable de la stratégie du groupe et des fusions-acquisitions. Antérieurement Laurent avait tenu des fonctions similaires dans le Groupe ICI, en participant notamment à sa scission et à la création de Zeneca en 1993, puis en assumant ces mêmes fonctions chez Zeneca où il a joué un rôle clé dans sa fusion avec Astra en 1998. En 2007 il fut un membre important de l'équipe en charge de l'acquisition par AstraZeneca de MedImmune. L'industrie pharmaceutique a été au cœur de sa carrière, tout d'abord chez ICI-Pharma (France) à partir de 1973 où il a exercé plusieurs fonctions y compris directeur financier, directeur commercial, avant de devenir PDG en 1984. En 1992, il a rejoint le siège d'ICI à Londres après avoir été consultant pour ADL. Il est titulaire d'un Master en Economie, diplômé de HEC et possède MBA de l'INSEAD.



**Christophe DOUAT** est actuellement président de Medincell, société pharmaceutique spécialisée dans le domaine des technologies d'administrations médicamenteuses, et président de Great North, conseil de sociétés en rupture technologique dans la santé. Ancien membre du conseil de surveillance de Nanobiotix de 2006 à 2009, quand il en était lead investor, il y siège de nouveau depuis 2011. Christophe a rejoint la société de capital-risque Maignon Technologies en 2001, où il a investi dans une large gamme d'entreprises medtech et fondé Maignon Technologies II, un des plus gros fonds européens spécialisés en medtech. Ancien du Boston Consulting Group. Christophe est un ingénieur diplômé de l'Ecole des Mines de Paris, titulaire d'un MS (US) et d'un MBA (Canada).



**Alain HERRERA** bénéficie de 25 années d'expérience dans l'industrie pharmaceutique et plus particulièrement dans le marketing et le développement de médicaments en oncologie. Avant de créer sa propre société de consulting - Alain Oncologie Consulting (AOC), il a dirigé pendant dix ans la Division Oncologie de Sanofi-Aventis, dont il a été successivement Vice-président en charge de la stratégie mondiale et du développement en oncologie (2007-2008) et à la tête de la Franchise Oncologie Globale (1998-2007). Il a contribué à ce titre à l'enregistrement dans le monde entier de deux produits: Oxaliplatine (Eloxatine®) et Rasburicase (Fasturtec® / Elitek®), ainsi qu'à l'enregistrement du Docetaxel (Taxotere®) dans les indications gastrique et les indications tête et cou. Il a par ailleurs assuré différentes responsabilités au sein de l'industrie pharmaceutique : Président de Chiron Therapeutics Europe, Directeur général des Laboratoires Pierre Fabre Oncologie et Directeur de la plateforme Oncologie de Roger Bellon (Rhône Poulenc). Outre ces fonctions, le Dr. Herrera est, depuis 1991, Consultant Hématologue à l'hôpital Antoine Bécère.



**Anne-Marie GRAFFIN** bénéficie de 20 ans d'expérience au sein de l'industrie pharmaceutique. Elle possède une double expertise en développement de projets d'accès au marché et en stratégie de croissance des entreprises de biotechnologie. Expert consultante pour l'industrie pharmaceutique depuis 2011, Anne-Marie GRAFFIN a préalablement exercé 5 ans chez ROC en tant que « chef de groupe international », puis 12 ans au sein de Sanofi Pasteur MSD avec des fonctions à la direction marketing France puis marketing stratégique Europe (Directrice Marketing Europe vaccins adulte), mais aussi des responsabilités de Direction (Directeur Exécutif « Business Management » puis Vice-Présidente Europe).



**Enno SPILLNER**, Censeur, est président et directeur financier de la société de biotechnologie allemande cotée, 4sc AG, qui développe des molécules innovantes pour le traitement du cancer et des maladies auto-immunes. Sa solide expérience en finance et ses compétences en matière de stratégie de développement d'entreprises de biotechnologie se nourrissent également de son remarquable parcours. Il a ainsi notamment assuré les fonctions de directeur financier du fonds de capital-risque spécialisé en biotechnologies BioM AG, ainsi que la direction générale d'entreprises telles qu'ACTIPAC Biosystems GmbH et Munich innovative biomaterials. Enno SPILLNER a été nommé censeur par le conseil de surveillance en janvier 2014 puis a été nommé membre suite à l'Assemblée Générale en date du 18 juin 2014.

## 14.2 CONFLITS D'INTERET AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE LA DIRECTION GENERALE

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 (voir détail au paragraphe 17.2 ci-après).

Il existe des conventions entre apparentés décrites aux paragraphes 16.2 et 19.3.1.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêt actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, et les intérêts privés et/ou autres devoirs des personnes composant les organes d'administration, de direction, telles que visées au paragraphe 14.1 ci-dessus.

## 15 REMUNERATIONS ET AVANTAGES

### 15.1 REMUNERATIONS DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS

Les tableaux ci-dessous sont présentés conformément à la « Recommandation AMF relative à l'information à donner dans les prospectus sur la rémunération des mandataires sociaux du 22 décembre 2008 ».

#### 15.1.1 Rémunérations et avantages versés aux membres du directoire

**Tableau n°1 : Synthèse des rémunérations et des BSPCE attribués à chaque dirigeant mandataire social**

Tableau de synthèse des rémunérations et des BSPCE attribués à chaque dirigeant mandataire social		
	Exercice 2013	Exercice 2012
<b>Laurent LEVY - Président du directoire</b>		
Rémunération due au titre de l'exercice	227 616 €	174 417 €
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice (1)	0 €	175 522 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice		
<b>TOTAL</b>	<b>227 616 €</b>	<b>349 939 €</b>
<b>Abdel Kader BOUSSAHA (2)</b>		
Rémunération due au titre de l'exercice	42 495 €	110 912 €
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice (1)	166 650 €	131 816 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice		
<b>TOTAL</b>	<b>209 145 €</b>	<b>242 728 €</b>
<b>Elsa BORGHI</b>		
Rémunération due au titre de l'exercice	187 005 €	147 774 €
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice (1)	0 €	144 102 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice		
<b>TOTAL</b>	<b>187 005 €</b>	<b>291 876 €</b>
<b>Bernd MUEHLENWEG</b>		
Rémunération due au titre de l'exercice	165 428 €	159 840 €
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice (1)	0 €	144 102 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice		
<b>TOTAL</b>	<b>165 428 €</b>	<b>303 942 €</b>
<b>Philippe MAUBERNA</b>		
Rémunération due au titre de l'exercice	99 859 €	<b>Nommé le</b>
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice (1)	151 750 €	<b>28 08 2013</b>
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice		
<b>TOTAL</b>	<b>251 609 €</b>	<b>- €</b>
<b>TOTAL</b>	<b>1 040 803 €</b>	<b>1 188 485 €</b>

Il est rappelé que Monsieur Philippe MAUBERNA, actuel membre du directoire a été nommé en août 2013 après avoir rejoint la Société en tant que directeur financier en mai 2013.

- (1) La méthode de valorisation est décrite aux notes 3.10 et 16 de l'annexe aux comptes établis selon le référentiel IFRS présentés au paragraphe 20.3.1 du présent Document. Les montants indiqués correspondent à la charge comptable totale qui s'étalent sur plusieurs exercices compte tenu des conditions d'exercice des plans de BSPCE ;
- (2) Monsieur BOUSSAHA a quitté ses fonctions de membre du directoire à compter du 22 janvier 2013.
- (3)

**Tableau N°2 : Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social**

Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social				
	Exercice 2013		Exercice 2012	
	Montants dus	Montant versés	Montants dus	Montant versés
<b>Laurent LEVY - Président du directoire</b>				
Rémunération fixe annuelle (1)	160 000 €	160 000 €	120 000 €	120 000 €
Rémunération variable (2)	59 200 €	46 800 €	45 600 €	39 000 €
Rémunération exceptionnelle			- €	- €
Jetons de présence			- €	- €
Avantages en nature (assurance GSC)	8 416 €	8 416 €	8 817 €	8 817 €
<b>TOTAL</b>	<b>227 616 €</b>	<b>215 216 €</b>	<b>174 417 €</b>	<b>167 817 €</b>
<b>Abdel Kader BOUSSAHA (3)</b>				
Rémunération fixe annuelle (4)	42 495 €	42 495 €	95 000 €	95 000 €
Rémunération variable (2)		15 912 €	15 912 €	27 115 €
Rémunération exceptionnelle		185 000 €	- €	- €
Jetons de présence			- €	- €
Avantages en nature			- €	- €
<b>TOTAL</b>	<b>42 495 €</b>	<b>243 407 €</b>	<b>110 912 €</b>	<b>122 115 €</b>
<b>Elsa BORGHI</b>				
Rémunération fixe (4)	136 500 €	137 582 €	115 000 €	115 000 €
Rémunération variable (2)	50 505 €	32 774 €	32 774 €	30 724 €
Rémunération exceptionnelle			- €	- €
Jetons de présence			- €	- €
Avantages en nature			- €	- €
<b>TOTAL</b>	<b>187 005 €</b>	<b>170 356 €</b>	<b>147 774 €</b>	<b>145 724 €</b>
<b>Bernd MUEHLENWEG</b>				
Rémunération fixe (5)	120 750 €	120 750 €	145 274 €	152 306 €
Rémunération variable (2)	44 678 €	14 566 €	14 566 €	- €
Rémunération exceptionnelle				- €
Jetons de présence			- €	- €
Avantages en nature			- €	- €
<b>TOTAL</b>	<b>165 428 €</b>	<b>135 316 €</b>	<b>159 840 €</b>	<b>152 306 €</b>
<b>Philippe MAUBERNA</b>				
Rémunération fixe (4)	73 224 €	73 224 €	<b>Nommé le 28 aout 2013</b>	
Rémunération variable (2)	26 635 €			
Rémunération exceptionnelle				
Jetons de présence				
Avantages en nature				
<b>TOTAL</b>	<b>99 859 €</b>	<b>73 224 €</b>	<b>- €</b>	<b>- €</b>
<b>TOTAL DIRIGEANTS</b>	<b>722 402 €</b>	<b>837 519 €</b>	<b>592 943 €</b>	<b>587 962 €</b>

(1) M. LEVY est rémunéré au seul titre de son mandat de président du directoire. Sa rémunération fixe est déterminée annuellement par le conseil de surveillance ;

(2) Bonus fondés sur des objectifs combinant performances individuelle et de la Société définis par le comité des rémunérations et dont l'atteinte ou non est appréciée par ce même comité ; le montant versé au cours d'un exercice correspond généralement au montant dû au titre de l'exercice précédent ;

- (3) Monsieur BOUSSAHA a quitté ses fonctions de membre du directoire le 22 janvier 2013 ;
- (4) Rémunération fixe octroyée dans le cadre d'un contrat de travail ;
- (5) Monsieur Bernd MUEHLENWEG est rémunéré au seul titre de son mandat de membre de directoire.

Sur proposition du comité des rémunérations, un conseil de surveillance réuni le 18 mars 2014 a décidé une augmentation des rémunérations des membres du directoire. A compter de l'exercice 2014, les rémunérations fixes de Messieurs Laurent LEVY, Bernd MUEHLENWEG, Philippe MAUBERNA et Madame Elsa BORGHI seront portées à respectivement : 179 200 €, 127 995 €, 127 995€ et 144 690 €. La partie bonus sur objectifs est quant à elle portée pour chaque membre du directoire à 50% du salaire fixe annuel.

**Tableau n°3 :** Ce tableau figure au paragraphe 15.1.2 ci-après.

#### **Tableau N°4**

Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice 2013 à chaque dirigeant par l'émetteur						
Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nature des options (achat ou souscription)	Valorisation des options norme IFRS au 31/12/013	Nombre d'options attribuées durant l'exercice 2013	Prix d'exercice	Période d'exercice
Philippe MAUBERNA		Bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprise		50 000	5,92€	se référer au détail figurant dans le paragraphe 21.1.4.1

#### **Tableau N° 5**

Aucune option de souscription ou d'achat d'actions n'ayant été levée, le tableau 5 n'est pas présenté

Aucune action de performance n'ayant été attribuée, les tableaux 6 et 7 ne sont pas présentés.

#### **Tableau N°8**

L'historique des attributions de titres donnant accès au capital figure aux paragraphes 21.1.4.1 et 21.1.4.2 du présent Document.

**Tableau n° 9 :** Ce tableau figure au paragraphe 17.1.2 ci-après.

#### **Tableau N°10**

Le tableau ci-dessous mentionne les membres actuels du directoire étant rappelé que depuis le 22 janvier 2013, Monsieur Kader BOUSSAHA a quitté ses fonctions de directeur financier et son mandat de membre du directoire.

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	
	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON
<b>Laurent LEVY</b> Président du directoire <i>Date de début de mandat</i> <i>Date de fin de mandat</i>		X		X	X (1)			X
<b>Elsa BORGHI</b> Membre du directoire <i>Date de début de mandat</i> <i>Date de fin de mandat</i>	X			X		X	X (2)	
<b>Bernd MUHLENWEG</b> Membre du directoire <i>Date de début de mandat</i> <i>Date de fin de mandat</i>		X		X	X (3)			X
<b>Philippe MAUBERNA</b> Membre du directoire <i>Date de début de mandat</i> <i>Date de fin de mandat</i>	X (4)			X		X	X (4)	

- (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 Monsieur Laurent LEVY pourra prétendre à une indemnité de rupture à laquelle il aurait droit en cas de départ forcé de la Société. Se reporter au paragraphe 15.2 ci-après ;
- (2) Madame Elsa BORGHI est tenue au respect d'une clause de non concurrence et de loyauté pendant une période de 12 mois à compter de la cessation de son contrat de travail. En contrepartie de cette clause, elle percevra pendant cette durée de 12 mois, une indemnité spéciale mensuelle forfaitaire égale à 10% de la moyenne du salaire brut perçu par elle au cours de ses trois derniers mois de présence dans la Société ; se reporter au descriptif du contrat de travail présenté au paragraphe 19.2.1 ci-après ;
- (3) Par décision du conseil de surveillance en date du 2 juillet 2013, Monsieur Bernd MUHLENWEG s'est vu attribuer le bénéfice d'une indemnité de rupture à laquelle il pourra prétendre en cas de départ forcé de la Société dont les termes sont décrits au paragraphe 15.2 ci-après ;
- (4) Monsieur Philippe MAUBERNA est tenu au respect d'une clause de non concurrence limitée au territoire Français et pour une durée de un an à compter de la cessation de son contrat de travail, en contrepartie de laquelle la Société s'engage à lui verser une indemnité mensuelle égale à 30% de son dernier salaire brut. Se reporter au descriptif du contrat de travail présenté au paragraphe 19.2.1 ci-après.

### 15.1.2 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 2013	
	Montants dus	Montants versés
<b>Laurent CONDOMINE</b>		
Jetons de présence (1) (2)	15 158 €	15 000 €
Autres rémunérations		
<b>Christophe DOUAT</b>		
Jetons de présence (2)	8 526 €	- €
Autres rémunérations		- €
<b>Alain HERRERA</b>		
Jetons de présence (2)	6 316 €	- €
Autres rémunérations		
<b>Anne-Marie GRAFFIN</b>		
Jetons de présence (2)	-	- €
Autres rémunérations		
	<i>nommée le 16/01/2014</i>	
<b>CM CIC CAPITAL INNOVATION</b> représenté par Karine LIGNEL	Néant	Néant
	<i>Démission en date du 26/04/2013</i>	
<b>MASSERAN GESTION</b> représenté par Sébastien GROYER	Néant	Néant
	<i>Démission en date du 16/05/2013</i>	
<b>CAP DECISIF</b> représenté par Jérôme SNOLLAERTS	Néant	Néant
	<i>Démission en date du 12/11/2013</i>	

- (1) Le conseil de surveillance réuni le 3 octobre 2011 a nommé Monsieur CONDOMINE, président du conseil de surveillance et fixé sa rémunération mensuelle au titre de ce mandat à 1 250 € à compter du 1<sup>er</sup> octobre 2011.  
Le montant versé en 2013 correspond aux jetons de présence dus au titre de l'exercice 2012 ;  
Au total, le montant des jetons de présence du titre de 2013 s'élève à 34 000 €.
- (2) Les montants dus correspondent aux montants de jetons de présence dus au titre de l'exercice 2013, tels que fixés par le conseil de surveillance en date du 21 janvier 2014 sur proposition du comité des rémunérations.

### 15.2 SOMMES PROVISIONNÉES PAR LA SOCIETE 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 2012 et 2013 s'élevant respectivement à 8.871 € et 8.416 €.

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 MUHELENWEG.

Par décision du conseil de surveillance réuni le 27 mai 2004, Monsieur Laurent LEVY, président du directoire, peut prétendre à une indemnité de rupture dans le cas d'un départ forcé de la Société. Suite à l'introduction en bourse de la Société, un conseil de surveillance réuni le 2 juillet 2013 a précisé les termes de cette indemnité conformément aux dispositions de l'article L 225-90-1 du Code de commerce (i.e. conditions de performance).

Il est ainsi convenu que Monsieur Laurent LEVY peut dorénavant prétendre à une telle indemnité en cas :

- (i) de révocation ou de non renouvellement de son mandat de membre du directoire (ou de licenciement) pour une raison autre qu'une faute lourde au sens de la jurisprudence de la chambre sociale de la cour de cassation,
- (ii) de démission pour de bonnes raisons (soit un départ à la suite d'une réduction significative de ses fonctions et responsabilités, d'une réduction de sa rémunération (en ce compris sa rémunération fixe, ses avantages en nature, sa rémunération variable cible ou ses indemnités de départ) ou d'un changement de son lieu de travail dans un autre pays, à chaque fois, sans son accord) dans les six mois d'un changement de contrôle de la Société au sens de l'article L. 233-3 du code de commerce,

Le montant des indemnités de départ de l'intéressé sera déterminé par le conseil de surveillance de la manière suivante.

Elles seront d'un montant maximum égal au montant total de la rémunération brute annuelle moyenne (fixe et variable) reçue par l'intéressé au cours de l'année précédant celle au cours de laquelle sa démission, sa révocation ou son licenciement est intervenu (le « Montant Maximum »), étant précisé que la date de sa révocation, de son licenciement ou de sa démission sera présumée être, selon le cas, la date à laquelle la lettre de révocation (ou de licenciement) est reçue par l'intéressé ou la date à laquelle la lettre de démission est reçue par la Société.

Leur bénéfice sera subordonné, et leur montant modulé, en fonction de la moyenne arithmétique du taux d'atteinte des objectifs fixés selon la politique de rémunération variable en vigueur dans la société qui déterminent la part variable de la rémunération de l'intéressé au cours des trois derniers exercices clos précédant sa démission, sa révocation ou son licenciement. Ainsi si cette moyenne est :

- strictement inférieure à 50%, aucune indemnité de départ ne sera versée,
- égale ou supérieure à 50%, l'intéressé recevra des indemnités de départ d'un montant égal à 100% du Montant Maximum,

Ces indemnités de départ incluront les montants des indemnités légales (en ce compris celles le cas échéant prévues au titre de la loi et de la convention collective applicable), mais non celui relatif à une éventuelle indemnité de non-concurrence. Toutefois, dans l'hypothèse où le montant auquel Laurent Levy aurait droit au titre de ses indemnités de départ et de ses indemnités de non-concurrence excéderait deux fois le montant de sa rémunération fixe et variable cible (soit en supposant, s'agissant de la part variable, que les objectifs seront pleinement atteints) au cours de l'année de sa démission, de sa révocation, de son non-renouvellement ou de son licenciement, le montant de ses indemnités de départ serait réduit de telle sorte qu'ajouté à celui des indemnités de non-concurrence, n'excède pas le plafond susvisé. Il est par ailleurs précisé, en tant que de besoin, que le montant des indemnités de départ de Laurent Levy ne saurait être inférieur au minimum, le cas échéant, prévu par la loi et la convention collective applicable.

Il est en outre précisé, en tant que de besoin, qu'aucune indemnité de départ ne sera due dans l'hypothèse où l'intéressé serait révoqué, licencié, non-renouvelé ou démissionnerait de son mandat social mais resterait salarié de la Société ou d'une Société du Groupe sans réduction significative de ses fonctions, de ses responsabilités ou de sa rémunération (en ce compris sa rémunération fixe, ses avantages en

nature, sa rémunération variable cible ou ses indemnités de départ) et sans changement de son lieu de travail dans un autre pays, décidé à chaque fois sans son accord.

Le même conseil de surveillance a accordé à Monsieur Bernd MUHELENWEG le bénéfice d'un principe d'une même indemnité que celle décrite ci-dessus à l'exception de la définition du montant des indemnités de départ qui seront déterminées par le conseil de surveillance comme suit.

Elles seront d'un montant égal au montant total des indemnités chômage que l'intéressé aurait été en droit de percevoir s'il avait été affilié au régime d'assurance chômage français, déduction faite des cotisations qu'il aurait supportées, dans la limite du Montant Maximum (tel que ce terme est défini ci-dessous), étant précisé que la date présumée d'affiliation à l'assurance chômage est la date de prise de son mandat au sein du directoire et que la date de sa révocation, de son licenciement ou de sa démission sera présumée être, selon le cas, la date à laquelle la lettre de révocation (ou de licenciement) est reçue par l'intéressé ou la date à laquelle la lettre de démission est reçue par la Société. Le montant de cette indemnisation sera calculé sur la base des règles en vigueur pour les affiliés au moment du départ. Le « Montant Maximum » désigne le montant total de la rémunération brute annuelle moyenne (fixe et variable) reçue par l'intéressé au cours de l'année précédant celle au cours de laquelle sa démission, sa révocation ou son licenciement est intervenu, étant précisé que la date de sa révocation, de son licenciement ou de sa démission sera présumée être, selon le cas, la date à laquelle la lettre de révocation (ou de licenciement) est reçue par l'intéressé ou la date à laquelle la lettre de démission est reçue par la Société.

### **15.3 BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS (BSA) ET/OU BONS DE SOUSCRIPTION DE PARTS DE CREATEUR D'ENTREPRISE(BSPCE) ATTRIBUÉS AUX MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE**

Se reporter aux paragraphes 17.2 et 21.1.4 ci-après où figurent de manière détaillée, les conditions des plans dont bénéficient les membres du directoire.

## **16 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION**

### **16.1 DIRECTION DE LA SOCIETE**

Nanobiotix est une société anonyme à directoire et conseil de surveillance dont la composition figure au paragraphe 14.1 ci-dessus.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013, le directoire s'est réuni 5 fois avec un taux de présence moyen de ses membres de 95 %.

Au premier semestre 2014, le directoire s'est réuni 6 fois avec un taux de présence moyen de ses membres de 100%.

### **16.2 INFORMATIONS SUR LES CONTRATS DE SERVICES LIANT LES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE AVEC LA SOCIÉTÉ**

Il n'y a pas de contrat des services entre les membres du directoire et la Société ni entre les membres du conseil de surveillance et la Société.

### **16.3 CONSEIL DE SURVEILLANCE ET COMITES SPECIALISES – GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE**

#### **16.3.1 Conseil de surveillance**

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013, le conseil de surveillance s'est réuni 9 fois et le taux de présence moyen des membres du conseil de surveillance s'est élevé à 93 %.

Au premier semestre 2014, le conseil de surveillance s'est réuni 6 fois avec un taux de présence moyen de ses membres de 97%.

La composition et les informations relatives aux membres du conseil de surveillance font l'objet des développements présentés aux chapitres 14 « Organes d'administration, de direction, de surveillance et de direction générale » et 21.2 « Actes constitutifs et statuts » du présent Document.

#### **16.3.2 Comités spécialisés**

La Société dispose à ce jour de deux comités spécialisés constitués par le conseil de surveillance de la Société : un comité des rémunérations et un comité d'audit.

##### **16.3.2.1 Comité d'audit**

###### **16.3.2.1.1 (a) 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.

Le comité d'audit est, si possible, composé au minimum de trois membres désignés par le conseil de surveillance après avis du comité des rémunérations. Les membres du comité d'audit sont choisis parmi les membres du conseil de surveillance et, dans la mesure du possible, deux tiers d'entre eux sont des membres indépendants, dont au moins un disposant de compétences particulières en matière financière ou comptable, étant précisé que tous les membres possèdent des compétences minimales en matière financière et comptable.

A la suite des différents changements dans la composition du conseil de surveillance, le conseil de surveillance a nommé les personnes suivantes en tant que membres du comité d'audit :

- Monsieur Laurent CONDOMINE, Président et
- Monsieur Christophe DOUAT,

chacun d'entre eux disposant de compétences particulières en matière financière ou comptable.

#### **16.3.2.1.2 (b) Fonctionnement**

Le comité d'audit se réunit au moins trois fois par an, selon un calendrier fixé par son président, pour examiner les comptes 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.

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. 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 rapport annuel comportera un exposé sur l'activité du comité au cours de l'exercice écoulé.

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.

#### **16.3.2.1.3 (c) 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 annuels 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.

### 16.3.2.2 *Comité des rémunérations*

#### **16.3.2.2.1 (a) *Composition***

Le conseil de surveillance du 9 septembre 2010 a mis en place un comité des rémunérations, dont les membres ont adopté un règlement intérieur le 11 avril 2012 tel que décrit ci-dessous.

Le comité des rémunérations est, si possible, composé d'au moins trois membres du conseil de surveillance désignés par ce dernier. Les membres indépendants représentent, dans la mesure du possible, la majorité de ses membres.

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 ne peut être membre du comité des rémunérations.

Suite aux différents changements dans la composition du conseil de surveillance, le conseil de surveillance a nommé les personnes suivantes en tant que membres du comité des rémunérations :

- Monsieur Alain HERRERA, Président et membre indépendant et
- Madame Anne-Marie GRAFFIN, membre indépendant

#### **16.3.2.2.2 (b) *Fonctionnement***

Le comité 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 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.

Les membres du conseil de surveillance non dirigeants, qui ne sont pas membres du comité 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, peut être invité à participer aux réunions du comité. Le comité l'invite à lui présenter ses propositions. Il n'a pas voix délibérative et n'assistent pas aux délibérations relatives à sa propre situation.

Le comité des rémunérations peut demander au président du conseil de surveillance 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 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 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.

Le rapport annuel comportera un exposé sur l'activité du comité au cours de l'exercice écoulé.

Le comité des rémunérations examine notamment le projet de rapport de la Société en matière de rémunération des dirigeants.

#### **16.3.2.2.3 (c) *Missions***

Le comité des rémunérations est notamment chargé :

- d'examiner les principaux objectifs proposés par la direction générale en matière de rémunération des dirigeants 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 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 rémunérations apporte tout conseil et formule toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

#### 16.4 DÉCLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

La Société se réfère au Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext et validé en tant que code de référence par l'Autorité des Marchés Financiers, dans la mesure où les principes qu'il contient seront compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale de la Société, en particulier dans le cadre de l'élaboration du rapport du président du conseil de surveillance prévu par les dispositions de l'article L. 225-68 du Code de commerce.

Recommandations du Code Middlednext	Adoptée
<b>I. Le pouvoir exécutif</b>	
R1 : Cumul contrat de travail et mandat social	X
R2 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X
R3 : Indemnités de départ	X
R4 : Régime des retraites supplémentaires	X
R5 : Stock-options et attribution gratuite d'actions	X
<b>II. Le pouvoir de « surveillance »</b>	
R6 : Mise en place d'un règlement intérieur du Conseil	X
R7 : Déontologie des membres du Conseil	X
R8 : Composition du Conseil – Présence des membres indépendants au sein du Conseil de surveillance	X
R9 : Choix des membres du Conseil	X
R10 : Durée des mandats des membres du Conseil	X
R11 : Information des membres du Conseil	X
R12 : Mise en place des Comités	X
R13 : Réunions du Conseil et des Comités	X
R14 : Rémunération des membres du Conseil	X
R15 : Mise en place d'une évaluation des travaux du Conseil de surveillance	En cours

La Société dispose de deux comités spécialisés (se reporter au paragraphe 16.3 ci-dessus).

La Société considère qu'elle dispose, en les personnes de Messieurs Condomine, Douat et Herrera ainsi que de Madame Anne-Marie GRAFFIN, de quatre membres du conseil de surveillance indépendants, au sens des dispositions du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites visé ci-dessus (se reporter au paragraphe 16.5 ci-dessous).

La Société s'est par ailleurs dotée d'un règlement intérieur du conseil de surveillance (se reporter au paragraphe 16.5 ci-après).

Comme cela avait été annoncé au moment de l'introduction en bourse de la Société, le conseil de surveillance a procédé à une évaluation des modalités de son fonctionnement pour l'exercice 2013.

La mise en place d'une évaluation des travaux du conseil de surveillance a été faite, les résultats sont attendus d'ici la fin de l'exercice.

## 16.5 RAPPORT DU PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE, LE CONTROLE INTERNE ET LA GESTION DES RISQUES

Le rapport ci-dessous est celui présenté à l'assemblée générale ordinaire du 18 juin 2014 au titre de l'exercice 2013. Depuis lors, la composition du conseil de surveillance et des comités spécialisés a évolué. Se reporter aux paragraphes 14.1 et 16.3.2.1 et 16.3.2.2 détaillant leurs compositions actuelles respectives.

« Mesdames, Messieurs les actionnaires,

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-68 du code de commerce, j'ai l'honneur de vous rendre compte dans le présent rapport, en ma qualité de président du conseil de surveillance, de la composition du conseil de surveillance et de l'application du principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes en son sein, des conditions de préparation et d'organisation des travaux de ce conseil au cours de l'exercice 2013 ainsi que des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société.

Ce rapport, préparé par le secrétariat général et la direction financière de la Société, a été soumis au comité d'audit puis approuvé par le conseil de surveillance lors de sa réunion du 25 Avril 2013.

### 1. Gouvernement d'entreprise et représentation des femmes et des hommes au conseil de surveillance

Nanobiotix SA (ou la « Société »), est une société anonyme à directoire et conseil de surveillance constituée le 4 mars 2003.

Le conseil de surveillance (ou le « Conseil »), lors de sa séance du 11 avril 2012, s'est doté d'un règlement intérieur qui précise notamment, les règles de fonctionnement du conseil, les principes de conduite et les obligations des membres du conseil de surveillance de la Société et les modalités de fonctionnement du conseil et des comités. Les principales dispositions du règlement intérieur du conseil sont reproduites ci-après.

Le conseil de surveillance, lors de sa séance du 11 avril 2012, a décidé de se référer au code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext et validé en tant que code de référence par l'Autorité des Marchés Financiers (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](http://www.middlenext.com)).

La Société a pour objectif de se conformer à l'ensemble des recommandations du Code MiddleNext.

Conformément aux dispositions du code de commerce, le conseil de surveillance doit être composé en recherchant une représentation équilibrée des femmes et des hommes. A cet égard, la proportion des membres du conseil de surveillance de chaque sexe ne pourra être inférieure à 20 % à l'issue de la première assemblée ordinaire qui suivra le 1er janvier 2014 et à 40 % à l'issue de la première assemblée ordinaire qui suivra le 1er janvier 2017. En outre, lorsque le conseil est composé au plus de 8 membres, l'écart, entre le nombre de membres du conseil de surveillance de chaque sexe ne doit pas être supérieur à 2.

A ce jour, le conseil de surveillance comprend une femme, correspondant à 25% des membres du conseil de surveillance.

#### 1.1. Composition du conseil de surveillance

En vertu des dispositions légales et statutaires, le conseil de surveillance est composé de trois membres au moins et de 18 membres au plus, nommés par l'assemblée générale des actionnaires pour une durée de six ans et rééligibles au terme de leur mandat. En cas de vacance, les membres du conseil de surveillance peuvent être cooptés dans les conditions prévues par la loi et les règlements applicables.

