

NANOBIOTIX

**RAPPORT DE GESTION DU DIRECTOIRE
EXERCICE 2022**

SOMMAIRE

| | |
|--|--------------------|
| 1. Présentation de Nanobiotix S.A. | 3 |
| 2. Perspectives d'avenir de la Société | 15 |
| 3. Évènements significatifs survenus depuis la clôture de l'exercice | 16 |
| 4. Informations financières et résultats de la Société | 17 |
| 5. Activité en matière de recherche et développement | 28 |
| 6. Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée - Utilisation des instruments financiers | 65 |
| 7. Gouvernement d'entreprise et contrôle interne | 65 |
| 8. Résultats sociaux de Nanobiotix S.A. | 68 |
| 9. Autres informations sociales | 74 |
| 10. Annexes au rapport de gestion du directoire | 78 |

1. Présentation de Nanobiotix S.A.

1.1. Présentation de l'activité de la Société

Nanobiotix, Société Anonyme immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro 447 521 600 et ayant son siège social au 60 rue de Wattignies, 75012, Paris (« Nanobiotix » ou la « Société » et, avec ses filiales, la « Société »), est une société de biotechnologie au stade clinique et en phase avancée, pionnière dans les approches thérapeutiques novatrices basées sur la physique pour le traitement du cancer et d'autres besoins médicaux importants non satisfaits avec l'intention expresse d'avoir un impact favorable sur la vie de millions de patients.

NBTXR3 est un nouveau produit en oncologie, potentiellement le premier de sa catégorie et disposant d'une protection brevetée telle que résumée dans la section 5.6. du présent document, composé de nanoparticules d'oxyde d'hafnium fonctionnalisées. NBTXR3 est administré par injection intra-tumorale unique et activé par radiothérapie. Le mécanisme d'action physique du produit candidat est conçu pour induire la mort des cellules tumorales dans la tumeur injectée lorsqu'il est activé par radiothérapie, déclenchant ensuite une réponse immunitaire adaptative et une mémoire anticancéreuse à long terme.

Compte tenu du mécanisme d'action physique, Nanobiotix pense que NBTXR3 pourrait être adapté à toutes les tumeurs solides pouvant être traitées par radiothérapies et à toutes les combinaisons thérapeutiques, NBTXR3 est principalement évalué dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) localement avancé, principale voie de développement. La Société a également donné la priorité à un programme de développement en immuno-oncologie, en commençant par une étude clinique de Phase 1, évaluant NBTXR3 activé par radiothérapie suivi par un traitement avec des inhibiteurs de checkpoint anti-PD-1 chez des patients atteints de HNSCC locorégional récurrent ou récurrent/métastatique, ou de métastases des tissus mous, ou pulmonaires ou hépatiques provenant de tout cancer primitif éligible à un traitement anti-PD-1.

Créée en 2003, Nanobiotix a son siège social à Paris, France. La Société possède également des filiales à Cambridge, Massachusetts (États-Unis), en France, en Espagne et en Allemagne. Le Groupe est coté sur Euronext : Paris sous le symbole « NANO » depuis 2012 (ISIN : FR0011341205, Code Bloomberg : NANO:FP) et sur le Nasdaq Global Select Market sous le symbole « NBTX » aux États-Unis depuis décembre 2020.

Le Groupe est propriétaire de plus de 23 familles de brevets associés à trois (3) plateformes nanotechnologiques ayant des applications en 1) oncologie ; 2) biodisponibilité et biodistribution ; et 3) troubles du système nerveux central. Les ressources de la Société sont principalement consacrées au développement de son principal produit candidat, le NBTXR3, qui est le produit de sa plateforme exclusive d'oncologie.

1.1.1. Pipeline de NBTXR3

Grâce à près de vingt ans d'expérience dans le développement de notre technologie et en s'appuyant sur d'étroites collaborations avec des partenaires stratégiques, nous bénéficions d'un solide pipeline de développement. Le tableau ci-dessous présente notre portefeuille d'essais cliniques en cours et prévus, y compris ceux faisant l'objet d'une collaboration. Des détails supplémentaires concernant les essais cliniques les plus avancés de Nanobiotix sont disponibles dans la section « 5. Activités en matière de recherche et développement ».

| Indication | Nom de l'étude | Stratégie thérapeutique | Phase 1 | Phase 2 | Phase 3 |
|--|------------------------------|--------------------------------------|---------------|---------|---------|
| Cancer de la tête et du cou localement avancé | NANORAY-312 ^(1,2) | NBTXR3-RT ⁽³⁾ ± cetuximab | [Barre verte] | | |
| | Étude 102 | NBTXR3-RT ⁽³⁾ | [Barre verte] | | |
| Cancer de la tête et du cou récurrent et/ou métastatique | TBD En préparation | NBTXR3-RT ⁽³⁾ + anti-PD-1 | [Barre bleue] | | |
| | Étude 1100 | NBTXR3-RT ⁽³⁾ + anti-PD-1 | [Barre bleue] | | |

| NANOBIOTIX | Démonstration de la tolérance, de la faisabilité et de l'efficacité clinique de NBTXR3-RT ⁽³⁾ dans plusieurs tumeurs solides | THE UNIVERSITY OF TEXAS MD Anderson Cancer Center | Évaluation de la tolérance, de la faisabilité et de l'efficacité de NBTXR3-RT ⁽³⁾ dans les tumeurs solides |
|---|---|---|---|
| Études complétées | | Études en cours | |
| Sarcome des tissus mous (Ph 2/3) – NBTXR3-RT ⁽³⁾ | Colorectal ⁽⁴⁾ (Ph 1/2) – NBTXR3-RT ⁽³⁾ + Chimio | Tête et cou (Ph 2) – NBTXR3-RT ⁽³⁾ + anti-PD-1 | Pancréas (Ph1) – NBTXR3-RT ⁽³⁾ |
| Tête et cou (Ph 1/2) ⁽⁵⁾ – NBTXR3-RT ⁽³⁾ + Chimio | Foie (Ph 1) – NBTXR3-RT ⁽³⁾ | Œsophage (Ph 1) – NBTXR3-RT ⁽³⁾ + Chimio | Cancer bronchique non à petites cellules (Ph1) – NBTXR3-RT ⁽³⁾ |

- (1) NANORAY-312, un essai pivot international de Phase 3 évaluant NBTXR3 chez des patients âgés atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé et non éligibles à la chimiothérapie à base de platine. NBTXR3 a obtenu la désignation « Fast Track » de la FDA américaine pour l'étude dans le traitement des cancers de la tête et du cou localement avancés en février 2020.
- (2) LianBio a obtenu les droits de développement et de commercialisation de NBTXR3 dans des pays clés d'Asie.
- (3) NBTXR3 activé par radiothérapie.
- (4) Étude de Phase 1/2 menée en Asie par l'ancien partenaire de la Société, PharmaEngine. Parallèlement à la résiliation de l'accord de licence et de collaboration, PharmaEngine a clôturé précocement et mis fin au recrutement de nouveaux patients dans la Phase 1 de cet essai clinique, conformément aux lignes directrices relatives aux bonnes pratiques cliniques. L'essai a été considéré comme terminé lorsque tous les patients recrutés ont atteint la « fin de l'étude » et que PharmaEngine a publié un rapport d'étude final. Voir la Section « 5.4. Essais cliniques menés par PharmaEngine » du présent rapport pour plus de détails.
- (5) Étude de Phase 1/2 menée en Asie par l'ancien partenaire de la Société, PharmaEngine. Parallèlement à la résiliation de l'accord de licence et de collaboration, PharmaEngine a clôturé précocement et mis fin au recrutement de nouveaux patients dans la Phase 2 de cet essai clinique, conformément aux lignes directrices relatives aux bonnes pratiques cliniques. L'essai a été considéré comme terminé lorsque tous les patients recrutés ont atteint la « fin de l'étude » et que PharmaEngine a publié un rapport d'étude final. Voir la Section « 5.4. Essais cliniques menés par PharmaEngine » du présent rapport pour plus de détails.

1.1.2. Notre stratégie

L'objectif de Nanobiotix est de devenir un leader dans l'industrie des biotechnologies grâce à une approche s'appuyant sur les principes universels de la physique, afin de fournir des thérapies à base de nanoparticules conçues pour le traitement de multiples tumeurs solides. Sur la base de ses propriétés fondées sur la physique et de son administration par voie intratumorale, nous pensons que NBTXR3 pourrait améliorer le contrôle local, seul ou en association avec d'autres modalités de traitement, dans toute indication où la radiothérapie fait partie de la prise en charge thérapeutique. En raison de l'effet potentiel d'amorçage immunitaire que nous avons observé à la suite de la destruction des tumeurs causée par NBTXR3 activé par radiothérapie, nous pensons également que l'impact des traitements systémiques pourraient être amélioré en étendant les avantages des inhibiteurs de checkpoints à un plus grand nombre de patients. À terme, notre objectif est d'intégrer NBTXR3 à la prise en charge des tumeurs solides, en commençant par les cancers de la tête et du cou, puis de l'étendre à toutes les tumeurs solides, afin de révolutionner le traitement du cancer pour des millions de patients dans le monde. Les éléments clés de cette stratégie sont les suivants :

[Sommaire](#)

- **Achever le développement de NBTXR3 dans le traitement des cancers de la tête et du cou localement avancés et satisfaire aux exigences réglementaires de l’UE et des États-Unis.** Sur la base des résultats encourageants de la partie escalade de l’étude 102, Nanobiotix mène la partie expansion de l’étude 102 afin de recueillir des données préliminaires supplémentaires sur les critères d’efficacité. Voir “Activité en matière de recherche et développement—Cancers de la tête et du cou localement avancés—Essai de Phase 1 (« partie escalade de l’étude 102 ») et son expansion (« partie expansion de l’étude 102 »)”. Nous avons également démarré NANORAY-312, un essai clinique pivot international de Phase 3 chez les patients âgés atteints d’un carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou non éligibles à une chimiothérapie à base de platine. Le premier patient a été randomisé en janvier 2022. Aux États-Unis, NBTXR3, classé comme médicament, a reçu la désignation Fast Track de la FDA en février 2020 pour le traitement des cancers de la tête et du cou localement avancés, ce qui, selon Nanobiotix, pourrait permettre un développement clinique accéléré. Voir “Activité en matière de recherche et développement—Cancers de la tête et du cou localement avancés—Essai pivot international de Phase 3 (« NANORAY-312 »)”.
- **Établir un deuxième programme d’enregistrement dans les cancers de la tête et du cou en s’appuyant sur les données combinées d’immuno-oncologie (I-O) pour faire progresser le traitement des patients atteints d’un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent/métastatique ayant présenté une résistance à une immunothérapie antérieure.** Nanobiotix mène et continue de développer un programme international de développement en I-O pour explorer l’utilisation de NBTXR3 activé par radiothérapie en complément des inhibiteurs de checkpoints dans de multiples tumeurs solides. Dans les études précliniques et cliniques, NBTXR3 activé par radiothérapie suivi d’inhibiteurs de checkpoints a démontré son potentiel à créer une réponse chez des patients ne répondant pas initialement aux inhibiteurs de checkpoints, à fournir un meilleur contrôle local et systémique et à augmenter le taux de survie. Nanobiotix mène actuellement l’étude 1100, un essai multi-cohorte de Phase 1 sur NBTXR3 activé par radiothérapie et suivi par des inhibiteurs de checkpoints anti-PD-1 chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou avec récurrence loco-régionale ou récurrent/métastatique ou des patients atteints de métastases des tissus mous, pulmonaires ou hépatiques issues d’un cancer primitif éligible à la thérapie par anti-PD-1. Nanobiotix estime que les résultats cliniques préliminaires obtenus suggèrent que NBTXR3 pourrait être bénéfique pour cette population de patients, avec la possibilité d’augmenter la proportion de patients qui répondent aux inhibiteurs de checkpoints. Des discussions ont été entamées avec les autorités réglementaires concernant le processus d’enregistrement potentiel de cette combinaison d’immunothérapie pour les patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent/métastatique ayant présenté une résistance à une immunothérapie antérieure. Voir “Activité en matière de recherche et développement—Programme d’I-O - HNSCC, métastases des tissus mous ou pulmonaire ou hépatiques issues de tout type de tumeurs primitives—Essai multi-cohortes de Phase 1 (« étude 1100 »)”.
- **Élargir les possibilités de NBTXR3 en étendant notre programme de développement dans les cancers de la tête et du cou à d’autres tumeurs solides.** Nanobiotix estime que le mode d’action physique de NBTXR3 pourrait le rendre largement applicable à de multiples tumeurs solides. Outre les cancers de la tête et du cou et le sarcome des tissus mous (STM), Nanobiotix a l’intention de continuer à développer NBTXR3 pour d’autres indications, et a déjà recueilli des données provenant d’essais cliniques sur les cancers du foie dans l’UE, sur le cancer de la prostate aux États-Unis et sur le cancer du rectum à Taïwan. En décembre 2018, Nanobiotix a conclu une collaboration avec le MD Anderson. Dans le cadre de cette collaboration, Nanobiotix mène actuellement 4 essais cliniques aux États-Unis pour évaluer NBTXR3 activé par radiothérapie, seule ou combiné à des immunothérapies ou des chimiothérapies, dans plusieurs types de cancer. Si Nanobiotix est en mesure de démontrer l’applicabilité de NBTXR3 aux

tumeurs solides dans ses essais cliniques actuels et à venir, la Société estime qu'il serait possible d'augmenter la population de patients éligible à NBTXR3, afin d'englober une partie significative des patients traités par radiothérapie dans le cadre du traitement de leur tumeur solide.

- **Élaborer un programme de développement clinique efficace et mettre en place une infrastructure commerciale mondiale pour NBTXR3.** Nanobiotix a mené des essais cliniques dans de nombreux domaines thérapeutiques aux États-Unis et dans l'Union Européenne. L'équipe de Nanobiotix chargée de la liaison scientifique médicale a consulté un certain nombre de médecins, d'hôpitaux, de cliniques et de centres de traitement du cancer aux États-Unis et sur les principaux marchés européens afin de mieux comprendre leurs besoins en tant que cliniciens et institutions et d'adapter le développement de NBTXR3 en conséquence. Nanobiotix prévoit de concentrer ses efforts de commercialisation et de marketing pour NBTXR3 en Europe et aux États-Unis, sous réserve de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché par les organismes de réglementation en matière de santé. Nanobiotix a conclu un accord avec LianBio pour le développement et la commercialisation potentielle de NBTXR3 dans des pays asiatiques clés. Nanobiotix conserve les droits de développement et de commercialisation de NBTXR3 dans toutes les autres régions, et peut développer et commercialiser NBTXR3 dans d'autres régions spécifiques, de manière indépendante ou par le biais d'accords de collaboration.

1.1.3. Solutions thérapeutiques actuelles en oncologie et limitations

En général, il existe quatre grands modes de traitement du cancer : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées (dans lesquelles les médicaments ciblent des molécules spécifiques du tissu tumoral). Ces traitements peuvent être utilisés individuellement ou en association les uns avec les autres.

La chirurgie reste la principale méthode d'éradication des tumeurs solides découverts à un stade précoce. Cette dernière vise à retirer non seulement la tumeur, mais aussi un anneau de tissus sains environnants (appelé marge chirurgicale), afin de s'assurer que toutes les cellules cancéreuses sont éliminées. La chirurgie peut ne pas être une option thérapeutique en fonction de l'état de santé du patient ou des caractéristiques de son cancer. Par exemple, lorsque le cancer d'un patient s'est propagé, ou a métastasé, la chirurgie seule peut ne pas suffire à éliminer le cancer. Dans ce contexte, la chirurgie est souvent associée à une radiothérapie ou à une chimiothérapie, soit avant la résection chirurgicale, pour tenter de réduire la taille de la tumeur afin qu'elle devienne résécable, soit après la résection chirurgicale, pour tenter d'éliminer les cellules cancéreuses résiduelles.

La radiothérapie est l'administration de rayonnements ionisants, c'est-à-dire de particules ou de rayons à haute énergie tels que les rayons X, les rayons gamma, les faisceaux d'électrons ou les protons, afin de détruire ou d'endommager les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à croître, à se diviser et à se multiplier. La radiothérapie est administrée sur une période de plusieurs jours à plusieurs semaines à une dose spécifique. En général, les patients reçoivent une fraction de la dose par jour. La durée et le dosage de la radiothérapie sont basés sur une norme de soins spécifique à l'indication du cancer.

La radiothérapie est généralement mesurée en gray (« Gy »), une unité de dose de rayonnement ionisant où un Gy représente l'absorption d'un joule d'énergie par kilogramme. Dans les pays développés ayant accès à la radiothérapie, environ 60 % des patients atteints d'un cancer recevront au

[Sommaire](#)

moins une fois une radiothérapie, soit seule, soit dans le cadre d'un protocole de traitement plus complexe¹.

Les principaux moteurs de croissance du marché mondial de la radiothérapie sont les progrès technologiques et l'adoption croissante d'appareils et de procédures de radiothérapie qui en découle. L'amélioration de l'exactitude et de la précision de l'irradiation renforce l'efficacité de la radiothérapie et réduit les effets secondaires et les dommages causés aux tissus sains environnants, ce qui a conduit à une plus grande adoption de ces techniques par la communauté médicale et à une utilisation plus répandue chez les patients atteints d'un cancer. La radiothérapie à haute dose pouvant être délivrée de manière plus précise, elle peut être utilisée pour cibler des tumeurs auparavant inaccessibles, telles que les tumeurs cérébrales, ouvrant ainsi la radiothérapie à de nouvelles populations de patients. En outre, les nouvelles technologies qui détruisent les cellules cancéreuses avec des doses plus faibles de rayonnement peuvent désormais être utilisées chez des patients qui étaient auparavant considérés comme trop fragiles pour recevoir des doses plus élevées de rayonnement.

Malgré ces avancées technologiques et l'utilisation croissante de la radiothérapie dans le traitement du cancer, d'importantes limites subsistent. Bien que la radiothérapie soit une approche locale, elle endommage souvent les tissus sains environnants et peut ne pas être un traitement efficace pour les cancers qui se sont étendus ou métastasés. En conséquence, les médecins peuvent décider de suspendre la radiothérapie, car la dose nécessaire pour détruire les cellules tumorales causerait des dommages inacceptables aux tissus sains environnants et provoquerait d'autres effets secondaires toxiques.

Les approches d'I-O se sont révélées pertinentes en tant que traitements des cancers. Les traitements d'I-O sont une approche relativement nouvelle dans la lutte contre le cancer qui cible directement ou non la tumeur et qui vise à stimuler et à activer le système immunitaire du patient pour lui permettre de reconnaître les cellules cancéreuses et de les détruire. Les traitements d'I-O ont démontré leur efficacité dans le traitement de nombreux types de cancer, notamment la leucémie, le mélanome, le cancer du poumon, le cancer de la prostate, le cancer de la peau, le cancer du système digestif, les cancers gynécologiques et le cancer du rein. Cependant, l'I-O ne peut pas être utilisée chez tous les patients. L'I-O peut être inefficace lorsque la tumeur du patient est « froide », c'est-à-dire que le cancer n'a pas été reconnu ou n'a pas provoqué une réponse suffisamment forte de la part du système immunitaire du patient. Le défi reste de trouver de nouveaux moyens de transformer une tumeur froide en tumeur chaude, c'est-à-dire une tumeur qui répondra aux traitements d'I-O.

1.1.4. NBTXR3, ou comment répondre aux défis que constituent la radiothérapie et l'I-O

Nous avons élaboré NBTXR3 afin de répondre aux limites inhérentes à la radiothérapie, utilisée seule ou en association avec d'autres approches thérapeutiques :

- En amplifiant l'effet de destruction intratumorale de la dose de rayonnement dans les cellules cancéreuses, NBTXR3 est conçu pour accroître l'efficacité de chaque dose de traitement par rayonnement.
- En intensifiant l'action de la dose de rayonnement localisée dans la tumeur, NBTXR3 a pour objectif d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie sans entraîner de toxicité supplémentaire pour les tissus sains environnants.

En ce qui concerne les traitements d'I-O, nos résultats précliniques et nos premiers résultats cliniques suggèrent que NBTXR3 associé à la radiothérapie pourrait amorcer la réponse immunitaire, transformant ainsi des tumeurs froides en tumeurs chaudes, plus susceptibles d'être reconnues par le

¹ Morris ZS, Harari PM. Interaction of radiation therapy with molecular targeted agents. J Clin Oncol. 2014 Sep 10;32(26):2886-93. doi: 10.1200/JCO.2014.55.1366. Epub 2014 Aug 11. PMID: 25113770; PMCID: PMC4152717.
INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Radiotherapy in Cancer Care: Facing the Global Challenge, Non-serial Publications , IAEA, Vienna (2017)

système immunitaire du patient et donc potentiellement de répondre aux traitements d'I-O, tels que les inhibiteurs de checkpoints.

Présentation de NBTXR3

NBTXR3 est une suspension aqueuse stérile de nanoparticules d'oxyde d'hafnium cristallisé, administrée par une injection locale unique directement dans la tumeur avant la radiothérapie. Dans nos essais cliniques, la dose de NBTXR3 injectée est basée sur un pourcentage du volume tumoral initial et est déterminée pendant la phase d'escalade de dose de l'essai clinique en fonction de l'indication. Les nanoparticules NBTXR3 ont un revêtement de surface à charge négative, ce qui leur permet d'interagir avec la surface de la tumeur et de s'accumuler à l'intérieur des cellules tumorales. NBTXR3 est conçu pour rendre la tumeur ciblée résécable ou pour la détruire complètement.

NBTXR3 peut facilement être intégré à la prise en charge thérapeutique actuelle en radiothérapie. Les hôpitaux et les établissements médicaux dans lesquels la radiothérapie est pratiquée n'ont pas besoin d'investir dans de nouveaux équipements ni dans de nouvelles technologies pour administrer NBTXR3.

Nous donnons actuellement la priorité au développement de NBTXR3 aux États-Unis et dans l'UE pour le traitement des cancers de la tête et du cou, mais nous étudions également, ou avons étudié, NBTXR3 dans un large éventail d'indications, notamment le sarcome des tissus mous localement avancé, les cancers du foie primitifs et secondaires, le cancer de la prostate, le cancer du pancréas, le cancer de l'œsophage et le cancer du poumon non à petites cellules. Nous pensons que NBTXR3 a le potentiel de traiter toutes les tumeurs solides pour lesquelles la radiothérapie fait partie de la prise en charge thérapeutique. Nous avons également observé que NBTXR3 activé par radiothérapie pouvait moduler la réponse immunitaire antitumorale, ce qui appuie son utilisation en tant que vaccin anticancéreux *in situ*, potentiellement en association avec des traitements d'I-O. En ce qui concerne notre programme de développement en I-O, les premières indications de NBTXR3 en association avec des thérapies immuno-oncologiques – et, en particulier, des combinaisons d'inhibiteurs de checkpoints – sont les cancers de la tête et du cou (y compris le carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent/métastatique).

1.2. Activités et progrès de Nanobiotix en 2022

1.2.1. Faits marquants sur l'exercice écoulé

Les événements clés de l'exercice 2022 sont résumés chronologiquement ci-dessous :

Janvier

- Recrutement du premier patient dans l'étude NANORAY-312, notre essai pivot international de Phase 3 évaluant NBTXR3 dans le traitement du cancer de la tête et du cou.
- Fin du recrutement pour l'étude 102, étude de Phase 1 dans le traitement du cancer de la tête et du cou.

Février

- Publication dans *l'International Journal of Nanobiotechnology*, d'un cas clinique rapportant une première expérience d'un traitement avec NBTXR3 chez un patient avec un cancer du pancréas.

[Sommaire](#)

Avril

- Nouvelles données précliniques en immunothérapie montrant une amélioration de l'activation immunitaire anti-tumorale médiée par le triple blocage PD-1, LAG-3 et TIGIT lorsqu'il est associé à NBTXR3 activé par radiothérapie.

Juin

- Nouvelles données présentant NBTXR3 en association avec une chimiothérapie concomitante dans le traitement du cancer de la tête et du cou et du cancer du rectum, présentées lors de la réunion annuelle de l'American Society for Clinical Oncology (ASCO).

Septembre

- Recrutement du premier patient en Asie dans l'étude NANORAY-312, notre essai pivot international de Phase 3 évaluant NBTXR3 dans le traitement du cancer de la tête et du cou;
- Détermination de la dose recommandée pour la Phase 2 de l'étude associant NBTXR3 avec pembrolizumab ou nivolumab dans le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) locorégional récurrent (LRR) ou récurrent et métastatique (R/M) inopérable et résistant aux anti-PD-1 (étude 1100).