Le conseil de surveillance est à ce jour composé de 4 membres indépendants. Messieurs Condomine, Douat et Herrera<sup>22</sup> et Madame Anne Marie Graffin<sup>23</sup> remplissent en effet les critères définis dans le Code MiddleNext, dans la mesure où ils :

- ne sont ni salarié ou mandataire social dirigeant de la Société, ni salarié ou mandataire social dirigeant de l'une de ses filiales et ne l'ont pas été au cours des trois dernières années ;
- ne sont pas client, fournisseur ou banquier significatif de la Société, ou dont la Société représenterait une part significative de l'activité ;
- ne sont pas actionnaire de référence de la Société ;
- n'ont de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence; et
- n'ont été auditeur de la Société au cours des trois dernières années.

Le tableau qui suit décrit la composition du conseil de surveillance au 31 décembre 2013.

Nom	Mandat	Principale fonction dans la société	Principale fonction hors de la société	Date de 1ère nomination	Date de fin de mandat
Laurent CONDOMINE	Président	Néant	Président du conseil de surveillance de Diaxonhit	23/06/2011	A l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016
Christophe DOUAT	Vice président	Néant	Président de Medincell	23/06/2011	A l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016
Alain HERRERA	Membre	Néant	Président d'AOC (Alain Oncologie Consulting)	28/06/2013	Nomination à titre provisoire par le conseil de surveillance du 22 janvier 2013, puis ratifiée par l'assemblée du 28 juin 2013, (en remplacement de Thierry CHOPIN, démissionnaire) pour la durée du mandat restant à courir, soit jusqu'à l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2017
Anne-Marie GRAFFIN	Membre	Néant	Gérante de SMAG consulting SARL	18/12/2013	Nomination à titre provisoire par le conseil de surveillance du 18 décembre 2013, (en remplacement de Jérôme SNOLLAERT, démissionnaire) pour la durée du mandat restant à courir, soit jusqu'à l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2017

\* Nomination en tant que vice-président décidée par le conseil de surveillance réuni le 2 juillet 2013 en remplacement de Monsieur Thierry CHOPIN démissionnaire.

Les adresses professionnelles des membres du conseil de surveillance sont les suivantes :

- Laurent CONDOMINE et Madame Anne-Marie GRAFFIN : siège social de la Société ;
- Christophe DOUAT, Medincell SA, 1 rue Charles Cros, 34830 Jacou ;
- Alain HERRERA chez AOC, 77 rue de Vaugirard 75006 Paris.

## 1.2. 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.

Le conseil de surveillance, notamment :

- exerce le contrôle permanent de la gestion de la Société par le directoire,

<sup>22</sup> Monsieur Herrera a été nommé le 22 janvier 2013 en remplacement de Monsieur Thierry Chopin, démissionnaire.

<sup>23</sup> Madame Anne-Marie Graffin a été nommée le 18 Décembre 2013 en remplacement de Monsieur Jérôme Snollaerts, démissionnaire.

- désigne les membres du directoire chargés de définir la stratégie de la Société et de la gérer,
- fixe les rémunérations des membres du directoire,
- 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,
- approuve le rapport du président du conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne.

Il veille à la qualité de l'information fournie aux actionnaires ainsi qu'au marché.

Il n'existe pas de limitations statutaires des pouvoirs du directoire.

### **1.3. Conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil**

Pour participer efficacement aux travaux et aux délibérations du conseil de surveillance, le directoire communique en avance aux membres du conseil de surveillance les documents relatifs aux sujets qui seront abordés en séance. De même, chaque membre du conseil de surveillance peut se faire 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.

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.

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.

Enfin, tout nouveau membre du conseil de surveillance peut demander à bénéficier d'une formation sur les spécificités de la Société, leurs métiers et leurs secteurs d'activités.

Le conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'exige l'intérêt social et au moins une fois par trimestre. Au plus tard lors de la dernière réunion de l'exercice, le conseil de surveillance arrête la date de ses réunions trimestrielles à tenir au cours de l'exercice suivant. Les membres du conseil de surveillance sont convoqués par tout moyen, même verbalement.

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.

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.

Les membres du conseil de surveillance peuvent participer à la réunion du conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication. Cette modalité de participation n'est pas applicable pour l'adoption des décisions qui ont pour objet : (i) la nomination, la révocation, la fixation de la rémunération des membres du directoire, et (ii) la vérification et le contrôle des comptes de l'exercice, y compris les comptes IFRS et l'examen du rapport de gestion.

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 de surveillance procède, à la date d'établissement du présent rapport, à une évaluation des modalités de son fonctionnement pour l'exercice 2013, dont les conclusions seront examinées à l'occasion d'une prochaine réunion du conseil de surveillance. Des objectifs d'amélioration du fonctionnement du conseil de surveillance seront alors définis pour les 12 mois à venir.

#### **1.4. Compte-rendu de l'activité du conseil de surveillance au cours de l'exercice 2013**

Au cours de l'exercice écoulé, le conseil de surveillance de la Société s'est réuni à 9 reprises. Le président du conseil a présidé ces réunions, le taux de participation moyen sur l'exercice de l'ensemble des membres étant de 93 %.

#### **1.5. Comité d'audit**

Le conseil de surveillance de la Société, lors de sa séance du 9 septembre 2010, a décidé la mise en place d'un comité d'audit (le « Comité d'Audit »), dont les membres ont adopté un nouveau règlement intérieur le 11 avril 2012 approuvé par le conseil de surveillance.

La mission du Comité d'Audit est, sous la responsabilité exclusive et collective des membres du conseil de surveillance de la Société et en vue de s'assurer de la qualité du contrôle interne et de la fiabilité de l'information fournie aux actionnaires ainsi qu'aux marchés financiers, d'assurer le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières et, à cet effet, 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 annuels et des comptes IFRS 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.

Le comité d'audit est, composé au minimum de deux membres désignés par le conseil de surveillance après avis du comité des rémunérations. Les membres du comité d'audit sont choisis parmi les membres du conseil de surveillance et, dans la mesure du possible, deux tiers d'entre eux sont des membres indépendants, dont au moins un disposant de compétences particulières en matière financière ou comptable, étant précisé que tous les membres possèdent des compétences minimales en matière financière et comptable.

Suite aux différents changements dans la composition du conseil de surveillance, le conseil de surveillance a nommé le 18 Décembre 2013 les personnes suivantes en tant que membres du comité d'audit :

- Monsieur Laurent CONDOMINE, Président,
- Monsieur Christophe DOUAT en remplacement de Monsieur Jérôme Snollaerts, démissionnaire

Chacun d'entre eux disposant de compétences particulières en matière financière ou comptable.

Le Comité d'Audit peut entendre tout membre du directoire de la Société et procéder à la visite ou à l'audition de responsables d'entités opérationnelles ou fonctionnelles utiles à la réalisation de sa mission. Il en informe préalablement le président du 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 financier et principaux responsables de la direction financière).

Le Comité d'Audit procède à l'audition des commissaires aux comptes.

Le Comité d'Audit s'est réuni 2 fois au cours de l'exercice 2013 avec un taux de présence de 100%.

Le Comité d'Audit s'est réuni 2 fois en 2014 dans sa nouvelle composition avec un taux de présence de 100%.

## **1.6. Comité des rémunérations**

Le conseil de surveillance de la Société, lors de sa séance du 9 septembre 2010, a décidé la mise en place d'un comité des rémunérations (le « Comité des Rémunérations ») dont les membres ont adopté un règlement intérieur le 11 avril 2012 approuvé par le conseil de surveillance.

Le Comité des Rémunérations a pour objectifs principaux d'examiner les politiques de rémunération des dirigeants mises en œuvre par la Société, de proposer la rémunération des membres du directoire et, le cas échéant, des membres du conseil de surveillance et de préparer tout rapport que la Société doit présenter sur ces sujets.

Le Comité des Rémunérations exerce, notamment, les missions suivantes :

- d'examiner les principaux objectifs proposés par la direction générale en matière de rémunération des dirigeants 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 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:
  - o 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
  - o 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,
  - o la revue des objectifs annuels de la société, et ceux des membres du directoire qui en découlent
  - o l'évaluation de l'atteinte des objectifs 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,
- 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 Rémunérations apportera tout conseil et formulera toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

Le Comité des Rémunérations est, si possible, composé d'au moins trois membres du conseil de surveillance désignés par le conseil de surveillance, au moins la majorité d'entre eux devant être, dans la mesure du possible, des membres indépendants selon les critères définis par le Code MiddleNext.

Les membres du Comité des Rémunérations sont :

- Madame Anne-Marie Graffin (présidente et membre indépendant), en remplacement de Monsieur Laurent Condomine
- Monsieur Alain Herrera (membre indépendant), en remplacement de Monsieur Christophe Douat

Dans le cadre de sa mission, le Comité 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 Comité des Rémunérations s'est réuni 4 fois au cours de l'exercice 2013 avec un taux de présence de 100 %. Il s'est réuni 2 fois en 2014 dans sa nouvelle composition avec un taux de présence de 100%.

## **2. Principes et règles qui déterminent la rémunération des mandataires sociaux**

La Société applique l'ensemble des recommandations du Code MiddleNext relatives à la rémunération des dirigeants mandataires sociaux et mandataires sociaux non dirigeants.

Les informations détaillées relatives à ces rémunérations et leur présentation figurent dans le rapport de gestion du directoire sur l'exercice clos le 31 décembre 2013.

Au titre de l'exercice 2013, les parts variables de la rémunération de Laurent Levy, Philippe Mauberna, Elsa Borghi, Bernd Muehlenweg ont été déterminées par le conseil de surveillance de la Société sur proposition du Comité des Rémunérations selon les critères suivants : (i) performance de la Société à hauteur de 50% ; et (ii) et performance individuelle à hauteur de 50%.

Le conseil de surveillance de la Société, lors de sa réunion du 18 Décembre 2013, a décidé d'accorder des jetons de présence au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013 à ses trois membres personnes physiques indépendants, Messieurs Laurent Condomine, Christophe Douat et Alain Herrera, à hauteur respectivement de 15.158, 8.526 et 6.316 euros, soit un montant total de 30.000 euros.

## **3. Autres éléments de gouvernance**

Les dispositions relatives à la participation des actionnaires aux assemblées figurent à l'article 22 des statuts disponibles au siège de la Société. Les informations visées à l'article L. 225-100-3 du Code de commerce, susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique, sont détaillées dans le rapport de gestion du directoire.

## **4. Procédures de gestion des risques et de contrôle interne mises en place par la Société**

### **4.1. Principes généraux de contrôle interne**

#### **4.1.1. Définition**

La Société adopte la définition du contrôle interne proposée par l'Autorité des Marchés Financiers<sup>24</sup>, selon laquelle le contrôle interne est un dispositif mis en œuvre par la Société qui vise à assurer :

- la conformité aux lois et règlements ;

---

<sup>24</sup> 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

- 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 risque d'erreurs ou de fraude soient totalement maîtrisés ou éliminés.

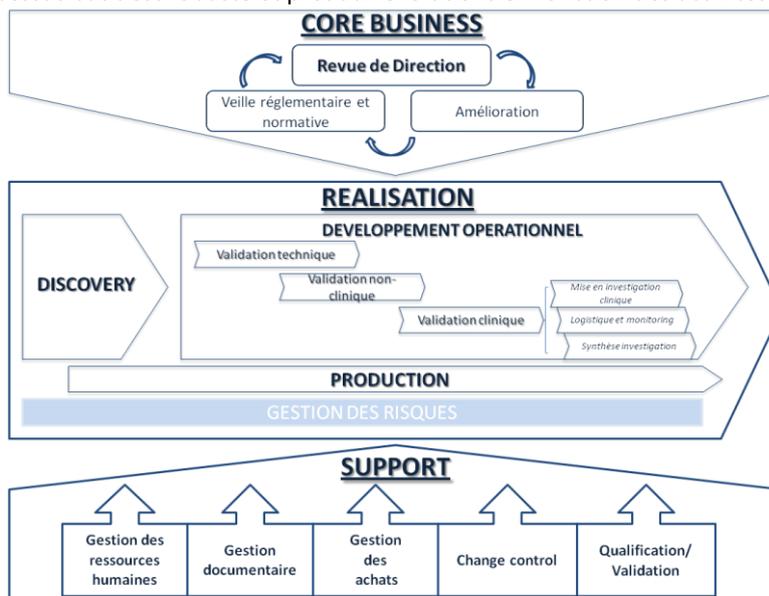
#### 4.1.2. Les composantes du contrôle interne

##### 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 :
  - o Processus « core business »
  - o Processus « réalisation » et
  - o Processus « support ».

Le système des processus bâtis est robuste et prêt aux évolutions en fonction des activités de la Société.



- **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 détaillé 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 systématiquement 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 :

#### ***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);
- **Reuves 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.

#### ***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.

#### **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 rebut. 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.

#### Activités de contrôle

##### **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 ».

##### **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 est suivie par le directeur financier à partir des informations transmises par les autres services (demande de commandes de fournitures par les salariés des différents secteurs, tarifs de vente applicables négociés par les commerciaux,...). Les informations saisies dans la base font l'objet d'un contrôle exhaustif par le directeur général.

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.

Par ailleurs, l'utilisation des outils de paiement (carte bleue, émission de chèques,...) reste une fonction exclusive des membres du directoire, à l'exception des assistantes de direction qui ont l'autorisation de régler directement quelques achats de frais généraux pour le compte du directoire.

### **Activités de contrôles liées aux processus externalisés**

A 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 comptabilité et 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 comptabilité et la production des états financiers sont externalisées 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.

### **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.

### **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.

***Procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière***

La fonction comptable est confiée à un cabinet d'expertise comptable. Ce dernier saisit les écritures comptables sur la base des documents qui lui sont transmis par la Société (factures d'achats d'immobilisations et de ventes, relevés bancaires, quittance de loyers et d'assurance, tableau d'amortissement d'emprunts, bordereaux de cotisations fiscales et sociales, etc.). Ces documents sont réceptionnés et centralisés au siège social de la Société puis transmis au cabinet d'expertise comptable avant toute exploitation en interne (document transmis dans un dossier navette). Le cabinet d'expertise comptable assure l'élaboration des comptes annuels.

La Société saisit elle-même les factures d'achats hors immobilisations et les écritures de décaissements et d'encaissements en utilisant le logiciel Web E-Quadra, partagé avec le cabinet d'expertise comptable. Ces écritures sont vérifiées sur la base des documents transmis à l'expert-comptable.

Un autre service dédié de ce même cabinet élabore par ailleurs 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.

La gestion des obligations fiscales (fiscalité liée aux résultats de la Société, fiscalité locale,...) est également assurée par ce cabinet.

A noter que la société a procédé au renforcement de son équipe administrative et comptable par le recrutement d'un comptable général et d'un contrôleur de gestion. Par ailleurs, il a été décidé de procéder à l'acquisition d'un logiciel comptable afin d'internaliser en 2014 la gestion comptable et analytique de ses flux financiers

**4.2. Les axes d'amélioration du contrôle interne**

La Société attache la plus grande importance à son dispositif de contrôle interne. Les investissements engagés pour poursuivre l'amélioration de sa structuration décrits dans ce rapport en sont la meilleure illustration. Ainsi, à la fin de l'exercice 2013, la Société se fixe pour objectif de réaliser les actions suivantes :

- poursuivre l'auto-évaluation 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.

Le conseil de surveillance approuve les termes du présent rapport qui sera présenté à l'assemblée générale des actionnaires qui statuera sur les comptes de l'exercice 2013.

---

**Le président du conseil de surveillance**

## 17 SALARIÉS

### 17.1 RESSOURCES HUMAINES

#### 17.1.1 Effectifs

A la clôture des périodes considérées, l'effectif moyen de la Société a évolué comme suit :

Effectif à la clôture	06-2014	2013	2012	2011
Développement Clinique, Affaires Réglementaires, Production et Qualité	18	15	12	14
Recherche/Discovery	14	11	11	12
Business Development		1	1	
Finances, Administration, RH, Communication		9	5	5
<b>TOTAL</b>		<b>36</b>	<b>29</b>	<b>31</b>

#### 17.1.2 Instruments financiers donnant accès au capital de la Société consentis aux dix premiers dix salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

	BSPCE 04	BSPCE 05	BSPCE 09-2014
Nombre d'instruments financiers consentis / attribués par la Société aux dix premiers salariés non mandataires sociaux de la Société en cours de validité à la date du présent document	0	66 750	22 650
Nombre d'actions pouvant être souscrites sur exercice des instruments financiers, à la date du présent document	0	66 750	22 650*
Prix de souscription d'une action	2,80 €	2,80 €	18,68 €

\*Compte-tenu du calendrier d'exercice arrêté par le directoire. Une description détaillée des plans figure au chapitre 21.1.4.

Aucun BSPCE n'a été exercé au cours de l'exercice 2012.

Au cours de l'exercice 2013, 2.383 BSPCE 03 ont été exercés par neuf premiers salariés de la Société, ces BSPCE ont donné lieu à l'émission de 11.915 actions (compte-tenu de la division du nominal par 5 décidée le 4 mai 2012), au prix unitaire de 2,80 euros.

Aucun instrument financier détenu par des salariés n'a été exercé entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et la date du présent Document.

## 17.2 PARTICIPATIONS ET VALEURS MOBILIERES DONNANT ACCES AU CAPITAL DÉTENUES PAR LES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

A la date du présent Document, la participation directe et indirecte des membres du directoire et du conseil de surveillance ainsi que le nombre de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société qu'ils détiennent sont les suivantes.

### Directoire

Noms	Mandat	Actions		Titres donnant accès au capital (1) (2)
		En nombre	% du capital	
<b>Laurent LEVY</b>	Président du directoire	539 550	4,02%	Un total de 1.230.996 actions potentielles à provenir de l'exercice de: * 11.416 BCE 04 donnant le droit de souscrire à 57.080 actions au prix unitaire de 2,80 € (2) * 24.986 BCE 05 donnant le droit de souscrire à 124.930 actions au prix unitaire de 2,80 € (2) * 1.027.986 BSPCE donnant le droit de souscrire à 1.027.986 actions au prix de 6 € par action * 21 000 BSPCE 09-2014 donnant le droit de souscrire à 21 000 actions au prix unitaire de 18,68 €
<b>Elsa BORGHI</b>	Membre du directoire	60 000	0,45%	Un total de 76 497 actions potentielles à provenir de l'exercice de: * 13.497 BCE 05 donnant le droit de souscrire à 67.485 actions au prix unitaire de 2,80 € (2) * 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 €
<b>Bernd MUEHLENWEG</b>	Membre du directoire	0	0,00%	Un total de 78. 000 actions potentielles à provenir de l'exercice de: * 3.000 BSA 15 donnant le droit de souscrire à 15.000 actions au prix unitaire de 2,80 € (2) * 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 €
<b>Philippe MAUBERNA</b>	Membre du directoire	0	0,00%	Un total de 63 000 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 €

- (1) Les caractéristiques de chaque plan de BSPCE et BSA sont détaillées respectivement aux paragraphes 21.1.4.1 et 21.1.4.2 du présent Document.
- (2) Les données chiffrées tiennent compte de la division du nominal par 5 approuvée par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012.

## Conseil de surveillance

Noms	Mandat	Actions		Titres donnant accès au capital (1) (2)
		En nombre	% du capital	
<b>Laurent CONDOMINE</b>	Président du conseil de surveillance	21 850	0,16%	Un total de 40 500 actions potentielles à provenir de l'exercice de : * 2 100 BSA 15 donnant le droit de souscrire à 10 500 actions au prix unitaire de 2,80 € * 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 10 000 actions au prix de 6,37 € par action * 6 000 BSA 2014 donnant le droit de souscrire à 6 000 actions au prix de 40,00 € par action
<b>Christophe DOUAT</b>	Vice président du conseil de surveillance	0	0%	Un total de 45 000 actions potentielles à provenir de l'exercice de : * 4 500 BSA 15 donnant le droit de souscrire à 22 500 actions au prix unitaire de 2,80 € (2) * 22 500 BSA 04-12 donnant le droit de souscrire à 22 500 actions au prix de 6 € par action * 4 000 BSA 2014 donnant le droit de souscrire à 4 000 actions au prix de 40,00 € par action
<b>Alain HERRERA</b>	Membre du conseil de surveillance	0	0%	* 4 000 BSA 2014 donnant le droit de souscrire à 4 000 actions au prix de 40,00 € par action

- (1) Les caractéristiques de chaque plan de bons de souscription d'actions (BSA) sont détaillées au paragraphe 21.1.4.2 du présent Document.
- (2) Les données chiffrées tiennent compte de la division de la valeur nominale des actions par 5 approuvée par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012.

### 17.3 PARTICIPATION DES SALARIÉS DANS LE CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ

A ce jour, la participation des salariés dans le capital de la Société s'élève à 0,64 % (dont un dirigeant salarié).

### 17.4 CONTRATS D'INTÉRESSEMENT ET DE PARTICIPATION

Néant à ce jour.

## 18 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

### 18.1 RÉPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE AU 30 JUIN 2014

La répartition du capital et des droits de vote (compte tenu de l'annulation des droits de vote attachées aux actions d'autocontrôle) au 30 Juin 2014 est la suivante (base TPI réalisé fin Avril 2014) :

Actionnaires	Répartition du capital au 31.12.2013		Répartition du capital au 30.06.2014	
	Nombre d'actions	% de capital et droits de vote	Nombre d'actions	% de capital et droits de vote
<b>Investisseurs institutionnels Français</b>	<b>7 743 867</b>	<b>71,95%</b>	<b>5 153 735</b>	<b>38,42%</b>
Dont Matignon Technologies	1 734 847	16,12%	1 659 875	12,38%
Dont OTC	1 547 087	14,37%	225 184	1,68%
Dont CAP DECISIF	1 242 452	11,54%	1 058 655	7,89%
Dont CM-CIC	740 518	6,88%	698 224	5,21%
Dont autres investisseurs institutionnels (aucun des fonds > 5%)	2 478 963	<b>23,03%</b>	1 511 797	11,27%
<b>Investisseurs institutionnels étrangers</b>	<b>200 373</b>	<b>1,86%</b>	<b>1 440 219</b>	<b>10,74%</b>
<b>Sous-total investisseurs financiers</b>	<b>7 944 240</b>	<b>73,81%</b>	<b>6 593 954</b>	<b>49,16%</b>
Laurent LEVY	539 550	5,01%	539 550	4,02%
Elsa Borghi	60 000	0,56%	60 000	0,45%
<b>Sous-total dirigeants</b>	<b>599 550</b>	<b>5,57%</b>	<b>599 550</b>	<b>4,47%</b>
Flottant	2 184 615	20,30%	5 968 917	44,50%
Contrat de liquidité (autocontrôle) (1)	33 985	0,32%	250 359	1,87%
<b>TOTAL</b>	<b>10 762 390</b>	<b>100,00%</b>	<b>13 412 780</b>	<b>100,00%</b>

(1) Compte non tenu de l'annulation des droits de vote attachés aux actions détenues dans le cadre du contrat de liquidité

Par courriers reçus le 18 février 2014, la société Matignon Investissement et Gestion, agissant pour le compte du FCPR Matignon Technologies 2 dont elle assure la gestion, a déclaré à la Société avoir franchi à la baisse, le 17 février 2014, les seuils de 15% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte dudit fonds, 1 434 847 actions Nanobiotix représentant autant de droits de vote, soit 13,34% du capital et des droits de vote de la Société. Ce franchissement de seuils résulte d'une cession d'actions Nanobiotix sur le marché.

Par courriers reçus les 28 et 31 mars 2014, complétés par un courrier reçu le 1er avril 2014, la société anonyme OTC Asset Management, agissant pour le compte de fonds dont elle assure la gestion, a déclaré avoir franchi à la baisse (i) le 13 mars 2014, les seuils de 10% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, à cette date, pour le compte desdits fonds, 1.068.422 actions Nanobiotix représentant autant de droits de vote, soit 9,93% du capital et des droits de vote de la Société à la date concernée et (ii) le 25 mars 2014, les seuils de 5% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 418.153 actions Nanobiotix représentant autant de droits de vote, soit 3,12% du capital et des droits de vote de la Société à la date concernée. Ces franchissements de seuils résultent de cessions d'actions Nanobiotix sur le marché.

Par courrier reçu le 25 avril 2014, complété par un courrier reçu le 28 avril 2014, la société coopérative à forme de société anonyme Caisse Fédérale de Crédit Mutuel (laquelle contrôle la Banque Fédérative de Crédit Mutuel qui contrôle (i) le CIC, lequel contrôle notamment CM-CIC Capital Finance et (ii) ACM Vie et ACM Iard) a déclaré avoir franchi à la baisse, le 24 avril 2014, indirectement, par l'intermédiaire des sociétés anonymes ACM Vie, CM-CIC Capital Innovation et Sudinnova qu'elle contrôle, les seuils de 5% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, indirectement, 651 544 actions Nanobiotix représentant autant de droits de vote, soit 4,86% du capital et des droits de vote de

la Société à la date concernée. Ce franchissement de seuils résulte d'une cession d'actions Nanobiotix sur le marché.

Par courrier reçu le 21 octobre 2014, la société Hydraulique BP, a déclaré à la Société avoir franchi à la hausse, le 16 octobre 2014, le seuil de 5% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, 783 212 actions Nanobiotix représentant autant de droits de vote, soit 5,84% du capital et des droits de vote de la Société. Ce franchissement de seuil résulte d'achats d'actions Nanobiotix sur le marché.

Madame Elsa Borghi, directeur du développement et des affaires médicales de la Société et membre du directoire a déclaré le 29 octobre 2014 avoir cédé 20.000 actions de la Société le 22 octobre 2014.

A la connaissance de la Société, il n'existe ni pacte, ni action de concert entre actionnaires.

Depuis le 26 octobre 2013, tous les engagements de conservation pris au moment de l'introduction en bourse sont devenus caducs.

## **18.2 ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTÉS AU DIRECTOIRE OU CONSEIL DE SURVEILLANCE**

A la date d'enregistrement du présent document de référence, aucun des trois principaux actionnaires, représentant ensemble 25,48 % du capital et des droits de vote (au 30 juin 2014), n'est représenté au conseil de surveillance ou au directoire.

## **18.3 DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES**

Les droits de vote de chaque actionnaire sont égaux au nombre d'actions détenues par chacun d'entre eux. Il n'a pas été instauré de droit de vote double.

## **18.4 CONTROLE DE LA SOCIÉTÉ**

A la date d'enregistrement du présent document de référence, aucun actionnaire ne détient à lui seul un pourcentage susceptible de faire présumer le contrôle de la Société au sens des dispositions de l'article L. 233-3 du Code de commerce dans la mesure où, à la connaissance de la Société, aucun d'entre eux ne détient plus de 12,38% du capital et des droits de vote (à travers deux fonds).

En conséquence, la Société n'a pas mis en place de mesures en vue de s'assurer que son éventuel contrôle ne soit pas exercé de manière abusive.

## **18.5 ACCORD POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE**

Aucun élément particulier de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement de l'émetteur ne pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.

## **18.6 ETAT DES NANTISSEMENTS**

Néant.

## 19 OPÉRATIONS AVEC LES APPARENTÉS

### 19.1 OPÉRATIONS INTRA-GROUPE

Non applicable, la Société n'ayant pas de filiale ou participation au 30 juin 2014.

L'ouverture de la filiale aux Etats-Unis le 22 Septembre 2014 n'a pas généré d'opération intra-groupe à ce jour.

### 19.2 OPÉRATIONS AVEC LES APPARENTÉS

Les conventions avec les apparentés sont toutes mentionnées dans le rapport sur les conventions réglementées des commissaires aux comptes présentés ci-dessous.

#### 19.2.1 Contrats de travail

Deux membres du directoire bénéficient d'un contrat de travail dont les principaux termes sont résumés ci-après.

**Contrat de travail de Madame Elsa BORGHI (directeur médical) :** signé le 3 décembre 2007, son contrat de travail prévoit une rémunération fixe annuelle portée à 144 690 € par le conseil de surveillance (sur proposition du comité des rémunérations) réuni le 13 Mars 2014 à compter de l'exercice ouvert le 1<sup>er</sup> janvier 2014, pouvant être augmentée d'un bonus représentant au maximum 50% de la dite rémunération, en fonction de l'atteinte d'objectifs individuels. Cette rémunération peut être complétée par des primes d'invention d'un montant de 100 € bruts pour chaque nouvelle demande de brevet déposée par la Société, dans lequel le salarié aura été inventeur et de 500 € bruts pour chaque première délivrance de brevet à la Société où le salarié aura été inventeur. Au titre du présent contrat, Madame Borghi concède à la Société tous les droits, titres et intérêts liés aux inventions réalisées par le salarié dans le cadre de ses fonctions. Le contrat prévoit également une clause d'exclusivité de service du salarié au profit de la Société, une obligation de confidentialité dont l'effet se prolongera après la rupture du contrat pendant 5 ans suivant sa date de fin, et ce quelle que soit la cause de la rupture ainsi qu'une clause de non concurrence d'une durée de 12 mois. En contrepartie de cette clause, Madame Elsa BORGHI percevra pendant cette durée de 12 mois, une indemnité spéciale mensuelle forfaitaire égale à 10% de la moyenne du salaire brut perçu par elle au cours de ses trois derniers mois de présence dans la Société.

**Contrat de travail de Monsieur Philippe MAUBERNA (directeur financier) :** signé le 23 mai 2013, son contrat de travail prévoit une rémunération fixe annuelle portée à 127 995 € par le conseil de surveillance (sur proposition du comité des rémunérations) réuni le 13 Mars 2014 à compter de l'exercice ouvert le 1<sup>er</sup> janvier 2014, pouvant être augmentée d'un bonus représentant au maximum 50% de la dite rémunération, en fonction de l'atteinte d'objectifs individuels. Le contrat prévoit par ailleurs une clause d'exclusivité de services du salarié au profit de la Société et une clause de confidentialité qui s'applique tant à l'égard des tiers que des salariés pendant la durée du contrat et une période de dix ans après la fin du contrat pour quelque clause que cela soit. Enfin, le contrat prévoit une clause de non concurrence limitée au territoire Français et pour une durée de un an en contrepartie de laquelle la Société s'engage à verser au salarié une indemnité mensuelle égale à 30% de son dernier salaire brut.

#### 19.2.2 Contrat de prestations de services

Aucun ne subsistait au 30 Juin 2014. Se reporter au paragraphe 16.2 ci-dessus.

### **19.3 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES ÉTABLIS AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2013**

Aux actionnaires,

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 et les modalités essentielles 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 relatives 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 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**

#### **Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs**

##### **a) Dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé**

En application de l'article R. 225-57 du Code de Commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

##### **1. Avec M. Laurent Levy, Président du directoire et Actionnaire de votre société**

Les appointements de Monsieur Laurent LEVY, ont été normalement perçus, au cours de l'exercice 2013, pour un montant brut de € 215.216.

##### **2. Avec M. Abdel Kader Boussaha, Directeur Général et Actionnaire de votre société**

Le contrat de travail, conclu avec votre société et Monsieur Abdel Kader BOUSSAHA, embauché en qualité de Directeur Administratif et Financier, s'est normalement poursuivi pour l'année 2013. Il a été mis fin le 22 janvier 2013 à ses fonctions de directeur général et de directeur financier.

La rémunération brute perçue à ce titre, jusqu'au 22 janvier 2013, s'est élevée à € 58.407 à laquelle s'ajoute une rémunération exceptionnelle de € 185.000 au titre de diverses indemnités.

### **3. Avec Mme Elsa Borghi, membre du directoire de votre société**

Le contrat de travail, conclu entre votre société et Madame Elsa BORGHI, embauchée en qualité de Directeur Médical, s'est normalement poursuivi. La rémunération brute perçue à ce titre, au cours de l'exercice 2013, s'est élevée à € 170.356.

### **4. Avec M. Bernd Muehlenweg, membre du directoire de votre société**

Les appointements de Monsieur Bernd MUEHLENWEG ont été normalement perçus, au cours de l'exercice 2013, pour un montant brut de € 135.356.

#### *b) Sans exécution au cours de l'exercice écoulé*

Par ailleurs, nous avons été informés de la poursuite des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, qui n'ont pas donné lieu à exécution au cours de l'exercice écoulé.

### **Avec M. Laurent Condomine, Président du Conseil de Surveillance**

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'année 2013.

Saint-Gratien et Paris-La Défense, le 30 avril 2014

Les Commissaire aux Comptes

**Cabinet BASSON**

**Didier BASSON**

**ERNST & YOUNG ET AUTRES**

**Franck SEBAG**

**20 INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'ÉMETTEUR**

**20.1 COMPTES CONSOLIDÉS ÉTABLIS EN NORMES IFRS POUR LES EXERCICES CLOS LES 31 DÉCEMBRE 2013 et 2012**

Non applicable. La Société ne détient ni filiale, ni participation au 31 Décembre 2013.

**20.2 INFORMATIONS FINANCIERES PROFORMA**

Non applicable.

### 20.3 ETATS FINANCIERS HISTORIQUES DE NANObIOTIX S.A.

Cette partie comprend à la fois :

- les comptes de la Société retraités selon le référentiel IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2013 et 2012 ;
- les comptes annuels historiques de la Sociétés établis conformément aux principes comptables français pour les exercices clos les 31 décembre 2013 et 2012,

étant précisé que les deux jeux de comptes mentionnés ci-dessus relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2012 sont incorporés par référence dans le présent document de référence et figurent :

- pour les comptes retraités selon le référentiel IFRS aux pages 162 à 188 du document de référence enregistré le 27 janvier 2014 par l'Autorité des marchés financiers sous le numéro R. 14-002 ; et
- pour les comptes annuels établis selon le référentiel Français, aux pages 234 à 246 du même document de référence.

20.3.1 Comptes de la Société relatifs aux exercices 2013 et 2012 retraités selon le référentiel IFRS.

1 - ETAT DE LA SITUATION FINANCIERE

**Bilan**

(montants en euros)

ACTIF	Note	31-déc.-13	31-déc.-12
<b>Actifs non courants</b>			
Immobilisations incorporelles	1	9 073	
Immobilisations corporelles	1	467 728	416 126
Immobilisations financières	1	68 146	68 602
<b>Total actifs non courants</b>		<b>544 946</b>	<b>484 728</b>
<b>Actifs courants</b>			
Clients et comptes rattachés	2	894	1 343
Autres actifs courants	3	1 891 263	1 176 610
Trésorerie et équivalents de trésorerie	4	5 001 565	12 361 473
<b>Total actifs courants</b>		<b>6 893 722</b>	<b>13 539 426</b>
<b>TOTAL ACTIF</b>		<b>7 438 668</b>	<b>14 024 154</b>
<b>PASSIF</b>			
	Note	31-Dec-13	31-Dec-12
Capital	6	322 871	322 571
Primes liées au capital		15 554 409	15 514 509
Actions propres	6	(221 662)	(195 213)
Réserves		(4 328 926)	385 571
Résultat de l'exercice		(8 144 920)	(5 330 896)
<b>Total capitaux propres</b>		<b>3 181 772</b>	<b>10 696 542</b>
Provisions - part non courante	7	99 765	95 371
Dettes financières - part non courante	8	875 170	1 072 109
<b>Total passifs non courants</b>		<b>974 935</b>	<b>1 167 480</b>
Provisions - part courante	7	79 000	
Dettes financières - part courante	8	231 039	360 313
Dettes fournisseurs	9	1 348 797	279 358
Dettes fiscales et sociales	9	961 241	613 622
Autres dettes	9	661 884	906 840
<b>Total passifs courants</b>		<b>3 281 961</b>	<b>2 160 132</b>
<b>TOTAL PASSIF</b>		<b>7 438 668</b>	<b>14 024 154</b>

**2 - ETAT DU RESULTAT GLOBAL**  
(montants en euros)

	Note	Exercice de 12 mois clos le	
		31-déc.-13	31-déc.-12
Chiffre d'affaires	10	184 938	74 153
Autres produits de l'activité	10	1 410 528	896 455
<b>Total des produits de l'activité</b>		<b>1 595 466</b>	<b>970 608</b>
Coût des ventes			
Frais de recherche et de développement	12	(6 025 677)	(4 312 015)
Frais généraux	12	(3 151 249)	(1 360 225)
Charges liées aux paiements en actions	13	(597 958)	(451 196)
<b>Résultat opérationnel courant</b>		<b>(8 179 418)</b>	<b>(5 152 827)</b>
Autres produits opérationnels			
Autres charges opérationnelles			
<b>Résultat opérationnel</b>		<b>(8 179 418)</b>	<b>(5 152 827)</b>
Produits de trésorerie et d'équivalents	14	59 058	
Coût de l'endettement financier brut	14	(24 570)	(77 005)
<b>Coût de l'endettement financier net</b>		<b>34 488</b>	<b>(77 005)</b>
Autres produits financiers	14	1 670	46
Autres charges financières	14	(1 661)	(22 220)
<b>Résultat courant avant impôt</b>		<b>(8 144 920)</b>	<b>(5 252 007)</b>
Charge d'impôt	15		(78 889)
<b>Résultat net</b>		<b>(8 144 920)</b>	<b>(5 330 896)</b>
<b>Eléments qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat net</b>			
Ecart actuariels sur engagements de retraite		18 441	
<b>Résultat global</b>		<b>(8 126 480)</b>	<b>(5 330 896)</b>
Résultat de base et dilué par action		(0,76)	(0,65)

### 3 - ETAT DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES (montants en euros)

	Capital	Primes liées au capital	Actions propres	Réserves	Opérations enregistrées directement en capitaux propres	Résultat	Total capitaux propres
<b>31-déc.-11</b>	<b>230 321</b>	<b>15 600 901</b>		<b>(9 659 112)</b>		<b>(5 246 578)</b>	<b>925 533</b>
Affectation du résultat N-1		(5 246 578)				5 246 578	
Imputation des réserves		(9 593 487)		9 593 487			
Résultat de la période N						(5 330 896)	(5 330 896)
Augmentations de capital	92 250	16 842 226					16 934 476
Frais relatifs au projet d'introduction en bourse		(2 088 554)					(2 088 554)
Paiements en actions				451 196			451 196
Actions propres			(195 213)				(195 213)
<b>31-déc.-12</b>	<b>322 572</b>	<b>15 514 508</b>	<b>(195 213)</b>	<b>385 571</b>		<b>(5 330 896)</b>	<b>10 696 542</b>
Affectation du résultat N-1				(5 330 896)		5 330 896	
Résultat de la période N						(8 144 920)	(8 144 920)
Ecart actuariels sur engagements de retraite					18 441		18 441
Augmentations de capital	300	24 900					25 200
Emission BSA		15 000					15 000
Paiements en actions				597 958			597 958
Actions propres			(26 449)				(26 449)
<b>31-déc.-13</b>	<b>322 872</b>	<b>15 554 408</b>	<b>(221 661)</b>	<b>(4 347 367)</b>	<b>18 441</b>	<b>(8 144 920)</b>	<b>3 181 772</b>

#### 4 - TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE

(montants en euros)

	31-déc.-13	31-déc.-12
<b>Résultat net</b>	(8 144 920)	(5 330 896)
Elimination des amortissements et provisions	233 929	146 533
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions	597 958	451 196
Autres charges et produits calculés	(24 768)	33 868
Charges et produits financiers	6 880	29 637
<b>Capacité d'autofinancement</b>	<b>(7 330 921)</b>	<b>(4 669 662)</b>
<b>Variation du Besoin en fonds de roulement lié à l'activité</b>	<b>500 356</b>	<b>913 549</b>
<i>Clients et comptes rattachés</i>	449	
<i>Autres actifs courants</i>	(714 653)	256 378
<i>Fournisseurs et comptes rattachés</i>	1 069 439	(120 465)
<i>Autres passifs courants</i>	145 121	777 636
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles</b>	<b>(6 830 566)</b>	<b>(3 756 113)</b>
Investissements de l'exercice	(196 322)	(45 391)
Cessions de l'exercice	3 555	1 321
Variation des actifs financiers	457	(5 440)
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement</b>	<b>(192 311)</b>	<b>(49 510)</b>
Augmentation de capital	25 200	16 895 977
Emission de BSA	15 000	38 500
Frais relatifs au projet d'introduction en bourse		(2 088 554)
Nouveaux emprunts - Avances remboursables		1 000 000
Remboursements d'emprunts - Avances remboursables	(365 000)	(352 500)
Acquisitions d'actions propres	(1 885 303)	(1 109 062)
Cessions d'actions propres	1 858 854	913 849
Intérêts financiers	(6 880)	(29 637)
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités de financement</b>	<b>(358 129)</b>	<b>15 268 572</b>
<b>Flux de trésorerie nette</b>	<b>(7 381 005)</b>	<b>11 462 950</b>
<b>Trésorerie à l'ouverture</b>	<b>12 361 473</b>	<b>898 523</b>
<b>Trésorerie à la clôture</b>	<b>4 980 468</b>	<b>12 361 473</b>

## ANNEXE AUX ETATS FINANCIERS

### 1. Informations relatives à l'entreprise

Nanobiotix, spin-off de l'Université de Buffalo, SUNY, a été créée en 2003. Société pionnière et leader en nanomédecine, elle a développé une approche révolutionnaire dans le traitement local du cancer. La société concentre son effort sur le développement de son portefeuille de produits entièrement brevetés, NanoXray, innovation reposant sur le mode d'action physique des nanoparticules qui, sous l'action de la radiothérapie, permettent de maximiser l'absorption des rayons X à l'intérieur des cellules cancéreuses.

NBTR3, le produit NanoXray en tête de développement, est actuellement testé au cours de deux études cliniques, l'une chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous et l'autre chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou. Dans les deux cas, il s'agit des tumeurs au stade avancé. La Société, installée à Paris, a établi un partenariat avec PharmaEngine pour le développement clinique et la commercialisation de NBTR3 en Asie-Pacifique.

Nanobiotix est entrée en bourse en octobre 2012. La société est cotée sur le marché réglementé de Euronext à Paris (Code ISIN: FR0011341205, code mnemonic Euronext: NANO, code Bloomberg: NANO:FP).

### 2. Arrêté des comptes

Les comptes IFRS annuels au 31 décembre 2013 ont été arrêtés par le directoire en date du 11 avril 2014.

Les comptes présentés ne sont pas des comptes consolidés mais une traduction des comptes sociaux de la société Nanobiotix en normes IFRS.

### 3. Evénements significatifs

#### ❑ *DEVELOPPEMENT DES PRODUITS*

Juin 2013 :

- Obtention de la preuve du concept clinique de NBTR3, premier produit du portefeuille NanoXray
- Ouverture d'une deuxième indication pour le produit NBTR3, les cancers de la tête et du cou
- Démarrage du développement préclinique aux Etats-Unis du produit NBTR-IV issu du pipeline NanoXray. Dans ce but, Nanobiotix a établi une collaboration avec le Nanotechnology Characterization Laboratory (NCL), organisme dépendant du National Cancer Institute (NCI) en vue d'initier des études de caractérisation du produit NBTR-IV.

Décembre 2013 :

- Lancement du développement préclinique du produit NBTR-TOPO, 3<sup>ème</sup> produit issu du pipeline NanoXray

#### ❑ *AVANCES ET SUBVENTIONS*

En juillet 2013, un financement public a été accordé à la société NANOBOTIX par BpiFrance pour l'ouverture d'une troisième indication pour le produit NBTR3, concernant les cancers du foie primaire (carcinome hépatocellulaire) et secondaire. BpiFrance a attribué une aide d'un montant maximum de 2.795.071 € à la société au travers d'un programme d'Innovation Stratégique Industrielle (ISI) permettant d'accélérer le développement clinique et industriel de son produit NBTR3 dans une cette indication. L'aide comprend une avance remboursable d'un montant maximum de 2 450 676 € (dont le

remboursement est prévu entre 2021 et 2024) et d'une subvention d'un montant maximum de 344 395 €.

Ce financement est réalisé dans le cadre d'un projet plus large appelé NICE (Nano Innovation for CancEr), auquel prennent part Nanobiotix et 4 autres partenaires publics et privés. L'objectif de NICE est de développer des produits de nanomédecine et de structurer cette filière en France.

En janvier 2014, BPI France a versé 460.601 € dans le cadre du programme ISI, à NANOBOTIX.

#### ❑ *STRUCTURATION DE LA GOUVERNANCE ET RENFORCEMENT DE L'EQUIPE DIRIGEANTE DE NANOBOTIX*

NANOBOTIX a renforcé, en 2013, son équipe dirigeante afin d'accompagner l'entreprise dans ses nouveaux enjeux stratégiques de croissance.

Février 2013 :

- Désignation du Docteur Alain Herrera au sein du Conseil de Surveillance de Nanobiotix

Septembre 2013 :

- Entrée au Directoire de Philippe Mauberna, Directeur Financier de Nanobiotix depuis mai 2013
- Création d'une Direction de la Communication et des Affaires publiques, dirigée par Sarah Gaubert

#### ❑ *PROJET NANOMED 2020*

Le projet NANOMED 2020 est un projet qui ambitionne de mettre l'Europe au centre de la recherche et du développement d'applications majeures en nanomédecine. NANOMED2020 donne l'occasion aux différents acteurs académiques, cliniques et industriels et autorités de santé publique, de formuler des recommandations concernant les différents champs d'action de la nanomédecine à l'horizon 2020. Il permettra à la nanomédecine de devenir un contributeur reconnu du futur système de santé européen avec un impact bénéfique sur l'amélioration des traitements pour les patients et sur les défis sociaux tels que le vieillissement de la population. Ce projet rassemble sept partenaires à travers l'Europe: l'ETPN, la fondation CLINAM (Suisse), l'Institut National de Santé Carlos III (Espagne), Bioanalytik-muenster e.V (Allemagne), Nanobiotix SA (France), la Fondation Don Carlo Gnocchi ONLUS (Italie), et SINTEF (Norvège).

Le projet NANOMED2020, financé à hauteur de 500 000€ par la Commission Européenne sous le programme FP7- HEALTH-2012 (Area 2012.4.1-5: Preparing the future for health research and innovation) a été lancé le 1<sup>er</sup> septembre 2012 pour une durée de 18 mois.

Les résultats clés de ces activités en 2013 : la Carte de la nanomédecine, les Nanomedicine Awards, l'événement pan-européen Nano World Cancer Day et le livre blanc « la contribution de la nanomédecine à l'horizon 2020 ».

#### ❑ *EVENEMENTS POST-CLOTURE*

Janvier 2014 :

- Nominations d'Anne-Marie GRAFFIN au sein du Conseil de Surveillance de NANOBOTIX
- Entrée d'Enno SPILLNER au sein du Conseil de Surveillance de NANOBOTIX en qualité de censeur
- La SA NANOBOTIX a signé un contrat de bail professionnel, début 2014, pour la location de locaux, sis à Idron (64). Ce bail prévoit la location d'une salle de développement, permettant la production du NBTXR3, et court depuis le mois d'août 2013.

Février 2014 :

- Evaluation positive par l'IDMC des dernières données issues de la phase pilote de NBTXR3 et présentation du nouveau plan de développement pour une mise sur le marché anticipé de ce produit

NBTXR3 pourrait faire l'objet d'un marquage CE dès 2016 dans l'indication du Sarcome des Tissus Mous, ce qui constitue une perspective anticipée au regard de l'estimation initiale de la Société, qui visait une mise sur le marché en 2017. La phase d'enregistrement (pivot) du produit pourrait commencer à la fin de l'année 2014.

Mars 2014 :

- Nanobiotix a lancé une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription d'environ 24 M€ (parité de souscription : 3 actions nouvelles pour 14 actions existantes / Prix de souscription : 10,60 euros par action). L'opération, close le 11 mars 2014, a été un vif succès et a permis de lever 28,1 M€ après exercice intégral de la clause d'extension. Le règlement livraison et la cotation des nouvelles actions sont intervenus le 24 mars 2014.

Avril 2014 :

- NANOBOTIX a été sélectionné pour présenter les données de l'étude de NBTXR3 lors de la 50ème conférence de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) qui aura lieu à Chicago du 31 mai au 3 juin 2014.

#### 4. Principes et méthodes comptables

##### 4.1 Base de préparation des états financiers

Les états financiers sont présentés en euros.

Des arrondis sont faits pour le calcul de certaines données financières et autres informations contenues dans ces comptes. En conséquence, les chiffres indiqués sous forme de totaux dans certains tableaux peuvent ne pas être la somme exacte des chiffres qui les précèdent.

Les états financiers sont préparés selon la convention du coût historique, à l'exception des actifs financiers évalués à leur juste valeur. L'établissement des états financiers 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 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, les impôts différés, le chiffre d'affaires.

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.
- La trésorerie disponible au 31 décembre 2013 s'élève à 4,9 millions d'euros. Les versements attendus à la suite du remboursement du CIR 2013 pour 1,3M€ et de l'obtention d'une aide remboursable BPI France de 2,8 millions d'euros notifiée à la société en juillet 2013 devraient permettre à la société de couvrir ses besoins jusqu'au mois de septembre 2014.
- L'augmentation de capital effectuée en mars 2014 pour un montant de 28,1M€. Ces capitaux devront permettre à la Société, de poursuivre ses activités jusqu'à l'obtention du marquage CE sur le produit NBTXR3 sur une 1<sup>ère</sup> indication thérapeutique à l'horizon 2017.
- Poursuite d'une recherche en vue de conclure des accords industriels relatifs à l'utilisation des licences et brevets détenus par la société.

## 4.2 Estimations et jugements comptables déterminants

Les estimations et les jugements, auxquels la direction procède dans la mise en œuvre des méthodes comptables décrites ci-avant, sont fondés sur les informations historiques et sur d'autres facteurs, notamment les anticipations d'événements futurs jugés raisonnables au vu des circonstances.

### 4.2.1 Valorisation des options de souscription d'actions

L'évaluation de la juste valeur des options de souscription d'actions octroyées à des employés est effectuée sur la base de modèles actuariels. Ces modèles requièrent l'utilisation par la société de certaines hypothèses de calcul telle que la volatilité attendue du titre.

### 4.2.2 Comptabilisation de l'impôt sur les sociétés

La société est assujettie à l'impôt sur les bénéfices en France dans le cadre de ses activités. Les actifs d'impôts différés correspondant principalement aux déficits reportables ne sont constatés que dans la mesure où il est probable qu'un bénéfice imposable futur sera disponible. Le Groupe doit faire appel à son jugement pour déterminer la probabilité de l'existence d'un bénéfice futur imposable. Etant donné les perspectives de résultat à court-terme, il a été décidé par prudence de ne pas reconnaître les actifs nets d'impôt différés.

### 4.2.3 Reconnaissance du revenu

Dans le cadre d'un contrat de concession de licence, la société peut être amenée à différer la reconnaissance d'une partie du revenu indépendamment des paiements reçus (cf. note 4.4.11).

## 4.3 Référentiel comptable

Les comptes IFRS de la société Nanobiotix sont établis en conformité avec les normes et interprétations IFRS telles qu'adoptées dans l'Union Européenne au 31 décembre 2013.

Ces dernières sont disponibles sur le site Internet de la Commission européenne : [http://ec.europa.eu/internal\\_market/accounting/ias/index\\_fr.htm](http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias/index_fr.htm).

Les principes comptables retenus pour l'établissement des comptes annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2013 sont identiques à ceux utilisés pour l'exercice clos le 31 décembre 2012 à l'exception de la norme IAS 19 révisée. L'impact sur les comptes au 31 décembre 2012 n'a pas été répercuté étant considéré comme non significatif.

Les autres normes, amendements de normes et interprétations suivants adoptés par l'Union Européenne, d'application obligatoire pour la société au 1er janvier 2013 sont les suivants :

- l'amendement à IAS 1 « Présentation des postes des autres éléments du résultat global (OCI) » ;
- l'amendement à IFRS 7 « Informations sur les compensations entre actifs et passifs financiers » ;
- l'amendement à IFRS 1 « Hyperinflation grave et suppression des dates d'application ferme pour les nouveaux adoptants » ;
- l'amendement à IFRS 1 « Emprunts bonifiés accordés par l'Etat » ;
- l'IFRS 13 « Evaluation de la juste valeur » ;
- l'IFRIC 20 « Frais de découverte » ;
- les améliorations annuelles (2009-2011) des IFRS : IAS 1 « Présentation des états financiers », IAS 16 « Immobilisations corporelles », IAS 32 « Instruments financiers – Présentation », IAS 34 « Information financière intermédiaire » ;
- l'amendement à IAS 12 « Impôt différé : Recouvrement des actifs sous-jacents ».

Par ailleurs, la société a choisi de ne pas appliquer par anticipation les nouvelles normes, amendements de normes et interprétations suivants non encore adoptés par l'Union Européenne ou n'étant pas encore d'application obligatoire au 31 décembre 2013.

Les normes adoptées par l'Union Européenne mais n'étant pas encore d'application obligatoire au 31 décembre 2013 sont les suivantes :

- IFRS 10 « Etats financiers consolidés », IFRS 11 « Partenariats », IFRS 12 « Informations à fournir sur les intérêts détenus dans d'autres entités », IAS 27 « Etats financiers individuels », IAS 28 « Participations dans des entreprises associées et des coentreprises » : corps de normes relatif à la consolidation ;
- les amendements sur les dispositions transitoires des normes IFRS 10, 11 et 12 ;
- les amendements à IFRS 10, 12 et IAS 27 « Entités d'investissement » ;
- l'amendement à IAS 32 « Compensations entre actifs et passifs financiers » ;
- les amendements à IAS 39 « Novation de dérivés et maintien de la comptabilité de couverture » ;
- les amendements à IAS 36 « Dépréciation des actifs - Informations sur la valeur recouvrable des actifs non financiers ».

Les normes non encore adoptées par l'Union Européenne sont les suivantes :

- l'IFRS 9 « Instruments financiers » ;
- les amendements à IAS 19 « Régimes à prestations définies – contributions des membres du personnel » ;
- les amendements de l'IFRS 9 et de l'IFRS 7 « Date d'entrée en vigueur et transition des informations à fournir obligatoires » ;
- • IFRS 9 « Instruments financiers : comptabilité de couverture et amendements à IFRS 9, IFRS 7 et à IAS 39 » ;
- les améliorations annuelles des IFRS (2010–2012) ;
- les améliorations annuelles des IFRS (2011–2013) ;
- l'IFRIC 21 « Taxes prélevées par une autorité publique ».

La direction prévoit que l'application de ces normes n'aura pas d'impact significatif sur les états financiers de la société.

## 4.4 Méthodes comptables

### 4.4.1 Immobilisations incorporelles

En application des critères de la norme IAS 38, les immobilisations incorporelles acquises sont comptabilisées à l'actif du bilan à leur coût d'acquisition.

#### ▪ Frais de recherche et développement

Les frais de recherche sont systématiquement comptabilisés en charges.

Selon IAS 38, 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,
- (b) intention de la société d'achever le projet et de le mettre en service,
- (c) capacité à mettre en service l'immobilisation incorporelle,
- (d) démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif,
- (e) disponibilité de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet et
- (f) évaluation fiable des dépenses de développement.

En application de cette norme, la société a comptabilisé jusqu' au 31 décembre 2013 l'ensemble de ses dépenses de recherche et développement en charges. En effet, la société considère que la faisabilité technique de ses projets de développement n'est 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.

#### ▪ **Brevets**

Les coûts relatifs aux dépôts de brevets en cours de validité, 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.

#### ▪ **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 concernés. Ils sont amortis linéairement sur une période de 1 an.

### **4.4.2 Immobilisations corporelles**

Les immobilisations corporelles sont enregistrées à leur coût d'acquisition. Les rénovations et les aménagements majeurs 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 :

- Agencements de bureau : 9 à 10 ans,
- Matériel de laboratoire : 3 à 5 ans,
- Matériel de bureau et informatique : 3 ans
- Mobilier de bureau : 5 à 10 ans.

### **4.4.3 Actifs financiers**

Les actifs financiers comprennent les actifs disponibles à la vente, les actifs détenus jusqu'à leur échéance, les prêts et les créances et la trésorerie et équivalents de trésorerie.

L'évaluation et la comptabilisation des actifs et passifs financiers sont définis par la norme IAS 39 « Instruments financiers : comptabilisation et évaluation ».

#### ▪ **Actifs disponibles à la vente**

Les actifs disponibles à la vente comprennent principalement des valeurs mobilières ne répondant pas à la définition des autres catégories d'actifs financiers. Ils sont évalués à leur juste valeur et les variations de valeur sont enregistrées dans les capitaux propres.

La juste valeur correspond au prix de marché pour les titres cotés ou à une estimation de la valeur d'utilité pour les titres non cotés, déterminée en fonction des critères financiers les plus appropriés à la situation particulière de chaque titre. Lorsqu'il existe une indication objective de la dépréciation de ces titres, la perte cumulée qui a été comptabilisée en capitaux propres est constatée en résultat.

#### ▪ **Actifs détenus jusqu'à leur échéance**

Ces titres sont exclusivement des titres à revenus fixes ou déterminables et à échéances fixées, autres que les prêts et créances, et que la société a l'intention et la capacité de conserver jusqu'à l'échéance. Après leur comptabilisation initiale à leur juste valeur, ils sont évalués et comptabilisés au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif (« TIE »).

Les actifs détenus jusqu'à leur échéance font l'objet d'un suivi d'indication objective de dépréciation. Un actif financier est déprécié si sa valeur comptable est supérieure à sa valeur recouvrable estimée lors des tests de dépréciation. La perte de valeur est enregistrée en compte de résultat.

#### ▪ **Prêts et Créances**

Cette catégorie inclut les créances rattachées à des participations, les autres prêts et créances et les créances commerciales.

Ces instruments sont initialement comptabilisés à la juste valeur puis au coût amorti calculé à l'aide du TIE. Les créances à court terme sans taux d'intérêt déclaré sont évaluées au montant de la facture d'origine à moins que l'application d'un taux d'intérêt implicite n'ait un effet significatif.

Pour les prêts et créances à taux variable, une réestimation périodique des flux de trésorerie, afin de traduire l'évolution des taux d'intérêt du marché, modifie le taux d'intérêt effectif et par conséquent la valorisation du prêt ou de la créance.

Les prêts et créances font l'objet d'un suivi d'indication objective de dépréciation. Un actif financier est déprécié si sa valeur comptable est supérieure à sa valeur recouvrable estimée lors des tests de dépréciation. La perte de valeur est enregistrée en compte de résultat.

Les prêts et créances comprennent aussi les dépôts et cautionnements, classés au bilan en immobilisations financières.

#### ▪ **Actifs à la juste valeur par le compte de résultat**

Les actifs considérés comme détenus à des fins de transaction comprennent les actifs que la société a l'intention de revendre dans un terme proche afin de réaliser une plus-value, qui appartiennent à un portefeuille d'instruments financiers gérés ensemble et pour lequel il existe une pratique de cession à court terme. Les actifs de transaction peuvent aussi comprendre des actifs volontairement classés dans cette catégorie, indépendamment des critères énumérés ci-dessus (option « fair value »).

#### **4.4.4 Valeur recouvrable des actifs non courants**

Les actifs corporels et incorporels ayant une durée de vie déterminée sont soumis à un test de dépréciation lorsque la recouvrabilité de leur valeur comptable est mise en doute. 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 sa juste valeur diminuée des coûts de cession ou sa valeur d'utilité, si celle-ci est supérieure.

#### **4.4.5 Trésorerie, équivalents de trésorerie et instruments financiers**

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 équivalents de trésorerie sont constitués par des liquidités immédiatement disponibles, des placements à terme immédiatement mobilisables et des titres de placement à court terme. Ils sont évalués selon les catégories IAS 39 auxquelles ils appartiennent.

Les titres de placement à court terme sont facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ils sont évalués à la juste valeur et les variations de valeur sont enregistrées en résultat financier.

#### **4.4.6 Capital**

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.

#### **4.4.7 Paiements fondés sur des actions**

Depuis sa création, la société a mis en place plusieurs plans de rémunération dénoués en instruments de capitaux propres sous la forme d'options de souscription d'actions attribués à des salariés de la société. La société a appliqué la norme IFRS 2 à l'ensemble des instruments de capitaux propres octroyés à des salariés depuis 2006.

En application de la norme IFRS 2, le coût des transactions réglées 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 options de souscription d'actions octroyées aux employés est déterminée par application du modèle Black-Scholes ou de Monte-Carlo de valorisation d'options comme décrit en note 13.

#### 4.4.8 Evaluation et comptabilisation des passifs financiers

##### ▪ Passifs financiers au coût amorti

Les emprunts et autres passifs financiers sont évalués initialement à la juste valeur puis au coût amorti, calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif (« 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 actuariellement sur la durée de vie du passif, sur la base du TIE. Le TIE est le taux qui égalise le flux attendu des sorties de trésorerie futures à la valeur nette comptable actuelle du passif financier afin d'en déduire son coût amorti.

##### ▪ Passifs à la juste valeur par le compte de résultat

Les passifs à la juste valeur par le compte de résultat sont évalués à leur juste valeur.

#### 4.4.9 Subventions et avances conditionnées

La société bénéficie d'un certain nombre d'aides, sous forme de subventions ou d'avances conditionnées. Le détail de ces aides est fourni en note 8.

Les subventions sont comptabilisées lorsqu'il existe une assurance raisonnable que :

- la société se conformera aux conditions attachées aux subventions et
- les subventions seront reçues.

Un prêt non remboursable sous conditions est traité comme une subvention publique s'il existe une assurance raisonnable que l'entreprise 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.

#### 4.4.10 Provisions

##### ▪ 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 date de clôture.

##### ▪ Engagement de retraite

Les salariés de la société bénéficient des prestations de retraites 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) ;
- versement de pensions de retraite par les organismes de Sécurité Sociale, lesquels sont financés 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.

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.

Suite à la révision de la norme IAS 19, les écarts actuariels ne sont plus amortis dans la charge mais sont totalement comptabilisés en autres éléments du résultat global ; les modifications de régime sont traitées en tant que coûts des services passés et constatées immédiatement en résultat.

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 du compte de résultat de la période à laquelle ils sont liés.

#### 4.4.11 Produits des activités ordinaires

##### ▪ Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires de la société sur l'exercice résulte d'un contrat de licence prévoyant trois typologies de rémunérations :

- Un « up-front payment » considéré par la société comme correspondant à une rémunération de l'engagement de la société à s'impliquer dans le processus de commercialisation du produit sur la zone concernée par le contrat. Le chiffre d'affaires lié à ce paiement de 1 MUSD, reçu en août 2012, a été étalé jusqu'à la date prévisionnelle de commercialisation du produit ;
- Des « milestones » versés lors de la survenance d'événements définis dans le contrat ;
- Des « royalties », représentant un pourcentage des ventes réalisées par le preneur du contrat.

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.

La société comptabilise des produits lorsque le montant peut être évalué de façon fiable, qu'il est probable que les avantages économiques futurs bénéficieront à la société et que les critères spécifiques sont remplis pour l'activité de la société.

##### ▪ Autres produits

###### Subventions

Depuis sa création, la société reçoit, en raison de son caractère innovant, un certain nombre d'aides ou subventions de l'Etat 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'Etat 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 1er janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique 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 2012. Le crédit d'impôt recherche à recevoir au titre de l'exercice 2013 s'élève à 1.325 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.