Octobre

- Signature de l'ensemble des amendements avec la Banque Européenne d'Investissement (BEI) afin de réajuster le calendrier de remboursement de la dette existante d'environ 30,7 millions d'euros avec le plan de développement et de commercialisation de la Société.

Novembre

- Nomination d'experts reconnus sur le plan international afin de former un conseil scientifique consultatif pour NBTXR3 ;
- Présentation, lors de la 37e réunion annuelle de la Society for Immunotherapy of Cancer (SITC), de données de Phase 1 actualisées sur l'association de NBTXR3 avec des anti-PD-1, qui pourraient appuyer le potentiel de stimulation immunitaire de NBTXR3 (étude 1100);
- Finalisation de la partie d'escalade de dose de l'étude de Phase 1, menée au MD Anderson, évaluant NBTXR3 chez des patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé ou à la limite de résécabilité; détermination de la dose recommandée pour la Phase 2 dans le cancer du pancréas à 42% du volume initial de la tumeur; et lancement de la partie d'expansion de dose de l'étude.

Décembre

- Randomisation du premier patient aux États-Unis dans l'essai pivot international de Phase 3 évaluant NBTXR3 dans le traitement du cancer de la tête et du cou (NANORAY-312).

[Sommaire](#)

1.2.2. Évolution des activités cliniques et précliniques sur l'exercice écoulé

Évolution des activités cliniques sur l'exercice écoulé

Contrôle local par NBTXR3 activé par radiothérapie chez les patients atteints de cancer de la tête et du cou

En janvier 2022, Nanobiotix a randomisé le premier patient de l'essai pivot international de Phase 3 NANORAY-312, évaluant NBTXR3 activé par radiothérapie avec ou sans cetuximab chez des patients âgés atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé (LA-HNSCC) et non éligibles à la chimiothérapie à base de platine. Au second semestre 2022, le recrutement a été étendu à l'Asie, *via* Lian Oncology Limited (LianBio, partenaire stratégique de la Société), et aux États-Unis.

Au premier trimestre 2022, Nanobiotix a terminé le recrutement de l'étude 102 (étude de Phase 1) et a présenté des données, en date du 22 février 2022, montrant une médiane de survie globale de 17,9 mois dans l'ensemble de la population traitée (n=56) et de 23,0 mois chez les patients évaluable (n=44). La partie expansion de l'étude 102 évalue une dose unique de NBTXR3 activé par radiothérapie, égale à 22 % du volume tumoral initial (*Gross Tumor Volume*, GTV), dans les LA-HNSCC non éligibles au cisplatine. Les objectifs principaux de la partie d'expansion sont de confirmer la sécurité de la dose recommandée et d'obtenir des preuves préliminaires d'efficacité.

Amorcer la réponse immunitaire en combinaison avec un traitement anti-PD-1

Lors de la 37^e réunion annuelle de la Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) en novembre 2022, Nanobiotix a présenté des données actualisées de tolérance et d'efficacité de l'étude 1100, un essai clinique de Phase 1 en cours, avec escalade et expansion de dose, évaluant NBTXR3 activé par radiothérapie (RT) en association avec un traitement anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab). Ces données ont montré qu'en date du 22 août 2022, l'administration de NBTXR3 était faisable et bien tolérée dans la partie d'escalade de dose achevée de l'étude. La dose recommandée de Phase 2 (RP2D) a été établie à 33 % du GTV dans chacune des 3 cohortes.

Le profil global des événements indésirables (EI) ne différait pas de celui attendu avec la radiothérapie ou les agents anti-PD-1. 53 EI liés à NBTXR3 ont été observés durant la partie escalade de dose, dont seulement 6 EI de grade 3 ou plus considérés comme liés à NBTXR3 ou à l'injection de la tumeur selon les investigateurs. 4 EI liés à NBTXR3 ont été observés uniquement dans la cohorte 1 au premier niveau de dose : 22 % du GTV. Un patient de la cohorte 1 au premier niveau de dose (22 % du GTV) a présenté 2 toxicités limitant la dose (TLD). Aucun autre DLT n'a été observé au cours de l'étude.

Conformément aux données antérieures de l'étude 1100, la présentation au congrès de la SITC 2022 suggère un contrôle local et une activité anticancéreuse systémique indépendamment de l'exposition antérieure aux anti-PD-1. À la date de cut-off, les données ont montré qu'un contrôle local a été atteint chez tous les patients sauf un sur les 21 patients évaluable (évaluation de l'efficacité) et une réduction objective par rapport à l'inclusion dans l'étude (baseline) de toutes les lésions cibles a été observée chez 71,4 % des patients évaluable (15/21). Sur les 15 patients évaluable atteints d'un cancer résistant aux anti-PD-1, 13 avaient une progression radiologique de la maladie documentée avant l'inclusion dans l'étude. Dans cette population, le contrôle local de la maladie a été démontré chez 92,3 % (12/13), avec 30,7 % (4/13) atteignant une réduction > 30 % par rapport à la baseline ; le taux de contrôle local de la maladie chez tous les patients évaluable était de 95,2 % (20/21). Un contrôle systémique de la maladie a été observé chez 71,4 % des patients évaluable, indépendamment de l'exposition antérieure aux anti-PD-1, ce qui suggère que l'association NBTXR3 et radiothérapie pourrait potentiellement stimuler la réponse immunitaire et convertir les non-répondeurs aux anti-PD-1 en répondeurs. De plus, le contrôle systémique de la maladie était durable et s'est maintenu pendant plus de 6 mois chez 38,1 % des patients évaluable (8/21).

[Sommaire](#)

Après la finalisation de la phase d'escalade de dose, la phase d'expansion de dose de l'étude 1100 a été initiée à la dose recommandée pour la Phase 2 (RP2D) avec une modification du protocole pour inclure une cohorte spécifiquement dédiée aux patients atteints de HNSCC R/M résistant aux anti-PD-1 ; une deuxième cohorte pour les patients atteints de HNSCC R/M naïfs aux anti-PD-1 ; et une troisième cohorte pour les patients résistants aux anti-PD-1, présentant des métastases pulmonaires, hépatiques ou des tissus mous, provenant d'un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC), d'un mélanome malin, d'un carcinome hépatocellulaire (HCC), d'un carcinome rénal (RCC), d'un cancer urothélial, d'un cancer du col de l'utérus ou d'un cancer du sein triple négatif (TNBC).

Sur la base des résultats disponibles de l'étude 1100, Nanobiotix a entamé des discussions avec la FDA et a ensuite reçu, au cours du premier semestre 2022, des commentaires préliminaires pour un programme d'enregistrement potentiel chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC R/M) non résécable, récidivant ou métastatique, ayant développé une résistance primaire ou secondaire à un traitement anti-PD-1/PD-L1 antérieur. Les commentaires de l'agence suggèrent qu'un unique essai contrôlé, randomisé, incluant une analyse comparative prédéterminée du taux de réponse global (ORR) pourrait être approprié pour soutenir une approbation accélérée, sous réserve de la confirmation du bénéfice clinique basé sur les résultats de survie globale (OS) du même essai.

Résultats de collaborations cliniques

Des chercheurs du MD Anderson ont publié une étude de cas clinique évaluée par des pairs, rapportant des données préliminaires sur la première administration chez l'homme de NBTXR3 dans le traitement du cancer du pancréas non résécable, démontrant la faisabilité sans toxicité liée au traitement. À la fin de la phase d'escalade de dose, la RP2D de NBTXR3 dans le cancer du pancréas a été déterminé à 42 % du volume tumoral initial. La phase d'escalade de dose en cours recrutait des patients atteints d'un cancer du pancréas à la limite de la résécabilité en plus de patients atteints d'un cancer du pancréas non résécable.

Les données d'une étude de Phase 1b/2 dans le traitement du cancer de la tête et du cou en Asie évaluant NBTXR3 activé par RT combiné à une chimiothérapie hebdomadaire à faible dose contenant du cisplatine ont montré que, chez 12 patients évaluable atteints de LA-HNSCC de stade 4, la thérapie combinée était faisable, avait un profil de sécurité favorable, produisait un taux de contrôle de la maladie de 100 % et un taux de réponse global de 58,3 %. (Étude sponsorisée, exécutée et publiée par PharmaEngine, ancien partenaire de Nanobiotix).

Les données d'une étude de Phase 1b/2 dans le traitement du cancer du rectum en Asie évaluant NBTXR3 activé par RT combiné à une chimiothérapie concomitante ont montré que, chez 31 patients évaluable atteints d'une maladie non résécable, la combinaison dans le cadre préopératoire était faisable, avait un profil de sécurité favorable et permettait à 96 % des patients évaluable d'avoir une résection chirurgicale R0. La thérapie combinée a produit un taux de contrôle de la maladie de 100 %, un taux de réponse globale de 35,5 % et un taux de réponse pathologique complète de 20 % chez 25 patients ayant eu une résection chirurgicale (étude sponsorisée, exécutée et publiée par PharmaEngine, ancien partenaire de Nanobiotix).

Évolution des activités précliniques sur l'exercice écoulé

Les données publiées dans *l'International Journal of Nanobiotechnology*, issues d'une étude préclinique menée en collaboration avec le MD Anderson, ont montré que l'ajout de NBTXR3 à une combinaison de radiothérapie, d'anti-PD-1 et d'anti-CTLA-4 produit des effets antitumoraux significatifs contre les tumeurs primaires et secondaires, améliore le taux de survie des souris de 0 à 50 % et induit une mémoire antitumorale à long terme. Ces données renforcent l'hypothèse selon laquelle les effets potentiels d'amorçage immunitaire de NBTXR3 pourraient s'étendre au-delà de l'anti-PD-1.

[Sommaire](#)

La Société a présenté, lors de la réunion annuelle 2022 de l'American Association of Cancer Research (AACR), de nouvelles données issues d'une étude préclinique, évaluant les changements induits par de multiples combinaisons de NBTXR3, anti-PD-1, anti-LAG-3 et anti-TIGIT sur les gènes liés à l'immunité. Les résultats ont montré que les groupes recevant NBTXR3 en même temps que des inhibiteurs de checkpoints ont obtenu de meilleurs résultats que toutes les autres combinaisons en termes d'efficacité, de survie et d'induction d'une mémoire anti-cancéreuse à long terme. Cette nouvelle analyse démontre que NBTXR3 associé à un triple blocage par PD-1, LAG-3 et TIGIT (thérapie combinée) favorise l'activation immunitaire sur le site irradié, les réponses abscopales sur les sites non irradiés, et suggère que la thérapie combinée pourrait être efficace contre les cancers métastatiques.

Conseil scientifique

En novembre 2022, Nanobiotix a mis en place un Conseil Scientifique Consultatif (Scientific Advisory Board, SAB) composé de 12 experts multidisciplinaires des États-Unis et d'Europe. Les membres du SAB fourniront des conseils et des recommandations indépendants à la Société concernant le développement de son principal candidat thérapeutique, NBTXR3. Ils intègrent une expertise de haut niveau pertinente pour les activités de Nanobiotix, y compris, mais sans s'y limiter, dans les domaines de la médecine, de la chirurgie et de la radio-oncologie. Leonard Farber, MD, directeur des affaires cliniques et médicales de Nanobiotix, a été nommé président du SAB.

1.2.3. Événements financiers sur l'exercice écoulé

Priorité donnée aux programmes d'enregistrement et à la réduction des dépenses d'exploitation

En mai 2022, Nanobiotix a mis en œuvre plusieurs initiatives visant à réduire les coûts d'exploitation tout en maintenant des efforts de recherche ciblés axés sur la poursuite de l'exécution de son étude pivot internationale de Phase 3, dans le LA-HNSCC (NANORAY-312) ; la poursuite de l'étude 1100 sur la combinaison d'immuno-oncologie (I-O), et le développement d'une voie d'enregistrement pour une thérapie combinée I-O tout en tirant parti de sa collaboration stratégique en cours avec le MD Anderson pour valider la faisabilité des opportunités de développement futures.

Considérations résultant de la guerre Russie-Ukraine

La Russie a lancé en février 2022 l'invasion de l'Ukraine, qui, en parallèle des préoccupations humanitaires, peut également avoir un impact sur l'écosystème de la recherche dans la santé sous la forme de retards dans la réalisation des essais cliniques. Les sites cliniques, sélectionnés en Russie et en Ukraine pour participer à l'essai clinique NANORAY-312 n'étaient pas ouverts ou actifs au moment de ce conflit et, par conséquent, n'ont pas recruté de patients. Toutefois, certains frais et dépenses de préparation d'essai et de démarrage que la Société a engagés ne sont pas recouvrables. Bien que d'autres sites cliniques alternatifs dans d'autres pays ont été identifiés, il n'y a actuellement pas suffisamment d'informations sur le calendrier des coûts de démarrage dans ces pays pour exclure la possibilité de tout retard de NANORAY-312 en conséquence directe de ce conflit.

Augmentation du capital social

Le 11 mars 2022, le capital social de la Société a été augmenté d'un montant nominal de 1 500 €, par l'émission de 50 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,03 € chacune, portant le capital social de la Société de 1 044 776,16 € à 1 046 276,16 €, du fait de l'acquisition définitive de 50 000 AGA 2020. Cette acquisition a été constatée par le directoire le 11 mars 2022 (voir Note 10 - Capital social).

[Sommaire](#)

Résiliation de l'accord de licence et de collaboration avec PharmaEngine

Dans le cadre de la résiliation de l'accord de licence et de collaboration conclu en août 2012, Nanobiotix a versé 1 million de dollars à PharmaEngine le 18 août 2022, conformément aux termes et conditions de l'accord du contrat de résiliation (voir Note 4 - Transactions importantes).

Restructuration de l'accord de prêt existant avec la Banque européenne d'investissement (BEI)

Le 18 octobre 2022, Nanobiotix et la BEI ont modifié l'ensemble du contrat de financement ("Accord de modification du contrat de financement" ou "Accord de modification") concernant son prêt avec la BEI, afin de réaligner les obligations de la Société en matière de dette en cours avec ses délais de développement et de commercialisation prévus. Les principaux termes et conditions de l'accord de modification sont les suivants :

En vertu de l'accord de modification, le remboursement des 25,3 millions d'euros restants en principal pour les deux tranches est dû au plus tôt au troisième paiement de redevances (quatre ans après la commercialisation de NBTXR3) pour la première tranche et le deuxième paiement de redevances (trois ans après la commercialisation de NBTXR3) pour la seconde tranche, soit au 30 juin 2029 quelle que soit la date de commercialisation de NBTXR3. La date de commercialisation correspond au premier exercice fiscal au cours duquel le chiffre d'affaires annuel dépassera €5 millions.

Selon ces principales conditions, 5,4 millions d'euros d'intérêts courus en tant que paiement en nature ("PIK") sur la première tranche depuis 2018 jusqu'à la date de l'accord de modification peuvent être reportés jusqu'en octobre 2024, sauf en cas de conclusion d'un accord de collaboration, auquel cas le PIK fera l'objet d'un remboursement anticipé d'ici octobre 2023. Par la suite, le principal de la première tranche produira des intérêts au taux inchangé de 6 % par an, ces intérêts étant capitalisés et exigibles à l'échéance en tant qu'intérêts PIK. Les intérêts sur les 9,3 millions d'euros restants de la deuxième tranche continueront à produire des intérêts au taux fixe inchangé de 5 %, payés par versements semestriels jusqu'à la date de remboursement.

Le paiement annuel des redevances reste basé sur des taux de redevances bas, indexé sur le chiffre d'affaires net, et continue de couvrir une période de six ans, mais a été réaligné pour commencer à partir de la première année de commercialisation de NBTXR3, c'est-à-dire lorsque la Société réalise un chiffre d'affaires annuel supérieur à 5,0 millions d'euros.

Outre le paiement des redevances, l'accord de modification comprend également un paiement d'étape de 20 millions d'euros qui peut être considéré comme dû au plus tard en juin 2029. Un calendrier de remboursement accéléré pour ce paiement d'étape serait déclenché, prévoyant le remboursement en deux versements égaux, respectivement un an et deux ans après la commercialisation. En outre, si la Société obtient des capitaux non dilutifs grâce à l'exécution d'un accord de développement commercial, ce calendrier de remboursement accéléré pour ce nouveau paiement d'étape sera déclenché en reflétant un montant de paiement au prorata ne dépassant pas 10 % de tout paiement initial ou d'étape reçu par la Société.

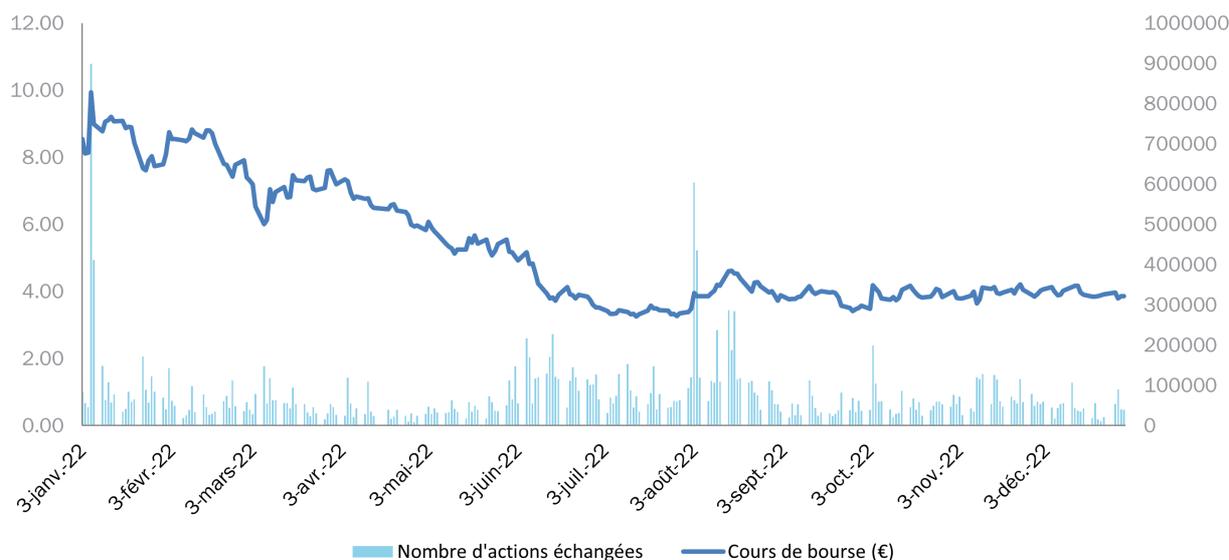
Dans le cadre de l'accord de modification, la Société s'est engagée à maintenir un solde de trésorerie et équivalents de trésorerie minimum égal au capital restant dû à la BEI qui s'élèvent à 25,3 millions d'euros au 31 décembre 2022. Toutes les autres clauses incluses dans le contrat de financement de 2018 restent inchangées.

Le traitement comptable de l'accord de modification est décrit dans la Note 12 - Passifs de financement.

[Sommaire](#)**Résiliation du contrat de liquidité**

Conformément aux pratiques habituelles sur le marché français des valeurs mobilières, Nanobiotix a conclu en 2012 un contrat de liquidité avec Gilbert Dupont, un prestataire de services d'investissement établi en France, lui permettant de réaliser des opérations d'achat et de vente d'actions Nanobiotix sur le marché réglementé d'Euronext Paris, conformément aux résolutions adoptées lors de l'Assemblée Générale de Nanobiotix et dans le respect des réglementations française et européenne, afin d'assurer la liquidité du marché de négociation.

En date du 20 décembre 2022, Nanobiotix a mis fin à son contrat de liquidité avec Gilbert Dupont.

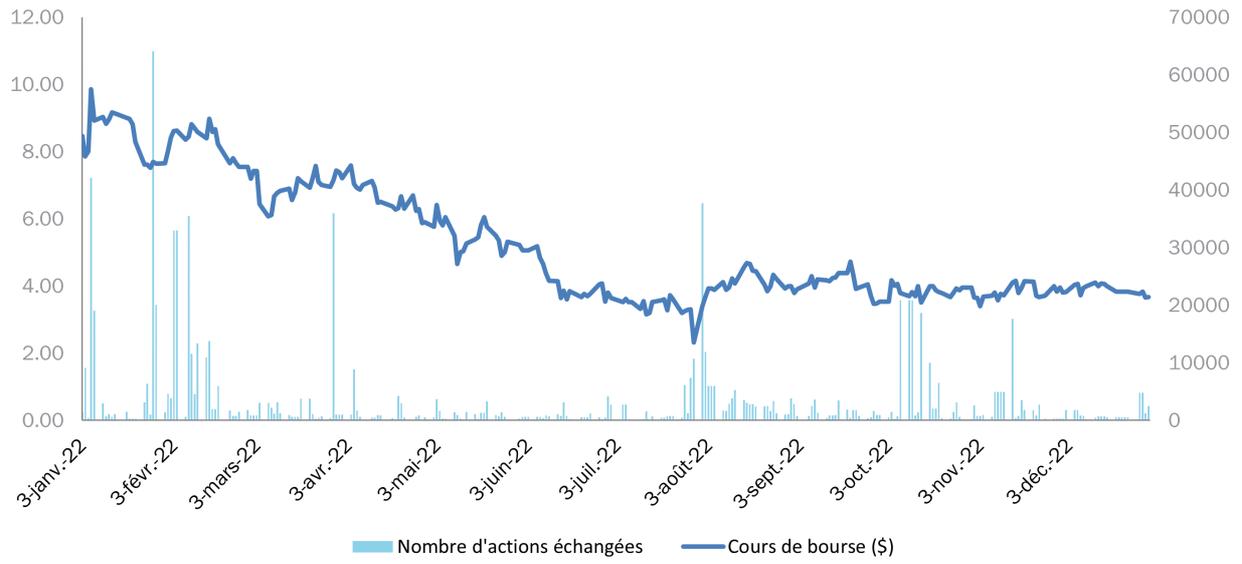
Synthèse de l'évolution du cours de l'action de Nanobiotix en 2022

La capitalisation boursière de Nanobiotix établie sur la base du cours de bourse de l'action Nanobiotix à la clôture des marchés est de 126 millions d'euros au 30 décembre 2022 contre 252 millions d'euros au 31 décembre 2021.

Le cours de bourse de l'action Nanobiotix à la clôture des marchés était de 3,62€ au 30 décembre 2022 contre 7,23€ au 31 décembre 2021. Sur l'ensemble de l'année le cours de bourse de la Société a évolué autour d'une moyenne de 4,92€, avec des valeurs extrêmes de l'action de la Société en 2022 s'établissant à 3,22 € pour le cours le plus bas enregistré le 28 juillet 2022 et 8,80 € pour le cours le plus haut enregistré le 6 janvier 2022.

Les actions de la Société ont été admises aux négociations sur le Nasdaq Global Select Market le 11 décembre 2020 sous code NBTX. Le cours de bourse de l'action de la Société en 2022 sur le Global Select Market était le suivant :

[Sommaire](#)



2. Perspectives d'avenir de la Société

1. Progression vers l'enregistrement commercial de NBTXR3 au niveau mondial grâce à NANORAY-312, évaluant le produit candidat activé par radiothérapie, avec ou sans cetuximab, pour les patients âgés atteints de HNSCC localement avancé inéligibles à la chimiothérapie à base de cisplatine. Cette étude s'appuie sur des données préliminaires de survie issues de la partie expansion de dose de la Phase 1 (étude 102 Expansion) montrant un bénéfice potentiel pour les patients âgés présentant un pronostic plus défavorable.

Les étapes prévues pour 2023 comprennent :

- Données finales de l'étude 102 incluant une analyse de l'OS et de la PFS (S2 2023)
2. Établir et planifier la stratégie d'enregistrement de NBTXR3 en combinaison avec un anti-PD-1 à la suite des commentaires initiaux de la FDA reçus en mars 2022 et des données de l'étude de Phase 1 (étude 1100) suggérant que NBTXR3 pourrait amorcer une réponse immunitaire, augmenter le taux de réponse chez les patients naïfs aux anti-PD-1 et permettre de surmonter la résistance à une thérapie antérieure par anti-PD-1 chez les patients non-répondeurs.

Les étapes prévues pour 2023 comprennent :

- Actualisation du processus réglementaire portant sur un potentiel futur essai pivot de Phase 3 dans le traitement de patients atteints de cancers de la tête et du cou locorégional récurrent (LRR) ou récurrent et métastatique (R/M) ayant développé une résistance à un traitement anti-PD-1 antérieur (T3 2023) ; et
 - Présentation de données mises à jour de l'étude 1100.
3. Étendre l'évaluation de la tolérance et de la faisabilité de NBTXR3 à d'autres tumeurs solides et à d'autres combinaisons thérapeutiques en dehors des indications actuelles développées par la Société, par la mise en place de collaborations et partenariats.