#### 4.4.12 Contrats de location

Le groupe ne détient aucun contrat de location-financement au sens de la norme IAS 17.

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.

#### **4.4.13 Impôt sur les bénéfices**

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 ayant été entérinés par un texte de loi à la date de clôture sont retenus pour déterminer les impôts différés.

Les actifs d'impôt différé ne sont comptabilisés que dans la mesure où il est probable que les bénéfices futurs seront suffisants pour absorber les pertes reportables. Compte tenu de son stade de développement qui ne permet pas d'établir des projections de résultat jugées suffisamment fiables, la société ne comptabilise pas les actifs nets d'impôts différés.

#### **4.4.14 Information sectorielle**

L'essentiel des coûts de recherche et développement et des frais généraux sont exposés en France. Tous les actifs corporels de la société sont situés en France.

Le chiffre d'affaires réalisé en 2013 concerne la quote-part de l'« up-front payment » perçu en 2012, suite à la vente de licence à Taiwan.

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 services est rendue.

Il est précisé que le chiffre d'affaires présenté pour l'exercice 2013 a été réalisé avec un seul client.

#### **4.4.15 Autres éléments du résultat global**

Les éléments de produits et de charges de la période comptabilisés directement dans les capitaux propres, sont présentés, le cas échéant, dans la rubrique « Autres éléments du résultat global ». Il s'agit des écarts actuariels sur les engagements de retraite.

## 5 - NOTES SUR LES ETATS FINANCIERS

### NOTE 1 : IMMOBILISATIONS

L'évolution des immobilisations incorporelles s'analyse comme suit :

Immobilisations incorporelles	31-déc.-12	Augmentations	Reclassements	Diminutions	31-déc.-13
Licences	65 059				65 059
Logiciels	26 716	17 100		(5 450)	38 366
<b>Total brut des immobilisations incorporelles</b>	<b>91 775</b>	<b>17 100</b>		<b>(5 450)</b>	<b>103 425</b>
Licences	(65 059)				(65 059)
Logiciels	(26 716)	(8 028)		5 450	(29 294)
<b>Total amortissements des immobilisations incorporelles</b>	<b>(91 775)</b>	<b>(8 028)</b>		<b>5 450</b>	<b>(94 353)</b>
<b>Total net des immobilisations incorporelles</b>		<b>9 073</b>			<b>9 073</b>

L'évolution des immobilisations corporelles s'analyse comme suit :

Immobilisations corporelles	31-déc.-12	Augmentations	Reclassements	Diminutions	31-déc.-13
Agencements et installations	215 718	41 326	136 115		393 159
Matériels techniques	610 921	118 170		(29 142)	699 949
Matériel de bureau et informatique	370 213	19 726	(136 115)	(30 715)	223 109
<b>Total brut des immobilisations corporelles</b>	<b>1 196 853</b>	<b>179 222</b>		<b>(59 858)</b>	<b>1 316 217</b>
Agencements et installations	(135 530)	(37 305)	(34 722)		(207 557)
Matériels techniques	(444 244)	(54 999)		26 511	(472 732)
Matériel de bureau et informatique	(200 952)	(31 762)	34 722	29 792	(168 200)
<b>Total amortissements des immobilisations corporelles</b>	<b>(780 726)</b>	<b>(124 066)</b>		<b>56 303</b>	<b>(848 489)</b>
<b>Total net des immobilisations corporelles</b>	<b>416 126</b>	<b>55 157</b>		<b>(3 555)</b>	<b>467 728</b>

L'évolution des immobilisations financières s'analyse comme suit :

Immobilisations financières	31-déc.-12	Augmentations	Reclassements	Diminutions	31-déc.-13
Dépôts et cautionnements versés	68 602	13		(469)	68 146
<b>Total brut des immobilisations financières</b>	<b>68 602</b>	<b>13</b>		<b>(469)</b>	<b>68 146</b>

**NOTE 2 : CRÉANCES CLIENTS**

<b>Clients et comptes rattachés</b> (en euros)	<b>31-déc-13</b>	<b>31-déc.-12</b>
Clients et comptes rattachés	894	1 343
<b>Total des clients et comptes rattachés</b>	<b>894</b>	<b>1 343</b>

**NOTE 3 : AUTRES ACTIFS COURANTS**

Les autres actifs courants s'analysent comme suit :

<b>Autres actifs courants</b> (en euros)	<b>31-déc-13</b>	<b>31-déc.-12</b>
Personnel et comptes rattachés		
Crédit d'impôt recherche	1 324 517	718 660
Taxe sur la valeur ajoutée	306 313	343 995
Charges constatées d'avance	199 542	107 006
Autres créances	60 892	6 949
<b>Total des autres actifs courants</b>	<b>1 891 263</b>	<b>1 176 610</b>

Les charges constatées d'avances correspondent essentiellement comme pour l'exercice précédent à des loyers et des primes d'assurance.

L'évolution de la créance du crédit d'impôt recherche se présente comme suit :

<b>Créance clôture 31-12-2012</b>	<b>718 660</b>
Produit	1 324 517
Paiement	(718 660)
<b>Créance clôture 31-12-2013</b>	<b>1 324 517</b>

**NOTE 4 : TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE**

Trésorerie et équivalents de trésorerie (en euros)	31-déc-13	31-déc.-12
Dépôts bancaires à court terme	5 001 565	12 361 473
<b>Total net</b>	<b>5 001 565</b>	<b>12 361 473</b>

**NOTE 5 : INSTRUMENTS FINANCIERS INSCRITS AU BILAN ET EFFET RESULTAT**

Exercice Clos le 31 décembre 2013 (en euros)	Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dette au coût amorti	Instruments non financiers
Immobilisations financières	68 146		68 146		
Clients et comptes rattachés	894		894		
Autres actifs courants	1 891 263				1 891 263
Trésorerie et équivalents de trésorerie	5 001 565	5 001 565			
<b>Total</b>	<b>6 961 867</b>	<b>5 001 565</b>	<b>69 040</b>		<b>1 891 263</b>
Dettes financières - part non couverte	875 170			875 170	
Dettes financières - part courante	231 039			231 039	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 348 797	1 348 797			
Dettes fiscales et sociales	961 241				961 241
Autres dettes	661 884				661 884
<b>Total</b>	<b>4 078 131</b>	<b>1 348 797</b>		<b>1 106 208</b>	<b>1 623 125</b>

Juste valeur par résultat en €	Exercice de 12 mois clos le	
	31-déc.-13	31-déc.-12
Pertes sur équivalents de trésorerie		
Coût de l'endettement financier brut	(24 570)	(77 005)
Revenus sur équivalents de trésorerie	59 058	46
<b>Total juste valeur par résultat</b>	<b>34 488</b>	<b>(76 959)</b>

## NOTE 6 : CAPITAL

### 6.1 Capital émis

Date	Nature des opération	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions
<b>31-Dec-12</b>		<b>322 571</b>	<b>15 514 509</b>	<b>10 752 390</b>
13-Oct-13	Souscription 6000 BSA 2013		15 000	
8-Nov-13	Exerice de 2000 BSA 17	300	24 900	10 000
<b>31-Dec-13</b>		<b>322 871</b>	<b>15 554 409</b>	<b>10 762 390</b>

Au 31 décembre 2013, le capital social s'établit à 322.871 euros. Il est divisé en 10.762.390 actions ordinaires entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,03 €.

### 6.2. Actions propres

Dans le cadre du contrat de liquidité mis en place suite à l'introduction en bourse, la société détient au 31 décembre 2013, 35.824 actions d'autocontrôle. Ces actions sont portées en diminution des capitaux propres IFRS pour un montant de 222 K€.

### 6.3 Options de souscription d'actions

La société a émis les plans de de bons de souscription d'actions (BSA) et les plans de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (BSPCE) suivants :

Type	Date de création	Prix d'exercice	Période de souscription	Total créé	31-déc.-12	31-déc.-13
<b>Bons de souscription d'actions</b>						
BSA09	24-10-2006	10,39	24/10/2008 - 31/12/2012	15 000	2 000	2 000
BSA15	23-06-2011	14,00	23/06/2011 - 31/12/2016	13 500	9 600	9 600
BSA 17	15-02-2012	14,00	01/03/2012 - 31/12/2016	2 000	2 000	-
BSA 2012	04-05-2012	6,63	04/05/2012 - 04/05/2022	52 500	52 500	52 500
BSA 2013	10-04-2013	6,37	10/04/2013-31/10/2013	10 000		6 000
<b>Bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprise</b>						
BCE04	13-04-2010	14,00	avant le 31/12/2016	20 000	20 000	20 000
BCE05	13-04-2010	14,00	avant le 31/12/2016	77 361	77 361	77 361
BCE 2012-1	04-05-2012	6,00	avant le 04/05/2019	1 800 000	1 800 000	1 800 000
BCE 2012-2	18-12-2012	6,00	avant le 18/12/2022	100 000	100 000	100 000
BCE 2013	10-04-2013	6,30	avant le 10/04/2023	55 000		55 000
BCE 2013	28-08-2013	5,92	avant le 28/08/2023	50 000		50 000
<b>Total En Cours</b>				<b>2 195 361</b>	<b>2 063 461</b>	<b>2 172 461</b>

Le directoire, lors de sa séance du 10 avril 2013, a émis un plan de bons de créateurs d'entreprises portant sur un nombre global de 55.000 BCE. Chaque BCE permet la souscription d'une action ordinaire de la société. Le prix d'exercice est fixé à 6.30 €. Les BCE sont exerçables sans condition.

Au cours de la même séance il a décidé l'émission d'un plan de 10.000 bons de souscription d'actions. Chaque BSA permet la souscription d'une action ordinaire de la société au prix d'exercice de 6,37 €. Seuls 6000 BSA ont été souscrits en date du 13 octobre 2013.

Le directoire, lors de sa séance du 28 août 2013, conformément à la délégation donnée par l'AGM du 28 juin 2013, a décidé l'attribution de 50 000 bons de créateurs d'entreprises, donnant chacun droit à la

souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0.03 euros, au prix fixe de 5.92 euros. Les BCE sont exerçables sans condition.

L'incidence sur l'état du résultat global des paiements fondés sur des actions est détaillé note 13.

## NOTE 7 : PROVISIONS

Provisions (en euros)	31-Dec-12	Augmentations	Diminutions	31-Dec-13
Indemnités de départ à la retraite	95 371	4 394		99 765
<b>Provisions - part non courante</b>	<b>95 371</b>	<b>4 394</b>		<b>99 765</b>
Provisions pour litiges		79 000		79 000
<b>Provisions - part courante</b>		<b>79 000</b>		<b>79 000</b>
<b>Total des provisions</b>	<b>95 371</b>	<b>83 394</b>		<b>178 765</b>

### 7.1 Provision – part non courante

Les hypothèses retenues pour la détermination des indemnités de fin de carrière sont les suivantes :

Date d'évaluation	31-12-2013	31-12-2012
Modalités de départ à la retraite	<i>Pour l'ensemble des salariés : départ volontaire à 65 ans</i>	<i>Pour l'ensemble des salariés : départ volontaire à 62 ans</i>
Taux de charges sociales	43 %	43 %
Taux d'actualisation	3,03 %	2,43 %
Tables de mortalité	Table réglementaire TV 88/90	Table réglementaire INSEE 2008 -2010
Taux d'augmentation des salaires (inflation incluse)	7%	7%
Taux de rotation	Taux moyen de 5% constant	Taux moyen de 5% constant

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).

### 7.2 Provision – part courante

Les provisions pour litige concernent des litiges prud'homaux en cours.

## NOTE 8 : DETTES FINANCIERES

Dettes financières (en euros)	31-déc-13	31-déc.-12
Avances remboursables OSEO - Long Terme	875 170	1 072 109
Avances remboursables OSEO - Court Terme	209 942	360 313
Autres dettes financières	21 097	
<b>Total des dettes financières</b>	<b>1 106 208</b>	<b>1 432 422</b>

La Société bénéficie d'avances remboursables avec OSEO Innovation. Ces avances ne portent pas intérêt et sont remboursables à 100% en cas de succès technique et/ou commercial.

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, soit plus favorable que les conditions de marché. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée au taux sans risque (OAT 10 ans) 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.

Le tableau ci-dessous présente le détail des dettes inscrites au bilan par type d'avance remboursable :

Avances OSEO	OSEO 1	OSEO 2	OSEO 3	Total
<b>Solde au 31 décembre 2012</b>	<b>236 364</b>	<b>270 032</b>	<b>926 026</b>	<b>1 432 422</b>
Versement				
Impact de l'actualisation				
Charges financières sur dettes	3 353	4 117	10 220	17 690
Remboursement	(190 000)	(175 000)		(365 000)
<b>Solde au 31 décembre 2013</b>	<b>49 717</b>	<b>99 148</b>	<b>936 246</b>	<b>1 085 112</b>

Les échéanciers de remboursement des avances se présentent comme suit :

	OSEO 1	OSEO 2	OSEO 3	TOTAL
Total 2011	67 500	75 000		142 500
Total 2012	142 500	150 000		292 500
1er trimestre	40 000	37 500		77 500
2nd trimestre	50 000	37 500		87 500
3ème trimestre	50 000	50 000		100 000
4ème trimestre	50 000	50 000		100 000
Total 2013	190 000	175 000		365 000
Total 2014	50 000	100 000	62 500	212 500
Total 2015			250 000	250 000
Total 2016			250 000	250 000
Total 2017			250 000	250 000
Total 2018			187 500	187 500
<b>Total des remboursements</b>	<b>450 000</b>	<b>500 000</b>	<b>1 000 000</b>	<b>1 950 000</b>

## NOTE 9 : AUTRES PASSIFS COURANTS

### 9.1. Fournisseurs et comptes rattachés

Fournisseurs et comptes rattachés (en euros)	31-déc-13	31-déc.-12
Fournisseurs et comptes rattachés	1 348 797	279 358
<b>Total des fournisseurs et comptes rattachés</b>	<b>1 348 797</b>	<b>279 358</b>

L'augmentation du poste Fournisseurs et comptes rattachés est due à une activité plus importante sur la fin de l'année 2013 en comparaison avec 2012.

Aucune actualisation n'a été pratiquée sur ce poste dans la mesure où les montants ne représentaient pas d'antériorité supérieure à un an à la fin de chaque période concernée.

### 9.2. Autres passifs courants

Les autres passifs courants s'analysent comme suit :

Autres passifs courants (en euros)	31-déc-13	31-déc.-12
Dettes fiscales	(66 263)	(36 029)
Dettes sociales	(894 978)	(577 593)
Autres dettes	(661 884)	(906 840)
<b>Total des autres passifs courants</b>	<b>(1 623 125)</b>	<b>(1 520 462)</b>

Les autres dettes correspondent principalement à des produits constatés d'avance au titre de l'encaissement de 1 MUSD reçu le 21 août 2012 dans le cadre du partenariat signé le 6 août 2012 avec la société Taïwanaise PharmaEngine.

Les dettes sociales concernent principalement les charges sociales et congés à payer.

**NOTE 10 : PRODUITS DES ACTIVITES ORDINAIRES**

(en euros)	Exercice de 12 mois clos le	
	31-déc.-13	31-déc.-12
Cession de licence	184 938	74 153
<b>Chiffre d'affaires</b>	<b>184 938</b>	<b>74 153</b>
Subventions	80 973	176 875
Crédit d'impôt recherche	1 324 517	718 660
Autres	5 038	920
<b>Autres produits de l'activité</b>	<b>1 410 528</b>	<b>896 455</b>
<b>Total des produits des activités ordinaires</b>	<b>1 595 466</b>	<b>970 608</b>

Le chiffre d'affaire réalisé par la société correspond à la quote-part du up-front payment de 1M\$ perçu en août 2012 dans le cadre de son contrat conclu avec la société taïwanaise Pharma Engine pour la mise à disposition de la technologie. Dans la mesure où le contrat prévoit que Nanobiotix va devoir s'impliquer tout au long de la durée du contrat, ce montant est étalé linéairement.

L'augmentation du crédit d'impôt recherche s'explique surtout par le fait que l'effort de recherche consenti sur l'exercice 2013 était plus important en comparaison avec 2012, mais aussi par le fait qu'il n'y ait eu aucun versement de subvention au cours de l'année.

La Société a reçu le remboursement de la créance du CIR 2012 au cours de l'année 2013 soit 718 660 €.

**NOTE 11 : CHARGES DE PERSONNEL**

en €	Exercice de 12 mois clos le	
	31-déc.-13	31-déc.-12
Salaires	2 446 129	1 762 193
Charges sociales	1 060 847	827 690
Paiements en actions	597 958	451 196
Engagements de retraite	22 835	48 963
<b>Total charges du personnel</b>	<b>4 127 768</b>	<b>3 090 042</b>
<b>Effectifs moyens</b>	<b>36</b>	<b>31</b>

Les charges de personnel s'élèvent à 4,1M€ au 31 décembre 2013 contre 3,1M€ au 31 décembre 2012. Cette augmentation s'explique par les nombreux recrutements effectués au cours de l'année 2013. (5 nouveaux collaborateurs)

**NOTE 12 : DETAIL DES CHARGES PAR FONCTION****12.1 Recherche & développement**

(en euros)	Exercice de 12 mois clos le	
	31-déc.-13	31-déc.-12
Achats et sous-traitance	3 474 159	2 072 777
Charges de personnel	2 477 459	2 146 500
Amortissements et provisions	74 059	92 738
<b>Total des charges de recherche et développement</b>	<b>6 025 677</b>	<b>4 312 015</b>

L'augmentation du poste achats et sous-traitance s'explique essentiellement par le lancement d'une campagne de production du produit NBTXR3 en juillet 2013 dans le but d'approvisionner les essais cliniques à l'institut Gustave Roussy et à l'institut Curie.

Les charges de personnel augmentent en raison des recrutements effectués au cours de l'année 2013 pour accompagner le développement de la société (2 collaborateurs).

**12.2 Frais généraux**

(en euros)	Exercice de 12 mois clos le	
	31-déc.-13	31-déc.-12
Locations, honoraires et autres charges	1 960 945	863 044
Charges de personnel	1 052 351	492 346
Amortissements et provisions	137 954	4 835
<b>Total des charges de frais généraux</b>	<b>3 151 249</b>	<b>1 360 225</b>

Les frais généraux au 31 décembre 2013 s'élèvent à 3,1M€ contre 1,3M€ au 31 décembre 2012.

Le montant des honoraires et autres charges versés en 2013 (+1,1M€), essentiellement pour des prestations de conseils financiers, en communication sur les travaux de Nanobiotix, de rédaction des contrats et des honoraires de recrutement, représentent à lui seul 52% de l'augmentation des frais généraux.

Les charges de personnel (+0,6M€) augmentent en raison des nombreux recrutements effectués au cours de l'année 2013 pour accompagner le développement de la société. (3 nouveaux collaborateurs).

L'augmentation du poste « Amortissements et provisions » s'explique par la constatation d'une provision pour risque de 79K€ (voir note 7).

**NOTE 13 : PAIEMENTS FONDES SUR DES ACTIONS**

Des options sur actions ont été attribuées aux dirigeants ainsi qu'aux membres du conseil de surveillance sous forme de Bons de Souscription d'Actions ou de Bons Créateurs d'Entreprise. Le prix d'exercice des options octroyées est égal au prix de marché des actions à la date d'approbation des plans. La levée des options 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'options en vie au 31 décembre 2013 et leurs principales caractéristiques sont détaillées ci-après :

	BCE 4	BCE 05	BCE 2012-1	BCE 2012-2	BCE 2013-1	BCE 2013-2
Type d'options	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription
Nombres d'options	20000	77361	1800000	100000	55000	50000
Date AG de mise en place du plan	13/04/2010	13/04/2010	04/05/2012	04/05/2012	04/05/2012	28/06/2013
Date de souscription	04/05/2012	13/04/2011	04/05/2012	18/12/2012	10/04/2013	28/08/2013
Prix de souscription	0,00 €	0,00 €	5,26 €	6,63 €	6,30 €	5,92 €
Nombres d'options au 31 décembre 2013	<b>20 000</b>	<b>77 361</b>	<b>1 800 000</b>	<b>100 000</b>	<b>55 000</b>	<b>50 000</b>
<b>Nombres d'options exercées</b>						
Date d'expiration contractuelle	31/12/2016	31/12/2016	25/04/2019	18/12/2022	10/04/2023	28/08/2023

	BSA9	BSA 15	BSA2012	BSA2013
Type d'options	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription
Nombres d'options	15000	13500	52500	6000
Date AG de mise en place du plan	24/10/2006	23/06/2011	04/05/2012	04/05/2012
Date de souscription	04/05/2012	04/05/2012	23/10/2012	18/10/2013
Prix de souscription	1,04 €	1,40 €	6,60 €	6,37 €
Nombres d'options au 31 décembre 2013	<b>2 000</b>	<b>9 600</b>	<b>52 500</b>	<b>6 000</b>
<b>Nombres d'options exercées</b>	<b>12 000</b>	<b>3 900</b>		
Date d'expiration contractuelle	31/12/2012	31/12/2016	04/05/2022	10/04/2023

Les modalités d'évaluation retenues pour estimer la juste valeur des options sont précisées ci-après :

- Le prix de l'action à la date d'attribution est égal au prix d'exercice ;
- Le taux sans risque est déterminé à partir de la durée de vie moyenne des instruments ;
- 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 de l'option.

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 de l'option ;
- Les conditions de performance liées au marché ont été directement intégrées dans la détermination de la juste valeur des instruments.

A l'exception des BCE 2012-1, la juste valeur des options a été déterminée à l'aide du modèle d'évaluation Black & Scholes.

La juste valeur des BCE 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 :

	BSA 2012	BCE 2012-1	BCE 2012-2	BCE 2013-1	BSA 2013	BCE 2013-2	Total BCE et BSA
Cours de l'action	6,00	5,26	6,65	6,30	6,30	6,30	
Prix d'exercice	6,00	5,26	6,63	6,30	6,30	6,30	
Volatilité	48,7%	40,9%	44,3% - 47,6%	56,0%	156,0%	256,0%	
Maturité	10,00	3,49	5 - 7,3	5,00	6,00	7,00	
Taux sans risque	0,96%	0,20%	0,84% - 1,22%	0,90%	0,90%	0,90%	
Taux de rendement	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
<b>Valeur du plan initial</b>	<b>182 750</b>	<b>307 338</b>	<b>288 204</b>	<b>166 650</b>	<b>1 140</b>	<b>151 750</b>	
<b>Charge au 31 décembre 2013</b>	<b>148 704</b>	<b>105 007</b>	<b>91 435</b>	<b>166 650</b>	<b>451</b>	<b>85 711</b>	<b>597 958</b>

**NOTE 14 : RESULTAT FINANCIER**

Produits et charges financiers (en euros)	Exercice de 12 mois clos le	
	31-déc.-13	31-déc.-12
Pertes de change	1 661	22 220
Charges d'intérêts	24 570	77 005
<b>Total des charges financières</b>	<b>26 230</b>	<b>99 226</b>
Revenus sur équivalents de trésorerie	59 058	46
Autres produits financiers	1 670	
<b>Total des produits financiers</b>	<b>60 729</b>	<b>46</b>
<b>Total des produits et charges financiers</b>	<b>34 498</b>	<b>(99 180)</b>

Le résultat financier correspond aux intérêts perçus sur les dépôts bancaires à court terme ainsi qu'aux charges financières générées par le retraitement des avances remboursables comme décrit en note 8.

**NOTE 15 : IMPOT SUR LES SOCIETES**

Selon la législation en vigueur, la société dispose de déficits fiscaux indéfiniment reportables en France pour un montant total de 33.717 K€. Pour les exercices clos à partir du 31 décembre 2013, le report en avant des déficits est plafonné à 1 million d'euros, majoré de 50 % de la fraction du bénéfice supérieure à ce plafond.

	Exercice de 12 mois clos le	
	31/12/2013	31/12/2012
Résultat net	(8 144 920)	(5 330 896)
Charge d'impôt effective	(0)	78 889
<b>Résultat courant avant impôt</b>	<b>(8 144 920)</b>	<b>(5 252 007)</b>
<b>Taux d'impôt théorique</b>	<b>33,33%</b>	<b>33,33%</b>
Charge d'impôt théorique	(2 714 973)	(1 750 669)
<i>Décalages d'imposition:</i>		
- Autres différences permanentes		524
- Indemnités de départ à la retraite		
- Paiements en actions	199 319	150 399
- Impôts différés non comptabilisés sur différences temporaires		
- Autres produits non imposables (CIR)	(441 506)	(239 553)
- Retenues à la source		78 889
- Pertes fiscales non activées	2 957 160	1 839 299
Charge d'impôt effective	0	(0)
<b>Taux d'impôt effectif</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>

La base active d'imposition différée nette des différences temporaires passives n'a pas été activée par prudence, en application des principes décrits en note 4.4.13.

Le taux d'impôt applicable à la société est le taux en vigueur en France, soit 33,33%.

## NOTE 16 : ENGAGEMENTS

### 16.1. Obligations au titre des contrats de location simple

Pour son siège social, la société a un contrat de location. Les baux immobiliers sont consentis pour une durée de neuf années entières et consécutives avec la possibilité pour la société de donner congé des baux tous les trois ans uniquement.

Obligations contractuelles (en milliers d'euros)	Paiements dus par période			
	A 1 an au plus	A plus d'1 an et à 5 ans au plus	A plus de 5 ans	Total
Contrats de location simple	357 207	54 584		411 791

Le montant des loyers et charges locatives comptabilisé en charges au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013 s'élève à 275 K€.

### 16.2. Autres engagements

Dans le cadre du contrat de concession signé entre NANOBOTIX et la société de biotechnologie Malaisienne en 2007, les engagements suivants existent :

- engagement consenti par NANOBOTIX : la société s'est engagée à maintenir les brevets concernés sur une durée de 25 ans.
- engagement consentis envers NANOBOTIX : la société de biotechnologie Malaisienne s'est engagée à exploiter les brevets concernés. Deux projets doivent être initiés annuellement pendant 4 ans. Des royalties sont payées à NANOBOTIX à partir de 2013 sur la base de ces projets.

## NOTE 17 : INFORMATION SUR LES PARTIES LIEES

Les rémunérations présentées ci-après, octroyées aux membres du directoire et du conseil de surveillance de la société, ont été comptabilisées en charges au cours des exercices présentés :

Parties liées en €	31-déc-13	31-déc.-12
Rémunérations et avantages en nature	673 855	425 803
Paiements en actions	597 958	366 191
Honoraires de conseil	73 934	6 350
Jetons de présence	30 000	46 500
<b>Total</b>	<b>1 375 747</b>	<b>844 844</b>

Les modalités d'évaluation des paiements fondés sur des actions sont présentées en note 13.

## **NOTE 18 : RESULTAT PAR ACTION**

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 et de préférence en circulation au cours de l'exercice.

en €	Exercice de 12 mois clos le	
	31-déc.-13	31-déc.-12
Résultat net	(8 144 920)	(5 330 896)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	10 753 842	8 224 408
<b>Résultat net par action</b>	<b>(0,76)</b>	<b>(0,65)</b>

Les instruments donnant droit au capital de façon différée (options de souscription d'actions) sont considérés comme antidilutifs car ils induisent une réduction de la perte par action. Ainsi, le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

## **NOTE 19 : GESTION DES RISQUES FINANCIERS**

Les principaux instruments financiers de la société sont constitués 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 le risque de liquidité, de change, de taux d'intérêt et de crédit.

### **19.1. Risque de liquidité**

Au regard du montant de trésorerie détenu à la clôture, la société ne considère pas être exposée à un risque de liquidité (cf note 4.4.5).

### **19.2. Risque de change**

L'exposition de la société au risque de change résulte uniquement de 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 changes. En revanche, la société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité ne la contraigne à une plus grande exposition au risque de change. La société envisagera alors de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

En cas de variation de cette parité de + 10 % ou de - 10 %, la société estime, pour l'exercice clos le 31 décembre 2013, que l'impact serait non significatif.

### 19.3. 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 des institutions financières, 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 en regard de la qualité des institutions financières cocontractantes.

Le risque de crédit lié aux créances est limité en raison, d'une part, de la faiblesse de l'encours client au 31 décembre 2013, et, d'autre part, de la qualité de la signature de la collectivité publique pour les autres créances.

### 19.4. 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. Ceux-ci sont composés de 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 31 décembre 2013, les dettes financières de la société ne sont pas soumises au risque de taux d'intérêt car il s'agit d'avances remboursables à taux fixe détaillées en note 8.

A ce jour, la société n'a pas contracté d'emprunts auprès d'établissements de crédit et n'est donc que très faiblement exposée au risque de taux d'intérêt.

### 19.5. Juste valeur

La juste valeur d'instruments financiers négociés sur un marché actif, tels que les titres disponibles à la vente, 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 nominale, diminuée des provisions pour dépréciation, des créances et dettes courantes est présumée avoisiner la juste valeur de ces éléments.

#### **NOTE 20 : HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES**

Le montant total des honoraires des commissaires aux comptes au titre du contrôle légal des comptes 2013 est de 127 000 euros et se répartit de la façon suivante :

en euros	Honoraires 2013		Total
	Cabinet BASSON	Ernst & Young	
Commissariat aux comptes	22 000	105 000	127 000

#### **NOTE 21 : EVENEMENTS SUBSEQUENTS**

La SA NANOBLOTIX a signé un contrat de bail professionnel, début 2014, pour la location de locaux, sis à Idron (64). Ce bail prévoit la location d'une salle de développement, permettant la production du NBTXR3, et court depuis le mois d'août 2013.

### 20.3.2 Comptes annuels de la Société relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2013

Les comptes annuels de la Société, établis selon les principes comptables admis en France sont insérés en annexe 1 au paragraphe 27.1 du présent Document de référence.

### 20.3.3 Comptes annuels de la Société relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2012

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2012 figure en annexe 1 au paragraphe 27.1 du document de référence enregistré le 27 janvier 2014 par l'Autorité des marchés financiers sous le numéro R 14-002, aux pages 234 à 246.

## 20.4 VERIFICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES ANNUELLES

### 20.4.1 Rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes établis selon les normes IFRS pour les exercices clos le 31 décembre 2013 et 2012

#### 20.4.1.1 Exercice 2013

Au Président,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Nanobiotix et en réponse à votre demande dans le cadre de votre communication financière, nous avons effectué un audit des comptes individuels établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté par l'Union européenne de la société Nanobiotix, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Ces comptes ont été établis sous la responsabilité du directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues, et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

A notre avis, ces comptes individuels présentent sincèrement, dans tous leurs aspects significatifs et au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, le patrimoine et la situation financière de la société Nanobiotix au 31 décembre 2013, ainsi que le résultat de ses opérations pour l'exercice clos à cette date.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur le point suivant :

- La note 2 « Arrêté des comptes » de l'annexe qui expose que les comptes présentés ne sont pas des comptes consolidés mais une traduction des comptes sociaux de la société Nanobiotix en normes IFRS.

Ce rapport est régi par la loi française. Les juridictions françaises ont compétence exclusive pour connaître de tout litige, réclamation ou différend pouvant résulter de notre lettre de mission ou du présent rapport, ou de toute question s'y rapportant. Chaque partie renonce irrévocablement à ses droits de s'opposer à une action portée auprès de ces tribunaux, de prétendre que l'action a été intentée auprès d'un tribunal incompétent, ou que ces tribunaux n'ont pas compétence.

Saint-Gratien et Paris–La Défense, le 30 avril 2014

Les Commissaires aux Comptes

**CABINET BASSON**  
Didier Basson

**ERNST & YOUNG et Autres**  
Franck Sebag

#### 20.4.1.2 *Exercice 2012*

Le rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes retraités selon le référentiel IFRS, pour l'exercice clos le 31 décembre 2012 figure à la section 20.4.1.1 du document de référence enregistré le 27 janvier 2014 par l'Autorité des marchés financiers sous le numéro R 14-002, aux pages 188 et 189.

#### 20.4.2 **Autres informations vérifiées par les contrôleurs légaux**

##### 20.4.2.1 *Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels. Exercice clos le 31 décembre 2013*

Le rapport général des commissaires aux comptes relatifs aux comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2013 établis selon les principes comptables admis en France est inséré en annexe 1 au paragraphe 27.1 du présent document de référence.

##### 20.4.2.2 *Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels. Exercice clos le 31 décembre 2012*

Le rapport général des commissaires aux comptes sur les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2012 figure en annexe 1 du document de référence enregistré le 27 janvier 2014 par l'Autorité des marchés financiers sous le numéro R 14-002, aux pages 246 et 247.

#### 20.5 **DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES**

Arrêté des comptes au 30 Juin 2014.

## 20.6 INFORMATIONS FINANCIERES INTERMEDIAIRES

### 20.6.1 Comptes semestriels résumés au 30 juin 2014

#### Bilan

(montants en euros)

ACTIF	Note	30-juin-14	31-déc.-13
<b>Actifs non courants</b>			
Immobilisations incorporelles	1	522	9 073
Immobilisations corporelles	1	586 199	467 728
Immobilisations financières	1	68 146	68 146
<b>Total actifs non courants</b>		<b>654 867</b>	<b>544 946</b>
<b>Actifs courants</b>			
Clients et comptes rattachés		2 159	894
Autres actifs courants	2	2 585 841	1 891 263
Trésorerie et équivalents de trésorerie	3	27 026 031	5 001 565
<b>Total actifs courants</b>		<b>29 614 032</b>	<b>6 893 722</b>
<b>TOTAL ACTIF</b>		<b>30 268 899</b>	<b>7 438 668</b>
<b>PASSIF</b>			
	Note	30-Jun-14	31-Dec-13
Capital	4	402 383	322 871
Primes liées au capital	4	42 235 256	15 554 409
Actions propres	4	(102 637)	(221 662)
Réserves		(12 533 157)	(4 328 926)
Résultat de l'exercice		(4 166 391)	(8 144 920)
<b>Total capitaux propres</b>		<b>25 835 453</b>	<b>3 181 772</b>
Provisions - part non courante	5	235 654	99 765
Dettes financières - part non courante	6	1 103 001	875 170
<b>Total passifs non courants</b>		<b>1 338 655</b>	<b>974 935</b>
Provisions - part courante	5	129 000	79 000
Dettes financières - part courante	6	236 731	231 039
Dettes fournisseurs		1 386 364	1 348 797
Dettes fiscales et sociales	7	818 335	961 241
Autres dettes	7	524 360	661 884
<b>Total passifs courants</b>		<b>3 094 790</b>	<b>3 281 961</b>
<b>TOTAL PASSIF</b>		<b>30 268 899</b>	<b>7 438 668</b>

## Etat du résultat global

(montants en euros)

	Note	Période de 6 mois close le	
		30-juin-14	30-juin-13
Chiffre d'affaires	8	91 191	92 236
Autres produits de l'activité	8	906 208	574 215
<b>Total des produits de l'activité</b>		<b>997 399</b>	<b>666 451</b>
Coût des ventes			
Frais de recherche et de développement	9	(3 362 164)	(2 739 331)
Frais généraux	9	(1 784 823)	(1 808 707)
Charges liées aux paiements en actions	10	(53 819)	(407 632)
<b>Résultat opérationnel courant</b>		<b>(4 203 406)</b>	<b>(4 289 219)</b>
Autres produits opérationnels			
Autres charges opérationnelles			
<b>Résultat opérationnel</b>		<b>(4 203 406)</b>	<b>(4 289 219)</b>
Produits de trésorerie et d'équivalents	11	67 054	24 100
Coût de l'endettement financier brut	11	(27 795)	(13 283)
<b>Coût de l'endettement financier net</b>		<b>39 258</b>	<b>10 817</b>
Autres produits financiers	11	273	
Autres charges financières	11	(2 516)	(859)
<b>Résultat courant avant impôt</b>		<b>(4 166 391)</b>	<b>(4 279 261)</b>
Charge d'impôt			
<b>Résultat net</b>		<b>(4 166 391)</b>	<b>(4 279 261)</b>
<i>Eléments qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat net</i>			
Ecart actuariel sur engagements de retraite		(113 130)	
<b>Résultat global</b>		<b>(4 279 521)</b>	<b>(4 279 261)</b>
Résultat de base et dilué par action		(0,35)	(0,40)

## Etat de variation des capitaux propres

(montants en euros)

	Capital	Primes liées au capital	Actions propres	Réserves	Opérations enregistrées directement en capitaux propres	Résultat	Total capitaux propres
<b>31-déc.-12</b>	<b>322 571</b>	<b>15 514 509</b>	<b>(195 213)</b>	<b>385 571</b>		<b>(5 330 896)</b>	<b>10 696 542</b>
Affectation du résultat N-1				(5 330 896)		5 330 896	
Résultat de la période N						(4 279 261)	(4 279 261)
Paielements en actions				407 632			407 632
Actions propres			(5 050)				(5 050)
<b>30-juin-13</b>	<b>322 571</b>	<b>15 514 509</b>	<b>(200 263)</b>	<b>(4 537 693)</b>		<b>(4 279 261)</b>	<b>6 819 863</b>
<b>31-déc.-13</b>	<b>322 872</b>	<b>15 554 408</b>	<b>(221 661)</b>	<b>(4 347 367)</b>	<b>18 441</b>	<b>(8 144 920)</b>	<b>3 181 772</b>
Affectation du résultat N-1				(8 144 920)		8 144 920	
Résultat de la période N						(4 166 391)	(4 166 391)
Ecart actuariels sur engagements de retraite					(113 130)		(113 130)
Augmentations de capital	79 512	26 680 847					26 760 359
Paielements en actions				53 819			53 819
Actions propres			119 025				119 025
<b>30-juin-14</b>	<b>402 383</b>	<b>42 235 255</b>	<b>(102 636)</b>	<b>(12 438 469)</b>	<b>(94 689)</b>	<b>(4 166 391)</b>	<b>25 835 453</b>

## Tableau des flux de trésorerie

(montants en euros)

	30-juin-14	30-juin-13
<b>Résultat net</b>	(4 166 391)	(4 279 261)
Elimination des amortissements et provisions	144 647	206 254
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions	53 819	407 632
Autres charges et produits calculés	25 502	6 403
Charges et produits financiers	2 293	
<b>Capacité d'autofinancement</b>	<b>(3 940 130)</b>	<b>(3 658 972)</b>
<b>Variation du Besoin en fonds de roulement lié à l'activité</b>	<b>(938 706)</b>	<b>(329 534)</b>
<i>Clients et comptes rattachés</i>	(1 265)	(1 128)
<i>Autres actifs courants</i>	(694 578)	(422 704)
<i>Fournisseurs et comptes rattachés</i>	37 567	129 199
<i>Autres passifs courants</i>	(280 430)	(34 901)
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles</b>	<b>(4 878 836)</b>	<b>(3 988 506)</b>
Investissements de l'exercice	(181 852)	(118 979)
Cessions de l'exercice	43	
Variation des actifs financiers		(13)
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement</b>	<b>(181 809)</b>	<b>(118 991)</b>
Augmentation de capital	28 094 134	
Frais d'augmentation de capital	(1 333 775)	
Nouveaux emprunts - Avances remboursables	294 000	
Remboursements d'emprunts - Avances remboursables	(150 000)	(165 000)
Locations financières	82 825	
Acquisitions d'actions propres	(10 022 685)	(1 021 105)
Cessions d'actions propres	10 141 710	1 016 055
Intérêts financiers		
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités de financement</b>	<b>27 106 209</b>	<b>(170 051)</b>
<b>Flux de trésorerie nette</b>	<b>22 045 564</b>	<b>(4 277 547)</b>
<b>Trésorerie à l'ouverture</b>	4 980 468	12 361 473
<b>Trésorerie à la clôture</b>	27 026 031	8 083 926

## 20.6.2 Rapport des commissaires aux comptes sur l'information semestrielle

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale et en application de l'article L. 451-1-2 III du Code monétaire et financier, nous avons procédé à :

- l'examen limité des comptes semestriels résumés de la société Nanobiotix, relatifs à la période du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2014, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la vérification des informations données dans le rapport semestriel d'activité.

Ces comptes semestriels résumés ont été établis sous la responsabilité du directoire. Il nous appartient, sur la base de notre examen limité, d'exprimer notre conclusion sur ces comptes.

### 1. Conclusion sur les comptes

Nous avons effectué notre examen limité selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Un examen limité consiste essentiellement à s'entretenir avec les membres de la direction en charge des aspects comptables et financiers et à mettre en œuvre des procédures analytiques. Ces travaux sont moins étendus que ceux requis pour un audit effectué selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. En conséquence, l'assurance que les comptes, pris dans leur ensemble, ne comportent pas d'anomalies significatives obtenue dans le cadre d'un examen limité est une assurance modérée, moins élevée que celle obtenue dans le cadre d'un audit.

Sur la base de notre examen limité, nous n'avons pas relevé d'anomalies significatives de nature à remettre en cause la conformité des comptes semestriels résumés avec la norme IAS 34 – norme du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne relative à l'information financière intermédiaire.

### 2. Vérification spécifique

Nous avons également procédé à la vérification des informations données dans le rapport semestriel d'activité commentant les comptes semestriels résumés sur lesquels a porté notre examen limité.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes semestriels résumés.

Saint-Gratien et Paris-La Défense, le 26 août 2014

Les Commissaires aux Comptes

CABINET BASSON

ERNST & YOUNG et Autres

Didier Basson

Franck Sebag

## **20.7 POLITIQUE DE DISTRIBUTION DE DIVIDENDES**

### **20.7.1 Dividendes versés au cours des trois derniers exercices**

Néant.

### **20.7.2 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.

## **20.8 PROCÉDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE**

A la date d'enregistrement du 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 elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière, l'activité ou les résultats de la Société à l'exception d'un litige prudhommal provisionné à hauteur de 50% et pour lequel une audience est programmée en juillet 2014.

## **20.9 CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE 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 30 juin 2014.

## 21 INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

### 21.1 CAPITAL SOCIAL

#### 21.1.1 Montant du capital social

À ce jour, le capital social de la Société s'élève à 402 383 € divisé en 13 412 780 actions ordinaires de 0,03 € de valeur nominale chacune, entièrement libérées.

#### 21.1.2 Titres non représentatifs du capital

Néant.

#### 21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions.

L'assemblée générale mixte de la Société réunie le 18 Juin 2014 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 et conformément au Règlement Général de l'Autorité des marchés financiers (AMF) dans les conditions décrites ci-dessous :

**Nombre maximum d'actions pouvant être achetées :** 10% du capital social à la date du rachat des actions. Lorsque les actions sont acquises dans le but de favoriser l'animation et la liquidité des titres, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10 % prévue ci-dessus correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation

#### **Objectifs des rachats d'actions :**

- assurer la liquidité des actions de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité à conclure 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 ; ou
- annuler tout ou partie des actions ainsi rachetées.

**Prix d'achat maximum :** 60 euros 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 :** 5.000.000 €.

Il est précisé que le nombre d'actions acquises par la Société 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 ne peut excéder 5% du nombre total d'actions.

Les actions ainsi rachetées pourront être annulées.

## Bilan du contrat de liquidité avec Gilbert Dupont

	31-déc-12	31-déc-13	30-juin-14
Nombre de titres achetés	160 686	310 477	635 174
Prix	6,354 €	6,072 €	15,779 €
Montant total	1 021 105,50 €	1 885 303,43 €	10 022 685,28 €
Nombre de titres vendus	160 338	305 914	656 088
Prix	6,337 €	6,076 €	15,443 €
Montant total	1 016 054,67 €	1 858 817,41 €	10 132 169,94 €
<b>Nombre d'actions détenues au 30 Juin 2014: 250.359</b>			

Depuis le 31 décembre 2013, il a été procédé à un apport complémentaire de 9 432,07 euros en date 25 février 2014

### 21.1.4 Valeurs mobilières ouvrant droit à une quote-part de capital

Les nombre et caractéristiques des titres donnant accès au capital attribués par la Société à la date du présent Document sont résumés ci-après à l'exception de plans existants dont les conditions d'exercice qui leurs sont attachées, les rendent non exerçables.

La division par cinq (5) de la valeur nominale unitaire des actions décidée par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012 n'a pas d'impact sur le nombre de BSPCE et de BSA attribués, annulés ou caducs. Seules leurs conditions d'exercice, à savoir prix et parité d'exercice, ont fait l'objet d'un ajustement. Les tableaux ci-dessous tiennent compte de ces ajustements.

#### 21.1.4.1 Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise

	BSPCE 04	BSPCE 05	BCE 2012-1	BSPCE 2012-2	BSPCE 04-2013	BSPCE 08-2013	BSPCE 09-2014
Date(s) d'assemblée(s)	13-avr-10	13-avr-10	04-mai-12	04-mai-12	04-mai-12	28-juin-13	18-juin-14
Date d'assemblée ayant modifié les termes des BSPCE	04-mai-12						
Date d'attribution par le directoire	N/A	14-sept-11	N/A	18-déc-12	10-avr-13	28-août-13	16-sept-14
Nombre total de BSPCE autorisés	20 000	77 361	N/A	500 000 (6)	500 000 (6)	500 000 (6)	450 000
Nombre total de BSPCE attribués	20 000	77 361	1 800 000	100 000	55 000	50 000	97 200
Nombre total d'actions pouvant être souscrites (1)	100 000	386 805	1 800 000	100 000	55 000	50 000	97 200
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux:							
Dont Laurent LEVY	0	-	1 027 986				21 000
Dont Kader BOUSSAHA	0	-	772 014		55 000	55 000	
Dont Bernd MUHLENWEG				50 000			13 000
Dont Elsa BORGHI				50 000			13 000
Dont Philippe MAUBERNA						50 000	13 000
Nombre de bénéficiaires non mandataires (à l'émission)	0	25	0	0	1	0	17
Point de départ de l'exercice des BSPCE	13-avr-10	14-sept-11	04-mai-12	18-déc-12	10-avr-13	28-août-13	16-sept-14
Date d'expiration des BSPCE	31-déc-16	31-déc-16	25-avr-19	18-déc-22	10-avr-23	28-août-23	16-sept-24
Prix d'exercice des BSPCE (1)	2,80 €	2,80 €	6,00 €	6,63 €	6,30 €	5,92 €	18,68 €
Modalités d'exercice	Néant	(2)	(3)	(4)	Néant	(5)	(7)
Nombre d'actions souscrites (1)	0	0	0	0	0	0	0
Nombre total de BSPCE annulés ou caducs	0	0	0	0	0	0	0
Nombre total de BSPCE restants	20 000	77 361	1 800 000	100 000	55 000	50 000	97 200
Nombre total d'actions pouvant être souscrites (1)	100 000	386 805	1 800 000	100 000	55 000	50 000	97 200

(1) Le nombre d'actions tient compte d'une parité d'exercice ajustée de la division par 5 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012, à savoir que chaque BSPCE donne dorénavant le droit de souscrire 5 actions nouvelles au lieu de 1 action nouvelle. Pour la même raison, le prix d'exercice de chaque plan de BSPCE a été ajusté en conséquence et est ainsi égal à 1/5<sup>e</sup> du prix initialement déterminé par l'assemblée générale ayant décidé chacun des plans.

- (2) Les BSPCE 05 pourront être exercés par leur titulaires jusqu'au 31 décembre 2016 si au jour de l'exercice (i) ils n'ont pas démissionné ou (ii) si leur contrat de travail ou leur mandat social n'ont pas été résiliés ou ne sont pas échus depuis plus de six mois ou dans l'éventualité d'un cumul de leur contrat de travail et de leur mandat social et à condition :
- (a) Que l'essai clinique chez l'homme sur le Sarcome des Tissu Mous (STM) à l'Institut Gustave Roussy (dit « Essai Pilote ») soit réussi. Il sera considéré comme réussi lorsque l'autorisation d'un nouvel essai chez l'homme (dit « essai pivot ») sera obtenue auprès de l'Afssaps sur cette même indication ou une autre définie par la Société. Néanmoins, si un changement de stratégie clinique lié à la signature d'un accord de partenariat (ou acté en Conseil de Surveillance) devait se produire amenant l'abandon du projet d'essai pivot et donc de dépôt du dossier auprès de l'Afssaps, la constatation de la réussite de l'essai pilote pourra être obtenue par un groupe d'experts indépendants (proposé par le Directoire et soumis au vote au Conseil de Surveillance) ;
  - (b) Ou que les titres de la Société soient vendus pour un prix supérieur à 14 € après prise en compte de la division du nominal par 5 avant le 13 avril 2013 ;
  - (c) Ou que les titres de la Société soient vendus avant le 13 avril 2013, pour un prix compris entre 2,80 € et 14 € par action après prise en compte de la division du nominal par 5, chaque détenteur de BCE 05 pourra alors exercer la moitié des BCE 05 qu'il détient.
- (3) Les BSPCE seront exerçables en une ou plusieurs fois en fonction de l'évolution du cours de la Société une fois cotée, comme suit :
- à hauteur de 5% des BSPCE dès lors que la moyenne pondérée par les volumes des cours de clôture de l'action de la Société sur une période de quatre-vingt-dix jours calendaires consécutifs dépasserait 150% du prix d'émission par action des actions de la Société qui seront émises dans le cadre de l'introduction (le « Prix d'Introduction »),
  - à hauteur de 5% supplémentaires des BSPCE dès lors que la moyenne pondérée par les volumes des cours de clôture de l'action de la Société sur une période de quatre-vingt-dix jours calendaires consécutifs dépasserait 200% du Prix d'Introduction,
  - à hauteur de 6,25% supplémentaires des BSPCE dès lors que la moyenne pondérée par les volumes des cours de clôture de l'action de la Société sur une période de quatre-vingt-dix jours calendaires consécutifs dépasserait 300% du Prix d'Introduction,
  - à hauteur de 6,25% supplémentaires des BSPCE dès lors que la moyenne pondérée par les volumes des cours de clôture de l'action de la Société sur une période de quatre-vingt-dix jours calendaires consécutifs dépasserait 400% du Prix d'Introduction,
  - à hauteur de 6,25% supplémentaires des BSPCE dès lors que la moyenne pondérée par les volumes des cours de clôture de l'action de la Société sur une période de quatre-vingt-dix jours calendaires consécutifs dépasserait 500% du Prix d'Introduction,
  - à hauteur de 35% supplémentaires des BSPCE dès lors que la moyenne pondérée par les volumes des cours de clôture de l'action de la Société sur une période de quatre-vingt-dix jours calendaires consécutifs dépasserait 1.000% du Prix d'Introduction, et
  - à hauteur du solde des BSPCE dès lors que la moyenne pondérée par les volumes des cours de clôture de l'action de la Société sur une période de quatre-vingt-dix jours calendaires consécutifs dépasserait 1.500% du Prix d'Introduction,
- pour autant, dans chaque cas, qu'un minimum de 10% du capital de la Société ait été échangé sur la base de la valeur considérée ou d'une valeur supérieure à charge pour le directoire et le conseil de surveillance de constater la réalisation de cette condition en cas de doute.
- En outre que, dans l'hypothèse de dépôt d'une offre publique sur les titres de la Société déclarée conforme par l'Autorité des marchés financiers, les BSPCE deviendront immédiatement et automatiquement exerçables en tout ou partie en fonction du prix par action offert dans le cadre de l'offre (ci-après le « Prix d'Offre ») comme suit :
- à hauteur de 5% des BSPCE dès lors que le Prix d'Offre dépasserait 150% du Prix d'Introduction,
  - à hauteur de 10% des BSPCE dès lors que le Prix d'Offre dépasserait 200% du Prix d'Introduction,
  - à hauteur de 16,25% des BSPCE dès lors que le Prix d'Offre dépasserait 300% du Prix d'Introduction,
  - à hauteur de 22,50% des BSPCE dès lors que le Prix d'Offre dépasserait 400% du Prix d'Introduction,
  - à hauteur de 28,75% des BSPCE dès lors que le Prix d'Offre dépasserait 500% du Prix d'Introduction,
  - à hauteur de 63,75% des BSPCE dès lors que le Prix d'Offre dépasserait 1.000% du Prix d'Introduction, et
  - à hauteur de 100% des BSPCE dès lors que le Prix d'Offre dépasserait 1.500% du Prix d'Introduction ;

- (4) 50% des BSPCE sont exerçables dès leur attribution, puis à hauteur d'un tiers du solde à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 1<sup>er</sup> décembre 2012, soit pour la 1<sup>ère</sup> tranche à compter du 1<sup>er</sup> décembre 2013, étant précisé que la dernière tranche exerçable sera de 8 334 BSPCE par bénéficiaire. Tous les BSPCE non exercés au plus tard le 10 avril 2023 deviendront caducs de plein droit.
- (5) 50% des BSPCE sont exerçables dès leur attribution, puis à hauteur d'un tiers du solde à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 28 août 2013, soit pour la 1<sup>ère</sup> tranche à compter du 28 août 2014, étant précisé que la dernière tranche exerçable sera de 8 334 BSPCE. Tous les BSPCE non exercés au plus tard le 28 août 2023 deviendront caducs de plein droit.
- (6) Montant maximum d'actions pouvant être créés par exercice des BSPCE et BSA (voir ci-après).
- (7) un tiers des BSPCE sont exerçables à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 16 septembre 2014, soit pour la 1<sup>ère</sup> tranche à compter du 16 septembre 2015, Tous les BSPCE non exercés au plus tard le 16 septembre 2024 deviendront caducs de plein droit.

#### 21.1.4.2 Bons de souscription d'actions

Intitulé du plan	BSA 15		BSA 04-12	BSA 2013	BSA 2014
Date d'assemblée	23-juin-11		04-mai-12	04-mai-12	18-juin-14
Date d'assemblée ayant modifié les termes des BSA	04-mai-12				
Date du directoire	03-oct-11	03-oct-11	04-mai-12	10-avr-13	16-sept-14
Nombre total de BSA autorisés	13 500	13 500	52 500	200 000 (7)	194 000
Nombre total de BSA attribués et souscrits	10 500	3 000	52 500	6 000	14 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites (1)	33 000	15 000	52 500	6 000	14 000
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux:					
dont Bernd MUEHLENWEG (7)		15 000			
dont Anne-Marie GRAFFIN					
dont Enno SPILLNER					
dont Alain HERRERA					4 000
dont Laurent CONDOMINE	10 500		30 000	6 000	6 000
dont Christophe DOUAT	22 500		22 500		4 000
Nombre de bénéficiaires non mandataires	0	0	0	0	0
Point de départ d'exercice des BSA	01-janv-12	01-janv-12	23-oct-13	30-avr-14	16-sept-14
Date d'expiration des BSA	31-déc-16	31-déc-16	04-mai-22	10-avr-23	16-sept-24
Prix d'exercice des BSA (1)	2,80 € (2)	2,80 € (2)	6,00 € (3)	6,37 € (5)	40,00 €
Modalités d'exercice	Néant	Néant	(4)	(6)	(8)
Nombre d'actions souscrites (1)	19 500	0	0	0	0
Nombre total de BSA annulés ou caducs	0	0	0	0	0
Nombre total de BSA restants	6 600	3 000	52 500	6 000	14 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites (1)	33 000	15 000	52 500	6 000	14 000

- (1) Le nombre d'actions tient compte d'une parité d'exercice ajustée de la division par 5 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012, à savoir que chaque BSA émis avant cette date, donne dorénavant le droit de souscrire à 5 actions nouvelles au lieu de 1 action nouvelle. Pour la même raison, le prix d'exercice de chaque plan de BSA a été ajusté en conséquence et est ainsi égal à 1/5<sup>e</sup> du prix initialement déterminé par l'assemblée générale ayant autorisé/attribué chacun des plans
- (2) Le prix de souscription des BSA concernés, (soit 0,28 € post division du nominal par 5), est imputable sur leur prix d'exercice.
- (3) Chaque BSA 04-12 a été souscrit au prix unitaire de 0,60 €.
- (4) Les BSA 04-12 sont tous exerçables à compter du 23 octobre 2013, pour autant que leurs titulaires soient à cette date toujours membres du conseil de surveillance et aient assisté à au moins 75 % des réunions du conseil de surveillance.
- (5) Chaque BSA 2013 a été souscrit au prix unitaire de 2,50 €.
- (6) Les BSA 2013 seront exerçables à compter du 30 avril 2014, pour autant que leurs titulaires soient à cette date toujours membres du conseil de surveillance et aient assisté à au moins 75 % des réunions du conseil de surveillance.
- (7) Attribution effectuée alors que Monsieur Bernd MUEHLENWEG bénéficiait d'un contrat de prestations de services avec la Société et auquel il a été mis fin le 2 juillet 2012.
- (8) Les BSA 2014 seront exerçables à tout moment à compter de leur émission, pour autant que leurs titulaires soient à la date d'exercice des BSA toujours membres du conseil de surveillance et aient assisté

à au moins 75 % des réunions du conseil de surveillance tenus pendant la période ayant précédé l'exercice des BSA.

### 21.1.4.3 Synthèse des instruments dilutifs

Au jour de l'enregistrement du présent Document, le nombre total d'actions ordinaires susceptibles d'être créées par exercice intégral de l'ensemble des valeurs mobilières donnant accès au capital émises à ce jour s'élève à 2 709 505 se décomposant comme suit :

- ✓ 2 199 561 BSPCE dont l'exercice conduirait à la création de 2 589 005 actions nouvelles, et
- ✓ 82 100 BSA dont l'exercice conduirait à la création de 120 500 actions nouvelles,

Ce qui représente une dilution potentielle maximum de 20,20 % sur la base du capital et des droits de vote existant à ce jour, et de 16,81% sur une base pleinement diluée étant rappelé qu'une très large part de ces instruments dilutifs (soit 66,43 %) est liée à la performance boursière de l'action.

	Nbre de titres	Conditions		Dilution potentielle
<b>Titres dilutifs non liés à l'évolution du cours de bourse</b>	<b>909 505</b>			
BSA	120 500	-		0,90%
BSCPE	789 005	-		5,88%
			<i>Nb cumulé de</i>	<i>Dilution</i>
			<i>BSPCE 04-12</i>	<i>potentielle</i>
			<i>exerçables</i>	<i>cumulée</i>
<b>Titres dilutifs liés à l'évolution du cours de bourse</b>	<b>1 800 000</b>			
BSPCE 04-12	90 000	si Prix IPO + 50%	90 000	0,67%
BSPCE 04-12	90 000	si Prix IPO + 100%	180 000	1,34%
BSPCE 04-12	112 500	si Prix IPO + 200%	292 500	2,18%
BSPCE 04-12	112 500	si Prix IPO + 300%	405 000	3,02%
BSPCE 04-12	112 500	si Prix IPO + 400%	517 500	3,86%
BSPCE 04-12	630 000	si Prix IPO + 900%	1 147 500	8,56%
BSPCE 04-12	652 500	si Prix IPO + 1400%	1 800 000	13,42%
<b>Dilution potentielle théorique maximum sur la base du capital actuel</b>				<b>20,20%</b>

La dilution issue des instruments non liés à l'évolution du cours de bourse représente une dilution maximum de 6,78 % sur la base du capital et des droits de vote actuels et de 5,64 % sur une base pleinement diluée.

## 21.1.5 Capital autorisé

Les résolutions d'émission en cours de validité sont les suivantes :

	Date de validité	Plafond	Plafond global
<b>Assemblée générale du 4 mai 2012</b>			
Autorisation consentie au directoire en vue de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions	4 juillet 2015	500.000 actions	500.000 actions (1)
Autorisation consentie au directoire en vue de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre	4 juillet 2015	500.000 actions et dans la limite de 10 % du capital social	
<b>Assemblée générale du 18 juin 2014</b>			
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	4 août 2016	200.000 €	200.000 €
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	4 août 2016	100.000 €	
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, au profit d'investisseurs qualifiés ou à un cercle restreint d'investisseurs au sens du paragraphe II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier (placement privé)	4 août 2016	100.000 € dans la limite de 20% du capital social par période de 12 mois	
Autorisation consentie au directoire, en cas d'émission d'actions ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription de fixer le prix d'émission dans la limite de 10 % du capital social et dans les limites prévues par l'assemblée générale	4 août 2016	dans la limite de 10 % du capital social	
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, qui serait décidée en vertu des précédentes délégations	4 août 2016	dans la limite de 15% de l'émission initiale	

Délégation de compétence consentie au directoire à l'effet d'émettre des actions ordinaires et valeurs mobilières donnant accès au capital de la société en cas d'offre publique comportant une composante d'échange initiée par la Société	4 août 2016	100.000 €	
Délégation de compétence consentie au directoire en vue d'augmenter le capital social, dans la limite de 10 %, 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	4 août 2016	200.000 € dans la limite de 10% du capital social	
Délégation de compétence consentie 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	4 août 2016	20.000 €	
Délégation consentie au directoire à l'effet d'émettre à gratuit des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise au profit des salariés et dirigeants de la Société	18 janvier 2016 (2)	450.000 actions	
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 ou (ii) de personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société ou à l'une de ses filiales ou (iii) de membres de tout comité que le conseil de surveillance viendrait à mettre en place n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales	18 janvier 2016	450.000 actions	450.000 actions (3)
Autorisation consentie au directoire en vue de l'achat par la Société de ses propres actions*	18 janvier 2016	10% du capital social	
Autorisation consentie 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	18 janvier 2016	10% du montant du capital social par période de 24 mois	

(1) le solde non utilisé à ce jour s'élève à 236.500 actions.

(2) la plus proche des dates suivantes : 18 janvier 2016 ou date à laquelle les conditions prévues à l'article 163 bis G du code général des impôts cesseraient d'être satisfaites.

(3) le solde non utilisé à ce jour s'élève à 338 800 actions.

### 21.1.6 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

A 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.