Les étapes prévues pour 2023 comprennent :

- Présentation de données préliminaires de Phase 1 de l'essai en cours avec le MD Anderson dans le cancer du pancréas (S2 2023) ; et
- Détermination de la RP2D pour NBTXR3 dans le cancer du poumon non à petites cellules dans l'étude de Phase 1 en cours avec le MD Anderson (S2 2023).

[Sommaire](#)

3. Évènements significatifs survenus depuis la clôture de l'exercice

Détails des événements postérieurs à la clôture

À la connaissance de la Société, il n'y a pas eu de changement significatif dans la situation financière ou commerciale de la Société depuis le 31 décembre 2022.

4. Informations financières et résultats de la Société

4.1. Remarques liminaires

Les états financiers consolidés de la Société au 31 décembre 2022 ainsi que le rapport des commissaires aux comptes sur les états financiers sont joints au présent rapport de gestion.

Ces états financiers ont été établis en prenant en compte le périmètre de consolidation de la Société, avec les filiales américaine (Nanobiotix Corp), allemande (Nanobiotix Germany GmbH), espagnole (Nanobiotix Spain, S.L.U.), la société française Curadigm SAS et la société américaine Curadigm Corp., créées respectivement en septembre 2014, octobre 2018, décembre 2018, juillet 2019 et janvier 2020.

Les états financiers de l'exercice clos le 31 décembre 2022 que nous soumettons à votre approbation ont été établis conformément au référentiel IFRS (*International Financial Reporting Standards*) et aux interprétations IFRIC (*International Financial Reporting Interpretations*), tels qu'adoptés par l'Union européenne.

Les principes et méthodes comptables ainsi que les estimations et jugements comptables déterminants sont présentées dans les Notes 2 et 3 de l'annexe aux états financiers au 31 décembre 2022.

4.2. Compte de résultat

| <i>(en milliers d'euros)</i> | 31 décembre 2022 | 31 décembre 2021 |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Chiffre d'affaires et autres produits | | |
| Chiffre d'affaires | — | 10 |
| Autres produits de l'activité | 4 776 | 2 637 |
| Total des produits d'exploitation | 4 776 | 2 647 |
| Frais de recherche et de développement | (32 636) | (30 378) |
| Frais commerciaux, généraux et administratifs | (17 857) | (19 434) |
| Autres produits et charges opérationnelles | (985) | (5 414) |
| Total des charges opérationnelles | (51 478) | (55 226) |
| Résultat opérationnel | (46 702) | (52 579) |
| Produits financiers | 3 533 | 6 360 |
| Charges financières | (13 863) | (780) |
| Résultat financier | (10 329) | 5 580 |
| Impôt sur les sociétés | (10) | (5) |
| Résultat net | (57 041) | (47 003) |
| Résultat de base par action (en euros) | (1,64) | (1,35) |
| Résultat dilué par action (en euros) | (1,64) | (1,35) |

[Sommaire](#)

| <i>(en milliers d'euros)</i> | 31 décembre 2022 | 31 décembre 2021 |
|--|---------------------|---------------------|
| Résultat net | (57 041) | (47 003) |
| Ecarts actuariels sur engagements de retraite (IAS 19) | 126 | 182 |
| Impact fiscal | — | — |
| Autres éléments du résultat global qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat net | 126 | 182 |
| Ecarts de conversion | (68) | (94) |
| Impact fiscal | — | — |
| Autres éléments du résultat global qui seront reclassés ultérieurement en résultat net | (68) | (94) |
| Résultat global | (56 983) | (46 915) |

4.2.1 Produits des activités ordinaires

| <i>(en milliers d'euros)</i> | Au 31 décembre 2022 | Au 31 décembre 2021 |
|--|------------------------|------------------------|
| Services | — | 5 |
| Autres ventes | — | 5 |
| Total du chiffre d'affaires | — | 10 |
| Crédit d'impôt recherche | 4 091 | 2 490 |
| Subventions | 135 | 126 |
| Autres | 550 | 21 |
| Total des autres produits | 4 776 | 2 637 |
| Total des produits des activités ordinaires | 4 776 | 2 647 |

Total du chiffre d'affaires

Aucun produit n'a été comptabilisé en 2022.

Le chiffre d'affaires de la Société de 10 K€ en 2021 provenait principalement de la refacturation des coûts externes partagés de l'organisme de recherche clinique au titre de l'assistance au développement fourni par la Société à PharmaEngine dans le cadre de l'amendement de 2014 à l'accord de licence et de collaboration de la Société.

Crédit d'impôt recherche

Le crédit d'impôt recherche est passé de 2 490 K€ en 2021 à 4 091 K€ en 2022 du fait principalement d'une augmentation des dépenses de recherche et développement, et de l'intégration de dépenses supplémentaires éligibles d'organismes de recherche sous contrat pour des essais cliniques, principalement liés à 312 études.

Subventions

En 2021 et 2022, les autres produits de la Société, proviennent principalement des subventions de l'État français dont 350 K€ reçus par Curadigm dans le cadre du Bpifrance Deep Tech Funding, dont 126 K€ ont été reconnus en revenu au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2021 et 135 K€ au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2022.

[Sommaire](#)*Autres*

Les autres produits comprennent principalement des produits pour des services d'approvisionnement, dans le cadre de l'accord d'approvisionnement clinique signé en mai 2022 avec LianBio (voir Note 4.1), pour un montant de 474 K€ en 2022. La Société fournit à Lianbio des produits sous licence NBTXR3 dans le cadre du développement des produits sous licence sur le territoire de LianBio.

4.2.2. Résultat opérationnel

| <i>(en milliers d'euros)</i> | 31 décembre 2022 | 31 décembre 2021 |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Chiffre d'affaires et autres produits | | |
| Chiffre d'affaires | — | 10 |
| Autres produits de l'activité | 4 776 | 2 637 |
| Total des produits d'exploitation | 4 776 | 2 647 |
| Frais de recherche et de développement | (32 636) | (30 378) |
| Frais commerciaux, généraux et administratifs | (17 857) | (19 434) |
| Autres produits et charges d'exploitation | (985) | (5 414) |
| Total des charges opérationnelles | (51 478) | (55 226) |
| Résultat opérationnel | (46 702) | (52 579) |

Le résultat opérationnel s'établit à une perte de 46 702 K€ en 2022 contre une perte de 52 579 K€ en 2021, soit une diminution de la perte de 5 877 K€ (-11 %). Le résultat opérationnel inclut 51 478 K€ de charges opérationnelles en 2022 contre 55 226 K€ en 2021, celles-ci se composent :

- des dépenses de R&D se composent principalement des dépenses précliniques, cliniques et de fabrication liées au développement de NBTXR3 et s'élèvent à 32,6 millions d'euros pour la période de douze mois terminée le 31 décembre 2022, contre 30,4 millions d'euros pour la période de douze mois terminée le 31 décembre 2021. L'augmentation des dépenses nettes de R&D est principalement due à l'augmentation des coûts de développement liés aux voies prioritaires de la Société, y compris l'augmentation des activités de développement clinique, notamment grâce à notre essai clinique pivot international de Phase 3 chez des patients âgés atteints d'un cancer de la tête et du cou non éligibles à une chimiothérapie à base de platine (cisplatine) (NANORAY-312) ainsi qu'à la prise en compte de l'inflation sur la masse salariale et à l'augmentation des primes.
- des frais commerciaux, généraux et administratifs comprennent principalement les frais administratifs liés aux employés, les frais juridiques et autres honoraires professionnels, les frais de dépôt et de maintien de brevets et les frais d'assurance. Ces charges s'élèvent à 17,9 millions d'euros clos le 31 décembre 2022, contre 19,4 millions d'euros pour les douze mois clos le 31 décembre 2021. Cette diminution reflète les mesures prises par la société pour réduire sa dépendance à des professionnels externes pour ses activités essentielles, ainsi qu'à la rationalisation des services fournis.
- des autres produits et charges d'exploitation, la Société ayant effectué des paiements pour un montant cumulé de 1,0 M\$ en 2022 contre 6,5 M\$ en 2021 (985 K€ et 5,4 M€ convertis au taux de change de la date de paiement en 2022 et 2021, respectivement) à PharmaEngine, conformément à l'accord de résiliation et de libération signé entre les parties.

Au 31 décembre 2022, la Société compte 102 collaborateurs contre 100 au 31 décembre 2021.

[Sommaire](#)

4.2.3. Analyse sectorielle

La majorité des coûts de recherche et développement et des frais généraux sont exposés en France.

La majorité des actifs corporels de la Société sont situés en France.

Aucun chiffre d'affaires n'a été comptabilisé en 2022, contre un revenu non significatif de 10 K€ généré en 2021, principalement liés à la collaboration maintenant conclue de la Société avec PharmaEngine, Inc.

Les autres produits comprennent principalement des crédits d'impôt recherche qui sont passés de 2,6 million d'euros en 2021 à 4,8 millions d'euros en 2022 en raison principalement d'une augmentation des dépenses de recherche et développement et d'une hausse des charges éligibles retenues dans le calcul du CIR.

Pour les besoins de l'analyse géographique, la Société alloue le chiffre d'affaires selon le lieu de la mise à disposition des licences ou selon le lieu où la prestation de services est rendue. Au titre de l'exercice 2022, comme pour les exercices précédents, aucune des filiales du groupe, n'a généré de chiffre d'affaires.

4.3. Bilan IFRS

| <i>(en milliers d'euros)</i> | 31 décembre 2022 | 31 décembre 2021 |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Actifs non courants | | |
| Immobilisations incorporelles | 1 | 4 |
| Immobilisations corporelles | 7 120 | 8 186 |
| Immobilisations financières | 291 | 519 |
| Total des actifs non courants | 7 412 | 8 709 |
| Actifs courants | | |
| Clients et comptes rattachés | 101 | — |
| Autres actifs courants | 10 868 | 9 139 |
| Trésorerie et équivalents de trésorerie | 41 388 | 83 921 |
| Total des actifs courants | 52 358 | 93 060 |
| TOTAL DE L'ACTIF | 59 769 | 101 769 |
| Capitaux propres | | |
| Capital | 1 046 | 1 045 |
| Primes liées au capital | 255 760 | 255 767 |
| Autres éléments du résultat global cumulés | 700 | 643 |
| Actions propres | (228) | (202) |
| Réserves | (227 282) | (183 459) |
| Résultat net | (57 041) | (47 003) |
| Total des capitaux propres | (27 045) | 26 790 |
| Passifs non courants | | |
| Provisions - part non courante | 270 | 318 |
| Dettes financières - part non courante | 48 608 | 37 816 |
| Total des passifs non courants | 48 878 | 38 134 |
| Passifs courants | | |
| Provisions - part courante | 327 | 110 |
| Dettes financières - part courante | 4 560 | 8 204 |
| Fournisseurs et comptes rattachés | 9 621 | 6 482 |
| Autres passifs courants | 6 855 | 5 277 |
| Produits constatés d'avance | 55 | 254 |
| Passifs contractuels | 16 518 | 16 518 |
| Total des passifs courants | 37 936 | 36 845 |
| TOTAL DU PASSIF ET DES CAPITAUX PROPRES | 59 769 | 101 769 |

4.3.1. Capitaux

Les informations sur le capital de la Société présentées dans la Note 10 de l'annexe aux états financiers de la Société, et le tableau de variation des capitaux propres établis selon les normes IFRS figurant parmi les états financiers, détaillent respectivement l'évolution sur les deux derniers exercices du capital de la Société et des capitaux propres.

[Sommaire](#)**4.3.2. Sources de financement**

Nanobiotix est une société en croissance développant une solution de nanomédecine, positionnée en oncologie qui a enregistré globalement, depuis sa création, des flux de trésorerie opérationnels négatifs. Depuis sa création, la Société a été financée par :

- l'émission d'actions nouvelles,
- un partenariat financier non-dilutif avec la Banque Européenne d'Investissement (BEI);
- un partenariat avec LianBio, une société de biotechnologie qui se consacre à la mise à disposition de médicaments révolutionnaires pour les patients en Chine et sur les principaux marchés asiatiques, pour développer et commercialiser NBTXR3 en Chine continentale, Hong Kong, Taïwan et Macao, en Corée du Sud, à Singapour et en Thaïlande. Au 31 décembre 2021, un paiement initial non remboursable de 20 millions de dollars a été perçu par la Société à la signature de l'accord avec LianBio;
- ainsi que, de façon marginale mais récurrente, le remboursement du crédit d'impôt recherche, des subventions accordées et avances remboursables, notamment par OSEO/BPI France.

4.3.3. Trésorerie et équivalents de trésorerie

| <i>(en milliers d'euros)</i> | 31 décembre 2022 | 31 décembre 2021 |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Trésorerie et comptes bancaires | 38 576 | 83 921 |
| Dépôts à terme | 2 813 | — |
| Trésorerie et équivalents de trésorerie | 41 388 | 83 921 |

4.4 Flux de trésorerie IFRS

| <i>(en milliers d'euros)</i> | 31 décembre 2022 | 31 décembre 2021 |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles | | |
| Résultat net | (57 041) | (47 003) |
| Elimination des éléments sans incidence sur la trésorerie | | |
| Dotations aux amortissements | 1 500 | 1 560 |
| Provisions | 305 | 152 |
| Charges liées aux paiements fondés sur des actions | 3 174 | 3 201 |
| Coût de l'endettement financier net | 2 042 | 2 224 |
| Effet de l'actualisation des passifs financiers et coût amorti | 10 649 | (1 554) |
| Autres produits et charges sans incidence sur la trésorerie | (36) | 8 |
| Perte sur cession | 3 | — |
| Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles avant impôt et variation du besoin en fonds de roulement | (39 403) | (41 412) |
| (Augmentation)/Diminution des clients et comptes rattachés | (101) | 62 |
| (Augmentation)/Diminution du crédit d'impôt recherche | 2 490 | 1 927 |
| (Augmentation)/Diminution des autres créances | (4 215) | (5 034) |
| (Augmentation)/Diminution des fournisseurs et comptes rattachés | 2 905 | (281) |
| (Augmentation)/Diminution des autres passifs courants | 1 220 | (1 652) |
| Augmentation des produits constatés d'avance et passifs contractuels | | 16 518 |
| Variation du besoin en fonds de roulement | 2 300 | 11 540 |
| Flux nets de trésorerie liés aux activités opérationnelles | (37 104) | (29 872) |
| Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement | | |
| Acquisitions d'immobilisations incorporelles | (1) | (5) |
| Acquisitions d'immobilisations corporelles | (92) | (228) |
| (Augmentation)/ Diminution des immobilisations financières | 230 | (9) |
| Flux nets de trésorerie liés aux activités d'investissement | 138 | (242) |
| Flux de trésorerie liés aux activités de financement | | |
| Augmentation de capital | — | — |
| Souscription BSA | — | 43 |
| Frais de transaction | — | (349) |
| Souscription d'emprunt et avance remboursable | — | — |
| Remboursement des emprunts | (3 642) | (2 833) |
| Remboursement dette locative | (1 093) | (909) |
| Intérêts financiers payés | (915) | (1 132) |
| Flux net de trésorerie liés aux activités de financement | (5 651) | (5 180) |
| Incidence de la variation des taux de change | 83 | 64 |
| Variation de trésorerie | (42 533) | (35 230) |
| Trésorerie à l'ouverture | 83 921 | 119 151 |
| Trésorerie à la clôture | 41 388 | 83 921 |

Au 31 décembre 2022, Nanobiotix disposait de 41,4 millions d'euros de trésorerie, d'équivalents de trésorerie et d'investissements, contre 83,9 millions d'euros au 31 décembre 2021, soit une diminution nette de 42,5 millions d'euros.

[Sommaire](#)

Analyse des flux de trésorerie

Les flux nets de trésorerie liés aux dépenses opérationnelles pour l'exercice clos le 31 décembre 2022 s'élevant à (37,1) millions d'euros, ont augmenté de 7,2 millions d'euros par rapport flux nets de trésorerie liés aux dépenses opérationnelles en 2021 s'élevant à (29,9) millions d'euros, ce qui s'explique par l'évolution favorable des flux de trésorerie lié aux activités opérationnelle de 2,0 millions d'euros, reflet d'un contrôle renforcé des décaissements liés aux activités de développement clinique, entièrement compensée par une dégradation du besoin en fonds de roulement de 9,2 millions d'euros par rapport à 2021. La dégradation du besoin en fond de roulement est uniquement due à l'impact favorable ponctuel du paiement initial perçu de LianBio et s'élevant à 16,5 millions d'euros sur la période 2021. Sans cet impact ponctuel, la variation du besoin en fond de roulement serait favorable de 7,3 millions d'euros en 2022 par rapport à 2021.

Nos flux nets de trésorerie liée aux activités d'investissement correspondent à un flux net de trésorerie positif de 138 milliers d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2022. Ces flux se composent d'un effet de trésorerie positif de 230 milliers d'euros sur les actifs financiers non courants correspondant à d'une part à un remboursement de trop-perçu par le bailleur des bureaux parisiens pour 133 milliers d'euros et d'autre part à l'effet de la fin du contrat de liquidité avec Gilbert Dupont pour 97 milliers d'euros, compensés par un décaissement de 92 milliers d'euros pour l'acquisition d'immobilisations.

Nos flux nets de trésorerie liés aux activités de financement se sont élevés à (5,7) millions d'euros et (5,2) millions d'euros pour les périodes closes aux 31 décembre 2022 et 2021, respectivement. Les flux de trésorerie utilisés dans les activités de financement pour les périodes closes les 31 décembre 2022 et 2021 concernent principalement les remboursements d'emprunts et les intérêts payés sur les dettes bancaires et les dettes de location.

Sur la base du plan opérationnel actuel et des projections financières, Nanobiotix prévoit que la trésorerie, les équivalents de trésorerie et la trésorerie affectée de 41,4 millions d'euros au 31 décembre 2022 financeront ses opérations jusqu'au troisième trimestre 2023.

Continuité d'exploitation

Nous avons préparé nos états financiers consolidés en appliquant le principe de continuité d'exploitation. Nous avons enregistré des pertes nettes de 57,0 millions d'euros et une diminution de notre trésorerie et équivalents de trésorerie de 42,5 millions en 2022. Au 31 décembre 2022, notre déficit cumulé était de 227,3 millions d'euros et nous avons un besoin en fonds de roulement négatif de 22,7 millions d'euros. Nous prévoyons de continuer à engager des dépenses importantes liées au développement et à la fabrication de produits candidats nanotechnologiques tels que NBTXR3 et à la réalisation d'études cliniques. De plus, nous pouvons rencontrer des difficultés imprévues, des complications, des retards de développement et d'autres facteurs inconnus qui nécessiteraient des dépenses supplémentaires. En raison de ces opérations, nous prévoyons de continuer à subir des pertes importantes à court terme. De plus, le prêt BEI souscrit par la Société contient une obligation de maintenir une position minimale de trésorerie et d'équivalents de trésorerie, devant être égal au montant du principal du prêt restant dû, ce qui limite la disponibilité des ressources de trésorerie pour répondre aux besoins opérationnels.

Les engagements de la Société impliquent que la trésorerie et les équivalents de trésorerie à la date du présent rapport de gestion permettent de financier nos dépenses d'exploitation jusqu'au troisième trimestre de 2023. La violation de l'obligation contractuelle du maintien de ce niveau de trésorerie minimum contracté avec la BEI entraînerait la faculté pour cette dernière de solliciter le remboursement immédiat de tout ou partie du montant principal du prêt restant dû, ainsi que les intérêts courus, les frais de remboursement anticipé et tous les autres montants courus ou impayés. Cependant, la Société a obtenu une dérogation temporaire abaissant de 15 millions d'euros ce covenant financier jusqu'au 31 juillet 2023, et a obtenu un accord de principe de l'EIB pour le prolonger automatiquement jusqu'au 31 janvier 2024 à la condition (a) d'une signature d'ici le 31 juillet 2023 par

[Sommaire](#)

la Société d'un partenariat de développement commercial, une alliance collaborative ou stratégique et (b) d'être formalisé dans les quinze jours suivant la date du présent rapport annuel. A défaut de l'extension de la renonciation temporaire, et en l'absence de l'obtention de ressources financières suffisantes, la Société se retrouverait en défaut de cette clause financière au 31 juillet 2023.

La Société cherche également à obtenir des financements supplémentaires par le biais d'un ou plusieurs nouveaux partenariats, alliances collaboratives ou stratégiques possibles, ou de l'utilisation de la ligne de financement en capitaux propres (PACEO) signée avec Kepler Cheuvreux, des financements auprès d'investisseurs institutionnels ou stratégiques, des marchés de capitaux, ou une combinaison de ces derniers. Cependant, la Société ne peut garantir si ou quand de telles transactions auront lieu ou si elles se feront à des conditions satisfaisantes.

Alors que la Société a mis en place et continuera de mettre en place des actions pour obtenir de nouveaux financements et pour piloter ses coûts au travers de plan de réduction des dépenses opérationnelles si nécessaire, les facteurs exposés ci-dessous indique un doute matériel quant à la capacité de la Société d'assurer la continuité d'exploitation, en l'absence d'assurance que la Société réussisse à satisfaire ses besoins de trésorerie futurs.

Par conséquent, le Directoire de la Société a déterminé qu'il était approprié de préparer des états financiers consolidés au 31 décembre 2022 et pour la période close le 31 décembre 2022, en appliquant le principe de continuité d'exploitation et en supposant que la Société poursuivra ses activités dans un avenir prévisible.

4.5 Engagements hors bilan

Engagements dans le cadre de l'emprunt réalisé auprès de la BEI

En cas de remboursement anticipé du prêt BEI, ou en cas de changement de contrôle après le remboursement du prêt, le montant des redevances dues sera égal à la plus élevée des valeurs actuelles nettes de redevances telle que déterminée par un expert indépendant, le montant tel que déterminé par la BEI, nécessaire pour que la Banque réalise un taux de rendement interne sur le prêt de 20 % tel et un montant qui ne doit pas être inférieur à 35,0 millions d'euros.

Dans le cadre de l'avenant, la Société s'est engagée à maintenir un solde minimum de trésorerie et d'équivalents de trésorerie égal au principal restant dû à la BEI, qui s'élève à 25,3 millions d'euros au 31 décembre 2022. Au 31 décembre 2022, aucune clause n'a été enfreinte.

Dans certaines circonstances, notamment en cas de changement défavorable important, de changement de contrôle de la Société ou si le Dr Laurent Levy, Président du Conseil d'administration, cesse ses fonctions, la Société peut être tenue de payer des frais d'annulation. Si le Dr Laurent Levy cesse de détenir un certain nombre d'actions ou cesse d'être un dirigeant, la BEI peut exiger le remboursement anticipé du prêt.

[Sommaire](#)

Engagements de location liés aux contrats hors IFRS 16

Les engagements de la Société au titre des contrats de location simple entrant dans le champ des exemptions/simplifications admises par IFRS 16 car correspondants aux critères de contrats de courte durée et contrats liés à des actifs de faible valeur sont les suivants :

- Un contrat de location à court terme d'un bureau par Nanobiotix Corp, dont le loyer annuel est de 130 K\$; et.
- Des baux relatifs à des biens de faible valeur pour les imprimantes de Nanobiotix S.A., dont le loyer annuel est d'environ 10 K€.

Engagements liés au contrat MD Anderson

Le 21 décembre 2018, la Société a conclu un accord de collaboration stratégique avec le MD Anderson Cancer Center, un centre mondial de recherche, d'éducation, de prévention et de soins pour les patients atteints de cancer. Cet accord a été modifié et amendé en janvier 2020 puis en juin 2021. Conformément à l'accord cet accord de collaboration, la Société et MD Anderson ont établi une collaboration clinique complète et à grande échelle sur le NBTXR3 afin d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie pour certains types de cancer. Dans un premier temps la collaboration devrait contribuer à plusieurs essais cliniques menés par MD Anderson, en tant que sponsor, utilisant NBTXR3 dans le traitement de plusieurs types de cancer (y compris les cancers de la tête et du cou, du pancréas et du poumon). Nous prévoyons de recruter environ 312 patients au total dans ces essais cliniques.

Dans le cadre du financement de cette collaboration, Nanobiotix s'est engagé à payer environ 11 M\$ pour les essais cliniques envisagés par l'accord pendant la durée de la collaboration sur la base des patients inscrits pendant la période concernée, et a effectué un premier paiement de 1,0 M\$ au début de la collaboration et un deuxième paiement de 1,0 M\$ le 3 février 2020. Des paiements supplémentaires ont été effectués tous les six mois en fonction du recrutement de patients pour les essais, le solde étant dû lors du recrutement du dernier patient pour l'ensemble les études.