### 21.1.7 Historique du capital social

#### 21.1.7.1 Evolution du capital depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2010

Date	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	d'actions créées	composant le capital	Valeur nominale	Capital social	
<b>Solde au 1er janvier 2010</b>						<b>736 023</b>	<b>0,15 €</b>	<b>110 403,45 €</b>
26 03 2010	Exercice de BSA 01	260,40 €	14 009,52 €	1 736	737 759	0,15 €	110 663,85 €	
26 03 2010	Exercice de BSA 02	401,40 €	21 595,32 €	2 676	740 435	0,15 €	111 065,25 €	
13 04 2010	Emission en numéraire ABSA P4 (BSA 13A)	30 868,20 €	2 669 070,36 €	205 788	946 223	0,15 €	141 933,45 €	
12 05 2010	Emission en numéraire ABSA P4 (BSA 13B/14)	87 670,20 €	8 094 881,80 €	584 468	1 530 691	0,15 €	229 603,65 €	
15 06 2010	Emission en numéraire actions ordinaires	717,75 €	66 272,25 €	4 785	1 535 476	0,15 €	230 321,40 €	
13 03 2012	Emission en numéraire ABSA P4 (BSA 13B/14)	10 710,00 €	988 890,00 €	71 400	1 606 876	0,15 €	241 031,40 €	
04 05 2012	Division de la valeur nominale par 5			6 427 504	8 034 380	0,03 €	241 031,40 €	
30 05 2012	Exercice de BSA 15	585,00 €	54 015,00 €	19 500	8 053 880	0,03 €	241 616,40 €	
23 10 2012	Emission en numéraire (Introduction en bourse)	70 848,21 €	14 098 793,79 €	2 361 607	10 415 487	0,03 €	312 464,61 €	
23 10 2012	Remboursement d'obligations remboursables en actions	7 499,64 €	1 492 428,36 €	249 988	10 665 475	0,03 €	319 964,25 €	
22 01 2013	Exercice de BSPCE 03	2157,45	147 425,75 €	71 915	10 737 390	0,03 €	322 121,70 €	
	Exercice de BSA 09	450,00 €	30 750,00 €	15 000	10 752 390	0,03 €	322 571,70 €	
08 11 2013	Exercice BSA 17	300,00 €	27 700,00 €	10 000	10 762 390	0,03 €	322 871,70 €	
24 04 2014	Emission en numéraire (augmentation de capital)	79 511,70 €	7 341 580,30 €	2 650 390	13 412 780	0,03 €	402 383,40 €	

### 21.1.7.2 Evolution de la répartition du capital au cours des trois derniers exercices

	Janv-12	Oct-12	Dec-13	Juin-14
FCPR MATIGNON TECHNOLOGIES	21,72%	18,35%	16,12%	12,38%
OTC	21,40%	16,86%	14,37%	1,68%
CAP DECISIF	15,77%	12,93%	11,54%	7,89%
CM-CIC	9,86%	7,76%	6,88%	5,21%
AMORCAGE Rhone-Alpes	5,89%	4,51%	(*)	(*)
MASSERAN Gestion	6,19%	4,62%	(*)	(*)
Autres Institutionnels		11,23%	24,89%	22,01%
<b>Sous-total investisseurs financiers</b>	<b>80,83%</b>	<b>76,26%</b>	<b>73,81%</b>	<b>49,16%</b>
Laurent LEVY	7,03%	5,06%	5,01%	4,02%
Kader BOUSSAHA	5,28%	3,80%	(*)	(*)
Elsa BORGHI			0,56%	0,45%
<b>Sous-total dirigeants</b>	<b>12,31%</b>	<b>8,86%</b>	<b>5,57%</b>	<b>4,47%</b>
Autres salariés et managers			(*)	(*)
Autres personnes physiques	6,35%	4,75%	(*)	(*)
Autres personnes morales	0,53%	0,38%	(*)	(*)
Flottant		9,74%	20,30%	44,50%
Contrat de liquidité (autocontrôle)			0,32%	1,87%
<b>TOTAL</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>

(\*) Inclus dans la ligne « Flottant »

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2011, les principales évolutions résultent des opérations suivantes :

- ✓ En 2011 : aucune modification n'est intervenue.
- ✓ En 2012 :
  - émission de 71.400 actions de préférence à bons de souscription d'actions (ABSA P4) souscrites en numéraire en mars 2012 ;
  - création de 19.500 actions nouvelles par exercice de 3.900 BSA 15 en mai 2012 ;
  - émission de 2 361 607 actions nouvelles à l'occasion de l'introduction en bourse ;
  - création de 249 988 actions suite au remboursement d'obligations remboursables en actions).
- ✓ En 2013 :
  - Emission de 86 915 actions par exercice de BSA 09 et BSPCE 03, et
  - Cessions sur le marché depuis l'introduction en bourse
  - Evolution de la composition du directoire.
- ✓ En 2014 :
  - Augmentation de capital par émission de 2 650 390 actions au prix de 10.60€

### 21.1.7.3 Répartition actuelle du capital et des droits de vote

Se reporter au chapitre 18.

### 21.1.7.4 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.

Le parcours boursier du titre depuis les 24 derniers mois a été le suivant.



## 21.2 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

### 21.2.1 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. »

## **21.2.2 Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction**

### **21.2.2.1 *Le directoire (Articles 11 à 14 des statuts)***

#### **21.2.2.1.1 *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.

#### **21.2.2.1.2 *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.

### **21.2.2.1.3 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.

### **21.2.2.1.4 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 collégalement la direction de la société.

### **21.2.2.2 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 16.5 du présent Document) qui présente un descriptif des principales dispositions du Règlement intérieur du conseil de surveillance.

#### **21.2.2.2.1 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.

A 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.

#### ***21.2.2.2.2 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.

#### ***21.2.2.2.3 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.

#### **21.2.2.3 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.

### **21.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société**

#### **21.2.3.1 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.

Il n'a pas été instauré de droit de vote double.

#### **21.2.3.2 Droits aux dividendes et profits (Articles 9 et 5 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.

#### **21.2.3.3 *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. A 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.

#### **21.2.3.4 *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).

#### **21.2.3.5 *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.

#### **21.2.3.6 *Droit préférentiel de souscription***

Les actions de la Société comportent toutes un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital.

#### **21.2.3.7 *Limitation des droits de vote***

Néant.

#### **21.2.3.8 *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.

#### **21.2.3.9 *Rachat par la Société de ses propres actions***

Se référer au paragraphe 21.1.3.

#### **21.2.4 *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.

#### 21.2.4.1 *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'enregistrement comptable des titres au nom de l'actionnaire ou de l'intermédiaire inscrit pour son compte au troisième 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. A 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.

#### 21.2.5 **Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle**

Les statuts de la Société ne contiennent pas de dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

#### **21.2.6 Franchissements de seuils statutaires**

Néant.

#### **21.2.7 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.

## 22 CONTRATS IMPORTANTS

Les principaux termes des contrats importants sont résumés ci-après.

### 22.1 CONTRATS LIES AU DEVELOPPEMENT PRE CLINIQUE

#### **1 - Contrat avec l'Institut Gustave Roussy**

Dans le cadre de la recherche en radiobiologie et le développement préclinique de NBTXR3, la Société a conclu un contrat de partenariat avec l'Institut Gustave Roussy (ci-après l' « IGR ») dont l'objet est de définir les conditions de réalisation au sein du laboratoire de radiobiologie de l'IGR, des études portant sur l'évaluation de l'activité anti tumorale des nanoparticules activées par les radiations ionisantes.

Le contrat initial en date du 22 février 2008 prévoyait une durée de 12 mois ainsi qu'un budget total de 150,8 K € HT (rémunération des chercheurs et frais de fonctionnement associés inclus). Ce contrat a fait l'objet de 6 avenants successifs en date des 25 janvier 2009, 25 juillet 2009, 25 janvier 2010, 25 décembre 2010, 31 décembre 2011 et 2 janvier 2013 repoussant l'échéance du contrat au 31 décembre 2013. Dans le cadre du dernier avenant, le nouvel engagement pris couvrant l'exercice 2013 porte sur un montant de 130,9 K€ au total.

Un avenant couvrant l'exercice 2014 a été signé en Janvier 2014 afin de fixer les conditions financières des prestations réalisées sur l'exercice et qui demeurent quant à leur nature, identiques à celles définies dans la convention initiale.

Ce contrat prévoit que les résultats obtenus au cours des études sont la propriété de la Société, qui peut en disposer librement, sans nouvelle contrepartie financière, à des fins commerciales ou autres. L'IGR peut utiliser librement et gratuitement les résultats aux seules fins de ses propres recherches académiques.

#### **2 – Autres contrats significatifs**

##### **Contrat avec l'Université Thomas Jefferson (Philadelphie)**

La Société a conclu un contrat de collaboration avec l'Université Thomas Jefferson (ci-après l' « Université »), au sein de son département de radio-oncologie, aux termes duquel la Société subventionne une recherche portant sur des explorations de radiobiologie sur des modèles de tumeurs humaines radiorésistantes. Signé le 5 avril 2012, ce contrat est conclu pour une durée initiale de 24 mois et prévoit une contribution de la Société à hauteur de 100.000 dollars dont 25.000 dollars payés à la signature.

Un avenant a été signé en Février 2014 pour une durée de 4 ans.

Il est prévu aux termes du contrat que l'Université conserve la propriété de l'ensemble des résultats de la recherche susvisée mais qu'elle accorde à la Société une licence non exclusive, gratuite et mondiale sur ces résultats.

Par ailleurs, les parties sont liées par une obligation de confidentialité au titre du contrat. En outre, toute publication par l'Université sur les résultats de la recherche est soumise à l'autorisation préalable de la Société. Chacune des parties peut résilier le contrat à tout moment sous réserve de respecter un préavis de 30 jours.

### **Contrat avec l'Université Queen's de Belfast (Belfast)**

La Société a conclu un contrat de collaboration avec l'Université Queen's de Belfast (ci-après l' « Université »), soumis au droit irlandais aux termes duquel la Société subventionne une recherche portant sur les interactions des radiations ionisantes avec des nanoparticules pour des applications à visée diagnostique et thérapeutique. Démarrant le 1<sup>er</sup> novembre 2013, ce contrat est conclu pour toute la durée du projet, dont il est prévu qu'il se réalise sur une durée initiale de 53 mois et prévoit une contribution totale de la Société sur la période à hauteur de 473,057 livres sterling (soit environ 571 K€).

En termes de propriété intellectuelle, il est notamment prévu :

- a) que l'Université et la Société soient copropriétaires de l'ensemble des droits de propriété intellectuelle générés conjointement dans le cadre du projet.
- b) que l'Université conserve :
  - la propriété de l'ensemble des résultats (ce qui n'inclut pas les droits sur les inventions brevetables ou tous autres droits de propriété intellectuelle) générés dans le cadre du projet, sur lesquels elle concède à la Société une licence d'utilisation (en ce compris le droit de concéder des sous licences) non exclusive, gratuite, cessible et mondiale.
  - la propriété de l'ensemble des droits de propriété intellectuelle générés dans le cadre du projet par ses employés ou ses étudiants. La Société bénéficie sur ces résultats (ainsi que sur les droits que détient l'Université sur les droits de propriété intellectuelle générés conjointement dans le cadre du projet) d'une option exclusive de négociation d'une licence exclusive, mondiale, cessible et comprenant le droit de concéder des sous licences.
- c) Que la Société conserve la propriété de l'ensemble des droits de propriété intellectuelle générés dans le cadre du projet par ses employés.

A compter du 1<sup>er</sup> août 2014, ce contrat peut être résilié par une partie, sous réserve du respect d'un préavis de 3 mois, si celle-ci considère, après s'en être entretenue avec l'autre partie, que la poursuite du projet n'aurait pas de raison d'être.

Les parties sont liées par une obligation de confidentialité au titre du contrat et toute publication par l'Université sur les résultats de la recherche est soumise à l'autorisation préalable de la Société.

### **22.2 CONTRAT LIÉ A LA PRODUCTION INDUSTRIELLE DU PRODUIT NBTXR3**

La Société confie la production du produit NBTXR3 à un sous-traitant (Laboratoire pharmaceutique) dans le cadre d'un contrat pour chaque campagne de production dont les termes sont définis selon les besoins de produit NBTXR3, mais aussi en fonction des actions instaurées pour la réalisation des améliorations continues de la procédure de fabrication et du contrôle des étapes intermédiaires.

Le sous-traitant est spécialisé dans la production de lots de produits injectables composés jusqu'à 8.000 flacons, il a l'expérience et la certification pour la fabrication de cytotoxiques, produits issus de la biotechnologie, émulsions, vaccins et lyophilisats. C'est une équipe expérimentée en transfert de technologie et mise en place des nouveaux concepts à industrialiser.

Le sous-traitant exécute le contrat conformément aux standards professionnels internationaux comme les Bonnes Pratiques de Fabrication et recommandations ICH (International Conference on Harmonisation). Il possède aussi la certification délivrée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) pour la production de produits stériles et est agréé Laboratoire Pharmaceutique.

Le sous-traitant est soumis à une interdiction de transférer ses droits ou de sous-traiter les prestations prévues au titre du contrat. Par ailleurs, le contrat prévoit que la Société conserve la propriété exclusive sur les produits, les droits de propriété intellectuelle et le savoir-faire dérivant des services rendus et afférents à ceux-ci. La Société est également titulaire de tous les droits, titre et intérêts sur les travaux écrits ou publiés produits par le sous-traitant.

Le contrat prévoit le versement d'une contrepartie financière au sous-traitant pour les prestations effectuées au titre de chaque commande, selon un échéancier de paiement fixé au contrat. Par ailleurs, le contrat prévoit une limitation de responsabilité du sous-traitant à hauteur de 40.000 € par commande.

La période initiale de 3 ans du contrat est arrivée à échéance en décembre 2013, la Société et son prestataire ont signé un nouvel accord cadre en janvier 2014 définissant les droits et obligations de chaque partie, les conditions financières ayant vocation à ne figurer pour leur part que dans les bons de commandes. NANOBLOTIX a en outre signé un contrat de bail professionnel, début 2014 (avec prise d'effet à compter du mois d'août 2013), pour la location d'une salle de développement, permettant la production du NBTXR3.

## **22.3 CONTRATS LIES A LA REALISATION DE L'ETUDE CLINIQUE EN COURS RELATIVE AU SARCOMME DES TISSUS MOUS**

### **1 - Contrat de recherche médicale tripartite avec l'Institut Gustave Roussy**

Le 22 juillet 2011, la Société a conclu avec l'Institut Gustave Roussy (ci-après « l'IGR »), une convention de recherche biomédicale tripartite, la troisième partie étant la personne physique définie comme Investigateur Coordonnateur \*. Ce contrat a fait l'objet de plusieurs amendements et d'un avenant en date du 12 septembre 2013.

Par ce contrat, l'IGR devient le centre d'investigation pour la réalisation de l'essai clinique dit Etude Pilote du produit NBTXR3, dont la Société est le promoteur et qui s'intitule comme suit: « Essai clinique de phase I, ouvert, monobras, évaluant la tolérance et la faisabilité de l'implantation intra tumorale par injection du produit NBTXR3 activé par radiothérapie externe chez des patients ayant un sarcome des tissus mous des membres » (l' « Essai » ou l' « Etude Pilote »).

Il est prévu au contrat que l'Investigateur Coordinateur assure notamment :

- La coordination de l'Essai (participation à la définition du protocole, recrutement des investigateurs, suivi de l'Essai, revue des résultats de l'analyse statistique de données et participation à l'élaboration du rapport de l'Essai) ;
- L'encadrement des patients (sélection, bonne information et consentement) et leur surveillance, y compris en cas de sortie d'essai prématurée pour quelque cause que ce soit ;
- La valorisation des données scientifiques et l'expression des résultats.

Le contrat prévoit le recrutement de 24 à 30 patients et une échéance de réalisation de l'essai portée du 31 mars 2014 au 30 septembre 2014 dans le cadre de l'avenant.

Il est prévu, selon les termes du contrat, la prise en charge par la Société des coûts spécifiques de fonctionnement entraînés par la réalisation de l'Essai et des coûts liés à la fourniture de produits spécifiquement requis par le protocole d'Essai. En outre, la Société s'engage à verser à l'IGR une contrepartie financière selon un échéancier fixé au contrat. Le budget total initial estimé à environ 489 K€ a été porté à 504 K€ HT dont 286 K€ pour les prestations liées à l'équipe IGR et 218 K€ pour les coûts spécifiques de l'étude (pharmacie, examens supplémentaires et frais divers). Le contrat stipule que les données et résultats relatifs à l'Essai, le produit à l'Etude et tout matériel collecté dans le cadre de l'Etude ainsi que les droits de propriété intellectuelle afférant, sont la propriété entière et exclusive de la Société.

En revanche, le savoir-faire mis en œuvre par l'IGR pour la réalisation de l'Essai, ainsi que les perfectionnements de ce savoir-faire, à l'exception des techniques d'injection, restent la propriété de l'IGR. Par ailleurs, dans le cas où de nouvelles propriétés du produit ou dispositif seraient mises en

évidence dans le cadre de l'essai grâce au savoir-faire mis en œuvre ou développé par l'IGR, ce dernier s'engage à proposer une option sur ce savoir-faire pendant une durée de 8 semaines à compter de la fin de l'Essai (date de réception du rapport final de l'Essai). Durant ce délai, la Société devra notifier à l'IGR son intention d'acquiescer ce droit.

Ce contrat est conclu pour la durée de réalisation de l'Essai et prendra fin après remise du rapport final de l'Essai, ainsi que des rapports intermédiaires, des données brutes et de tout autre document relatif à l'étude en cas d'interruption prématurée de l'Essai. Toutefois, il pourra être dénoncé par l'une ou l'autre des parties avant sa date d'échéance, par lettre recommandée avec accusé de réception, en cas d'impossibilité technique, méthodologique, scientifique ou financière mettant en cause la poursuite de la recherche engagée. La recherche prend fin de plein droit dans l'hypothèse du retrait des autorisations par une autorité.

## **2 - Contrat de recherche médicale tripartite avec l'Institut Bergonié**

Le 29 juillet 2013, la Société a conclu avec l'Institut Bergonié, une convention de recherche biomédicale tripartite, la troisième partie étant la personne physique définie comme l'Investigateur.

Par ce contrat, l'Institut Bergonié devient le second centre d'investigation pour la réalisation de l'essai clinique dit Etude Pilote du produit NBTXR3, dont la Société est le promoteur et qui s'intitule comme suit: « Essai clinique de phase I, ouvert, monobras, évaluant la tolérance et la faisabilité de l'implantation intra tumorale par injection du produit NBTXR3 activé par radiothérapie externe chez des patients ayant un sarcome des tissus mous des membres » (ci-après l'« Essai » ou l'« Etude Pilote »).

Il est prévu au contrat que l'Investigateur Coordinateur assure notamment :

- La coordination de l'Essai (participation à la définition du protocole, au recrutement des investigateurs, suivi de l'Essai, revue des résultats de l'analyse statistique de données et participation à l'élaboration du rapport de l'Essai) ;
- La sélection, la bonne information et l'obtention du consentement des patients ;
- La surveillance clinique, y compris en cas de sortie d'essai prématurée pour quelque cause que ce soit, des patients) ;
- La valorisation des données scientifiques et l'expression des résultats.

Le contrat prévoit que l'Institut Bergonié inclura un maximum de 12 patients dans l'Etude, qui doit s'achever le 30 septembre 2014.

Il est prévu, selon les termes du contrat, la prise en charge par la Société des coûts spécifiques de fonctionnement entraînés par la réalisation de l'Essai et des coûts liés à la fourniture de produits spécifiquement requis par le protocole d'Essai. Le budget total estimatif, dans l'hypothèse où 12 patients participeraient effectivement à l'Etude, est de l'ordre de 161,5 K€ dont 63 K€ pour les prestations liées à l'équipe de l'Institut Bergonié, le solde correspondant aux les coûts spécifiques de l'étude (pharmacie, examens supplémentaire et frais divers). Cette contrepartie financière doit être versée par la Société à l'Institut Bergonié selon un échéancier fixé au contrat.

Le contrat stipule que les données et résultats relatifs à l'Essai, le rapport final ainsi que les données brutes sont la propriété entière et exclusive de la Société. La Société est également propriétaire exclusif du produit à l'Etude et de tout matériel collecté dans le cadre de l'Etude ainsi que des droits de propriété intellectuelle y afférant.

Dans l'hypothèse où le savoir-faire mis en œuvre ou développé par l'Institut Bernonié révélerait de nouvelles propriétés du produit ou dispositif dans le cadre de l'Essai, la Société disposera d'une option d'achat d'un tel droit, dont les modalités devraient être fixées par avenant.

La Société garantit ses cocontractants en cas de responsabilité, perte, préjudice, frais et dépenses résultant de toute réclamation ou action en justice initiée par un patient du fait d'une blessure corporelle découlant de sa participation à l'Etude.

Ce contrat est conclu pour la durée de réalisation de l'Essai et prendra fin après remise du rapport final de l'Essai, ainsi que des rapports intermédiaires, des données brutes et de tout autre document relatif à l'Etude en cas d'interruption prématurée de l'Essai. Il pourra être résilié par l'une ou l'autre des parties avant sa date d'échéance, par lettre recommandée avec accusé de réception, en cas d'impossibilité technique, méthodologique, scientifique ou financière mettant en cause la poursuite de la recherche engagée. Ce contrat sera également résilié de plein droit dans l'hypothèse du retrait des autorisations par une autorité.

## **2 - Contrat de sous-traitance du monitoring clinique de l'étude pilote de NBTXR3**

La Société a délégué à un sous-traitant spécialisé en oncologie la conduite opérationnelle de l'Etude Pilote de NBTXR3 chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous des membres (se référer au chapitre 6 du présent Document) dans le cadre d'un contrat « *Clinical Services Agreement* » en date du 23 novembre 2010.

Le sous-traitant exécutera le contrat conformément à la réglementation européenne applicable dont la norme ISO 14155 (investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains) ainsi qu'aux standards internationaux comme les BPC (Bonnes Pratiques Cliniques) et recommandations ICH (International Conference on Harmonisation). Le rôle du sous-traitant est de veiller au respect des droits des patients, du protocole de l'étude, des Bonnes Pratiques Cliniques et des procédures opératoires standards de l'essai. Il s'assure notamment que l'investigateur conduit l'essai clinique conformément au protocole approuvé.

Le budget estimatif est fixé à 796.181 € HT dont 293.447 € d'honoraires pour la gestion par NUVISAN ONCOLOGY des activités cliniques et de monitoring et 489.129 € TTC correspondant au montant facturé au titre de la convention de recherche biomédicale IGR (décrite au paragraphe 22.3.1 ci-dessus). Le calendrier de paiement est fonction de la réalisation d'étapes clés de l'étude.

Tous les éléments de propriété intellectuelle, de savoir-faire ainsi que toutes les données découlant de l'Etude pilotée par le sous-traitant pour le compte de la Société, demeureront la seule propriété de la Société. Par ailleurs, le sous-traitant s'engage à ne pas communiquer sur l'Etude ou sur les résultats de cette dernière sans l'accord préalable de la Société.

Ce contrat demeurera en vigueur jusqu'à la fin de l'Etude Pilote (et la réalisation des obligations prévues au contrat telles que la production de rapports périodiques). Cependant, il peut être mis fin au contrat de manière anticipée dans les cas suivants :

- à tout moment, en cas de défaillance de l'une des parties, l'autre partie aura la possibilité de dénoncer le contrat avec effet immédiat si la défaillance ne peut être corrigée ou avec un préavis de 28 jours dans le cas contraire ;
- à tout moment par l'une des parties en cas de mise en place d'une procédure de sauvegarde de l'autre partie, nomination d'un administrateur ou d'un liquidateur judiciaire, ou encore cessation ou risque de cessation de ses activités ;

- à tout moment et immédiatement à la demande de la Société, en cas de risque médical pour les sujets de l'Etude ; ou
- à la demande de la Société, en cas de retrait de l'autorisation de mener l'Etude par l'autorité réglementaire compétente.

Dans les deux derniers cas, la Société devra s'acquitter du paiement intégral des coûts encourus liés à l'étape en cours de réalisation, même si celle-ci n'est pas achevée du fait de la fin prématurée de l'Etude.

Chacune des parties s'engage à ne pas transférer ses droits et obligations au titre du contrat ou soustraire les prestations prévues au contrat sans l'accord préalable de l'autre partie. Par ailleurs, les parties sont tenues par une clause de non-sollicitation de personnel pendant la durée du contrat et les 6 mois suivant l'expiration du contrat.

#### **22.4 CONTRAT DE RECHERCHE MEDICALE LIE A LA REALISATION DE L'ETUDE CLINIQUE RELATIVE AU CANCER DE LA TETE ET DU COU**

Le 9 juillet 2013, la Société a conclu avec l'Institut Curie, une convention de recherche biomédicale tripartite, la troisième partie étant la personne physique définie comme Investigateur.

Par ce contrat, l'Institut Curie devient le centre d'investigation pour la réalisation de l'essai clinique dit Etude Pilote du produit NBTXR3, dont la Société est le promoteur et qui s'intitule comme suit: « *Essai clinique de phase I, avec escalade de dose, du produit NBTXR3 activé par radiothérapie avec modulation d'intensité chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde localement avancé de la cavité buccale ou de l'oropharynx* » (ci-après l'« Essai » ou l'« Etude Pilote »).

Il est prévu au contrat que l'Investigateur assure notamment :

- La sélection, la bonne information et le consentement des patients
- La surveillance des patients, y compris en cas de sortie de l'Essai prématurée pour quelque cause que ce soit ;
- Le recueil des données nécessaires.

Le contrat prévoit le recrutement d'environ 48 patients dans un délai de 24 mois après la mise en place de l'Etude Pilote. Si aucune inclusion de patient ne devait intervenir dans les 4 mois suivant le début de l'Etude, la Société serait en droit de résilier le présent contrat.

Il est prévu, selon les termes du contrat, la prise en charge par la Société des coûts spécifiques de fonctionnement entraînés par la réalisation de l'Essai et des coûts liés à la fourniture de produits spécifiquement requis par le protocole d'Essai, dont le montant est estimé, dans l'hypothèse où 48 patients participeraient effectivement à l'Etude Pilote, à 900 K€.

Le contrat stipule que les données et résultats relatifs à l'Essai tels que contenus dans les rapports intermédiaires et dans le rapport final, ainsi que les données brutes, sont la propriété entière et exclusive de la Société. La Société est également propriétaire exclusif du produit à l'Etude et de tout matériel collecté dans le cadre de l'Etude ainsi que des droits de propriété intellectuelle y afférant.

Toutes les parties sont liées par une obligation de confidentialité tout au long de l'Etude Pilote dans la limite des impératifs incombant à la Société du fait de son statut de société cotée.

Ce contrat est conclu pour la durée de réalisation de l'Essai mentionnée dans le protocole médical (soit 41 mois), et prendra fin après remise du rapport final de l'Essai, et à la réception par la Société de l'ensemble des données recueillies, des bordereaux de correction et du suivi des effets indésirables en

cours. Il peut être résilié par l'Institut Curie, moyennant un préavis de 30 jours, dans le cas où il serait dans l'impossibilité de poursuivre l'Etude Pilote.

## 22.5 ACCORD DE LICENCE DE DEVELOPPEMENT, DE FABRICATION ET DE COMMERCIALISATION

Le 6 août 2012, la Société a concédé à la société taïwanaise, cotée sur le marché de sociétés émergentes de Taiwan (*GreTai Securities Market*) (ci-après le « Partenaire »), une licence exclusive sur sa propriété intellectuelle et son savoir-faire portant sur le développement et la commercialisation du NBTXR3 et limité (i) au traitement du cancer par radiothérapie et (ii) au territoire Asie Pacifique défini dans le contrat (incluant Chine, Taiwan, Inde, Indonésie, Japon, Corée du Sud, Corée du Nord, Philippines, Singapour, Thaïlande, Vietnam, Australie et Nouvelle Zélande) (le « Territoire »).

Le contrat prévoit la mise en place d'un comité de pilotage (ci-après le « Comité de Pilotage ») composé de 6 membres, dont trois personnes représentant la Société et trois autres représentant le Partenaire, ayant pour principales missions de superviser le développement et la commercialisation du produit NBTXR3 sur le Territoire.

Par ailleurs, une licence de fabrication limitée aux dernières étapes et portant sur la formulation, le dosage, le conditionnement et le packaging a été accordée par la Société au Partenaire en vue de la production future des lots à commercialiser.

Aux termes de cet accord de licence, le Partenaire s'est notamment engagé à :

### a) En ce qui concerne le développement :

Démarrer sur le Territoire (i) au minimum deux études de phase I (si le NBTXR3 est reconnu comme médicalement) ou pilote (si le NBTXR3 est reconnu comme dispositif médical), portant sur deux indications différentes dans un délai de 12 mois suivant la signature du contrat, porté à 18 mois dans l'hypothèse où des études précliniques seraient nécessaires, et (ii) une troisième étude, de phase I ou pilote selon le statut dont bénéficiera le NBTXR3 (médicament vs. dispositif médical), dans un délai de 36 mois suivant la signature du contrat.

Il est à cet égard convenu entre les parties que les programmes cliniques développés sur le Territoire devront être mis en œuvre conformément aux réglementations locales et de façon compatible avec la réglementation des autorités Européennes ou américaines. De plus toutes les données seront mises à la disposition de l'autre partie par le biais d'une plateforme électronique d'échange de données.

Par ailleurs, le Partenaire s'est engagé à supporter l'ensemble des coûts à engager dans le cadre des phases cliniques et réglementaires ainsi que l'achat des lots de NBTXR3 qui seront fournis par Nanobiotix avec une marge.

### b) En terme de commercialisation :

Faire ses meilleurs efforts en vue de la commercialisation du NBTXR3 sur l'ensemble du Territoire.

### c) Sur le plan financier :

- ✓ Outre l'« *upfront payment* » de 1 MUSD (contrevalant d'environ 710 K€) payé à la Société en août 2012 suite à la signature du contrat, effectuer des paiements successifs, d'un montant total maximum de 56 MUSD, liés à la réalisation des différentes étapes de

développement du programme clinique et à l'atteinte d'un montant minimum de chiffre d'affaires ;

- ✓ Verser des royalties assises sur les ventes nettes réalisées dans les différents pays du Territoire.

Ce contrat est entré en vigueur à sa date de signature, le 6 août 2012, et le restera pour une durée indéterminée, étant précisé qu'il pourra, notamment, y être mis fin (i) par chacune des parties en cas de non-respect par l'autre partie d'une obligation essentielle du contrat ou (ii) par la Société si le Partenaire (x) ne commercialise pas le NBTXR3 dans tout pays du Territoire au plus tard deux ans après l'obtention de toutes les autorisations requises pour sa commercialisation dans ledit pays du Territoire, la résiliation du contrat ne concernant dans ce cas que le pays du Territoire concerné ou (y) ne conduit pas les études cliniques dans les délais prévus au contrat (voir paragraphe (a) ci-dessus).

La Société sous certaines conditions aura la possibilité de mettre un terme à la licence dans certains pays du Territoire en échange d'un paiement unique à négocier le moment venu et de royalties pré-négociées.

**23 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET  
DÉCLARATIONS D'INTERETS**

Néant.

## 24 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, Bâtiment B, 75012 Paris, France. Le présent document de référence peut également être consulté sur le site Internet de la Société ([www.nanobiotix.com](http://www.nanobiotix.com)) et sur le site Internet de l'AMF ([www.amf-france.org](http://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](http://www.nanobiotix.com)).

Il est précisé que le présent Document de référence a été rédigé sur la base de l'annexe XXV du règlement délégué (UE) N°486/2012 de mars 2012 (schéma allégé PME).

## 25 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

A la date du présent document de référence, la Société détient 100% du capital de sa filiale Nanobiotix Corporation (voir le chapitre 7 du présent document de référence).

**Clairance** : capacité d'un tissu, organe ou organisme à éliminer une substance donnée ;

**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.

**Cytotoxicité** : Propriété qu'a un agent chimique ou biologique d'altérer des cellules, éventuellement jusqu'à les détruire.

**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.

**Energie létale** : énergie mortelle ;

**Génotoxicité** : Capacité à altérer les gènes.

**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.

**Matérovigilance** : 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.

**USD** : dollars américains.

27 ANNEXES

27.1 ANNEXE 1 : COMPTES ANNUELS 2013 DE LA SOCIETE ETABLIS SELON  
LES PRINCIPES COMPTABLES FRANÇAIS

## BILAN

### 1.1 Bilan actif

en €	31-12-2013		31-12-2012	
	Brut	Amort. & Prov.	Net	Net
Frais de recherche et de développement				
Concessions, brevets	103 425	94 353	9 072	0
Fonds commercial et frais d'établissement				
<b>Immobilisations incorporelles</b>	<b>103 425</b>	<b>94 353</b>	<b>9 073</b>	<b>0</b>
Constructions et agencements	393 159	207 557	185 602	80 188
Installations techniques	699 949	472 732	227 217	166 677
Autres immobilisations corporelles	223 109	168 200	54 909	169 261
<b>Immobilisations corporelles</b>	<b>1 316 217</b>	<b>848 489</b>	<b>467 728</b>	<b>416 126</b>
Titres de participations				
Autres immobilisations financières	256 234	5 194	251 040	269 035
<b>Immobilisations financières</b>	<b>256 234</b>	<b>5 194</b>	<b>251 040</b>	<b>269 035</b>
<b>TOTAL</b>	<b>1 675 876</b>	<b>948 036</b>	<b>727 840</b>	<b>685 161</b>
Matières premières				
Encours de production				
<b>Stocks</b>				
Avances et acomptes versés sur commandes	15 478		15 478	
<b>Avances</b>	<b>15 478</b>	<b>0</b>	<b>15 478</b>	<b>0</b>
Clients et comptes rattachés	1 814	920	894	1 343
Autres actifs courants	1 676 244		1 676 244	1 070 429
<b>Créances</b>	<b>1 678 058</b>	<b>920</b>	<b>1 677 138</b>	<b>1 071 772</b>
Valeurs mobilières de placement	4 700 000		4 700 000	1
Disponibilités	301 565		301 565	12 364 012
<b>Trésorerie</b>	<b>5 001 565</b>		<b>5 001 565</b>	<b>12 364 013</b>
Charges constatées d'avance	199 542		199 542	107 006
<b>TOTAL</b>	<b>6 894 642</b>	<b>920</b>	<b>6 893 722</b>	<b>13 542 792</b>
Prime de remboursement des obligations				
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>8 570 518</b>	<b>948 956</b>	<b>7 621 562</b>	<b>14 227 953</b>

## 1.2 Bilan passif

en €	31-12-2013	31-12-2012
Capital	322 871	322 571
Primes	15 554 409	15 514 509
Réserve légale		
Autres réserves		
RAN débiteur	-4 790 959	
Résultat de l'exercice	-7 592 883	-4 790 959
Subventions		
<b>CAPITAUX PROPRES</b>	<b>3 493 438</b>	<b>11 046 121</b>
Provisions pour risques	79 000	
Provisions pour charges		
<b>PROVISIONS</b>	<b>79 000</b>	<b>0</b>
Concours bancaires courants	21 097	2 540
Emprunts et dettes financières diverses	1 150 000	1 515 000
Dettes fournisseurs	1 363 797	314 183
Dettes fiscales et sociales	961 241	613 622
Autres dettes	303	
Fournisseurs d'immobilisations		
Produits constatés d'avance	552 686	736 487
<b>DETTES</b>	<b>4 049 124</b>	<b>3 181 832</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>7 621 562</b>	<b>14 227 953</b>

## 2. COMPTE DE RESULTAT

en €	31-12-2013	31-12-2012
Ventes de marchandises		
Production vendue de biens		
Production vendue de services	5 038	920
<b>Chiffre d'affaires</b>	<b>5 038</b>	<b>920</b>
Production sockée		
Production immobilisée		
Subvention d'exploitation	38 515	164 065
Reprises sur dépréciations, provisions, transferts de charges	20 584	49 236
Autres produits	185 289	74 234
<b>TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION</b>	<b>249 426</b>	<b>288 456</b>
Achats de marchandises		
Variation de stock de marchandises		
Achats de matières premières et autres approvisionnements	123 780	143 352
Variation de stock		
Autres achats et charges externes	5 281 799	2 737 146
Impôts et taxes et versements assimilés	71 846	43 399
Salaires et traitements	2 465 018	1 762 337
Charges sociales	986 045	782 842
Dotations aux amortissements	132 093	145 938
Dotations aux dépréciations	920	
Dotations aux provisions	79 000	
Autres charges	30 011	50 381
<b>TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION</b>	<b>9 170 512</b>	<b>5 665 394</b>
<b>RESULTAT D'EXPLOITATION</b>	<b>-8 921 086</b>	<b>-5 376 939</b>
Autres intérêts et produits assimilés	59 885	46
Différence positive de change	843	
Produits nets sur cessions de VMP	24 112	19 761
<b>TOTAL DES PRODUITS FINANCIERS</b>	<b>84 840</b>	<b>19 807</b>
Dotations aux amortissements dépréciations et provisions	5 194	
Intérêts et charges assimilés	6 880	29 637
Différence négative de change	1 661	22 220
Charges nettes sur cessions de VMP	62 906	14 540
<b>TOTAL DES CHARGES FINANCIERES</b>	<b>76 640</b>	<b>66 398</b>
<b>RESULTAT FINANCIER</b>	<b>8 200</b>	<b>-46 591</b>
<b>RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS</b>	<b>-8 912 886</b>	<b>-5 423 530</b>
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	16 441	7 840
Produits exceptionnels sur opérations en capital		1 321
Reprises sur dépréciations, provisions, transferts de charges		
<b>TOTAL DES PRODUITS EXCEPTIONNELS</b>	<b>16 441</b>	<b>9 161</b>
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	17 400	15 728
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	3 555	632
Dotations aux amortissements dépréciations et provisions		
<b>TOTAL DES CHARGES EXCEPTIONNELLES</b>	<b>20 955</b>	<b>16 360</b>
<b>RESULTAT EXCEPTIONNEL</b>	<b>-4 514</b>	<b>-7 200</b>
Participation des salariés		
Impôts sur les bénéfices	-1 324 517	-639 771
<b>RESULTAT NET</b>	<b>-7 592 883</b>	<b>-4 790 959</b>

### 3. ANNEXES

Annexe au bilan avant répartition de l'exercice, dont le total est de 7 621 561.73 Euros et au compte de résultat de l'exercice présenté sous forme de liste, dont le chiffre d'affaires est de 5 037.86 Euros et dégagant un déficit de 7 592 883.30 Euros.

L'exercice a une durée de 12 mois, couvrant la période du 01/01/2013 au 31/12/2013.  
Les notes et les tableaux présentés ci-après, font partie intégrante des comptes annuels.

#### FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE

(Code du Commerce Art. R 123-196 3°)

- Développement des produits

L'année 2013 a été marquée, pour la société NANOBOTIX par 4 évènements importants :

Juin 2013 :

- La preuve du concept clinique de NBTXR3, premier produit du portefeuille NanoXray
- L'ouverture d'une deuxième indication pour le produit NBTXR3
- Le démarrage du développement préclinique aux Etats-Unis du produit NBTX-IV issu du pipeline NanoXray. Dans ce but, Nanobiotix a établi une collaboration avec le Nanotechnology Characterization Laboratory (NCL), organisme dépendant du National Cancer Institute (NCI) en vue d'initier des études de caractérisation du produit NBTX-IV.

Décembre 2013 :

- Lancement du développement préclinique du produit NBTX-TOPO, 3<sup>ème</sup> produit issu du pipeline NanoXray

- Avances et subventions

En juillet 2013, un financement public a été accordé à la société NANOBOTIX par BPI France pour l'ouverture d'une troisième indication pour le produit NBTXR3, concernant les cancers du foie primaire et secondaire. BPI France a attribué une aide d'un montant de maximum de 2.795.071 € à la société au travers d'un programme d'Innovation Stratégique Industrielle (ISI) permettant d'accélérer le développement clinique et industriel de son produit NBTXR3 dans une nouvelle indication. L'aide comprend une avance remboursable d'un montant maximum de 2 450 676 € (dont le remboursement est prévu entre 2021 et 2024) et d'une subvention d'un montant maximum de 344 395 €.

En janvier 2014, BPI France a versé 460.601 € dans le cadre du programme ISI, à NANOBOTIX.

- Structuration de la gouvernance et renforcement de l'équipe dirigeante de Nanobiotix  
NANOBOTIX a renforcé, en 2013, son équipe dirigeante afin d'accompagner l'entreprise dans ses nouveaux enjeux stratégiques de croissance.

Février 2013 :

- Désignation du Docteur Alain Herrera au sein du Conseil de Surveillance de Nanobiotix.

Septembre 2013 :

- Entrée au Directoire de Philippe Mauberna, Directeur Financier de Nanobiotix depuis mai 2013.
- Création d'une Direction de la Communication et des Affaires publiques, dirigée par Sarah Gaubert.

- Projet Nanomed 2020

Le projet NANOMED 2020 est un projet qui ambitionne de mettre l'Europe au centre de la recherche et du développement d'applications majeures en nanomédecine. NANOMED2020 donne l'occasion aux différents acteurs académiques, cliniques et industriels et autorités de santé publique, de formuler des recommandations concernant les différents champs d'action de la nanomédecine à l'horizon 2020. Il

permettra à la nanomédecine de devenir un contributeur reconnu du futur système de santé européen avec un impact bénéfique sur l'amélioration des traitements pour les patients et sur les défis sociaux tels que le vieillissement de la population.

Ce projet rassemble sept partenaires à travers l'Europe: l'ETPN, la fondation CLINAM (Suisse), l'Institut National de Santé Carlos III (Espagne), Bioanalytik-muenster e.V (Allemagne), Nanobiotix SA (France), la Fondation Don Carlo Gnocchi ONLUS (Italie), et SINTEF (Norvège).

Le projet NANOMED2020, financé à hauteur de 500 000€ par la Commission Européenne sous le programme FP7-HEALTH-2012 (Area 2012.4.1-5: Preparing the future for health research and innovation) a été lancé le 1er septembre 2012 pour une durée de 18 mois.

Parmi les résultats clés de ces activités en 2013, on peut citer : La Carte de la nanomédecine, le prix de la nanomédecine, l'événement pan-européen Nano World Cancer Day et le livre blanc « la contribution de la nanomédecine à l'horizon 2020 ».

## **EVENEMENTS SIGNIFICATIFS POSTERIEURS A LA CLOTURE**

Janvier 2014 :

- Nominations d'Anne-Marie GRAFFIN au sein du Conseil de Surveillance de NANOBOTIX
- Entrée d'Enno SPILLNER au sein du Conseil de Surveillance de NANOBOTIX en qualité de censeur
- La SA NANOBOTIX a signé un contrat de bail professionnel, début 2014, pour la location de locaux, sis à Idron (64). Ce bail prévoit la location d'une salle de développement, permettant la production du NBTXR3, et court depuis le mois d'août 2013.

Février 2014 :

- Evaluation positive par l'IDMC des dernières données issues de la phase pilote de NBTXR3 et présentation du nouveau plan de développement pour une mise sur le marché anticipé de ce produit. NBTXR3 pourrait faire l'objet d'un marquage CE dès 2016 dans l'indication du Sarcome des Tissus Mous, ce qui constitue une perspective anticipée au regard de l'estimation initiale de la Société, qui visait une mise sur le marché en 2017. La phase d'enregistrement (pivot) du produit pourrait commencer à la fin de l'année 2014.

Mars 2014 :

- Nanobiotix a lancé une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription d'environ 24 M€ (parité de souscription : 3 actions nouvelles pour 14 actions existantes / Prix de souscription : 10,60 euros par action). L'opération, close le 11 mars 2014, a été un vif succès et a permis de lever 28,1 M€ après exercice intégral de la clause d'extension. Le règlement livraison et la cotation des nouvelles actions sont intervenus le 24 mars 2014.

Avril 2014 :

- NANOBOTIX a été sélectionné pour présenter les données de l'étude de NBTXR3 lors de la 50ème conférence de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) qui aura lieu à Chicago du 31 mai au 3 juin 2014.

## **REGLES ET METHODES COMPTABLES**

(Code du Commerce - Art. R 123-196 1° et 2°; PCG Art. 531-1/1)

### **Principes et conventions générales**

Les comptes annuels de l'exercice ont été élaborés et présentés conformément aux règles générales applicables, notamment:

- Le Plan Comptable Général,
- Les règlements CRC 2000-06 et CRC 2000-7 relatifs aux passifs,
- Le règlement CRC 2002-10 relatifs à l'amortissement et la dépréciation des actifs,
- Le règlement CRC 2004-06 relatif à la définition, la comptabilisation et l'évaluation des actifs.

Les conventions générales ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de bases :

- continuité de l'exploitation,
- 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.
- La trésorerie disponible au 31 décembre 2013 s'élève à 4,9 millions d'euros. Les versements attendus à la suite du remboursement du CIR 2013 pour 1,3M€ et de l'obtention d'une aide remboursable BPI France de 2,8 millions d'euros notifiée à la société en juillet 2013 devraient permettre à la société de couvrir ses besoins jusqu'au mois de septembre 2014.
- L'augmentation de capital effectuée en mars 2014 pour un montant de 28,1M€. Ces capitaux devront permettre à la Société, de poursuivre ses activités jusqu'à l'obtention du marquage CE sur le produit NBTXR3 sur une 1<sup>ère</sup> indication thérapeutique à l'horizon 2017.
- Poursuite d'une recherche en vue de conclure des accords industriels relatifs à l'utilisation des licences et brevets détenus par la société.

### **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**

#### **Engagements hors bilan :**

Dans le cadre du contrat de concession signé entre NANOBOTIX et la société de biotechnologie Malaisienne en 2007, les engagements suivants existent :

- engagement consenti par NANOBOTIX : la société s'est engagée à maintenir les brevets concernés sur une durée de 25 ans.
- engagement consentis envers NANOBOTIX : la société de biotechnologie Malaisienne s'est engagée à exploiter les brevets concernés. Deux projets doivent être initiés annuellement pendant 4 ans. Des royalties sont payées à NANOBOTIX à partir de 2013 sur la base de ces projets.

### 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 17 785 €. La société n'a demandé aucun préfinancement au titre de ce dispositif.

## COMPLEMENT D'INFORMATIONS RELATIF AU BILAN

### Etat des immobilisations corporelles et incorporelles

	Valeur brute début d'exercice	Augmentations		Diminutions		Valeur brute en fin d'exercice	Réévaluation Valeur fin d'exercice
		Poste à Poste	Acquisitions	Poste à Poste	Cessions		
Autres postes d'immobilisations incorporelles	91 775		17 100		5 450	103 425	103 425
Installations générales agencements aménagements des constructions	215 718	136 115	41 326			393 159	393 159
Installations techniques, Matériel et outillage industriel	610 921		118 170		29 142	699 949	699 949
Installations générales agencements aménagements divers	139 299	- 136 115				3 184	3 184
Matériel de bureau et informatique, Mobilier	230 914		19 726		30 715	219 925	219 925
<b>TOTAL</b>	<b>1 196 852</b>	<b>-</b>	<b>179 222</b>	<b>-</b>	<b>59 857</b>	<b>1 316 217</b>	<b>1 316 217</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>1 288 627</b>	<b>-</b>	<b>196 322</b>	<b>-</b>	<b>65 307</b>	<b>1 419 642</b>	<b>1 419 642</b>

### Etat des amortissements

Situations et mouvements de l'exercice	Montant début d'exercice	Mouvement de poste à poste	Dotations de l'exercice	Diminutions reprises	Montant fin d'exercice
Autres immobilisations incorporelles	91 775		8 028	5 450	94 353
Installations générales agencements aménagements constr.	135 530	34 722	37 305		207 557
Installations techniques, Matériel et outillage industriel	444 244		54 999	26 511	472 732
Installations générales agencements aménagements	37 906	- 34 722			3 184
Matériel de bureau et informatique, Mobilier	163 046		31 762	29 792	165 016
<b>TOTAL</b>	<b>780 726</b>	<b>-</b>	<b>124 066</b>	<b>56 303</b>	<b>848 489</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>872 501</b>	<b>-</b>	<b>132 094</b>	<b>61 753</b>	<b>942 842</b>

Ventilation des dotations de l'exercice	Amortissements linéaires	Amortissements dégressifs	Amortissements exceptionnels	Amortissements dérogatoires	
				Dotations	Reprises
Autres immob.incorporelles	8 028				
Instal.générales agenc.aménag.constr.	37 305				
Instal.techniques matériel outillage indus.	54 999				
Matériel de bureau informatique mobilier	31 762				
<b>TOTAL</b>	<b>124 066</b>				
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>132 094</b>				

### Etat des immobilisations financières

	Valeur brute début d'exercice	Augmentations	Diminutions	Valeur brute en fin d'exercice
Dépôts	68 602	13	469	68 145
Actions propres	200 433	1 887 748	1 900 093	188 088
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>269 035</b>	<b>1 887 761</b>	<b>1 900 562</b>	<b>256 234</b>

### **Frais de recherche et de développement**

(PCG Art. 531-2/2.1)

Il a été décidé de ne pas activer les dépenses de recherche et de développement supportées par la société NANBIOTIX.

En 2013, la société a poursuivi l'étude de phase I dans le sarcome et recruté deux tiers des patients. Les données de tolérance sont bonnes et permettent de prévoir la fin de l'étude au Q2 2014. Cette étude est menée conjointement à l'institut Gustave Roussy à Paris et à l'institut Bergonié de Bordeaux. Ces résultats prometteurs permettent d'ores et déjà d'envisager dès le Q4 2014, une phase pivotale dans 30 sites à travers l'Europe afin d'obtenir à terme le marquage CE dans cette indication. La société a aussi débuté au Q3 2013, une phase I dans l'indication Tête et Cou afin de diversifier son développement. Pour ce faire, le recrutement a commencé à l'institut Curie. Enfin, des études précliniques se poursuivent dans l'indication du cancer hépato-carcinome. Les frais de recherche et de développement exposés au titre de l'exercice 2013, déduction faite des subventions d'exploitation reprises en compte de résultat, s'élèvent à 4 045 363 euros.

La société bénéficie du Crédit Impôt Recherche dont le montant calculé pour l'exercice 2013 s'élève à 1 324 517 euros. Le remboursement du CIR 2012 de 718 660 euros, a été obtenu le 7 octobre 2013.

### **Evaluation des immobilisations corporelles**

(Code du Commerce Art. R 123-196 1°)

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.

### **Evaluation des amortissements**

(Code du Commerce Art. R 123-196 2°)

Les méthodes et les durées d'amortissement retenues ont été les suivantes :

<b>Catégorie</b>	<b>Mode</b>	<b>Durée</b>
Licences info et logiciels	Linéaire	1 an
Agencements de bureau	Linéaire	9 à 10 ans
Matériels de laboratoire	Linéaire	3 à 5 ans
Matériel de bureau et info	Linéaire	3 ans
Mobilier de bureau	Linéaire	5 à 10 ans

### **Titres immobilisés**

(PCG Art. 531-2/21 et 532-6)

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.

Dans le cadre du contrat de liquidité mis en place suite à l'introduction en bourse, la société détient au 31 décembre 2013, 34 924 actions d'autocontrôle pour un montant de 188 K€

### **Différence d'évaluation sur titres**

(Code du Commerce Art. R 123-196 1° et 2°)

<b>Eléments</b>	<b>Evaluation au bilan</b>	<b>Prix du marché</b>
Actions propres	188 088	184 049

Une provision pour dépréciation a été comptabilisée pour la différence, soit pour un montant de 4 039 euros.

### Variation des capitaux propres

	Capital	Primes liées au capital	Réserves	RAN débiteur	Résultat	TOTAL
31 décembre 2012	322 571	15 514 509	0	0	-4 790 959	11 046 121
Affectation résultat N-1				-4 790 959	4 790 959	0
Conversion de bons en actions	300	24 900				25 200
Souscriptions de bons		15 000				15 000
Résultat de la période N					-7 592 883	-7 592 883
<b>31 décembre 2013</b>	<b>322 871</b>	<b>15 554 409</b>	<b>0</b>	<b>-4 790 959</b>	<b>-7 592 883</b>	<b>3 493 438</b>

### Composition du capital social

(Code du Commerce Art. R 123-197; PCG Art. 531-3 et 532-12)

Différentes catégories de titres	Valeur nominale en euros	Au début	Créés	Remboursés	En fin
Actions normales	0,03	10 752 390	10 000		10 762 390

### Options de souscription d'actions

La société a émis les plans de bons de souscription d'actions (BSA) et les plans de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (BSPCE) suivants :

Intitulé du plan	BSA 15		BSA 04-12	BSA 04 2013
Date d'assemblée	23-juin-11		04-mai-12	04-mai-12
Date d'assemblée ayant modifié les termes des BSA	04-mai-12			
Date du directoire	03-oct-11	03-oct-11	04-mai-12	10-avr-13
Date du directoire ayant constaté la souscription des BSA	12-oct-11	29-mars-12	23-oct-12	
Nombre total de BSA autorisés	13 500	13 500	200 000	200 000
Nombre total de BSA attribués	10 500	3 000	52 500	6 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	33 000	15 000	52 500	6 000
<i>dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux:</i>				
<i>dont Bernd MUEHLENWEG (7)</i>		15 000		
<i>dont Laurent CONDOMINE</i>	10 500		30 000	6 000
<i>dont Christophe DOUAT</i>	22 500		22 500	
Nombre de bénéficiaires non mandataires	0	0	0	0
Point de départ d'exercice des BSA	01-janv-12	01-janv-12	23-oct-13	30-avr-14
Date d'expiration des BSA	31-déc-16	31-déc-16	04-mai-22	10-avr-23
Prix d'exercice des BSA	2,52	2,52	6,00 €	6,37 €
Modalités d'exercice	Néant	Néant		
Nombre d'actions souscrites	19 500	0	0	0
Nombre total de BSA annulés ou caducs	0	0	0	0
Nombre total de BSA restants	6 600	3 000	52 500	6 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	33 000	15 000	52 500	6 000

	BSPCE04	BSPCE05	BCE2012-1	BSPCE2012-2	BSPCE04 2013	BSPCE 08 2013
Date(s) d'assemblée(s)	13-avr-10	13-avr-10	04-mai-12	04-mai-12	04-mai-12	28-juin-13
Date d'assemblée ayant modifié les termes des BSPCE	04-mai-12					
Date d'attribution par le directoire	N/A	14-sept-11	N/A	18-déc-12	10-avr-13	28-août-13
Nombre total de BSPCE autorisés	20 000	77 361	N/A			
Nombre total de BSPCE attribués	20 000	77 361	1 800 000	100 000	55 000	50 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	100 000	386 805	1 800 000	100 000	55 000	50 000
<i>dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux:</i>						
<i>Dont Laurent LEVY</i>	57 080	124 930	1 027 986			
<i>Dont Bernd MUHLENWEG</i>				50 000		
<i>Dont Elsa BORGHI</i>		67 485		50 000		
<i>Dont Philippe MAUBERNA</i>						50 000
Nombre de bénéficiaires non mandataires (à l'émission)	0	25	0	0	0	0
Point de départ de l'exercice des BSPCE	13-avr-10	14-sept-11	04-mai-12	18-déc-12	10-avr-13	28-août-13
Date d'expiration des BSPCE	31-déc-16	31-déc-16	25-avr-19	18-déc-22	10-avr-23	28-août-23
Cours de l'action	2,80 €	2,80 €	5,26 €	6,65 €		
Prix d'exercice des BSPCE	2,80 €	2,80 €	5,26 €	6,63 €	6,30 €	
Modalités d'exercice	Néant				Néant	
Nombre d'actions souscrites	0	0	0	0	0	0
Nombre total de BSPCE annulés ou caducs	0	0	0	0	0	0
Nombre total de BSPCE restants	20 000	77 361	1 800 000	100 000	55 000	50 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	100 000	386 805	1 800 000	100 000	55 000	50 000

Le directoire, lors de sa séance du 10 avril 2013, conformément à la délégation donnée par l'AGM du 4 mai 2012, a décidé l'attribution de 55 000 bons de créateurs d'entreprises, donnant chacun droit à la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0.03 euros, au prix fixe de 6.30 euros (prime d'émission incluse).

Ce même directoire a décidé, conformément à la délégation donnée par l'AGM du 4 mai 2012, l'émission d'un plan de bons de souscription d'actions. Chaque BSA permet la souscription d'une action ordinaire de la société. Ces BSA ont été souscrits, en partie, en date du 13 octobre 2013.

Le directoire, lors de sa séance du 28 août 2013, conformément à la délégation donnée par l'AGM du 28 juin 2013, a décidé l'attribution de 50 000 bons de créateurs d'entreprises, donnant chacun droit à la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0.03 euros, au prix fixe de 5.92 euros (prime d'émission incluse).

#### Etat des provisions

Provisions pour risques et charges	Montant début d'exercice	Augmentations	Diminutions Montants utilisés	Diminutions Montants non utilisés	Montant fin d'exercice
		Dotations			
Autres provisions pour risques et charges		79 000			79 000
<b>TOTAL</b>		<b>79 000</b>			<b>79 000</b>

Provisions pour dépréciation	Montant début d'exercice	Augmentations	Diminutions Montants utilisés	Diminutions Montants non utilisés	Montant fin d'exercice
		Dotations			
Sur autres immobilisations financières		5 194			5 194
Sur comptes clients		920			920
<b>TOTAL</b>		<b>6 114</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6 114</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>		<b>85 114</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>85 114</b>
<b>Dont dotations et reprises</b>					
d'exploitation		79 920			
financières		5 194			

Une provision a été constituée au 31 décembre 2013 à hauteur de 79 000 euros pour faire face à des risques financiers liés à des litiges sociaux.

### Etat des échéances des créances et des dettes

Etat des créances	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
Autres immobilisations financières	256 234	188 088	68 146
Fournisseurs débiteurs	15 748	15 748	
Clients douteux ou litigieux	1 343	1 343	
Autres créances clients	471	471	
Impôts sur les bénéfices	1 342 302	1 342 302	
Taxe sur la valeur ajoutée	306 313	306 313	
Débiteurs divers	27 629	27 629	
Charges constatées d'avance	199 542	199 542	
<b>TOTAL</b>	<b>2 149 582</b>	<b>2 081 436</b>	<b>68 146</b>

Etat des dettes	Montant brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts et dettes éts crédit à 1 an maximum à l'origine	21 097	21 097		
Emprunts et dettes financières divers	1 150 000	212 500	937 500	
Fournisseurs et comptes rattachés	1 363 797	1 363 797		
Personnel et comptes rattachés	509 792	509 792		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	445 191	445 191		
Taxe sur la valeur ajoutée	6 048	6 048		
Autres impôts taxes et assimilés	211	211		
Autres dettes	303	303		
Produits constatés d'avance	552 686	183 893	368 793	
<b>TOTAL</b>	<b>4 049 125</b>	<b>2 742 832</b>	<b>1 306 293</b>	<b>0</b>
Emprunts remboursés en cours d'exercice	365 000			

En septembre 2011, OSEO a accordé à la société NANOBOTIX une avance remboursable de 1.000.000 € qui a été versée en avril 2012 et fera l'objet d'un remboursement dont la première échéance, s'élevant à 62.500€, aura lieu au plus tard le 31 décembre 2014.

En mars 2010, une avance remboursable OSEO avait été accordée à la société NANOBOTIX pour un montant de 500 000 € dont 175 000 € ont été remboursés en 2013, et dont le solde de 100 000 € sera remboursé au premier semestre 2014.

En janvier 2009, une avance remboursable OSEO avait été accordée à la société NANOBOTIX pour un montant de 450 000 € dont 190 000 € ont été remboursés en 2013, et dont le solde de 50 000 € sera remboursé au premier trimestre 2014.

#### Créances immobilisées

(Code du Commerce Art. R 123-196; PCG Art. 531-2 7°)

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.

#### Evaluation des créances et des dettes

(Code du Commerce Art. R 123-196)

Les créances et dettes ont été évaluées pour leur valeur nominale.

### **Dépréciation des créances**

(PCG Art.531-2/3)

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.

### **Evaluation des valeurs mobilières de placement**

(Code du Commerce Art. R 123-196)

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).

### **Dépréciation des valeurs mobilières**

(Code du Commerce Art. R 123-196; PCG Art.531-2/3)

Les valeurs mobilières de placement ont été dépréciées par voie de provision pour tenir compte :

- Pour les titres cotés, du cours moyen du dernier mois de l'exercice.
- Pour les titres non cotés, de leur valeur probable de négociation à la clôture de l'exercice.

### **Disponibilités en Euros**

(Code du Commerce Art. R 123-196 1° et 2°)

Les liquidités disponibles en caisse ou en banque ont été évaluées pour leur valeur nominale.

### **Produits à recevoir**

(Code du Commerce Art. R 123-196)

<b>Montant des produits à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan</b>	<b>Montant</b>
Subventions à recevoir	27 629
Disponibilités	3 786
<b>Total</b>	<b>31 415</b>

### **Charges à payer**

(Code du Commerce Art. R 123-196)

<b>Montant des charges à payer incluses dans les postes suivants du bilan</b>	<b>Montant</b>
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	429 738
Dettes fiscales et sociales	790 498
<b>Total</b>	<b>1 220 236</b>

### **Charges et produits constatés d'avance**

(Code du Commerce Art. R 123-196)

<b>Charges constatées d'avance</b>	<b>Montant</b>
Charges d'exploitation	199 542
<b>Total</b>	<b>199 542</b>

<b>Produits constatés d'avance</b>	<b>Montant</b>
Produits d'exploitation	552 686
<b>Total</b>	<b>552 686</b>

## **COMPLEMENT D'INFORMATIONS RELATIF AU COMPTE DE RESULTAT**

### **Chiffre d'affaires**

Le chiffre d'affaires de la société résulte de la vente de licences et des services associés telles que les formations des employés de la société cliente dans le cadre d'un transfert de technologie. Ces derniers sont comptabilisés à la réalisation des « milestones ».

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, qu'il est probable que les avantages économiques futurs bénéficieront à la société et que les critères spécifiques sont remplis pour l'activité de la société.

#### **Rémunération des dirigeants et des parties liées**

(Code du Commerce Art. 123-196; PCG Art. 531-3, 532-11, 532-12)

Rémunérations allouées aux membres :	Montant
des organes de direction ou de gérance	673 855
des organes de surveillance (dont jetons de présence et honoraires de conseil)	103 934
<b>Total</b>	<b>777 789</b>

#### **Effectif moyen**

(Code du Commerce Art. R 123-198; PCG Art. 531-3)

	Personnel salarié	Personnel mis à la disposition de l'entreprise
Cadres	25	
Agents de maîtrise et techniciens	6	
Employés	5	
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>0</b>

#### **Honoraires des commissaires aux comptes**

Le montant total des honoraires des commissaires aux comptes afférents à l'exercice 2013 est de 127 000 euros, au titre du contrôle légal des comptes.

### ENGAGEMENTS FINANCIERS ET AUTRES INFORMATIONS

#### **Engagements financiers**

(Code du Commerce Art. R 123-196; PCG Art. 531-2/9)

##### Engagements donnés :

Bail commercial du siège social du 5ème étage loyer hors charges locatives (renouvellement triennal le 15/5/2016)	199 754
Bail commercial du siège social du 3ème étage loyer hors charges locatives (renouvellement triennal le 01/01/2016)	211 580
Bail professionnel site de Idron engagement de loyer hors charges locatives	333 600
<b>Total</b>	<b>744 934</b>

##### Engagements reçus :

Néant.

#### **Engagement en matière de pensions et retraites**

(Code du Commerce Art. R 123-197; PCG Art. 531-2/9, Art. 532-12)

La société n'a signé aucun accord particulier en matière d'engagements de retraite. Ces derniers se limitent donc à l'indemnité conventionnelle de départ à la retraite.

Aucune provision pour charge n'a été comptabilisée au titre de cet exercice.

Au 31 décembre 2013, l'engagement de la société à ce titre s'élève à 99 765 euros.

#### **Droit individuel à la formation**

Dans le cadre du droit individuel à la formation institué par la loi 2004-391 du 4 mai 2004 relative à la formation professionnelle tout au long de la vie, au 31/12/2013, le volume d'heures de formation cumulées relatif aux droits acquis et non exercés est de 2 336 heures.

Aucune demande de formation dans le cadre du D.I.F. n'a été effectuée en 2013.

## RAPPORT GENERAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES RELATIF A L'EXERCICE 2013

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2013, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société Nanobiotix, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.
- Les comptes annuels ont été arrêtés par le directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

### **1. Opinion sur les comptes annuels**

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

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.