La Société peut également être tenue de verser un paiement d'étape supplémentaire unique (i) à l'obtention de la première approbation réglementaire par la Food and Drug Administration aux États-Unis et (ii) à la date à laquelle un nombre déterminé de patients ont été recrutés dans les essais cliniques.

Le montant du paiement d'étape dépendra de l'année où l'événement déclencheur se produit, avec un montant minimum de 2,2 M\$ s'il s'était produit en 2020 jusqu'à 16,4 M\$ s'il se produit en 2030.

Aux 31 décembre 2022 et 2021, la Société a comptabilisé des charges constatées d'avance pour 1,5 M€ et 1,0 M€, respectivement. Les dépenses sont enregistrées au cours de la collaboration dans l'état des opérations consolidées, sur la base des patients inscrits au cours de la période concernée.

[Sommaire](#)

Obligations liées à la résiliation de l'accord PharmaEngine

En mars 2021, la Société et PharmaEngine ont convenu mutuellement de résilier l'accord de licence et de collaboration conclu en août 2012.

La Société a versé 6,5 M\$ à PharmaEngine (5,4 M€ convertis au taux de change en vigueur à la date du paiement) et 1 M\$ à PharmaEngine (1,0 M€ convertis au taux de change en vigueur à la date du paiement) conformément à l'accord de résiliation au cours des exercices clos respectivement le 31 décembre 2021 et le 31 décembre 2022.

PharmaEngine peut recevoir des paiements supplémentaires de 5 M\$ lors de la deuxième approbation réglementaire de NBTXR3 dans n'importe quelle juridiction dans le monde et pour n'importe quelle indication. La Société a également accepté de payer des redevances à PharmaEngine à des taux de redevance à un chiffre, en ce qui concerne les ventes de NBTXR3 dans la région Asie-Pacifique, pendant une période de 10 ans à compter de la date des premières ventes dans la région.

Obligations liées à la convention de financement en fonds propres (Equity line) avec Kepler Cheuvreux

Le Président du Directoire, agissant sous l'autorité du Directoire du 18 mai 2022, et conformément à la 21ème résolution de l'Assemblée Générale du 28 avril 2021, a décidé de conclure une convention Equity Line (PACEO).

Conformément aux termes dudit accord signé le 18 mai 2022, Kepler Cheuvreux, agissant en tant que souscripteur de cette facilité, s'est engagé à souscrire jusqu'à 5 200 000 actions, sur une durée maximale de 24 mois se terminant le 18 mai 2024.

Les actions seront émises sur la base du cours quotidien moyen pondéré par les volumes le plus bas des deux jours de bourse précédant chaque émission, moins une décote maximale de 5,0 % (voir Note 10.4 Convention de financement en fonds propres (Equity line) avec Kepler Cheuvreux).

Nous renvoyons pour plus de détail à la section 5.1.4.5. du document universel de référence 2022 émis le 24 avril 2023 et librement accessible sur le site www.nanobiotix.com.

5. Activité en matière de recherche et développement

Depuis la création de la Société, l'essentiel des ressources a été consacré aux activités de Recherche et Développement. Ces activités sont décrites de façon détaillée dans ce chapitre. Afin de mener à bien leurs travaux, les équipes de R&D font appel à des sous-traitants possédant des technologies de pointe et/ou l'expertise nécessaire. Au sein de l'effectif 2022 et en augmentation par rapport à 2021, 35 salariés sont titulaires d'un doctorat en médecine, pharmacie ou science. La fonction R&D demeure largement dominante puisqu'elle représente 73 % des salariés.

Au cours de l'exercice 2022, les dépenses en matière de recherche et développement du Groupe s'élèvent à 32 636 K€.

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.

5.1 Présentation générale des activités de R&D

Nanobiotix est une société de biotechnologie en phase de développement clinique avancé, spécialisée dans la mise au point de produits candidats novateurs, fondés sur la physique. Nous utilisons notre nanotechnologie propriétaire afin d'améliorer les bénéfices des traitements pour des millions de patients dans le monde. Notre principal produit-candidat, NBTXR3, est conçu pour améliorer le contrôle local des tumeurs solides en augmentant l'effet destructeur de la radiothérapie sur les tumeurs, sans augmenter les dommages aux tissus sains environnants. Il a également pour objectif d'améliorer le contrôle systémique grâce à son potentiel effet d'amorçage immunitaire faisant suite à la destruction physique des cellules causée par son mécanisme d'action physique. Grâce à cette approche, nous développons une stratégie qui vise en premier lieu à fournir une solution de pointe pour le traitement des cancers de la tête et du cou puis dans un second temps à adapter cette approche pour d'autres types de tumeurs solides.

NBTXR3, notre radioenhancer, potentiellement premier produit de sa classe, est une suspension aqueuse de nanoparticules d'oxyde d'hafnium cristallisé fonctionnalisé, conçue pour être injectée directement dans une tumeur maligne et activée par la radiothérapie. Lorsqu'il est exposé à des rayonnements ionisants, NBTXR3 augmente la dose localisée de radiothérapie délivrée aux cellules tumorales dans lesquelles il est présent, augmentant de manière significative la mort des cellules tumorales sans augmenter la dose dans les tissus sains environnants. Après la destruction cellulaire physique causée par NBTXR3 activé par radiothérapie, le produit candidat peut également stimuler la réponse immunitaire adaptative et créer une mémoire anticancéreuse à long terme. Compte tenu du mécanisme d'action fondé sur la physique, nous pensons que NBTXR3 pourrait être développé largement, quelles que soient les tumeurs solides traitées par radiothérapie et combinaisons thérapeutiques, y compris les inhibiteurs de checkpoints.

La radiothérapie (RT) consiste à utiliser des rayons X ou d'autres particules ou rayons de haute énergie pour tuer les cellules cancéreuses dans les tumeurs. Il s'agit de l'un des traitements les plus courants pour lutter contre le cancer, à la fois seul et en association avec de la chirurgie, de la chimiothérapie ou des thérapies biologiques. Dans les pays développés ayant accès à la radiothérapie, environ 60 % des patients atteints de cancer seront traités au moins une fois par radiothérapie, soit seule soit dans le

[Sommaire](#)

cadre d'un protocole de traitement plus complexe². Néanmoins, de nombreux patients meurent encore de la progression de leur cancer notamment parce qu'il n'est pas possible de les traiter avec une dose de rayonnement suffisamment élevée pour détruire complètement leur tumeur sans entraîner une toxicité au niveau des tissus sains environnants. Nous pensons qu'en permettant de diminuer cette toxicité, NBTXR3 pourrait améliorer le taux de survie et la qualité de vie des patients atteints de cancer.

Notre approche pionnière utilise la nanophysique pour créer un mécanisme d'action basé sur la physique qui détruit les cellules cancéreuses. Contrairement aux thérapies ciblées traditionnelles ou aux produits biologiques, NBTXR3 possède un mécanisme d'action largement applicable qui, selon nous, pourrait être utilisé dans le traitement de tout type de tumeurs solides traitées par radiothérapie. Les nanoparticules ont une densité électronique élevée, ce qui permet à une tumeur contenant NBTXR3 d'absorber plus d'énergie que celle qui pourrait être absorbée par les seules cellules cancéreuses. Cette concentration contrôlée d'énergie permet une destruction localisée des cellules cancéreuses plus importantes. Lorsque l'exposition au rayonnement cesse, les nanoparticules retournent à leur état inactif et inerte. Cette augmentation de la destruction physique des cellules tumorales pourrait permettre une plus grande exposition des antigènes tumoraux dans le microenvironnement tumoral et déclencher une réponse immunitaire. Les données précliniques et les premières données de nos études cliniques en cours suggèrent que NBTXR3 activé par radiothérapie pourrait permettre d'amorcer le système immunitaire. Cet effet d'amorçage, s'il est validé par d'autres essais cliniques, pourrait être dû à l'activation de mécanismes complexes, appelés voies biologiques pléiotropes, et à une exposition accrue aux antigènes, ce qui entraîne l'activation des cellules immunitaires du patient pour détruire les cellules cancéreuses dans l'organisme. Nous pensons que, via ce mécanisme d'action, l'effet de NBTXR3 activé par la radiothérapie sur le microenvironnement tumoral, pourraient permettre non seulement d'améliorer le contrôle local des tumeurs mais pourraient également améliorer le contrôle systémique des tumeurs.

Nous pensons que le mécanisme d'action de NBTXR3 pourrait améliorer les résultats pour les populations de patients atteints de toutes les tumeurs solides pouvant être traitées par radiothérapie seule ou en association avec d'autres agents thérapeutiques. Conformément aux priorités stratégiques de la Société, nous avons l'intention de concentrer nos ressources pour mettre en place une offre thérapeutique complète pour les traitements des cancers de la tête et du cou pour lesquels la radiothérapie fait partie de la prise en charge thérapeutique. On estime que 74 % des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou seront traités par radiothérapie³, impliquant une perspective de commercialisation importante pour NBTXR3. En outre, la Société estime que ce modèle pourrait être applicable à toute indication de tumeur solide traitée par radiothérapie et dans laquelle NBTXR3 peut être injecté, ce qui élargirait encore les perspectives commerciales de NBTXR3.

En outre, nous pensons que NBTXR3 pourrait ouvrir de nouvelles alternatives thérapeutiques aux patients atteints de cancers qui ne peuvent actuellement pas être traités par radiothérapie en raison de la radiosensibilité, ou d'autres caractéristiques, des tissus proches de la tumeur. Les trois indications les plus avancées pour lesquelles nous avons annoncé des résultats d'essais cliniques positifs sont les STM localement avancés des extrémités ou de la paroi du tronc, les cancers localement avancés de la tête et du cou (pour lesquels la FDA a accordé une désignation Fast Track pour le traitement des patients inéligibles aux chimiothérapies à base de platine, la population de patients de notre essai pivot international de Phase 3) et les cancers du foie.

Nous avons franchi une étape importante en matière de preuve de concept pour NBTXR3 avec la finalisation de notre essai clinique de Phase 2/3 randomisé et contrôlé dans l'UE pour le traitement de

² Morris ZS, Harari PM. Interaction of radiation therapy with molecular targeted agents. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 10;32(26):2886-93. doi: 10.1200/JCO.2014.55.1366. Epub 2014 Aug 11. PMID: 25113770; PMCID: PMC4152717.
INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Radiotherapy in Cancer Care: Facing the Global Challenge, Non-serial Publications, IAEA, Vienna (2017)

³ Delaney GP, Barton MB. Evidence-based estimates of the demand for radiotherapy (Estimations factuelles de la demande de radiothérapie). *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015 Feb;27(2):70-6.

[Sommaire](#)

patients atteints de STM localement avancés des extrémités et de la paroi du tronc. Notre essai clinique de Phase 2/3 a atteint son objectif principal en montrant qu'environ deux fois plus de patients atteints de STM ayant reçu NBTXR3 activé par radiothérapie ont obtenu une réponse pathologique complète (c'est-à-dire, moins de 5 % de cellules cancéreuses viables résiduelles dans la tumeur), par rapport aux patients ayant reçu une radiothérapie seule. Cette différence, statistiquement significative, a permis d'obtenir l'autorisation de commercialiser le produit dans l'UE. En avril 2019, nous avons terminé le processus réglementaire pour le marquage CE de NBTXR3, impliquant ainsi une autorisation de commercialisation dans les 27 pays de l'UE pour le traitement des STM localement avancés des extrémités et de la paroi du tronc sous le nom de marque Hensify®.

Nous donnons actuellement la priorité au développement de NBTXR3 aux États-Unis et dans l'UE pour le traitement des cancers de la tête et du cou, incluant les stades localement avancés ainsi que les stades récurrents et/ou métastatiques. Notre programme le plus avancé est conçu pour répondre aux besoins médicaux importants non couverts des patients atteints de cancers de la tête et du cou localement avancés et non éligibles à la chimiothérapie. Compte-tenu de ces besoins et de l'incidence élevée de ces cancers, selon nous, ce programme représente une opportunité significative pour NBTXR3. Plus de la moitié des cancers de la tête et du cou localement avancés comprennent des tumeurs primaires de grande taille qui peuvent envahir les structures sous-jacentes, se propager aux ganglions régionaux ou les deux. La médiane de survie globale est d'environ 12 à 13 mois chez les patients âgés atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) traités par radiothérapie seule⁴. Comme le traitement des formes localement avancées de cancers de la tête et du cou implique des traitements avec une toxicité importante, il existe un nombre limité d'options thérapeutiques pour la sous-population des patients âgés. En conséquence, nous pensons que NBTXR3 pourrait représenter une amélioration significative dans la prise en charge thérapeutique de cette population de patients, avec la possibilité de prolonger leur survie et d'améliorer leur qualité de vie.

En 2019, nous avons finalisé la partie escalade de dose de l'étude 102, notre essai clinique de Phase 1 chez des patients fragiles ou âgés atteints de cancers de la tête et du cou localement avancés non éligibles au cisplatine ou intolérants au cétuximab, une population de patients qui est généralement traitée par radiothérapie seule. Des données préliminaires du 22 février 2022 issues de la partie expansion de l'étude 102 montre une médiane de survie globale de 23 mois chez les patients évaluable (n=44), démontrant une amélioration continue par rapport à l'analyse présentée au congrès de l'ASTRO 2021 et cohérente avec les données rapportées de la partie escalade de dose de l'étude 102. Voir section 5.3.2. du présent document.

Nous menons actuellement NANORAY-312, un essai pivot international de Phase 3, en ouvert et randomisé, qui évalue l'efficacité de NBTXR3 activé par radiothérapie avec ou sans cétuximab, pour le traitement de patients âgés atteints d'un HNSCC localement avancé non éligibles à une chimiothérapie à base de platine. NANORAY-312 a obtenu en 2020 la désignation Fast Track de la FDA. Le premier patient de l'étude a été randomisé en janvier 2022 et des centres participant à cet essai clinique sont maintenant activés à travers les États-Unis, l'Europe et l'Asie. L'essai devrait inclure environ 500 patients. Il est mené avec notre partenaire Lian Oncology Limited (« LianBio ») qui s'est engagé à recruter 100 patients dans ses territoires en Asie.

Parallèlement à notre programme de développement de NBTXR3 dans les cancers de la tête et du cou localement avancés, nous poursuivons également un solide programme de développement pour

⁴ Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, Rives M, Aghili M, Bourdin S, et al. Phase III Randomized Trial of Very Accelerated Radiation Therapy Compared With Conventional Radiation Therapy in Squamous Cell Head and Neck Cancer: A GORTEC Trial. (Essai randomisé de phase III d'une radiothérapie très accélérée comparée à une radiothérapie conventionnelle dans le cas d'un cancer de la tête et du cou épidermoïde : Essai GORTEC.) *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2873-8 ; Amini A, Jones BL, McDermott JD, Serracino HS, Jimeno A, Raben D, et al. Survival outcomes with concurrent chemoradiation for elderly patients with locally advanced head and neck cancer according to the National Cancer Data Base. (Résultats de la chimioradiothérapie concomitante chez les patients âgés atteints d'un cancer de la tête et du cou localement avancé, d'après la base de données nationale sur le cancer.) *Cancer*. 2016;122(10):1533-43 ; et Moye VA, Chandramouleeswaran S, Zhao N, Muss HB, Weissler MC, Hayes DN, et al. Elderly patients with squamous cell carcinoma of the head and neck and the benefit of multimodality therapy. (Patients âgés atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou et avantages d'une thérapie multimodale.) *The oncologist*. 2015;20(2):159-65.

Sommaire

étudier l'utilisation de NBTXR3 activé par radiothérapie suivi par un traitement avec des inhibiteurs de checkpoints dans plusieurs indications de tumeurs solides. Ces dernières années, le potentiel des traitements immuno-oncologiques, et en particulier des inhibiteurs de checkpoints, a fait l'objet d'une attention particulière. Les inhibiteurs de checkpoints constituent un type d'immunothérapie qui bloque les protéines empêchant le système immunitaire d'attaquer les cellules cancéreuses. Ils permettent ainsi aux lymphocytes T du patient de reconnaître des cellules cancéreuses qui seraient autrement invisibles à l'attaque immunitaire. Cependant, de nombreuses tumeurs ne répondent pas ou peu à l'inhibition des checkpoints (ces tumeurs sont appelées tumeurs « froides »). Nos résultats précliniques et nos premiers résultats cliniques suggèrent que NBTXR3 associé à de la radiothérapie peut stimuler une réponse immunitaire, rendant ainsi des tumeurs « froides » plus susceptibles d'être reconnues par le système immunitaire du patient (en faisant ainsi des tumeurs « chaudes ») et donc potentiellement plus réactives aux traitements d'I-O, tels que les inhibiteurs de checkpoints. Notre premier objectif est d'exploiter les données obtenues dans le cadre de notre programme d'I-O afin de faire progresser le traitement des patients atteints de HNSCC R/M résistant à une immunothérapie antérieure.

Dans le cadre de notre programme de développement d'inhibiteurs de checkpoints associé à NBTXR3, nous menons l'étude 1100, un essai multi-cohorte de Phase 1 évaluant NBTXR3 activé par radiothérapie suivi par un traitement avec des inhibiteurs de checkpoints anti-PD-1 nivolumab (Opdivo) ou pembrolizumab (Keytruda) chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent/métastatique ou de métastases des tissus mous, pulmonaires ou hépatiques issues de tout cancer primitif éligible à une thérapie anti-PD-1. Nous avons présenté les résultats cliniques actualisés de l'étude 1100 lors de la réunion annuelle de la Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) en novembre 2022. Nous pensons que ces premiers résultats suggèrent que NBTXR3 a le potentiel d'augmenter la proportion de patients qui répondent aux inhibiteurs de checkpoints, et nous avons entamé des discussions avec les autorités réglementaires concernant le processus d'enregistrement potentiel de cette combinaison d'immunothérapie pour les patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent/métastatique ayant présenté une résistance à une immunothérapie antérieure. Début 2022, nous avons modifié le protocole de l'étude 1100 pour inclure une cohorte spécifiquement dédiée aux patients atteints de HNSCC R/M résistant aux anti-PD-1 ; une deuxième cohorte pour les patients atteints de HNSCC R/M naïfs aux anti-PD-1 ; et une troisième cohorte pour les patients résistants aux anti-PD-1 et présentant des métastases pulmonaires, hépatiques ou des tissus mous, provenant d'un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC), d'un mélanome malin, d'un carcinome hépatocellulaire (HCC), d'un carcinome rénal (RCC), d'un cancer urothélial, d'un cancer du col de l'utérus ou d'un cancer du sein triple négatif (TNBC). Voir la section 5.3.3. du présent document pour plus de détails.

Au 31 décembre 2022, NBTXR3 a été administré à plus de 300 patients. Compte tenu des domaines d'intérêt de Nanobiotix, et du potentiel évolutif de NBTXR3, nous nous sommes engagés dans une stratégie de collaboration avec des partenaires importants et réputés afin d'étendre le développement du produit candidat parallèlement à nos voies de développement prioritaires. En 2018, nous avons conclu une collaboration de recherche clinique étendue avec le MD Anderson ayant pour objectif le parrainage de plusieurs études de Phase 1 et de Phase 2 aux États-Unis afin d'évaluer NBTXR3 dans différents types de tumeurs et avec différentes combinaisons thérapeutiques. Un total d'environ 312 patients devraient être recrutés dans le cadre de ces essais cliniques. Quatre essais cliniques entrant dans le cadre de cette collaboration : une étude de Phase 1 chez des patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé ou à la limite de la résecabilité, une étude de Phase 1 chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage, une étude de Phase 1 chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules et une étude de Phase 2 chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou en association avec la thérapie par anti-PD-1 ont commencé le recrutement de patients. En mai 2021, nous avons conclu un accord de collaboration avec LianBio afin de développer et commercialiser NBTXR3 dans des pays asiatiques clés, notamment en Chine continentale, à Taïwan et en Corée du Sud. En vertu de cet accord, LianBio s'est engagé à contribuer au recrutement pour un

[Sommaire](#)

maximum de cinq études d'enregistrement internationales pour NBTXR3, en commençant par NANORAY-312.

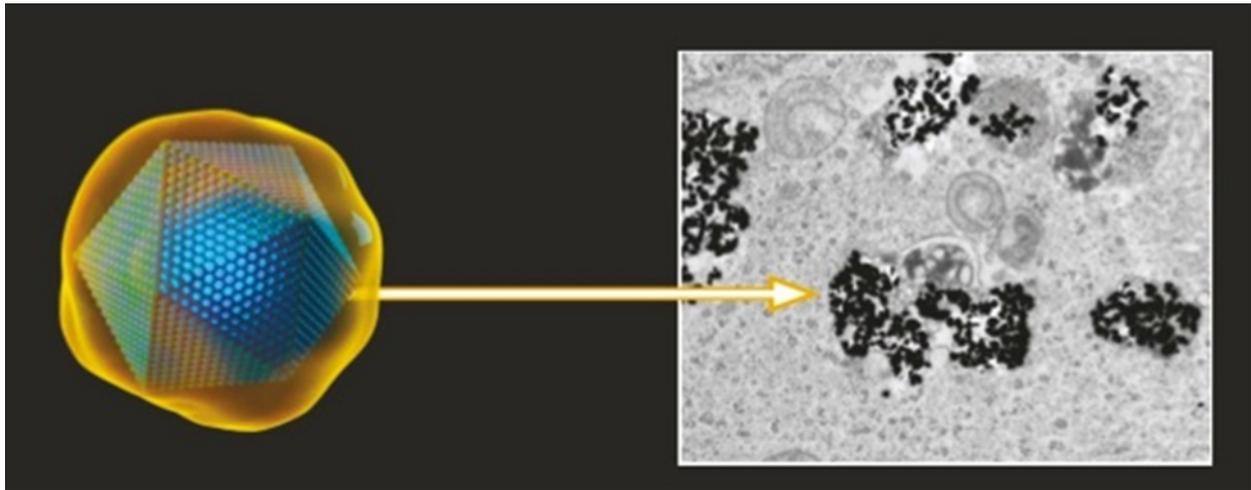
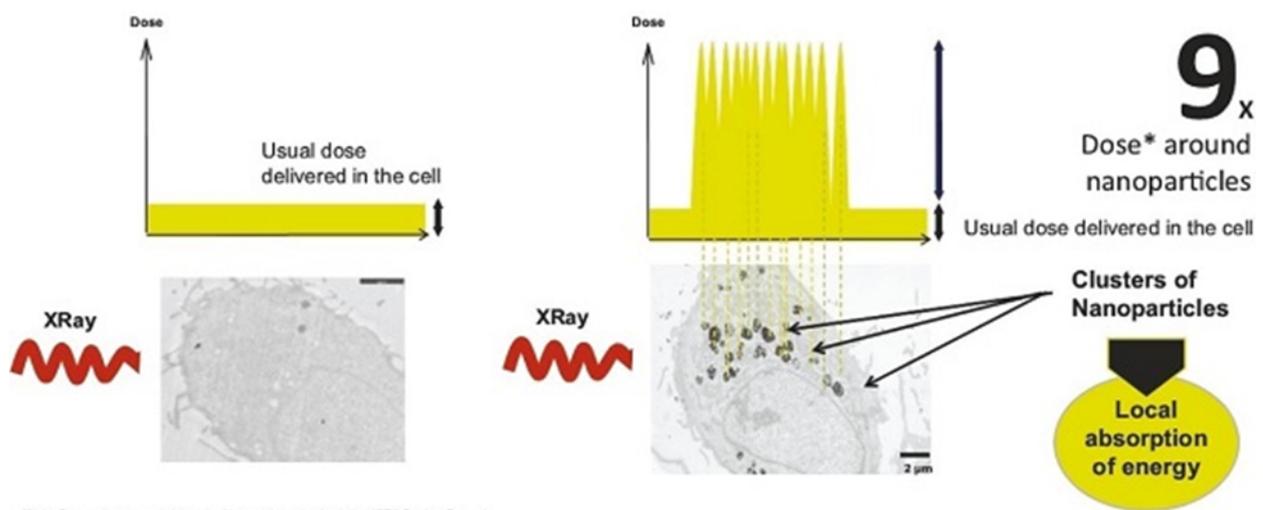
Nanobiotix est issue de l'Université d'État de New York à Buffalo, et a été fondée en 2003. Les membres de notre équipe, y compris notre fondateur, Laurent Levy, ont près de deux décennies d'expérience dans le développement de la technologie de Nanobiotix. Nous sommes convaincus que Nanobiotix est un pionnier et un leader dans le domaine de la nanomédecine. Nous avons constitué une équipe intégrée et pluridisciplinaire qui combine des compétences en physique, biologie, chimie et médecine, ainsi qu'en opérationnel et en finance d'entreprise. Nous pensons que cette expertise unique nous permettra d'élargir notre portefeuille de produits et de faire progresser le développement de nos produits candidats, seuls ou en collaboration avec des tiers. Notre siège social et nos usines de production sont situés à Paris, en France, et nos activités américaines à Cambridge, dans le Massachusetts.

5.2. La technologie de la Société

Nous explorons le potentiel des nanotechnologies pour apporter des solutions aux besoins thérapeutiques non satisfaits en oncologie. Notre approche pionnière utilise la nanophysique pour apporter un mode d'action physique afin de détruire les cellules cancéreuses de l'intérieur. Associées à la radiothérapie, nos nanoparticules NBTXR3 augmentent l'absorption du rayonnement administré, ce qui permet d'amplifier et de concentrer la dose localement dans une tumeur maligne, sans causer de dommages supplémentaires aux tissus sains environnants. En amplifiant l'effet du rayonnement, nous pensons que notre technologie NBTXR3 améliore le rapport bénéfice-risque de la radiothérapie pour les patients.

La quantité d'énergie pouvant être déposée dans une cellule par radiothérapie dépend de la capacité de la cellule à absorber le rayonnement (selon la quantité et la forme de l'énergie utilisée et la densité électronique des molécules réceptrices). Une cellule est principalement composée d'eau, disposant d'une très faible densité d'électrons. D'une taille moyenne d'environ 50 nanomètres de diamètre, nos nanoparticules sont directement injectées dans une tumeur maligne avant la radiothérapie standard et peuvent être internalisées dans la cellule par endocytose pour agir comme des radioenhancers. Les nanoparticules inertes ont un noyau inorganique d'oxyde d'hafnium cristallisé, présentant une densité électronique élevée. Lorsque les nanoparticules sont exposées à des rayonnements, leur forte densité électronique permet aux cellules cancéreuses d'absorber plus d'énergie que via les molécules d'eau uniquement. La densité électronique élevée des nanoparticules est essentielle pour qu'elles interagissent de manière efficace avec les rayonnements, tandis que leurs propriétés physiques et chimiques ne causent pas de dommages supplémentaires aux tissus sains environnants.

L'image suivante représente une coupe transversale d'une tumeur contenant des nanoparticules après injection observée au microscope à transmission électronique.

Nanoparticules de 50 nm groupées dans le cytoplasme**Amplification de l'effet des rayonnements par les nanoparticules NBTXR3****Mécanisme d'action des nanoparticules NBTXR3**

Pendant la radiothérapie, l'interaction entre le rayonnement et les molécules cellulaires ciblées ionise les atomes, libérant les électrons de l'orbite des atomes. Ces électrons dissipent leur énergie lors de multiples interactions avec les molécules environnantes, produisant des radicaux libres, qui sont des molécules ionisées hautement réactives dans la cellule. Ces radicaux libres sont les principaux responsables de l'efficacité de la radiothérapie : ils endommagent l'ADN, ce qui conduit finalement à la mort des cellules.

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

Étape 1 : Principe d'activité/inactivité

Nos nanoparticules sont inertes, c'est-à-dire qu'elles ne produisent aucun effet sans rayonnement ionisant. Lorsqu'elles sont activées par des rayons, un certain nombre de phénomènes se produisent. Tout d'abord, le rayonnement est absorbé par le noyau d'oxyde d'hafnium des nanoparticules. Le noyau de la nanoparticule ayant une densité électronique nettement supérieure à celle de l'eau, il peut

[Sommaire](#)

donc absorber beaucoup plus d'énergie qu'une cellule tumorale ne pourrait le faire sans l'amas de nanoparticules. Une plus grande absorption d'énergie génère plus d'électrons et, en fin de compte, plus de radicaux libres.

Étape 2 : Dommages cellulaires

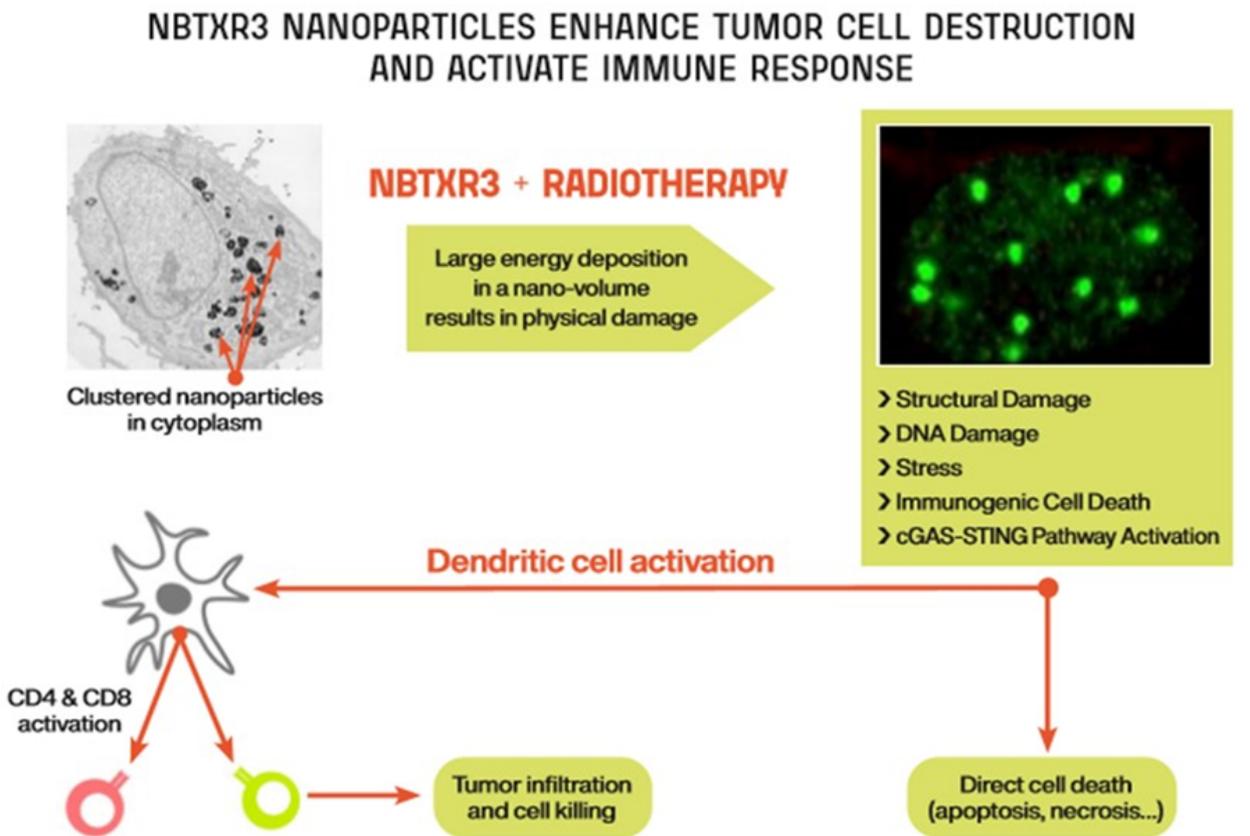
Les électrons générés lors de l'absorption d'énergie se dispersent à travers les cellules cancéreuses et dissipent leur énergie *via* de multiples interactions avec les molécules environnantes, créant ainsi des radicaux libres. Les radicaux libres sont très réactifs et ont tendance à détruire les liens covalents des molécules avec lesquelles ils interagissent, comme l'ADN, l'ARN et les protéines. Plus précisément, ils causent des dommages graves et irréparables à l'ADN. Ces dommages sont les principaux responsables de l'effet létal des rayonnements ionisants sur les cellules. Les radicaux libres augmentent donc la destruction localisée des cellules cancéreuses.

Étape 3 : Action ultérieure dans les cellules

L'effet destructeur des radicaux libres est amplifié et localisé par les nanoparticules activées par rayonnement, qui génèrent une concentration contrôlée d'énergie à l'intérieur de la tumeur. Les rayonnements ionisants peuvent être appliqués aux nanoparticules de manière répétée car elles retournent à leur état inactif et inerte après chaque exposition aux rayonnements. Plusieurs séances de radiothérapie peuvent donc être administrées à une tumeur ayant reçu une seule injection de nos nanoparticules.

Étape 4 : Activation immunitaire

Dans nos études précliniques et nos premières données cliniques, il a également été observé que le traitement à l'aide de nanoparticules activées par rayonnement déclenche la destruction des cellules métastatiques grâce à l'activation du système immunitaire. Sur la base de ces observations, nous pensons que nos nanoparticules peuvent stimuler la réponse immunitaire de l'organisme, rendant les tumeurs plus susceptibles d'être reconnues par le système immunitaire du patient. Dans l'illustration ci-dessous, des groupes de nanoparticules NBTXR3 sont injectés dans la cellule et, lorsqu'ils sont activés par radiothérapie, provoquent la destruction des cellules cancéreuses en raison de la forte absorption d'énergie. Cette destruction peut inclure des dommages structurels, des dommages à l'ADN, du stress cellulaire, une mort cellulaire immunogène (une forme spécifique de mort cellulaire liée au système immunitaire) et l'activation de la voie biologique cGAS-STING (un mécanisme de détection immunitaire). Il en résulte à la fois une mort cellulaire directe et une activation des cellules dendritiques. Une fois activées, les cellules dendritiques déclenchent l'activation des lymphocytes (y compris les cellules T cytotoxiques). Cette activation des lymphocytes a pour effet d'amorcer le système immunitaire afin qu'il parvienne à mieux reconnaître et tuer les cellules cancéreuses.

[Sommaire](#)

5.3. Les programmes de développement clinique de la Société

NBTXR3 a été et est actuellement évalué dans le cadre de plusieurs essais cliniques dans le monde sur diverses populations de patients atteints de cancer, la priorité de développement portant actuellement sur le traitement des cancers de la tête et du cou.

En décembre 2018, nous avons conclu une collaboration clinique globale à grande échelle sur NBTXR3 avec MD Anderson. La collaboration implique plusieurs essais cliniques avec NBTXR3 pour le traitement de plusieurs types de cancers, notamment les cancers de la tête et du cou, du pancréas, du poumon et de l'œsophage. L'ensemble de ces essais pourrait inclure jusqu'à 312 patients. Le premier essai clinique dans le cadre de notre collaboration avec MD Anderson chez des patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé ou à la limite de la résecabilité a été initié en septembre 2020. Trois autres essais cliniques ont été initiés en 2021 avec des patients qui sont notamment atteints de cancer de l'œsophage, de cancer du poumon « non à petites cellules » pouvant être ré-irradié et de carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent/métastatique (programme d'I-O). Chacun de ces quatre essais cliniques est ouvert et recrute des patients, bien que deux d'entre eux aient connu un recrutement plus lent que prévu en raison de la pandémie de COVID-19.

En mai 2021, nous avons conclu un accord exclusif de licence et de collaboration avec LianBio pour le développement et la commercialisation de NBTXR3 dans des régions asiatiques clés : Chine continentale, Macao, Hong Kong, Thaïlande, Taïwan, Corée du Sud et Singapour. LianBio s'est engagé à recruter des patients dans ces territoires pour l'essai NANORAY-312 ainsi que pour quatre autres études d'enregistrement que nous avons l'intention de mener dans différentes indications et combinaisons thérapeutiques.

En août 2012, nous avons conclu un accord exclusif de licence et de collaboration avec PharmaEngine pour le développement et la commercialisation de NBTXR3 dans la région Asie-Pacifique. En mars 2021,

[Sommaire](#)

PharmaEngine et nous avons décidé d'un commun accord de mettre fin à cette collaboration. Trois essais cliniques de NBTXR3 menés par PharmaEngine en Asie ont été présentés lors de la réunion annuelle de l'American Society of Clinical Oncology en juin 2022. Voir "5.4. Essais cliniques menés par PharmaEngine".

Voir "1.1 Présentation de l'activité de la Société—1.1.1. Pipeline de NBTXR3" ci-dessus pour consulter nos essais cliniques en cours et prévus, y compris ceux entrepris et envisagés par MD Anderson, notre principal partenaire de collaboration.

5.3.1. Sarcome des Tissus Mous (STM) localement avancé

Contexte et opportunités

Les sarcomes des tissus mous (STM) sont des cancers rares qui se développent dans différents types de tissus mous, notamment les muscles, les structures articulaires, la graisse, les nerfs et les vaisseaux sanguins. Bien que les STM puissent se développer dans n'importe quelle zone, dans environ 60 % des cas ils surviennent au niveau des membres (bras et jambes). L'American Cancer Society estime qu'en 2023, aux États-Unis, un STM sera diagnostiqué chez environ 13 400 patients, et environ 5 140 patients mourront des suites de ce cancer. Dans l'UE, chaque année, plus de 23 000 cas de STM sont diagnostiqués. L'Institut national du cancer des États-Unis estime que le taux de survie à cinq ans des patients atteints d'un STM est d'environ 65 %. La médiane de survie globale des patients atteints d'un STM avancé et métastatique est estimée à 18-19 mois. En Europe, la radiothérapie suivie d'une intervention chirurgicale fait partie du schéma thérapeutique habituel pour les patients atteints d'un STM non métastatique, avancé et résecable des membres.

Il est essentiel d'obtenir un contrôle local de la tumeur pour améliorer les taux de survie et réduire le risque d'amputation des membres. Les patients atteints d'un STM localement avancé sont des patients à haut risque et disposent de peu d'options thérapeutiques permettant d'obtenir un contrôle local. Par conséquent, des traitements innovants sont nécessaires pour améliorer la destruction des cellules cancéreuses et la faisabilité d'une résection chirurgicale. NBTXR3 activé par radiothérapie est conçu pour améliorer l'efficacité des rayons en détruisant plus de cellules tumorales et en rendant la tumeur plus éligible à la résection chirurgicale, améliorant ainsi les résultats pour les patients.

Développement clinique

À la suite des résultats positifs de notre essai de Phase 1, nous avons commencé un essai de Phase 2/3 (étude 301) en vue d'un enregistrement dans l'UE, étude que nous appelons également « essai Act.In.Sarc ». Un des objectifs de cette étude était de mesurer l'activité antitumorale de NBTXR3 activé par radiothérapie en préopératoire, par rapport à la radiothérapie seule, chez les patients atteints d'un STM localement avancés. L'essai Act.In.Sarc a été mené dans plus de 30 sites à travers le monde, dont 23 sites en Europe et 7 sites dans la région Asie-Pacifique.

Le principal critère d'évaluation de l'essai de Phase 2/3 était l'augmentation du taux de réponse pathologique complète après injection intratumorale de NBTXR3 activé par radiothérapie externe (*external beam radiation therapy* - EBRT), par rapport à une radiothérapie EBRT seule. Les critères d'évaluation secondaires étaient d'évaluer le profil de sécurité de NBTXR3 activé par radiothérapie et de comparer le taux de chirurgie tumorale avec des marges R0 (absence au microscope de cellules cancéreuses sur les marges chirurgicales), le pourcentage de nécrose tumorale/infarctus, les taux d'amputation des membres et la réponse tumorale (selon les critères RECIST 1.1).

L'essai a atteint son objectif principal, 16,1 % des patients du bras NBTXR3 ayant obtenu une réponse pathologique complète (moins de 5 % de cellules cancéreuses viables résiduelles dans la tumeur), contre 7,9 % des patients du bras contrôle. La différence était statistiquement significative, avec une p-value de 0,0448. La "p-value", ou valeur de probabilité, citée dans les graphiques du document de

Sommaire

référence universel sous le nom de « p », est la probabilité de trouver le résultat observé, ou un résultat plus extrême (par exemple, une différence significative en termes de réponse pour les patients recevant NBTXR3 avec une radiothérapie par rapport aux patients recevant la radiothérapie seule) lorsque les hypothèses de base sont considérées comme étant vraies (par exemple, une réponse identique entre les patients recevant NBTXR3 avec une radiothérapie et les patients recevant la radiothérapie seule). Une p-value inférieure ou égale à 0,05 amène généralement à considérer les différences observées comme étant statistiquement significative, ce qui signifie que l'on accepterait le résultat observé comme une preuve raisonnable pour rejeter l'hypothèse de base et donc conclure à une différence significative non liée au hasard.

Dans le sous-groupe de patients présentant un grade histologique plus élevé (c'est-à-dire une maladie plus agressive), qui représentait la majorité des patients de l'essai, une réponse pathologique complète a été obtenue chez quatre fois plus de patients dans le bras NBTXR3 (17,1 %) que dans le bras contrôle (3,9 %).

Les patients du bras NBTXR3 étaient plus susceptibles d'obtenir une réponse pathologique (non limitée à une réponse complète). La proportion de patients présentant une réponse pathologique quasi-complète (définie comme un taux inférieur à 7 % de cellules cancéreuses viables résiduelles dans la tumeur) et une réponse pathologique avec 10 % ou moins de cellules cancéreuses viables résiduelles était de 24,7 % et 34,6 %, respectivement, chez les patients du bras NBTXR3, contre 14,8 % et 19,8 %, respectivement, chez les patients du bras contrôle.

Le principal critère d'évaluation secondaire de l'essai, le taux de chirurgie tumorale avec des marges R0, a également été atteint. Une marge de résection R0 a été observée chez 77 % des patients du bras NBTXR3, contre 64 % des patients du bras contrôle. Cette différence était statistiquement significative, avec une p-value de 0,0424.

Des profils de sécurité similaires ont été observés dans le bras NBTXR3 et dans le bras contrôle, y compris le taux de complications post-chirurgicales des plaies. NBTXR3 n'a pas entravé la capacité des patients à recevoir la dose de radiothérapie prévue. Dans le bras NBTXR3, 7,9 % des patients ont présenté des réactions immunitaires aiguës de grade 3-4, qui étaient gérables et de courte durée. De plus, NBTXR3 a montré une bonne tolérance locale chez les patients et n'a pas eu d'impact sur la sévérité ou l'incidence des effets indésirables liés à la radiothérapie.

Nanobiotix a généré des données de suivi à long terme pour les patients recrutés dans l'essai Act.In.Sarc, confirmant le rapport bénéfice/risque de NBTXR3 activé par RT chez les patients souffrant d'un sarcome des tissus mous localement avancé au niveau d'un membre ou de la paroi du tronc. Cette évaluation à long terme a montré que NBTXR3 n'avait pas d'effet négatif sur le critère de tolérance ou la qualité de vie liée à la santé (ou QVLS). Au cours de la période de suivi, des EIG post-traitement sont survenus chez 13,5 % des patients du bras NBTXR3, contre 24,4 % des patients du bras contrôle. Au cours de la période de suivi, nous avons constaté une amélioration des scores concernant la mesure de la qualité de vie liée à la santé.

Commercialisation

Sur la base des résultats de cet essai, nous avons finalisé en avril 2019 le processus réglementaire pour le marquage CE de NBTXR3, permettant ainsi d'obtenir l'autorisation de commercialiser le produit pour le traitement des STM localement avancés des membres et de la paroi du tronc sous la marque Hensify® dans les 27 pays de l'UE.

Comme la Société n'a pas l'intention de commercialiser ou de vendre le produit dans l'UE avant l'approbation de NBTXR3 dans une deuxième indication, le marquage CE pour l'indication STM n'a pas d'impact sur les entrées de trésorerie attendues avant l'approbation dans une deuxième indication. La Société a informé le GMED, l'organisme français notifié pour l'évaluation de la conformité de dispositifs médicaux, de la modification de ses plans de développement et de son intention de demander une

[Sommaire](#)

révision de son plan de surveillance post-commercialisation afin d'inclure les populations de patients prévues au moment de la commercialisation initialement envisagée.

5.3.2. Cancers de la tête et du cou localement avancés

Contexte et opportunités

Les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou représentent plus de 95 % des cancers de la tête et du cou et comprennent les cancers de la cavité buccale, de la langue et de l'oropharynx, une partie de la gorge, du larynx et de l'hypopharynx. Ces parties du corps jouent un rôle essentiel dans la capacité de l'homme à avaler, manger, respirer et parler. L'American Cancer Society estime qu'en 2022 aux États-Unis, un cancer de la bouche ou de l'oropharynx a été diagnostiqué chez environ 54 000 patients, et qu'environ 11 230 patients sont morts de ce cancer. Le taux de survie à cinq ans des patients atteints d'un cancer de la cavité buccale ou de l'oropharynx est estimé à 68 %. En 2020, selon les estimations de l'Observatoire mondial du cancer, qui fait partie du Centre international de recherche sur le cancer de l'Organisation mondiale de la santé, un cancer de la tête et du cou a été diagnostiqué chez environ 931 000 nouveaux patients dans le monde. Ces cancers représentent un problème majeur de santé publique.

La chimiothérapie à base de cisplatine, associée à une radiothérapie définitive concomitante, est le traitement standard des cancers de la tête et du cou localement avancés qui ne peuvent être réséqués ou pour les patients qui refusent la chirurgie, tant aux États-Unis que dans l'Union européenne. Cependant, cette chimiothérapie ne constitue souvent pas une option thérapeutique pour les patients âgés ou fragiles qui ne supporteraient pas les contraintes physiques inhérentes au traitement par chimiothérapie. Le traitement alternatif à la chimiothérapie est le cétuximab associé à la radiothérapie, mais son efficacité est moins bien établie chez les patients âgés. On estime que ces patients représentent environ 25 % des patients atteints de cancers de la tête et du cou. Selon les données présentées lors du Multidisciplinary Head and Neck Cancers Symposium 2020 (un symposium pluridisciplinaire sur les cancers de la tête et du cou), les patients âgés traités par radiothérapie seule ou par radiothérapie associée au cétuximab ont une médiane de survie sans progression de 7,3 mois. Les patients âgés atteints de tumeurs localement avancées qui sont traités uniquement par de la radiothérapie ont généralement une espérance de vie limitée (médiane de 12 mois après le diagnostic, d'après notre analyse des sous-groupes de publications scientifiques relatives aux cancers de la tête et du cou) et une qualité de vie médiocre, car il existe peu ou pas d'alternative thérapeutique. Cette population âgée a par conséquent un besoin médical important non satisfait, et est largement sous-représentés dans les essais cliniques existants.

[Sommaire](#)

Le tableau suivant résume les données de certaines publications scientifiques relatives à des essais cliniques sur les cancers de la tête et du cou évaluant la radiothérapie combinée aux chimiothérapies identifiées :

| Population de patients / % | | Meilleure réponse observée (Réponse globale) | Meilleure réponse observée (Réponse complète) | Meilleure réponse observée (Réponse partielle) | Meilleure réponse observée (Maladie stable) | Meilleure réponse observée (Maladie progressive) |
|---|----|--|---|--|---|--|
| Patients traités seulement par radiothérapie <i>Bonner et al. 2006</i> | | 64 % | Non disponible | Non disponible | Non disponible | Non disponible |
| Âge médian (années) | 58 | | | | | |
| KPS (score de performance) | | | | | | |
| 90-100 | 66 | | | | | |
| 60-80 | 33 | | | | | |
| Inconnu | 1 | | | | | |
| Stade de la tumeur | | | | | | |
| T1-T3 | 72 | | | | | |
| T4 | 28 | | | | | |
| Patients traités par radiothérapie + cétuximab <i>Bonner et al. 2006</i> | | 74 % | Non disponible | Non disponible | Non disponible | Non disponible |
| Âge médian (années) | 56 | | | | | |
| KPS (score de performance) | | | | | | |
| 90-100 | 70 | | | | | |
| 60-80 | 30 | | | | | |
| Inconnu | 1 | | | | | |
| Stade de la tumeur | | | | | | |
| T1-T3 | 70 | | | | | |
| T4 | 29 | | | | | |
| TX | <1 | | | | | |
| Patients atteints de carcinome épidermoïde de l'oropharynx (HPV -) traités par radiothérapie + cisplatine <i>Harrington et al. 2013 (patients évaluables)</i> | | 58 % | 31 % | 27 % | 0 % | 42 % |
| Âge médian (années) | 57 | | | | | |
| ECOG (%) | | | | | | |
| 0 (KPS 100) | 52 | | | | | |
| 1 (KPS 80-90) | 48 | | | | | |
| 2 (KPS 60-70) | 0 | | | | | |
| Stade (%) | | | | | | |
| III | 21 | | | | | |
| IVA/IVB | 79 | | | | | |
| Site de la tumeur primitive (%) | | | | | | |
| Cavité buccale | 9 | | | | | |
| Oropharynx | 61 | | | | | |
| Hypopharynx | 21 | | | | | |
| Larynx | 9 | | | | | |
| Statut HPV les cancers de l'oropharynx (%) | | | | | | |
| HPV + | 13 | | | | | |
| HPV - | 87 | | | | | |

[Sommaire](#)

| Population de patients / % | | Meilleure réponse observée (Réponse globale) | Meilleure réponse observée (Réponse complète) | Meilleure réponse observée (Réponse partielle) | Meilleure réponse observée (Maladie stable) | Meilleure réponse observée (Maladie progressive) |
|---|-----|--|---|--|---|--|
| Patients atteints de carcinome épidermoïde de l'oropharynx (HPV+) traités par chimiothérapie d'induction, radiothérapie et cétuximab <i>Marur et al. 2017 (patients évaluable)</i> | | | | | | |
| Âge médian (années) | 57 | | | | | |
| ECOG | | | | | | |
| 0 (KPS 100) | 91 | | | | | |
| 1 (KPS 80-90) | 9 | | | | | |
| 0 (KPS 60-70) | — | | | | | |
| Stade (%) | | | | | | |
| III | 15 | 95 % | 49 % | 46 % | 1 % | 0 % |
| IVA/IVB | 85 | | | | | |
| Site de la tumeur primitive (%) | | | | | | |
| Cavité buccale | — | | | | | |
| Oropharynx | 100 | | | | | |
| Statut HPV pour les cancers de l'oropharynx (%) | | | | | | |
| HPV + | 100 | | | | | |
| HPV - | — | | | | | |

Abréviations : OPSCC (carcinome épidermoïde oropharyngé) ; ECOG (mesure standardisée allant de 5 à 0 des capacités d'un patient à prendre soin de lui-même, à effectuer des activités quotidiennes et à pratiquer des activités physiques. Un score bas signifie que le patient a des capacités élevées) ; KPS (mesure standardisée allant de 0 à 100 des capacités d'un patient à prendre soin de lui-même, à effectuer des activités quotidiennes et à pratiquer des activités physiques. Un score élevé signifie que le patient a des capacités élevées).