### **2. Justification des appréciations**

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

Votre société procède à l'estimation d'un revenu différé selon les modalités décrites en note « Règles et méthodes comptables » au paragraphe « Permanence des méthodes » de l'annexe. Nous nous sommes assurés du bien-fondé de la méthode et du caractère raisonnable des hypothèses retenues pour l'estimation du revenu différé.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

### **3. Vérifications et informations spécifiques**

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

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 documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-102-1 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.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Saint-Gratien et Paris-La Défense, le 30 avril 2014,

Les Commissaires aux Comptes

CABINET BASSON

ERNST & YOUNG ET AUTRES

Didier BASSON

Franck Sebag

## 27.2 ANNEXE 2 : RAPPORT SUR LA RESPONSABILITE SOCIALE & ENVIRONNEMENTALE

### **Préambule**

NANOBIOTIX S.A, société créée en mars 2003, est devenue l'un des acteurs de référence du développement de la nanomédecine intervenant dans le domaine du traitement du cancer.

Le présent rapport décrit les actions menées par NANOBIOTIX en faveur de l'emploi et du bien-être de son personnel, de l'environnement et de la société au sens large. Il a pour objectif de répondre aux exigences de l'article 225 de la loi n°2010-778 dite du Grenelle 2 et de son décret d'application n°2012-557 relatif aux obligations de transparence des entreprises en matière sociale et environnementale. Conformément aux dispositions relatives à la vérification des informations extra-financières, le rapport RSE (Responsabilité Sociétale de l'Entreprise) de NANOBIOTIX a été vérifié par un Organisme Tiers Indépendant, dont le rapport d'assurance figure en annexe de ce document.

Le rapport RSE de NANOBIOTIX couvre la période du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2013 et concerne les activités de la société NANOBIOTIX S.A.

Bien que la société soit une PME sans production industrielle ni distribution, NANOBIOTIX souhaite pleinement intégrer et prendre en compte ses principaux enjeux RSE afin de favoriser une performance globale et durable de ses activités. La recherche étant sa principale valeur ajoutée, son objectif est de produire et de breveter de la propriété intellectuelle. A ce titre, son personnel est envisagé comme sa principale ressource. Attirer, motiver, former et retenir ses collaborateurs est donc l'un des principaux enjeux de son développement. En matière d'environnement, les impacts de la société sont relativement faibles mais NANOBIOTIX veille néanmoins à la gestion efficace de ses ressources et de ses déchets. Enfin, en matière sociétale, NANOBIOTIX joue un rôle important dans la sensibilisation et l'avancée des connaissances sur le traitement du cancer, et multiplie pour cela les interventions auprès de ses diverses parties prenantes.

### **1) Informations sociales**

#### **1.1) Effectif**

Au 31 décembre 2013, les effectifs prenant part à l'action globale de NANOBIOTIX, s'élevaient à 40 personnes. L'année précédente, à la même période, 31 collaborateurs composaient le personnel de la société, soit une augmentation de 25,81 %. Une tendance qui confirme le développement de l'entreprise.

<b>Effectif total et répartition des salariés par âge et par sexe</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>
Effectif (en nombre de collaborateurs)	31	40
Répartition du personnel par sexe H/F (en %)	16/84	22,5/77,5
<i>Hommes (nombre)</i>	5	9
<i>Femmes (nombre)</i>	26	31
Age moyen des collaborateurs	37 ans et 11 mois	37 ans et 10 mois

Le taux de féminisation des effectifs de NANOBIOTIX est toujours aussi élevé et s'établit à 77,5 %. L'âge moyen des collaborateurs est de 37 ans et 10 mois en 2013.

Tous les salariés travaillent à la même adresse : 60, rue de Wattignies 75012 Paris.

#### **1.2) Rémunérations**

La politique de rémunération de NANOBIOTIX entend rétribuer la contribution individuelle de chacun à la réussite des projets de recherche de l'entreprise. Elle vise ainsi la promotion d'une culture de la performance et la valorisation des compétences nécessaires au développement de l'entreprise.

Cette politique de rémunération poursuit les objectifs suivants :

- rechercher une bonne cohérence avec les pratiques de marché afin d'assurer des niveaux de rémunération compétitifs,
- assurer un lien fort avec 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 court terme et la performance moyen/long terme.

La rémunération des collaborateurs de la société est ainsi constituée :

- d'une part fixe qui est appréciée en valeur absolue et en évolution d'une année sur l'autre,
- d'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 personnes concernées	Rémunération variable (En pourcentage du salaire brut)
Membre du directoire	4	40 %
Chef de département	4	20 %
Cadres	24	10 %

Il est à noter que les agents de maîtrise ne bénéficient pas d'une rémunération variable.

- d'une protection sociale constituée essentiellement des régimes visant la constitution de retraite, le remboursement de frais médicaux ou la couverture des risques invalidité et décès.
- 

Rémunérations	2012	2013
Salaires	1 762 337 €	2 465 018 €
Salaire brut moyen	56 850 €	61 625 €
Variation du salaire moyen	1,45 %	8,40 %

En 2013, le salaire brut moyen a progressé de 8,40%. Il s'agit du salaire brut, charges patronales comprises. L'augmentation du salaire moyen en 2013 en comparaison avec 2012, provient essentiellement de recrutements effectués sur des postes à responsabilité ainsi qu'à l'attribution d'une part variable supérieure.

Le personnel se caractérise par un très haut niveau moyen de qualification. 80 % des salariés de l'entreprise sont des cadres.

Au sein de l'effectif, 11 salariés sont titulaires d'un doctorat en médecine, pharmacie ou science, soit 28 % du personnel total.

Au cours de l'année 2013, le service Finance et Administration a été considérablement renforcé en raison de l'introduction en bourse de la compagnie et des obligations légales qui en découlent.

Néanmoins, de par le cœur de métier de NANOBLOTIX, les fonctions R&D demeurent largement dominantes. En effet, 59 % du personnel est dédié à ces activités.

### 1.3) Embauches et licenciements

Les embauches et les licenciements	2012	2013
Nombre de créations nettes d'emplois	3	6
Nombre de départs	3	2
Taux de départs (%)	9,38 %	5,00 %

En 2013, NANOBLOTIX a embauché 11 personnes, dont 2 en remplacement de départs, 6 en création de nouveaux postes en CDI et 3 sous contrat à durée déterminée en remplacement d'absences longue durée (maladie ou maternité).

Les départs de 2 personnes résultent de licenciements.

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) et d'une gestion pragmatique des besoins ponctuels de la structure :

- les projets peuvent être amenés à évoluer en fonction des découvertes 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 très 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'acquiescer ou de développer de nouvelles compétences.
- les fiches de poste font actuellement l'objet d'une révision méthodique afin de renforcer la cohérence et la définition des différentes fonctions occupées au sein de l'entreprise.

Comme chaque année, NANOBLOTIX, a accueilli des stagiaires. Au nombre de quatre au cours de l'année 2013, ils ont tous perçus une gratification d'un montant variant en fonction de leurs niveaux académiques respectifs.

#### 1.4) Organisation du travail

L'horaire hebdomadaire de référence est fixé à 35 heures hebdomadaires pour l'ensemble des salariés. Deux journées ont été accordées à titre gracieux par l'employeur au cours de l'année 2013.

Un accord collectif sur l'aménagement du temps de travail a été signé en Janvier 2014. Il a pour objectif principal de fixer un horaire hebdomadaire plus en accord avec les besoins en ressources humaines de la société. Il doit aussi permettre aux salariés de bénéficier de journées de RTT (réduction du temps de travail) et de fixer des règles relatives à l'acquisition de journées de récupération.

Le nombre de salariés en temps partiel a légèrement augmenté entre 2012 et 2013. En 2013, 5% de l'effectif était à temps partiel.

Le taux d'absentéisme s'est élevé à 9 % en 2013 (soit 791 jours de congés maladie accumulés par l'ensemble des salariés de l'entreprise). Sur l'ensemble des arrêts maladie recensés sur l'année 2013, on compte 5 arrêts de longue durée (supérieur ou égal à 3 mois) liés pour 4 d'entre eux à de la maternité (soit un total de 429 jours). Parmi ces arrêts longue maladie, un a une durée supérieure à un an.

5 salariées bénéficiaient d'un congé maternité en 2013.

#### 1.5) Relations sociales

Les relations sociales sont régies par des réunions entre la direction des ressources humaines et les instances représentatives du personnel qui sont :

- les Délégués du Personnel (« DP »),
- le Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail (« CHSCT »)

L'absence de comité d'entreprise s'explique par la taille de l'entreprise qui compte moins de 50 salariés. Du fait d'un effectif inférieur à 50 salariés, ce sont les DP qui assurent les missions supplétives du CHSCT. Les membres des DP sont au nombre de 4 soit 2 titulaires et 2 suppléants représentant respectivement les catégories de salariés cadres et non cadres.

Le volume horaire mensuel consacré à la délégation est de 10 heures pour chaque membre titulaire.

Les DP ont été désignés au mois de novembre 2012. Les réunions des DP et du CHSCT se tiennent régulièrement selon les modalités légales. Les procès-verbaux sont diffusés au fur et à mesure au personnel.

En 2013, aucun accord collectif n'a été signé. Les négociations ont porté sur l'accord relatif à l'aménagement du temps de travail (cf. paragraphe « Organisation du travail » ci-dessus), qui a été signé en 2014.

La communication interne est jalonnée d'événements et de réunions diverses relatifs aux projets de l'entreprise et à la vie de la collectivité :

- la participation des équipes aux réunions de revues de projet ;
- des réunions d'informations générales organisées régulièrement :
  - o des réunions d'« information société » animées par le président du directoire ou d'autres membres de la société en fonction des sujets abordés,
  - o des assemblées du CHSCT entre les DP et la direction administrative et financière
- un séminaire interne pour le personnel de l'entreprise a été organisé en dehors de l'entreprise. Les chefs de départements y ont notamment présenté leurs équipes, leurs activités ainsi que les projets sur lesquels ils seront amenés à travailler au cours des prochains mois. Cela a été l'occasion aux participants de définir les valeurs communes de la société qu'ils voulaient mettre en avant.

#### 1.6) Conditions de travail

La Société est installée dans un immeuble industriel en brique de bonne qualité « le Wattignies », réhabilité en 1985. Il est situé au 60 rue de Wattignies dans le XIIème arrondissement de Paris.

Les locaux sont desservis par la ligne 8 du métro parisien, une ligne de bus PC et par l'autoroute A4 situé à 600 mètres des bureaux. De plus, 4 places de stationnement sont à disposition des salariés.

Les bureaux ont été réaménagés de façon à optimiser l'usage des locaux de l'entreprise suite à l'augmentation des effectifs. Ces modifications ont été faites 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 recherche et de sécurité).

Le personnel dispose désormais d'un espace de travail agréable et fonctionnel d'une surface totale de 826 m<sup>2</sup> répartis sur deux niveaux (3<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> étage). Environ un tiers des locaux sont consacrés au laboratoire de recherche. Tous les salariés disposent d'un poste de travail complet (bureau, poste informatique, ligne téléphonique) et de lumière naturelle dans leur bureau. Les locaux sont climatisés.

#### 1.7) Santé et sécurité au travail

Au cours de l'année 2013, 2 déclarations d'accidents du travail (l'un a été reconnu par la CPAM, l'autre est en attente de décision) et 2 déclarations d'accidents de trajet ont été recensées.

Aucune absence n'est liée à un accident du travail, un accident de trajet ou à une maladie professionnelle.

#### 1.8) Formation

<b>Formation</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>
Nombre total d'heures de formation	178	214
Volume d'heures moyen de formation /salarié/an	5,6 heures	5,3 heures

L'entreprise 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 s'intensifier au cours des prochaines années avec le développement d'une politique de formation plus ambitieuse.

Les formations dispensées s'articulent prioritairement autour des orientations suivantes : formations scientifiques théoriques et statistiques, communication en anglais, utilisation de logiciels informatiques.

Les besoins en formations sont recensés auprès des managers ou directement auprès des salariés lors des entretiens annuels d'évaluation. La direction et les représentants du personnel ont également mis en place un calendrier de consultation dont l'objectif est de débattre des demandes faites par les salariés et

des propositions émanant des chefs de département pour ensuite statuer sur la nature et le nombre de formation à attribuer au personnel.

Le budget de la formation professionnelle pour l'année 2013 (calculé à partir de la masse salariale de 2012) est le suivant :

- Contribution CIF (versement obligatoire au FONGECIF) : 65 €,
- Contribution formation (versement obligatoire à l'OPCA DEFI) : 6 174,98 €,
- Plan formation (gestion interne) : 17 531,51 €

18 actions de formation ont été mises en place (dont 15 gratuites) au cours de l'année 2013 pour un nombre d'heures de formation total de 214 heures. Le coût global de ces formations a été de 18552,01 € pris en charge par le plan de formation.

### 1.9) Egalité de traitement

NANOBIOTIX considère que la mixité et la diversité sont sources de richesse et de performance et qu'elles doivent être pleinement incluses dans la stratégie de développement de la société.

Compte tenu du haut niveau de compétence des salariés de Nanobiotix, 80% des salariés étant cadres, et du fort taux de féminisation à 77,5%, le pourcentage de femmes dans la population cadre de l'entreprise est de 77,4%.

45 % des recrutements réalisés au cours de l'année 2013 concernent des femmes et 83,30 % de ces recrutements concernent des statuts cadres. Le salaire brut moyen (hors primes) des femmes est de 46 530 €, celui des hommes s'élève à 53 740 €.

Bien que tous les recrutements soient ouverts au personnel handicapé, peu de candidatures sont présentées principalement en raison d'une inadéquation des compétences aux profils des postes recherchés.

La pratique de l'entretien annuel et le suivi des compétences permettent à NANOBIOTIX de s'assurer qu'il n'y a pas de discrimination en matière d'emploi et de profession.

NANOBIOTIX considère que la diversité s'enrichit également par l'origine des salariés. Ainsi la société emploie 3 salariés étrangers et 2 salariés binationaux en 2013.

### 1. 10) Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'Organisation Internationale du Travail relatives au respect de la liberté d'association et du droit de négociation collective, à l'élimination des discriminations en matière d'emploi et de profession, à l'élimination du travail forcé ou obligatoire, à l'abolition effective du travail des enfants.

NANOBIOTIX, société de droit français applique pour l'ensemble de ses salariés le droit du travail français.

Concernant les partenaires de NANOBIOTIX, ils 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.

## 2) Informations Environnementales

Du fait de son activité (recherche et développement produit médical de type 3), la société considère que son impact environnemental est faible. L'essentiel des activités de recherche et réalisé dans ses laboratoires tandis que les activités de développement sont majoritairement confiées à des prestataires.

A l'heure actuelle, ces activités ne comprennent ni production industrielle, ni distribution ce qui signifie qu'il n'y a pas de consommation significative de matière première, ni de rejets significatifs dans l'environnement ou de gaz à effet de serre.

Enfin la société opère pour ses recherches dans un cadre réglementaire extrêmement contraint, auquel elle se conforme. La société dispose de tous les agréments nécessaires à la conduite de ses activités.

## 2.1) Politique générale en matière d'hygiène, santé, sécurité et environnement

NANOBIOTIX dispose de procédures de « Gestion des laboratoires de chimie » et de « Gestion des laboratoires de biologie » qui 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 nouvel employé se voit remettre un livret d'accueil « Travail en laboratoire » ou « Travail hors laboratoire » où sont reprises les principales consignes en matière de sécurité et d'environnement. En 2013, aucune session de formation ou d'information n'a été menée en matière de protection de l'environnement.

Les dépenses de NANOBIOTIX en matière de prévention des risques environnementaux s'élèvent en 2013 à 7 206 €, dont :

- 2 858 € euros pour la collecte et l'élimination des déchets dangereux
- 4 348 € euros pour l'entretien des installations de traitement des émissions atmosphériques

Le site de NANOBIOTIX n'étant pas concerné par la réglementation relative aux Installations Classées pour la Protection de l'Environnement, il n'est pas soumis à l'obligation de constitution de garanties financières en France et par conséquent aucune provision n'a été constituée.

## 2.2) Pollution et gestion des déchets

### 2.21) 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, NANOBIOTIX 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 sur des bacs de rétention adaptés afin d'éviter les risques de déversement accidentels.

En outre, NANOBIOTIX a diminué sa consommation de produits chimiques nocifs à l'environnement et a procédé au remplacement des CMR (agents cancérigènes, 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. Onze CMR sont aujourd'hui utilisés par NANOBIOTIX pour les besoins de ses activités physico-biologiques.

#### Rejets dans le sol :

Compte tenu de son activité, NANOBIOTIX ne génère aucun rejet direct dans le sol.

### 2.22) 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 Soins à Risques Infectieuses (DASRI). L'objectif de ce traitement spécifique est d'éliminer ces déchets en respectant la législation en vigueur. De plus, le tri des emballages a été mis en place dans le bâtiment et est assuré par deux prestataires de services.

Type de déchets	Quantité de déchets collectés (en kg)	
	2012	2013
DASRI	700	628
Déchets chimiques	430	295

### 2.23) Nuisances sonores

Cet indicateur n'est pas pertinent dans le cas de NANOBIOTIX pour deux raisons :

- La production est entièrement sous-traitée
- Les activités de l'entreprise se déroulent dans un bâtiment (comprenant des bureaux et un laboratoire) situé en zone urbaine.

### 2.3) Utilisation durable des ressources

#### 2.31) Consommation d'eau

Les consommations d'eau ne sont significatives que dans le cadre des activités de production qui sont entièrement sous-traitées. Par conséquent, celles de l'entreprise sont négligeables.

#### 2.32) 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 NANOBIOTIX qui leur impose la réalisation d'un inventaire formel à la suite de chaque campagne de production.

#### 2.33) Consommation d'énergie

L'énergie consommée sur le site de NANOBIOTIX 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 2013, la consommation totale d'énergie était de 93 364 kWh. 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.

#### 2.34) Utilisation des sols

La production est entièrement sous-traitée et les activités de NANOBIOTIX se déroulent entièrement dans un bâtiment situé en zone urbaine dans lequel sont loués 2 étages. La surface globale des locaux est de 826 m<sup>2</sup> (3<sup>ème</sup> étage : 446 m<sup>2</sup> et 5<sup>ème</sup> étage : 380 m<sup>2</sup>).

### 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 à environ 5.7 tonnes d'équivalent CO<sub>2</sub>. Elles sont liées exclusivement à la consommation d'électricité et aux fuites potentielles de fluides frigorigènes sur les installations de production de froid. A noter que les employés sont encouragés à emprunter les transports en commun par le biais d'une subvention spécifique dont 70 % d'entre eux bénéficient.

### 2.5) Protection de la biodiversité

Le site étant localisé en zone urbaine, les activités de NANOBIOTIX n'ont pas d'impact significatif sur la biodiversité et aucune mesure de protection spécifique n'a été prise. 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. D'une part, parce que la complexité de ces produits ne permet souvent pas uniquement le recours aux méthodes d'analyse physico-chimiques pour les contrôles de qualité, et d'autre part leur interaction biologique potentielle impose des contrôles particuliers supplémentaires pour écarter le risque de contamination par des agents infectieux. Tout ceci impose des tests sur animaux. Ces essais sur l'animal sont donc indispensables pour l'évaluation de la sécurité d'un dispositif médical de classe III et sont conformes aux recommandations de l'ICH (International Conference on Harmonisation) qui est un organisme international chargé de garantir la valeur scientifique et médicale des études et d'éviter leur répétition.

### **3.) Informations sociétales**

#### **3.1) Impact territorial, économique et social de l'activité de la société**

NANOBIOTIX emploie aujourd'hui 40 personnes de plusieurs nationalités différentes mais formées pour la plupart en France. Une PME aussi spécifique que NANOBIOTIX, encore en phase de développement, ne peut avoir qu'un impact très limité en matière d'emploi et de développement sur un territoire tel que la ville de Paris, de même que sur les populations riveraines.

#### **3.2) Relations entretenues avec les personnes ou les organisations intéressées par l'activité de la société, notamment les associations d'insertion, les établissements d'enseignement, les associations de défense de l'environnement, les associations de consommateurs et les populations riveraines :**

NANOBIOTIX a identifié quelques parties prenantes externes prioritaires : ses clients, les pouvoirs publics, les investisseurs, des business angels, les fournisseurs et sous-traitants. La société est également liée à la société Taïwanaise PharmaEngine par un accord de partenariat pour financer des essais cliniques.

NANOBIOTIX participe à différents projets, colloques et conférences sur la nanomédecine et l'industrie pharmaceutique pour sensibiliser, dialoguer et échanger chaque fois que possible sur les nouveautés et les avancées en matière de traitement du cancer.

En 2013, NANOBIOTIX a été présente sur une dizaine de manifestations au niveau européen et international à destination du corps universitaire, des industriels et des spécialistes de la nanomédecine, des PME, des associations de Nanomédecine, afin de présenter NANOBIOTIX et l'avancement de ses projets, partenariats et développements dans le domaine de la nanomédecine :

- Biocentury : Future leaders in the Biotech Industry (5 Avril 2013, New York, Etats-Unis),
- AACR : America Association for the Cancer Research (du 6 au 10 Avril 2013, Washington, Etats-unis),
- ASCO : American Society of Clinical Oncology (du 31 Mai au 4 juin 2013, Chicago, Etats-Unis),
- EuroNanoForum 2013 (du 18 au 20 juin 2013, Dublin, Irlande),
- CLINAM : European Foundation for Clinical Nanomedicine (du 23 au 26 Juin 2013, Bâle, Switzerland),
- ERRC : European Radiation Research Society (du 23 au 26 juin 2013, Dublin, Irlande),
- ASTRO : American Society for Radiation Oncology (du 22 au 25 Septembre 2013, Atlanta, Etats-Unis),
- Convention CHAM 2013 : Convention on Health Analysis Management (du 26 au 29 Septembre, Chamonix, France),
- ETPN GA : European Technology Platform of Nanomedicine (du 1 au 2 Octobre 2013, Grenoble, France),
- Innovation Days (7 Octobre 2013, Paris, France)

A destination des journalistes et du public afin de faire connaître NANOBIOTIX, la Nanomédecine et ses applications :

- Conférence Innovation en Santé des Echos
- Journée Mondiale de lutte contre le cancer sous l'angle de la Nanomédecine (1<sup>er</sup> février 2013)
- Conférence de presse du CEA (8 octobre 2013, Paris)
- Visite dans les locaux de NANOBIOTIX de 21 étudiants de 1<sup>ère</sup> Scientifique afin de les sensibiliser à la nanomédecine dans le cadre de la réalisation de leur TPE (travaux personnels encadrés)

A destination des investisseurs et des industriels afin de présenter NANOBIOTIX et sa stratégie de partenariats et de recherche et de mettre en place un suivi de contact avec des investisseurs :

- Bio Capital Europe 2013 (17 avril 2013, Amsterdam, Pays-Bas),
- Bio International Convention 2013 (22 au 25 avril 2013, Chicago, USA),

- GD Healthcare finance (22 mai 2013, Paris, France),
- Bioequity Europe (22 au 23 mai 2013, Stockholm, Suède),
- Biotech in Europe Investors Forum (SACHS) (du 30 septembre au 1er octobre 2013, Zurich, Suisse)
- Bio Europe (du 4 au 6 Novembre 2013, Vienne, Autriche)

La société a participé, le 6 octobre 2013, à l'édition 2013 d'ODYSSEA Paris, une course à pied qui a permis de récolter des fonds au profit de l'institut Gustave Roussy qui est le premier centre européen de lutte contre le cancer.

NANOBIOTIX n'a pas d'actions de mécénat. Les actions de partenariats sont prioritairement orientées vers la recherche et le monde universitaire, entretenant ainsi des relations étroites avec certains établissements de l'enseignement supérieur.

A ce titre, NANOBIOTIX a accueilli en 2013, 4 stagiaires dont la durée moyenne des stages a été de 3 mois et demi.

Les établissements concernés sont :

- Sup Santé,
- L'Ecole Supérieure de Chimie Organique et Minérale,
- L'Ecole Polytechnique de Paris.

### 3.3) Sous-traitance et fournisseurs

NANOBIOTIX sous-traite l'intégralité de la fabrication de son produit. La sélection et la surveillance des différents sous-traitants intervenant est donc primordiale dans la mesure où la qualité des produits et la conformité réglementaire est un enjeu majeur dans le domaine de la santé. A ce titre, les sous-traitants avec lesquels travaille l'entreprise, suivent la réglementation en vigueur (ISO 9001 et CGMP manufacturing pour médicaments injectables).

L'entreprise réalise donc des visites de pré-qualification et des audits réguliers chez ses fournisseurs et prestataires les plus critiques afin d'organiser une surveillance régulière et rigoureuse de la fabrication des produits.

### 3.4) Loyauté des pratiques

Les produits de NANOBIOTIX étant toujours en phase de test clinique, aucun produit de la société n'est encore commercialisé. Par conséquent, la société n'a pas encore mis en œuvre de mesures en faveur de la santé et de la sécurité des consommateurs.

Nanobiotix procède aussi la mise en place de procédures de contrôle interne afin de renforcer ses actions en vue de prévention de corruption éventuelle.

### 3.5) Droits de l'homme

Compte tenu de sa taille et du périmètre exclusivement français de son activité, l'entreprise n'est pas directement confrontée à des problématiques de violations des droits de l'homme.

### **27.3 RAPPORT DE L'ORGANISME TIERS INDEPENDANT SUR LES INFORMATIONS SOCIALES, ENVIRONNEMENTALES ET SOCIETALES FIGURANT DANS LE RAPPORT DE GESTION**

Aux Actionnaires,

En notre qualité d'organisme tiers indépendant dont la recevabilité de la demande d'accréditation a été admise par le COFRAC sous le numéro 3-1050 et membre du réseau de l'un des commissaires aux comptes de la société Nanobiotix, nous vous présentons notre rapport sur les informations sociales, environnementales et sociétales relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2013, présentées dans le chapitre « rapport RSE » du rapport de gestion, ci-après les « Informations RSE », en application des dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce.

#### **Responsabilité de la société**

Il appartient au directoire d'établir un rapport de gestion comprenant les Informations RSE prévues à l'article R. 225-105-1 du Code de commerce, conformément aux référentiels utilisés par la société, composés des 42 thèmes et sous-thèmes du décret n° 2012-557 du 24 avril 2012 (ci-après les « Référentiels »).

#### **Indépendance et contrôle qualité**

Notre indépendance est définie par les textes réglementaires, le code de déontologie de la profession ainsi que les dispositions prévues à l'article L. 822-11 du Code de commerce. Par ailleurs, nous avons mis en place un système de contrôle qualité qui comprend des politiques et des procédures documentées visant à assurer le respect des règles déontologiques, des normes professionnelles et des textes légaux et réglementaires applicables.

#### **Responsabilité de l'organisme tiers indépendant**

Il nous appartient, sur la base de nos travaux :

- d'attester que les Informations RSE requises sont présentes dans le rapport de gestion ou font l'objet, en cas d'omission, d'une explication en application du troisième alinéa de l'article R. 225-105 du Code de commerce (Attestation de présence des Informations RSE) ;
- d'exprimer une conclusion d'assurance modérée sur le fait que les Informations RSE, prises dans leur ensemble, sont présentées, dans tous leurs aspects significatifs, de manière sincère, conformément aux Référentiels (Avis motivé sur la sincérité des Informations RSE).

Nos travaux ont été effectués par une équipe de trois personnes entre février et avril 2014 pour une durée d'environ trois semaines.

Nous avons conduit les travaux décrits ci-après conformément aux normes professionnelles applicables en France et à l'arrêté du 13 mai 2013 déterminant les modalités dans lesquelles l'organisme tiers

indépendant conduit sa mission et concernant l'avis motivé de sincérité, à la norme internationale ISAE 300025.

## **1. Attestation de présence des Informations RSE**

Nous avons pris connaissance, sur la base d'entretiens avec les responsables des directions concernées, de l'exposé des orientations en matière de développement durable, en fonction des conséquences sociales et environnementales liées à l'activité de la société et de ses engagements sociétaux et, le cas échéant, des actions ou programmes qui en découlent.

Nous avons comparé les Informations RSE présentées dans le rapport de gestion avec la liste prévue par l'article R. 225-105-1 du Code de commerce.

En cas d'absence de certaines informations, nous avons vérifié que des explications étaient fournies conformément aux dispositions de l'article R. 225-105 alinéa 3 du Code de commerce.

Sur la base de ces travaux, nous attestons de la présence dans le rapport de gestion des Informations RSE requises.

## **2. Avis motivé sur la sincérité des Informations RSE**

### **Nature et étendue des travaux**

Nous avons mené quatre entretiens avec les personnes responsables de la préparation des Informations RSE en charge des processus de collecte des informations et, le cas échéant, responsables des procédures de contrôle interne et de gestion des risques, afin :

- d'apprécier le caractère approprié des Référentiels au regard de leur pertinence, leur exhaustivité, leur fiabilité, leur neutralité et leur caractère compréhensible, en prenant en considération, le cas échéant, les bonnes pratiques du secteur ;
- de vérifier la mise en place d'un processus de collecte, de compilation, de traitement et de contrôle visant à l'exhaustivité et à la cohérence des Informations RSE et prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration des Informations RSE.

Nous avons déterminé la nature et l'étendue de nos tests et contrôles en fonction de la nature et de l'importance des Informations RSE au regard des caractéristiques de la société, des enjeux sociaux et environnementaux de ses activités, de ses orientations en matière de développement durable et des bonnes pratiques sectorielles.

Pour les informations RSE que nous avons considérées les plus importantes<sup>26</sup>, au niveau de l'entité, nous avons consulté les sources documentaires et mené des entretiens pour corroborer les informations

---

<sup>25</sup> ISAE 3000 – Assurance engagements other than audits or reviews of historical information

<sup>26</sup> Informations sociales : l'emploi (l'effectif total et répartitions), l'absentéisme, le nombre total d'heures de formation.

qualitatives (organisation, politiques, actions, etc.), nous avons mis en œuvre des procédures analytiques sur les informations quantitatives et vérifié, sur la base de sondages, les calculs ainsi que la consolidation des données et nous avons vérifié leur cohérence et leur concordance avec les autres informations figurant dans le rapport de gestion.

Pour les autres informations RSE, nous avons apprécié leur cohérence par rapport à notre connaissance de la société.

Enfin, nous avons apprécié la pertinence des explications relatives, le cas échéant, à l'absence totale ou partielle de certaines informations.

Nous estimons que les méthodes d'échantillonnage et tailles d'échantillons que nous avons retenues 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. Du fait du recours à l'utilisation de techniques d'échantillonnages ainsi que des autres limites inhérentes au fonctionnement de tout système d'information et de contrôle interne, le risque de non-détection d'une anomalie significative dans les Informations RSE ne peut être totalement éliminé.

### **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 RSE, prises dans leur ensemble, sont présentées, de manière sincère, conformément aux Référentiels.

### **Observations**

Sans remettre en cause la conclusion ci-dessus, nous attirons votre attention sur l'élément suivant :

Les processus relatifs à la compilation et à la présentation des Informations RSE dans le chapitre « Rapport RSE » du rapport de gestion, en particulier les procédures de collecte des données, manquent de rigueur et sont insuffisamment détaillés, partagés et formalisés.

Paris-La Défense, le 25 avril 2014

L'Organisme Tiers Indépendant  
ERNST & YOUNG et Associés

Christophe Schmeitzky  
Associé Développement durable

Bruno Perrin  
Associé

---

**Informations environnementales et sociétales** : la pollution et la gestion des déchets (les mesures de prévention, de recyclage et d'élimination des déchets) ; les relations avec les parties prenantes (les actions de partenariat), l'importance de la sous-traitance et la prise en compte dans la politique d'achat et les relations avec les fournisseurs et sous-traitants des enjeux sociaux et environnementaux.