Cette documentation historique est présentée uniquement afin d'illustrer les opportunités de marché actuelles découlant de l'application existante du traitement standard (les chimiothérapies en association avec une radiothérapie concomitante) pour les patients atteints de cancers de la tête et du cou localement avancés. En raison de la conception unique de ces études appliquées à des populations de patients spécifiques, aucune comparaison avec l'un de nos essais cliniques n'est possible et ne saurait être déduite de ces données de référence.

Essai pivot international de Phase 3 (« NANORAY-312 »)

NANORAY-312 est un essai clinique pivot international de Phase 3 chez des patients âgés atteints d'un cancer de la tête et du cou localement avancé et non éligibles à une chimiothérapie à base de platine. À la date de ce présent rapport, des patients ont été randomisés dans le cadre de cet essai dans toutes les régions principales ciblées : en Europe, le premier patient a été randomisé en janvier 2022; en Asie, le premier patient a été randomisé en août 2022; et aux États-Unis, le premier patient a été randomisé en décembre 2022.

L'essai clinique est un essai international randomisé (1:1), contrôlé, à deux bras, recrutant des patients âgés atteints de cancer de la tête et du cou qui ne sont pas éligibles à la chimiothérapie à base de platine. Les patients du bras contrôle (bras B) recevront une radiothérapie définitive, tandis que les patients du bras A recevront NBTXR3 activé par radiothérapie. Dans les deux bras, l'ajout de cétuximab sera autorisé selon le choix de l'investigateur. L'essai devrait être mené dans plus de 150 sites à travers le monde et environ 500 patients seront randomisés.

Le critère d'évaluation principal de l'essai est la survie sans progression (*progression-free survival*, PFS) et le critère d'évaluation secondaire principal est la survie globale (*overall survival*, OS). L'étude est conçue pour démontrer la supériorité de NBTXR3 activé par radiothérapie par rapport au traitement du bras contrôle sur la PFS, avec une puissance statistique de 89 % et sur l'OS avec une puissance statistique de 80 % (rapport de risque (Hazard-Ratio) de 0,692 et 0,75 pour la PFS et l'OS, respectivement). Le rapport de risque (Hazard Ratio) est une mesure du risque de survenue d'un événement particulier dans un groupe par rapport à un autre groupe, à un temps t. Une médiane de PFS de 9 mois et une médiane d'OS de 12 mois sont attendues pour le bras contrôle, et une analyse intermédiaire visant à démontrer la supériorité du bras recevant NBTXR3 par rapport au bras contrôle

[Sommaire](#)

sur la PFS et l'OS est prévue. La durée jusqu'à la progression loco-régionale et à distance, les résultats de survie spécifiques au cancer de la tête et du cou, le taux de réponse global, la tolérance et la qualité de vie seront évalués en tant que critères d'évaluation secondaires.

Une analyse de futilité est planifiée après la survenue de 25 % des événements de PFS (progression de la maladie ou décès) prévus, une analyse d'efficacité intermédiaire prédéterminée est planifiée après la survenue environ 67 % des événements de PFS prévus, et l'analyse finale après la survenue de 424 événements de PFS et 389 événements d'OS. En cas d'amélioration cliniquement significative de la PFS (différence de PFS \geq 6 mois) dans l'analyse intermédiaire prévue, sans qu'aucun effet préjudiciable sur l'OS n'ait été observé, la Société prévoit de soumettre à la FDA une demande d'approbation accélérée de NBTXR3 aux États-Unis pour cette indication.

NANORAY-312 utilise pour la randomisation quatre facteurs de stratification : (i) choix de l'investigateur (ajout ou non de cétuximab), (ii) statut HPV (oropharynx HPV + ou autre), (iii) indice de comorbidité de Charlson ajusté à l'âge, ou score mCCI, au moment de l'inclusion (2 à 3 vs \geq 4) et (iv) région (Amérique du Nord et Europe de l'Ouest ou reste du monde).

L'indice de comorbidité de Charlson (CCI) mesure l'état des comorbidités et prédit la mortalité dans diverses maladies. Le CCI englobe 19 pathologies, chacune étant pondérée en fonction de son impact sur la mortalité. Le mCCI intègre l'âge du patient comme variable supplémentaire dans le calcul du score.

En février 2020, nous avons reçu la désignation Fast Track de la FDA pour NBTXR3 dans le traitement des cancers de la tête et du cou localement avancés qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie à base de platine. La désignation Fast Track est un processus conçu pour faciliter le développement et accélérer l'évaluation par la FDA des traitements pour des conditions graves et qui ont le potentiel de répondre à des besoins médicaux non satisfaits.

Essai de Phase 1 (« **partie escalade de l'étude 102** ») et son expansion (« **partie expansion de l'étude 102** »)

Nous menons un essai clinique de Phase 1 évaluant NBTXR3, activé par radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT), chez des patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la cavité buccale ou de l'oropharynx non éligibles au cisplatine (médicament de chimiothérapie pour les cancers avancés de la tête et du cou) ou intolérants au cétuximab (un anticorps monoclonal utilisé dans le cadre d'une thérapie ciblée pour les cancers de la tête et du cou).

Le principal objectif de la partie escalade de l'étude 102 était d'évaluer la sécurité de NBTXR3 et de déterminer la dose recommandée pour la Phase 2 pour NBTXR3 activé par radiothérapie. Les critères d'évaluation principaux de la partie expansion de l'étude 102 sont de confirmer que la dose recommandée a un profil de tolérance favorable et d'obtenir des preuves préliminaires de son efficacité en observant le taux de réponse objective et le taux de réponse complète de la lésion injectée avec NBTXR3 par imagerie, conformément aux critères RECIST 1.1.

Les critères d'évaluation secondaires des deux phases étaient d'évaluer la sécurité et la tolérance de NBTXR3, le taux de réponse globale et le taux de réponse complète des lésions injectées (cibles) et non_injectées (non-cibles) (selon les critères RECIST 1.1), la survie sans progression locale et la survie sans progression (PFS), la faisabilité de l'administration locale par injection intratumorale de NBTXR3, et de caractériser la cinétique de NBTXR3 administré par injection intratumorale. Il a été aussi prévue d'analyser l'OS.

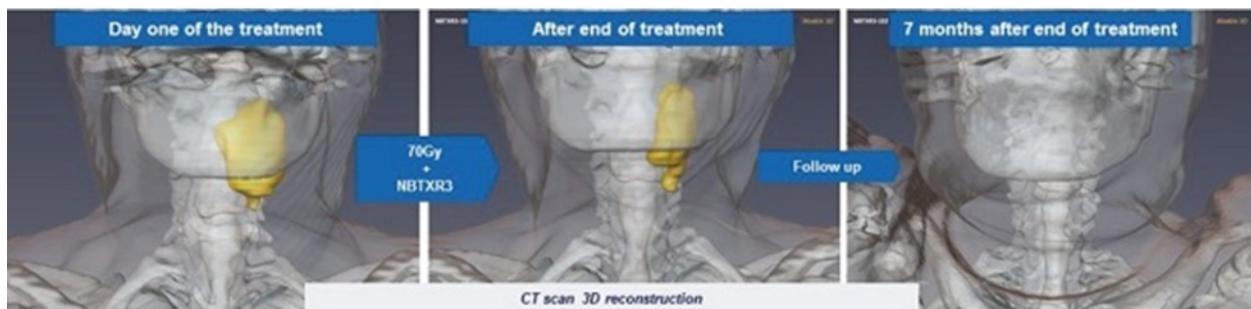
Étude de Phase 1 : partie escalade

Durant la partie escalade de l'étude 102, des doses croissantes de NBTXR3 ont été administrées aux patients. Au total, 19 patients ont reçu une injection de NBTXR3, suivie d'une radiothérapie avec

[Sommaire](#)

modulation d'intensité (70 Gy au total, ou 2 Gy par jour, cinq jours par semaine pendant sept semaines), conformément à la pratique médicale standard, commençant un à cinq jours après l'injection de NBTXR3. Nous avons initialement présenté les résultats préliminaires d'efficacité et de sécurité de la partie escalade de l'étude 102 en février 2020 lors du symposium pluridisciplinaire sur les cancers de la tête et du cou. NBTXR3 a été bien toléré lors de l'essai et la dose recommandée a été établie comme équivalente à 22 % du volume de la tumeur. Les résultats préliminaires ont démontré l'absence d'effets secondaires graves ou d'événements indésirables graves liés à NBTXR3 et la faisabilité de l'injection à tous les niveaux de dose (5 %, 10 %, 15 % et 22 %) sans infiltration dans les tissus sains environnants.

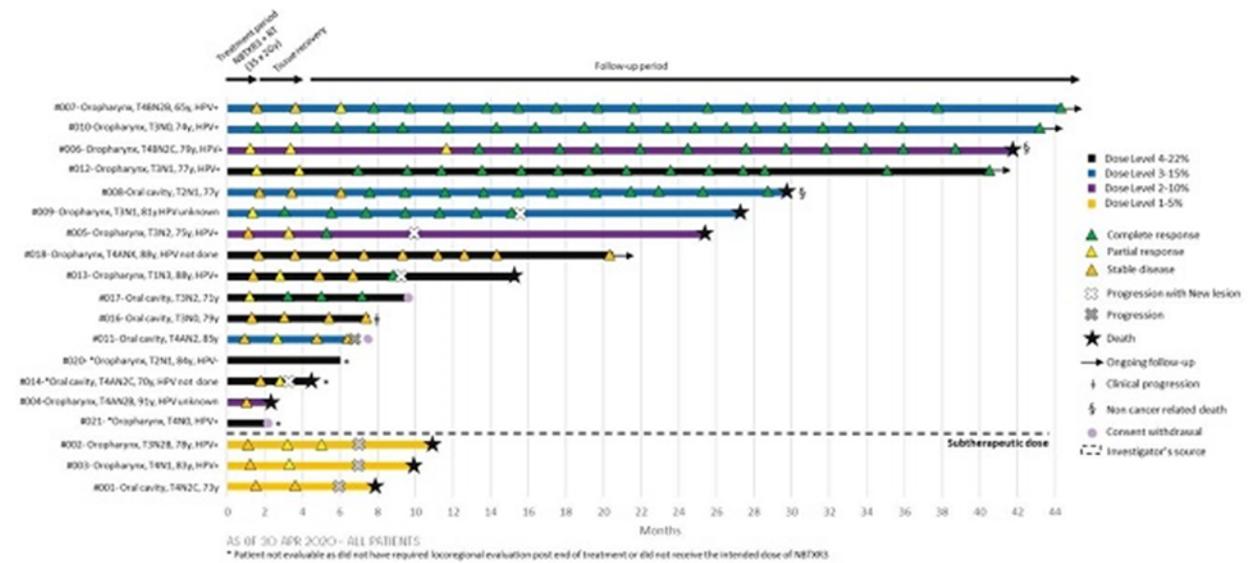
Le graphique suivant illustre la diminution de la tumeur au fil du temps après traitement chez un patient représentatif de l'essai. La tumeur a continué à diminuer après la fin du traitement, et le patient a obtenu une réponse complète au bout de sept mois.



En avril 2020, 9 des 16 patients (soit 56 %) ayant participé à l'étude et reçu la dose prévue de NBTXR3 et de radiothérapie, avaient obtenu une réponse complète de la lésion injectée, conformément aux critères RECIST 1.1, selon l'évaluation de l'investigateur. Une réponse complète globale (incluant les lésions non injectées) a été observée chez 5 des 16 patients (soit 31 %) et un taux de réponse objective a été observé, selon l'évaluation de l'investigateur, chez 11 des 16 patients (soit 68 %). Sur les 7 patients ayant reçu les deux doses les plus élevées de NBTXR3 activé par radiothérapie, 5 patients étaient toujours en vie 24 mois après le traitement. Sur les 13 patients ayant participé à l'étude et reçu les doses les plus élevées (doses thérapeutiques de 10 %, 15 % et 22 %), 9 patients ont obtenu une réponse complète de la lésion injectée (soit 69 %). Le suivi des patients traités se poursuit. Les résultats préliminaires nous semblent encourageants et nous pensons que NBTXR3 a le potentiel de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie de cette population de patients atteints de cancers de stade avancé. Le figure suivante présente les données de suivi des 19 patients traités aux différents niveaux de dose de NBTXR3 à la fin du mois d'avril 2020 : type de cancer, stade de la tumeur, âge et statut HPV pour chaque patient.

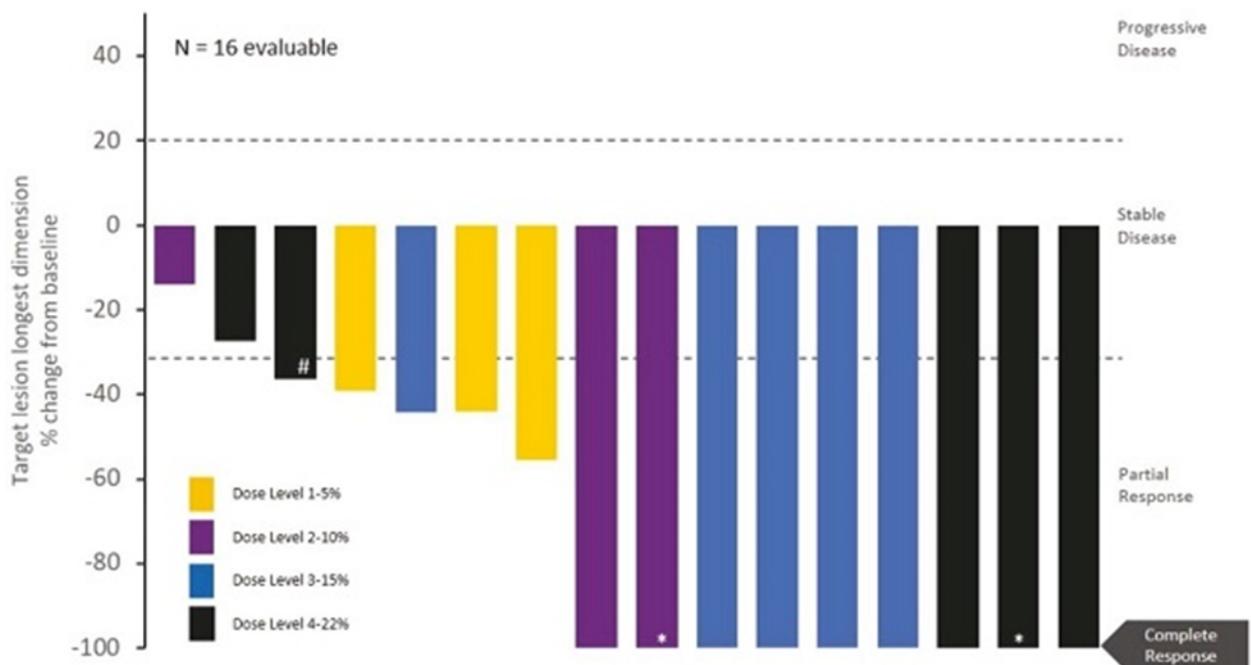
Sommaire

Suivi des patients dans la partie escalade de l'étude 102 des cancers localement avancés de la tête et du cou



La figure suivante montre la meilleure réponse observée selon l'évaluation de l'investigateur par rapport aux données à la baseline pour chacun des 16 patients évaluables au 30 avril 2020.

Meilleure réponse évaluée par l'investigateur lors de la partie escalade de l'étude 102 des cancers localement avancés de la tête et du cou



Best primary lesion response per investigator assessment; n=16 evaluable; *Unconfirmed CR; # Patient still evaluated for best response.
Note: 3 Patients at level 22% are not evaluated as they did not receive the intended dose of NBTXR3 or did not have the require locoregional assessment post end of treatment.
Cut-off date: 30 APR 2020

[Sommaire](#)

Étude de Phase 1 : partie expansion

En janvier 2023, 56 patients étaient traités dans la cohorte de la phase d'expansion, dont 44 confirmés comme étant évaluable. Par conséquent, le recrutement des patients a été finalisé et clôturé.

Les derniers résultats actualisés portant sur l'efficacité et la tolérance de la phase expansion de l'étude 102 en cours ont été présentés lors de la réunion annuelle de l'ASTRO en octobre 2021. En date du 3 septembre 2021, 54 patients avaient reçu une injection de NBTXR3 et 41 patients étaient évaluable pour une réponse tumorale objective.

La cohorte de la phase d'expansion a reçu le niveau de dose le plus élevé (22 %) de la partie escalade de l'étude 102 afin de potentiellement renforcer les données préliminaires d'efficacité de cette partie escalade initiale. Les critères définissant la population de patients évaluable dans la partie expansion de l'étude 102 étaient : injection d'au moins 80 % de la dose intratumorale prévue de NBTXR3, au moins 60 Gy de radiothérapie, et une imagerie avant traitement et post traitement.

Dans la population de patients évaluable, les taux de réponse évalués par les investigateurs sont restés cohérents avec les résultats précédemment rapportés des parties escalade et expansion de dose de l'étude, démontrant que le taux de réponse objective de la tumeur principale (lésion injectée avec NBTXR3) selon les critères RECIST 1.1, d'après l'évaluation de l'investigateur, était de 85,4 % (35 patients sur 41), comprenant 26 patients avec une réponse complète de la tumeur principale (63,4 %) et 9 patients avec une réponse partielle de la tumeur principale (22 %). Les six autres patients ont été considérés comme ayant une maladie stable au niveau de la tumeur principale. Un patient, indiqué comme ayant une maladie stable dans le tableau ci-dessous (symbolisé par deux astérisques), a été identifié par l'investigateur comme ayant obtenu une réponse complète non confirmée de la lésion injectée et a été enregistré comme tel sur le formulaire électronique de récolte de données (eCRF). Nous avons inclus ce patient dans le taux de réponse complète de la tumeur principale de 63,4 % et le taux de réponse objective de la tumeur principale de 85,4 %.

Parmi les patients évaluable atteints de cancer de l'oropharynx avec un statut HPV (Human Papilloma Virus) négatif, le taux de réponse objective de la lésion injectée était de 100 % (12 patients sur 12), dont 8 patients avec une réponse complète (66,7 %) et 4 patients avec une réponse partielle (33,3 %). Dans le sous-groupe composé de patients atteints de cancer de l'oropharynx avec un statut HPV positif, le taux de réponse objective de la lésion injectée, selon l'évaluation de l'investigateur, était de 100 % (10 patients sur 10), dont 9 patients avec une réponse complète (90 %) et 1 patient avec une réponse partielle.

Le suivi médian au 3 septembre 2021 était de 9,5 mois après administration de NBTXR3.

Dans la population évaluable, la médiane de survie globale était de 18,1 mois et la médiane de survie sans progression de 10,6 mois. Parmi les 21 patients ayant obtenu la meilleure réponse globale observée ou une réponse complète, un seul est décédé à la suite d'une progression de la maladie, tandis que 6 patients sont décédés de causes non liées à l'évolution de leur cancer. La médiane de survie globale n'a pas été atteinte à la date limite (suivi moyen de 16,1 mois).

Sur la base d'une évaluation de l'index modifié de comorbidité de Charlson (mCCI), la population de patients de la partie expansion de l'étude 102 présente un risque de décès précoce plus élevé que la population âgée atteinte d'un cancer de la tête et du cou.

Dans le cas du cancer de la tête et du cou, un mCCI ≥ 4 est corrélé à un risque de décès plus élevé par rapport à la population générale.

Parmi tous les patients traités dans la partie expansion de l'étude 102 (soit 54 patients, dont 13 patients non évaluable), la médiane de survie globale était de 14,1 mois et la médiane de la survie sans progression de 9,4 mois. Parmi tous les patients traités, 63 % des patients inclus dans l'analyse de survie avaient un mCCI de quatre ou plus. Ce score, associé à un risque de décès précoce (défini comme un

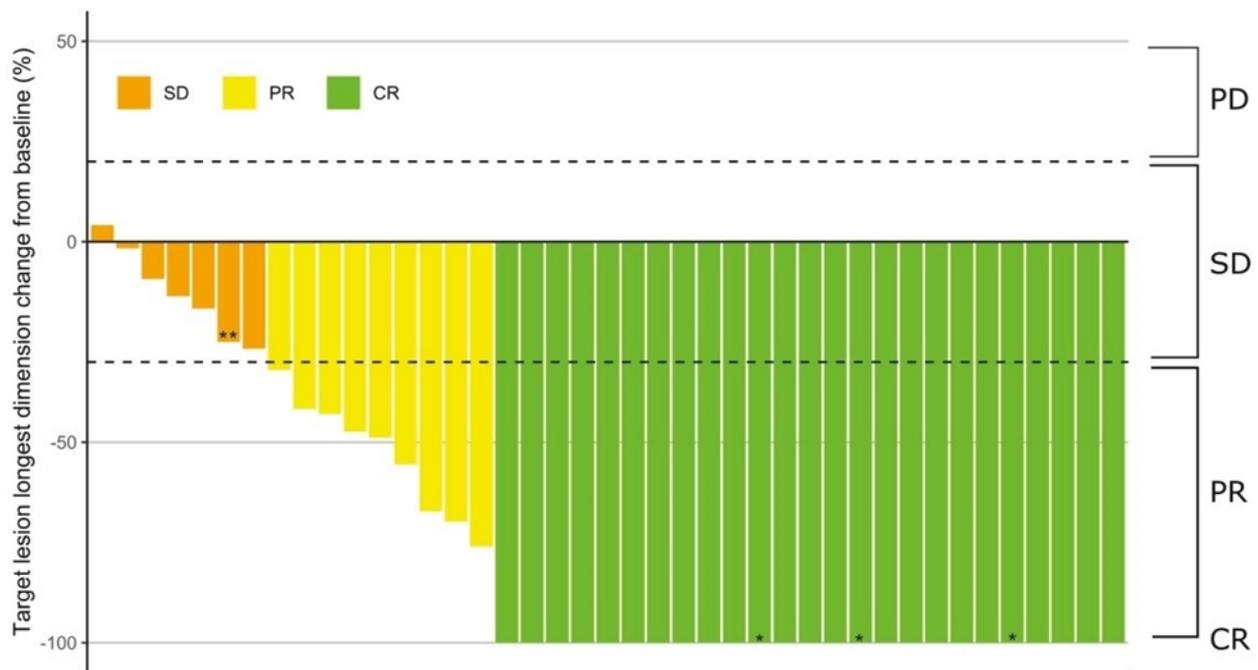
[Sommaire](#)

décès dans les 180 jours après le début du traitement), correspond à deux à trois fois la prévalence d'un mCCI élevé chez les patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou, tel que rapporté dans des publications (Zumsteg ZS, et al. Cancer 2017; 123 1345-53). 69 % des 13 patients non évaluables avaient un mCCI de quatre ou plus. Sur ces 13 patients non évaluables, pour deux patients le critère d'évaluabilité n'avait pas encore été déterminé, et sur les 11 restants, 7 sont décédés précocement (dans les 180 jours suivant le début du traitement). En revanche, chez les 41 patients évaluables, la médiane de survie globale atteinte était de 18,1 mois au 3 septembre 2021, ce qui suggère que la médiane de survie globale observée chez tous les patients traités pourrait être liée au nombre élevé de patients non évaluables et à un score mCCI plus élevé observé dans ce sous-groupe, ce qui pourrait refléter un risque plus élevé de décès précoce par rapport à des scores mCCI plus faibles.

Les résultats issus de l'analyse des données complètes de l'étude peuvent différer de ceux qui ont été communiqués lors de la réunion annuelle de l'ASTRO en octobre 2021.

Le graphique suivant montre la meilleure réponse observée au niveau de la lésion injectée pour chacun des 41 patients évaluables au 3 septembre 2021.

Meilleure réponse observée de la lésion cible selon les critères RECIST 1.1 et l'évaluation de l'investigateur dans la partie expansion de l'étude 102 sur les cancers localement avancés de la tête et du cou (population évaluable N=41)



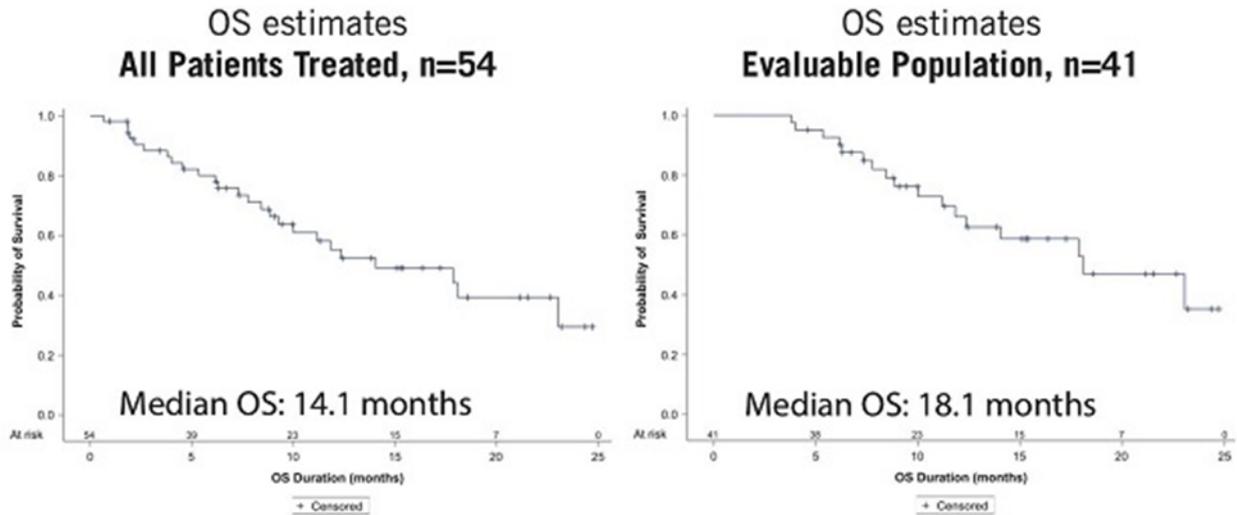
* unconfirmed complete response

** CR as per investigator

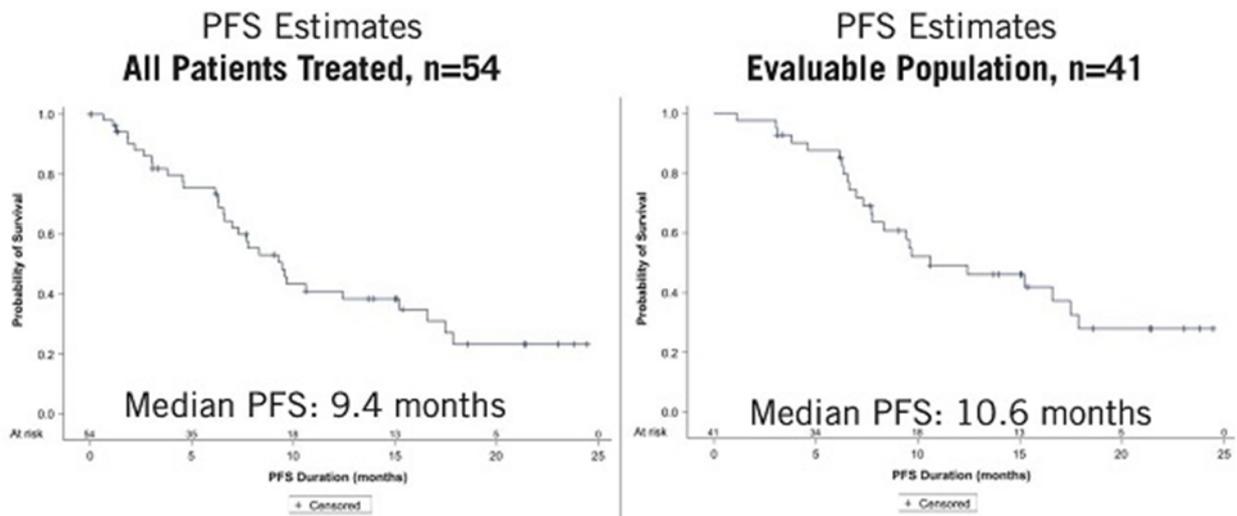
Les graphiques suivants montrent la survie des 41 patients évaluables et de tous les patients traités (54 patients) au 3 septembre 2021.

[Sommaire](#)

Courbe de survie de Kaplan Meier pour la partie expansion de l'étude 102 sur les cancers de la tête et du cou localement avancés au 3 septembre 2021



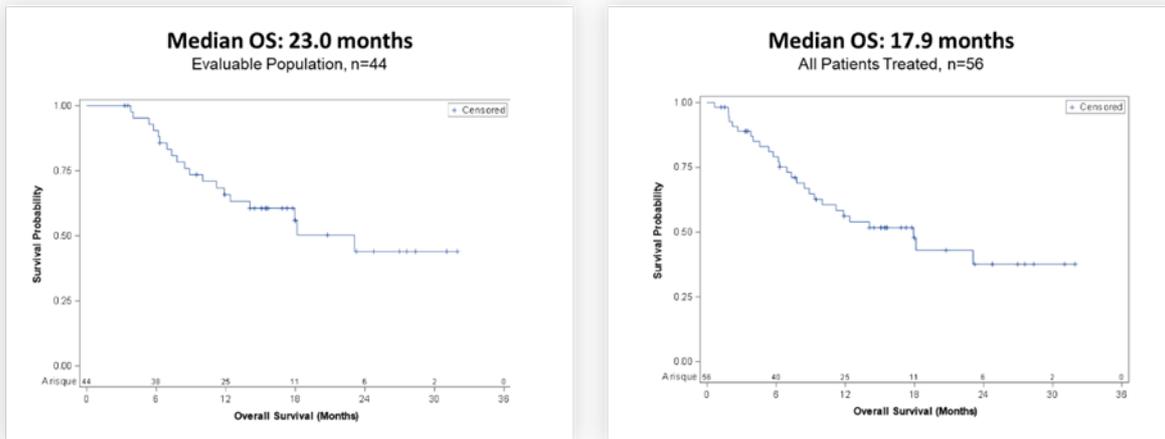
Courbe de survie sans progression de Kaplan Meier pour la partie expansion de l'étude 102 sur les cancers de la tête et du cou localement avancés au 3 septembre 2021



Une analyse ultérieure des données de la partie expansion de l'étude 102 a montré, au 22 février 2022, une médiane de survie globale de 17,9 mois dans la population traitée (n=56) et de 23,0 mois chez les patients évaluable (n=44), démontrant une amélioration continue par rapport à l'analyse présentée à l'ASTRO 21 et cohérente avec les données rapportées dans la partie escalade de dose de l'étude 102.

[Sommaire](#)

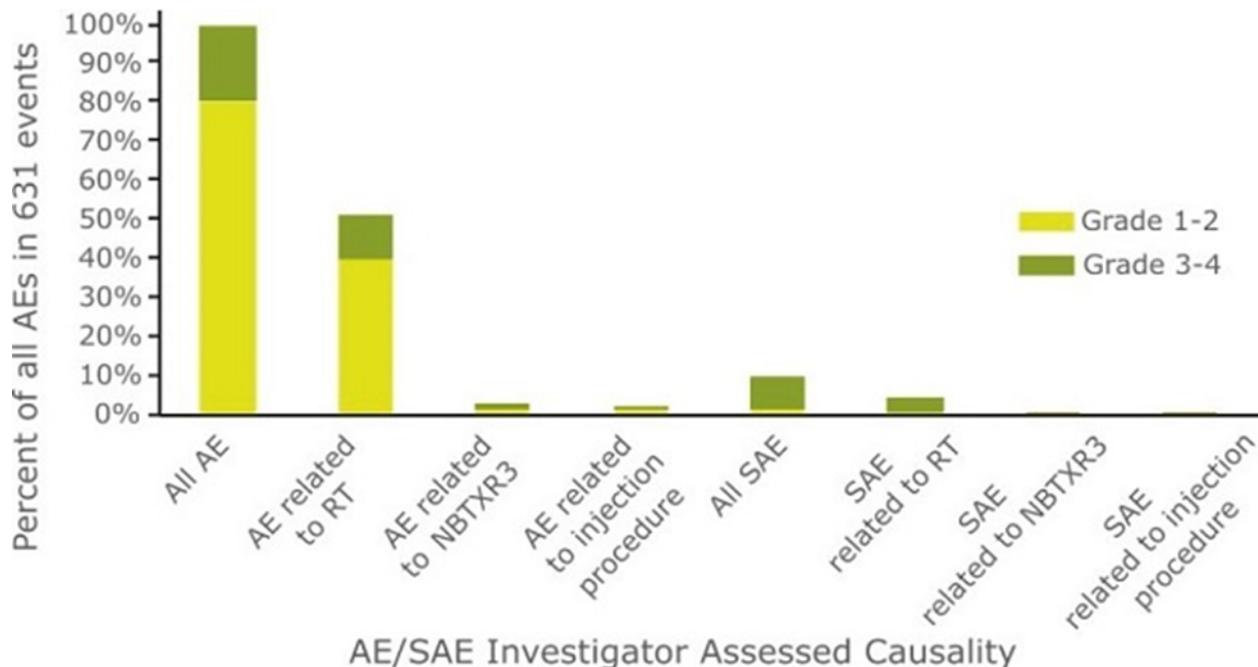
Courbe de survie de Kaplan Meier pour la partie expansion de l'étude 102 sur les cancers de la tête et du cou localement avancés au 22 février 2022



NBTXR3 a continué à être bien toléré lors de la partie expansion de l'étude 102. Cinq EIG liés à NBTXR3 ont été observés chez 5 patients : une hémorragie tumorale de grade 4 (également liée à la radiothérapie), une stomatite de grade 3 (également liée à la radiothérapie), une nécrose des tissus mous de grade 3 (également liée à la radiothérapie), une dysphagie de grade 4 (également liée à la radiothérapie) et une septicémie de grade 4 (également liée à la radiothérapie et au cancer). Parmi les EIG, un décès par septicémie est survenu, que l'investigateur a évalué comme pouvant être lié à NBTXR3, à la radiothérapie et au cancer.

Les EI et EIG au 3 septembre 2021 sont présentés dans le graphique ci-dessous.

Pourcentage des EIG de l'étude 102 au 3 septembre 2021



5.3.3. Essais cliniques en Immuno-Oncologie (I-O)

Contexte et opportunités

Ces dernières années, le potentiel des traitements en I-O pour traiter les patients atteints de cancer a fait l'objet d'une attention particulière, notamment avec l'approbation des premiers inhibiteurs de checkpoints anti-CTLA4 (ipilimumab) et anti-PD(L)1 (tels que pembrolizumab, nivolumab, durvalumab ou atezolizumab). Les inhibiteurs de checkpoints constituent un type d'immunothérapie qui bloque les protéines empêchant le système immunitaire d'attaquer les cellules cancéreuses. Ils permettent ainsi aux lymphocytes T de reconnaître les cellules cancéreuses qui, autrement, seraient cachées du système immunitaire. Cependant, de nombreux cancers, souvent qualifiés de tumeurs « froides », ne répondent que peu ou pas du tout aux inhibiteurs de checkpoints.

L'immunothérapie du cancer est en train de devenir une modalité thérapeutique majeure pour de nombreux cancers. Bien que l'immunothérapie, en particulier l'utilisation d'inhibiteurs de checkpoints, ait donné de bons résultats cliniques, la plupart des patients atteints de cancers présentent une résistance aux traitements d'I-O. En effet, les données scientifiques publiées montrent que seuls 15 à 20 % des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules et 13 à 22 % des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou répondent aux inhibiteurs de checkpoints⁵.

Récemment, l'intérêt s'est porté sur la possibilité d'obtenir un meilleur taux de réponse dans tous les cancers en utilisant diverses thérapies en combinaison avec l'I-O. Les graphiques ci-dessous présentent des données issues d'une sélection non exhaustive de publications scientifiques relatives à des essais cliniques évaluant les traitements d'I-O, utilisés seuls ou en association, pour le traitement du cancer de la tête et du cou chez des patients n'ayant jamais reçu de traitements d'I-O ou non répondeurs à l'I-O.

⁵ Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, Jr, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study (Pembrolizumab seul ou avec chimiothérapie versus cétuximab avec chimiothérapie pour le traitement de carcinomes épidermoïdes récurrents ou métastatiques de la tête et du cou (KEYNOTE-048) : étude de phase 3 randomisée et ouverte). *The Lancet*. 2019;394(10212):1915-28 ; Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck (Nivolumab pour le traitement du carcinome épidermoïde récurrent de la tête et du cou). *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1856-67 ; et Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leighl NB, Ahn MJ, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study (Survie globale à cinq ans des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules avancé traités par pembrolizumab : résultats de l'étude de phase I KEYNOTE-001). *J Clin Oncol*. 2019;37(28):2518-27.

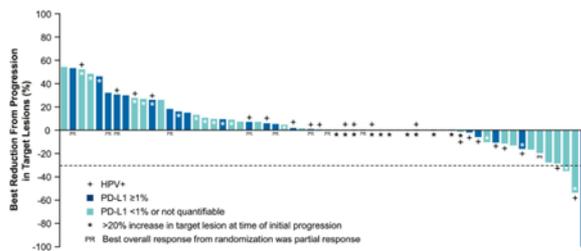
[Sommaire](#)

Meilleure réponse tumorale observée dans les essais portant sur les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou

(Données publiées)

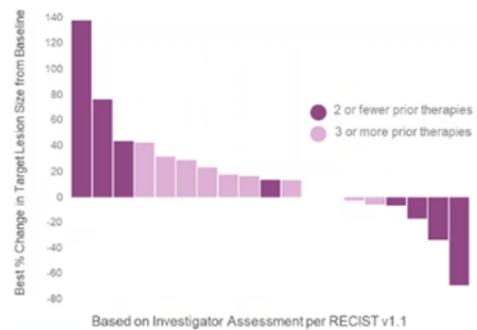
Essais sur des patients non répondeurs (« NR ») au PD-1

Nivolumab
CHECKMATE 141 – Anti-PD-1 NR



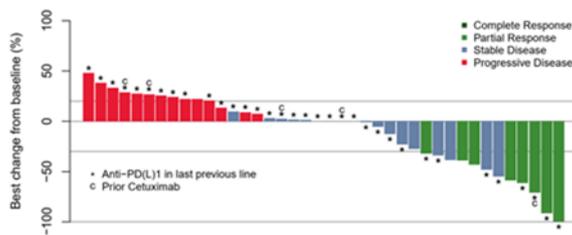
Source: Haddad R. et al., Treatment beyond progression with nivolumab in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) in the phase 3 checkmate 141 study: A biomarker analysis and updated clinical outcomes, European Society for Medical Oncology, September 11, 2017

Eganelisib + Nivolumab
MARIO 1 – ICI NR



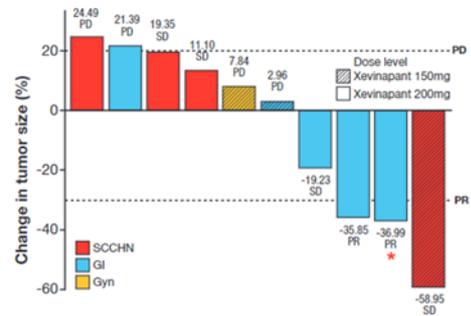
Source: Cohen E. et al., 352 Updated clinical data from the squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) expansion cohort of an ongoing Ph1/1b Study of eganelisib (formerly IPI-549) in combination with nivolumab, Journal for ImmunoTherapy of Cancer, December 10, 2020

Monalizumab + Cetuximab*
Previous Anti-PD-1



Source: Fayette J. et al., Monalizumab in combination with cetuximab post platinum and anti-PD-(L)1 in patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN): Updated results from a phase II trial, European Society for Medical Oncology, December 9, 2020
* Trial discontinued (NCT02643550)

Xevinapant + Anti-PD-1
HNSCC GI Gym Previous Anti-PD-1

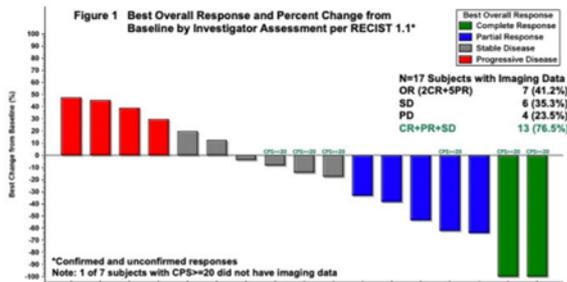


Source: Azaro Pedrazzoli A. et al., Safety and efficacy of Xevinapant (Debio 1143), an antagonist of inhibitor of apoptosis proteins (IAPs), in combination with nivolumab in a Phase Ib/Ii trial in patients failing prior PD-1/PD-L1 treatment, European Society for Medical Oncology, September 17, 2020

Sommaire

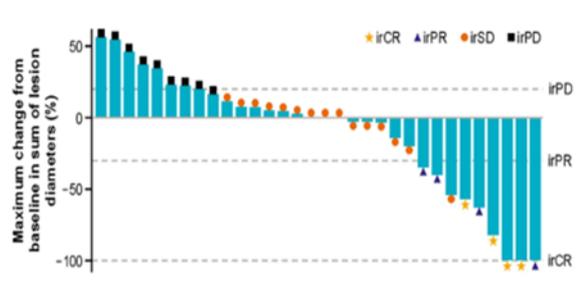
Essais sur des patients n'ayant jamais reçu de PD-1 (naïfs)

PDS0101 + Pembrolizumab
VERSATILE-002 – 2L Naïve



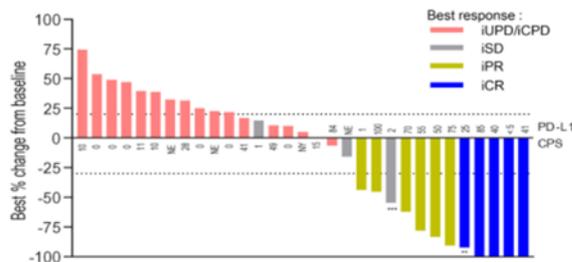
Source: Weiss J. et al., PDS0101 a novel type I interferon and CD8 T cell activating immunotherapy in combination with pembrolizumab in subjects with recurrent/metastatic HPV16-positive head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), American Society of Clinical Oncology annual meeting, June 3-7, 2022, Abstract #6041

Feladilimab + Pembrolizumab*
INDUCE 1 – Anti-PD-1 Naïve



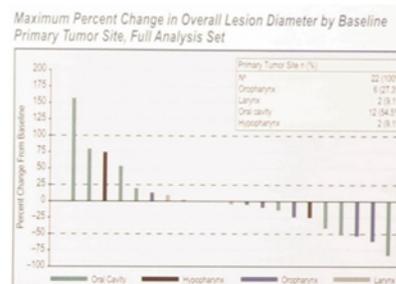
Source: Angevin E. et al., Updated analysis of the inducible T-cell co-stimulatory receptor (ICOS) agonist, GSK3359609 (GSK609), combination with pembrolizumab (PE) in patients (pts) with anti-PD-1/L1 treatment-naïve head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), Journal of Clinical Oncology, May 25, 2020
* Trial discontinued (NCT02723955)

Eftilagimod Alpha + Pembrolizumab
TACTI-002 – 2L Naïve



Source: Krebs M. et al., 790 A phase II study (TACTI-002) of eftilagimod alpha (a soluble LAG-3 protein) with pembrolizumab in PD-L1 unselected patients with metastatic non-small cell lung (NSCLC) or head and neck carcinoma (HNSCC), Journal for Immunotherapy of Cancer, December 10, 2020

T VEC + Pembrolizumab
MASTERKEY-232 – 2L Naïve



Source: Harrington K. et al., Safety and preliminary efficacy of talimogene laherparepvec (T-VEC) in combination (combo) with pembrolizumab (Pembro) in patients (pts) with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M HNSCC): A multicenter, phase 1b study (MASTERKEY-232), Journal of Clinical Oncology, June 1, 2018

Ces données sont présentée uniquement pour illustrer l'opportunité de marché actuelle découlant de l'application existante des traitements en I-O disponibles (seuls ou en association avec d'autres traitements) chez des patients atteints de cancer de la tête et du cou qui sont soit des patients non répondeurs soit des patients n'ayant jamais reçu de traitements d'I-O. En raison de la conception unique de ces études appliquées à des populations de patients spécifiques, aucune comparaison avec l'un de nos essais cliniques n'est possible et ne saurait être déduite de ces données.

Justification d'une approche thérapeutique d'I-O associée à d'autres traitements

Nous pensons que NBTXR3 activé par radiothérapie, associé à des inhibiteurs de checkpoints, a le potentiel d'améliorer la réponse thérapeutique aux traitements d'I-O en convertissant les patients non répondeurs aux inhibiteurs de checkpoints en patients répondeurs. Cette piste est actuellement explorée dans de multiples contextes.

Nos résultats précliniques et nos premiers essais cliniques suggèrent que NBTXR3 activé par radiothérapie peut stimuler une réponse immunitaire, rendant ainsi des tumeurs « froides » plus susceptibles d'être reconnues par le système immunitaire du patient et donc plus sensibles aux traitements d'I-O tels que les inhibiteurs de checkpoints. L'objectif est qu'une tumeur « froide » devienne « chaude ».

Sommaire

Dans le cadre d'expériences précliniques, nous avons observé que NBTXR3 activé par radiothérapie détruit plus de cellules cancéreuses *in vitro* que la radiothérapie seule, ce qui entraîne la libération d'un plus grand nombre d'antigènes associés à la tumeur. Lors d'expériences *in vitro* réalisées sur différentes lignées cellulaires cancéreuses humaines, nous avons observé que NBTXR3 activé par radiothérapie augmentait l'expression des marqueurs de la mort cellulaire immunogène, ainsi que l'activation de la voie cGAS-STING (un composant du système immunitaire qui détecte l'ADN dérivé de la tumeur et génère une immunité anti-tumorale intrinsèque). Ces résultats suggèrent que NBTXR3 activé par radiothérapie pourrait moduler l'immunogénicité des cellules cancéreuses.

Nous avons également observé que NBTXR3 activé par radiothérapie génère *in vivo* un effet abscopal, c'est-à-dire une réduction du nombre de métastases en dehors de la zone irradiée. Cet effet abscopal dépend de l'augmentation des infiltrats de lymphocytes T CD8+ (lymphocytes T dont le rôle est de tuer les cellules tumorales malignes), induite par NBTXR3 activé par radiothérapie, dans les tumeurs traitées et non traitées.

Dans notre essai clinique de Phase 2/3 portant sur les STM localement avancés, nous avons observé, sur la base d'analyses immunohistochimiques, que NBTXR3 activé par radiothérapie augmentait la densité des lymphocytes T CD8+ et diminuait également les FOXP3+ (lymphocytes T régulateurs qui agissent pour supprimer la réponse immunitaire) par rapport à la radiothérapie seule dans les tumeurs, tandis que le nombre de macrophages demeurait relativement constant.

En mars 2021, des chercheurs de notre partenaire MD Anderson ont présenté des données précliniques lors de la conférence virtuelle de l'American Association of Cancer Research (AACR) spécialisée sur les sciences radiologiques et la médecine. Cette étude a examiné NBTXR3 activé par radiothérapie en association avec des anti-PD-1 et des inhibiteurs TIGIT et LAG3 dans un modèle murin résistant aux anti-PD-1 *in vivo*. Les données ont montré que la thérapie combinée (NBTXR3 activé par radiothérapie + anti-PD-1 + anti-LAG3 + anti-TIGIT) favorisait de manière significative l'activité de prolifération des lymphocytes T CD8+, améliorait le contrôle local et distant de la tumeur et augmentait le taux de survie. Les données ont montré que les souris guéries conservaient des pourcentages significativement plus élevés de lymphocytes T CD4+ et CD8+ mémoires, ainsi que des activités immunitaires anti-tumorales plus fortes que les souris du bras contrôle, et les souris guéries des bras traités avec la thérapie combinée étaient immunisées contre les réinjections de cellules tumorales.

Une analyse ultérieure, présentée lors de la réunion annuelle de l'AACR en avril 2022, a évalué l'expression des gènes immunitaires associée à de multiples combinaisons de NBTXR3, d'anti-PD-1, d'anti-LAG-3 et d'anti-TIGIT. Les données ont montré que la thérapie combinée a surpassé tous les autres régimes de traitement testés en termes d'efficacité, de survie et d'induction d'une mémoire anticancéreuse à long terme. La thérapie combinée a favorisé l'activation immunitaire au niveau de la zone irradiée. Les réponses immunitaires abscopales ont été améliorées par l'ajout de LAG-3 et de TIGIT à NBTXR3 activé par radiothérapie suivi d'un anti-PD-1, ce qui suggère la potentielle efficacité de la thérapie combinée contre les cancers métastatiques.

L'ensemble de ces données suggère que NBTXR3 activé par radiothérapie pourrait être capable de moduler la réponse immunitaire anti-tumorale et de transformer la tumeur en un vaccin *in situ*, ce qui a motivé le développement initial de notre programme d'I-O.

Développement en immuno-oncologie

Nous menons, et continuons à développer, un programme international de développement d'I-O pour explorer le traitement par NBTXR3 en association avec des inhibiteurs de checkpoints dans de multiples tumeurs solides. Dans un premier temps, nous souhaitons exploiter les données obtenues dans le cadre de notre programme d'I-O pour faire progresser le traitement des patients atteints de HNSCC R/M résistant à une immunothérapie antérieure.

[Sommaire](#)

L'étude 1100, un essai de Phase 1 sur NBTXR3 activé par radiothérapie suivi d'un traitement par des inhibiteurs de checkpoints anti-PD-1 chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent ou métastatique ou de métastases pulmonaires, des tissus mous, ou hépatiques issus de tumeurs solides éligibles à un traitement anti-PD-1, est en cours. Un amendement au protocole a été soumis à la FDA début 2022, afin d'inclure trois cohortes de la phase expansion de 35 patients chacune, dans le but d'évaluer la tolérance et l'efficacité de cette association chez des patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou récurrents ou métastatiques pour lesquels un traitement PD-(L)1 antérieur a échoué (cohorte 1), ou chez des patients souffrant de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou récurrents ou métastatiques n'ayant jamais reçu de PD-1 (ni de traitement d'I-O) (cohorte 2) ou chez des patients atteints de tumeurs solides sélectionnées (cohorte 3 non-atteinte d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou) résistantes à un traitement PD-(L)1 antérieur.

Dans le cadre de notre collaboration avec MD Anderson, nous prévoyons d'évaluer NBTXR3 en association avec d'autres inhibiteurs de checkpoints (anti-PD-1 ou anti-PD-L1) dans plusieurs indications cancéreuses. Un essai de Phase 2 est actuellement en cours dans le cadre de notre programme d'I-O, au titre de la collaboration avec MD Anderson, pour évaluer NBTXR3, activé par radiothérapie, plus pembrolizumab chez des patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou récurrents ou métastatiques avec une expression limitée de PD-L1 ou résistants au blocage de PD-1. Un deuxième essai de Phase 1/2 randomisé évaluant NBTXR3 associé à un anti-PD-1 ou PD-L1 +/- RadScopal™ chez des patients atteints de métastases pulmonaires ou hépatiques issues de toute tumeur primitive, est en phase de développement du protocole. Nous menons, et continuons à développer, un programme international de développement d'I-O pour explorer le traitement par NBTXR3 en association avec des inhibiteurs de checkpoints dans de multiples tumeurs solides.

5.3.4. Programme d'I-O - HNSCC R/M, métastases des tissus mous ou pulmonaire ou hépatiques issues de tout type de tumeurs primitives

Essai multi-cohorte de Phase 1 (« étude 1100 »)

Nous avons lancé un essai clinique prospectif, multicentrique, ouvert et non randomisé de Phase 1 évaluant la tolérance et l'efficacité de NBTXR3 activé par radiothérapie suivi d'un traitement par des inhibiteurs de checkpoints anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab). L'essai se déroule en deux phases consécutives : une partie escalade de dose suivie d'une partie expansion de dose. La partie de l'essai portant sur l'escalade de dose comprend trois populations de patients :

- les patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou avec récurrence loco-régionale ou avec récurrence métastatique pouvant être irradiés dans la zone de la tête et du cou et n'ayant jamais reçu de traitement anti-PD-1 ou ne répondant pas à un traitement anti-PD-1 (désignés comme « cohorte carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou »),
- les patients présentant des métastases pulmonaires d'un cancer primitif éligible à une thérapie anti-PD-1 (désignés comme « cohorte poumon ») ou
- les patients présentant des métastases hépatiques d'un cancer primitif éligible à une thérapie anti-PD-1 (désignés comme « cohorte foie »).

La partie expansion de dose de l'essai comprend les cohortes de traitement suivantes, qui ont été introduites par un amendement au protocole début 2022 :

- carcinome épidermoïde de la tête et du cou locorégional récurrent et/ou métastatique, résistant à une thérapie anti-PD-1/L1 antérieure, avec au moins une lésion située dans la région de la tête et du cou, des poumons ou du foie, pouvant faire l'objet d'une injection intratumorale et d'une irradiation.
- carcinome épidermoïde de la tête et du cou locorégional récurrent et/ou métastatique n'ayant jamais reçu une thérapie anti-PD-1/L1 et éligible à une thérapie anti-PD-1 avec au moins une

Sommaire

lésion située dans la région de la tête et du cou, des poumons ou du foie pouvant faire l'objet d'une injection intratumorale et d'une irradiation.

- métastases pulmonaires, hépatiques ou des tissus mous d'une tumeur primitive provenant d'un cancer bronchique non à petites cellules, d'un mélanome malin, d'un carcinome hépatocellulaire, d'un carcinome rénal, d'un cancer urothélial, d'un cancer du col de l'utérus ou d'un cancer du sein triple négatif, résistantes à une thérapie anti-PD-1/L1 antérieure et éligibles à une thérapie anti-PD-1 avec au moins une lésion située dans les tissus mous, les poumons ou le foie pouvant être injectée en intratumorale et irradiée.

L'objectif principal de l'essai est de déterminer la dose recommandée pour la Phase 2 pour NBTXR3 activé par radiothérapie en association avec un anti-PD-1. L'essai est en cours et devrait inclure un total d'environ 141 patients évaluable répartis dans un maximum de 20 sites au États-Unis.

Les critères d'évaluation principaux et secondaires permettront de déterminer la dose recommandée pour la Phase 2 de NBTXR3 activé par radiothérapie et d'en évaluer la tolérance et l'efficacité, tandis que les critères d'évaluation exploratoires permettront de mieux caractériser l'expression de certains gènes induite par le traitement, y compris l'activité cytokinique enrichie et les marqueurs de la réponse immunitaire adaptative et des voies de signalisation des récepteurs des lymphocytes T.

Résultats

En septembre 2022, la Société a établi la dose recommandée pour la Phase 2 de NBTXR3, en association avec pembrolizumab ou nivolumab, à 33 % du volume tumoral (*gross tumor volume*, GTV) dans chacune des trois cohortes de la partie escalade de l'étude 1100.

En novembre 2022, la Société a présenté, lors de la 37e réunion annuelle de la Society for Immunotherapy of Cancer (SITC), des données actualisées sur les associations anti-PD-1 de Phase 1 qui pourraient étayer le potentiel de stimulation immunitaire de NBTXR3. Au 22 août 2022, l'étude comptabilisait 28 patients évaluable pour la tolérance et 21 patients évaluable pour les premiers signes d'efficacité. Les résultats ont démontré que le traitement est faisable et qu'il est bien toléré, quelle que soit la zone d'injection. Le profil de tolérance était conforme aux attentes de la radiothérapie stéréotaxique corporelle (un type de radiothérapie qui utilise un équipement spécial pour positionner le patient et irradier avec précision la tumeur), suivie d'inhibiteurs de checkpoints anti-PD-1. Un patient de dans la cohorte 1 (cancer de la tête et du cou) au niveau de dose 1 (22 % du GTV) a présenté deux toxicités limitant la dose (DLT). Aucune autre DLT n'a été observée au cours de l'étude. Les effets indésirables les plus fréquents, observés lors de la partie escalade de dose étaient une fatigue légère, une constipation, une dyspnée (essoufflement) et de l'anémie. L'occurrence et la gravité ne différaient pas beaucoup d'une cohorte à l'autre. Aucun lien entre la dose de NBTXR3 et l'apparition ou la gravité de la toxicité n'a été observé dans aucune des trois cohortes, et aucune augmentation de la toxicité liée à la radiothérapie stéréotaxique corporelle ou au PD-1 n'a été observée chez les patients traités avec la dose recommandée pour la Phase 2 dans aucune cohorte.

Sommaire

EIG (liés à NBTXR3 ou à la procédure d'injection), par patient, par cohorte et par niveau de dose

| Preferred Term | Cohort 1 – H&N | | | | | | Cohort 2 – Lung Mets | | | | | | Cohort 3 – Liver Mets | | | | | | Overall Ns=28 | | |
|----------------------|-------------------|------------|-------------------|------------|-----------------|------------|----------------------|------------|-------------------|------------|-----------------|------------|-----------------------|------------|-------------------|------------|----------------|---|----------------|------------|---------|
| | Level 1 - 22% N=7 | | Level 2 - 33% N=4 | | All levels N=11 | | Level 1 - 22% N=4 | | Level 2 - 33% N=6 | | All levels N=10 | | Level 1 - 22% N=3 | | Level 2 - 33% N=4 | | All levels N=7 | | Any Grade N(%) | Grade ≥3 N | |
| | Any Grade N(%) | Grade ≥3 N | Any Grade N(%) | Grade ≥3 N | Any Grade N(%) | Grade ≥3 N | Any Grade N(%) | Grade ≥3 N | Any Grade N(%) | Grade ≥3 N | Any Grade N(%) | Grade ≥3 N | Any Grade N(%) | Grade ≥3 N | Any Grade N(%) | Grade ≥3 N | | | | | |
| Facial Paresis | 1(14.3%) | 1(14.3%) | 0 | 0 | 1(9.1%) | 1(9.1%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(3.6%) | 1(3.6%) |
| Hyperglycaemia | 1(14.3%) | 1(14.3%) | 0 | 0 | 1(9.1%) | 1(9.1%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(3.6%) | 1(3.6%) |
| Pneumonitis | 1(14.3%) | 1(14.3%) | 0 | 0 | 1(9.1%) | 1(9.1%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(3.6%) | 1(3.6%) |
| Soft Tissue Necrosis | 1(14.3%) | 1(14.3%) | 0 | 0 | 1(9.1%) | 1(9.1%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(3.6%) | 1(3.6%) |

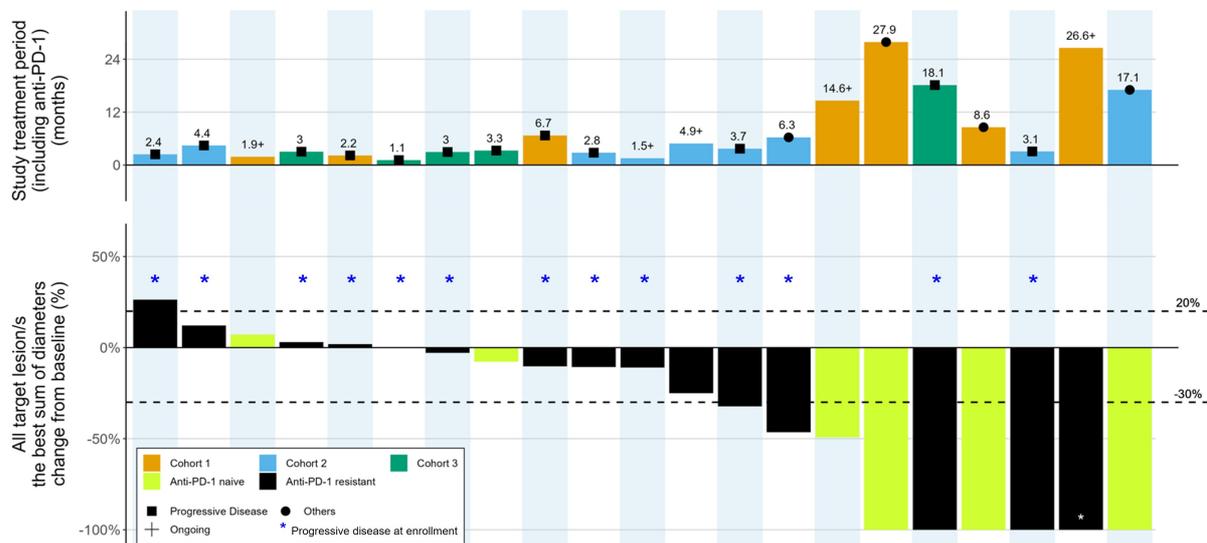
1 patient experienced Grade 4 hyperglycemia and Grade 5 pneumonitis, both were considered DLTs

Les données suggèrent un contrôle local et une activité anticancéreuse systémique indépendamment de l'exposition antérieure à un traitement anti-PD-1. Une réduction objective des lésions cibles par rapport aux données de départ (baseline) a été observée chez 71,43 % des patients évaluable (15/21), chez 67 % des patients résistants au traitement anti-PD-1 (10/15) et chez 83 % des patients n'ayant jamais reçu d'anti-PD-1 (5/6). 42,86 % des patients évaluable (9/21) ont montré une réduction objective supérieure à 30 %.

Sur les 15 patients évaluable résistants au traitement anti-PD-1, 86,67 % (13 patients) avaient une maladie progressive au moment d'intégrer l'étude :

- 30,77 % (4/13) ont obtenu une réduction mesurable d'au moins 30 % ou plus
- 15,38 % (2/13) ont connu une réduction complète des lésions cibles
- un seul patient a vu son nombre de lésions cibles mesurables augmenter de plus de 20 %

Meilleure variation de la somme des diamètres par rapport aux données à l'inclusion (baseline) et au temps de progression (chez tous les patients évaluable, N=21)



* pathological Complete Response (pCR) based on excisional biopsy. Patient remained no evidence of disease as long as followed
 Notes: - If a Lymph node involved normalizes to less than 10 mm, the change from baseline for this lesion is set to -100%
 - The best sum of diameters change is defined as the biggest decrease, or smallest increase if no decrease

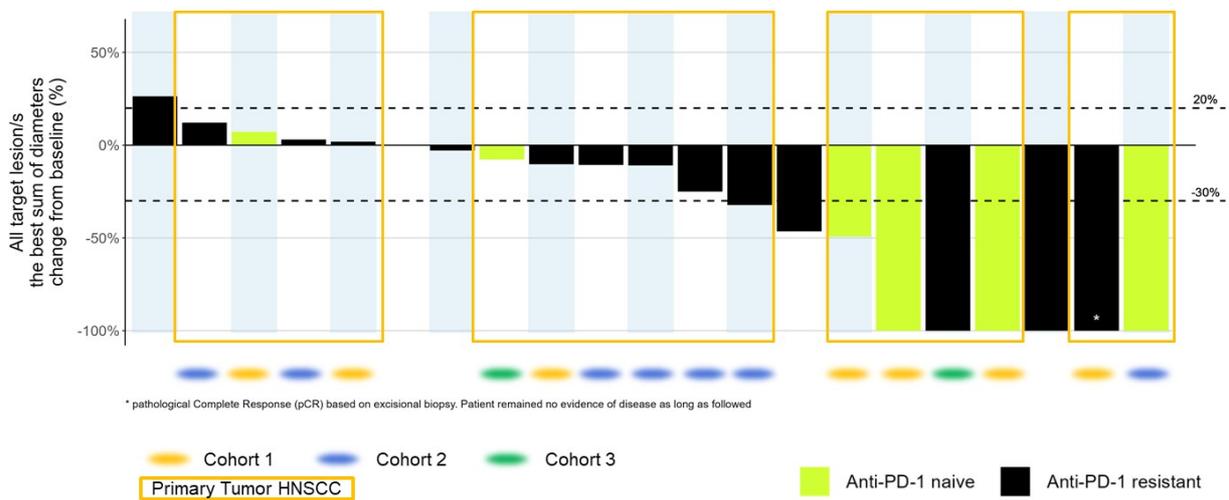
Sur les 16 patients évaluable atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou primaire, une réduction objective de la lésion cible a été observée chez 75,00 % (12/16) des patients, dont

- 70 % (7/10) des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou primaire résistants au traitement anti-PD-1; et

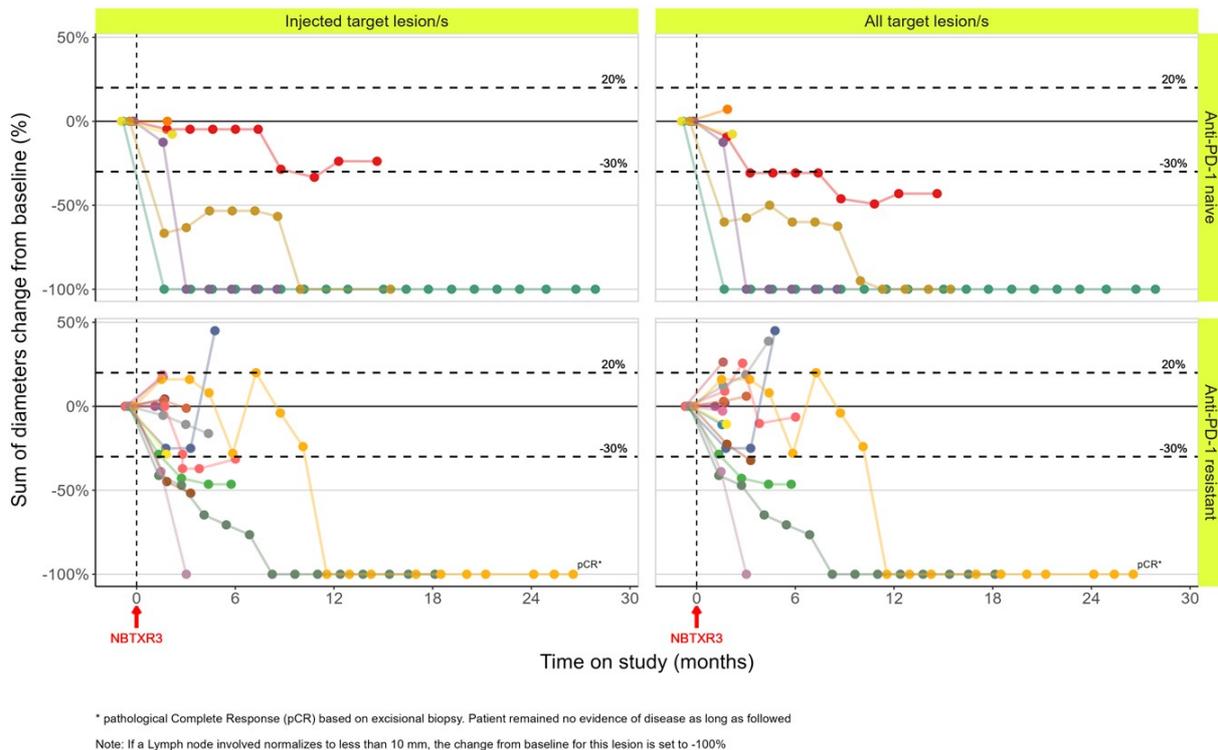
Sommaire

- 83,33 % (5/6) des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou primaire n'ayant jamais reçu de traitement anti-PD-1.
- 43,75 % (7/16) ont obtenu une réduction mesurable d'au moins 30 % ou plus.
- 31,25 % (5/16) ont connu une réduction complète des lésions cibles.

Meilleure variation de la somme des diamètres par rapport aux données à l'inclusion (baseline) et au temps de progression dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou primaires (16 des 21 patients évaluables, N=21)



À la date de clôture des données, le contrôle de la maladie systémique était durable et maintenu pendant plus de 6 mois chez 38,10 % des patients évaluables (8/21) et pendant plus de 12 mois chez 23,81 % des patients évaluables (5/21). Une réduction objective différée a été observée chez plusieurs patients, ce qui suggère qu'une réponse immunitaire anticancéreuse serait possible dans la durée. Le contrôle local des lésions injectées s'est bien déroulé chez tous les patients et s'est maintenu chez tous les patients sauf un.

[Sommaire](#)**Pourcentage d'évolution dans le temps par rapport aux données à l'inclusion (baseline) : lésion(s) injectée(s) vs toutes les lésion(s) cible(s)**

La partie expansion de dose de l'étude est en cours aux États-Unis conformément à un protocole amendé, qui prévoit l'évaluation de NBTXR3 activé par RT en association avec un anti-PD1 chez des patients atteints de HNSCC LRR ou R/M, naïfs ou résistants à une exposition antérieure à un anti-PD1.

La Société prévoit de faire le point sur les interactions futures avec la FDA, concernant la conception du protocole de la Phase 3 d'enregistrement pour l'évaluation de l'association de NBTXR3 activé par radiothérapie et anti-PD-1 chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou avec récurrence loco-régionale ou récurrent/métastatique résistant au traitement anti-PD-1, au troisième trimestre 2023.

5.3.5. Cancer hépatique

Contexte et opportunités

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le cancer du foie est la quatrième cause de décès par cancer dans le monde et on estime qu'il est à l'origine de plus de 830 180 décès en 2020. L'American Cancer Society estime qu'en 2023, aux États-Unis, un cancer du foie sera diagnostiqué chez 41 210 personnes et que 29 380 personnes décèderont des suites de cette maladie. En Europe, on estime que 47 000 patients sont décédés d'un cancer du foie en 2020. Le taux de survie à cinq ans pour les patients atteints de cancer du foie localisé est d'environ 31 % ; lorsque le cancer s'est propagé à d'autres organes ou tissus, ce taux de survie tombe à environ 3 %.

Il existe deux types de cancer du foie : le carcinome hépatocellulaire (CHC), le type de cancer du foie le plus courant, et le cancer secondaire du foie, ou métastase hépatique, qui survient lorsque le cancer d'une autre partie du corps se propage au foie. La résection chirurgicale n'est souvent pas une option thérapeutique pour les patients atteints de CHC ou de métastases hépatiques. De plus, comme les patients souffrant de CHC ou de métastases hépatiques présentent généralement un dysfonctionnement hépatique sous-jacent et des tumeurs malignes concomitantes, les options de

[Sommaire](#)

traitement local et systémique sont peu nombreuses et présentent des limites importantes. La radiothérapie stéréotaxique corporelle (une radiothérapie de haute précision, administrée sous forme de petits rayons à haute énergie, SBRT) est une thérapie alternative répandue qui s'est avérée améliorer les résultats pour ces patients, car des essais cliniques menés ont observé une corrélation directe entre des doses de radiation plus élevées et des taux de survie plus importants. Cependant, la dose de radiothérapie stéréotaxique est limitée en raison de la toxicité potentielle pour les tissus environnants et de la nécessité de préserver la fonction hépatique. Notre essai clinique décrit ci-dessous a évalué NBTXR3 chez des patients atteints de cancers du foie ayant besoin d'un traitement alternatif, lorsque les protocoles de soins standard ne pouvaient pas être utilisés ou n'existaient pas. En augmentant l'absorption de la dose de radiothérapie stéréotaxique administrée directement au niveau de la tumeur, sans causer de dommages supplémentaires aux tissus sains environnants, et en provoquant une destruction plus efficace de la tumeur, nous pensons que NBTXR3 peut améliorer le pronostic de cette population de patients.

Essai de Phase 1/2 (« étude 103 »)

Nous avons complété la Phase 1 d'un essai clinique de Phase 1/2 visant à évaluer l'utilisation de NBTXR3 activé par radiothérapie stéréotaxique dans les cancers du foie. L'essai de Phase 1 a été mené sur six sites au sein de l'Union Européenne. Lors de cette partie escalade de dose de l'essai clinique, nous avons recruté 23 patients, divisés en deux sous-groupes : les patients atteints de cancer du foie primitifs (CHC) et les patients atteints de cancer secondaire du foie (métastases hépatiques)

Le critère d'évaluation de la Phase 1 de l'essai était de déterminer la dose recommandée pour la phase 2 de NBTXR3 et d'évaluer les premiers signes d'activité antitumorale. Dans cette partie de l'essai, les patients ont reçu une seule injection intratumorale de NBTXR3, à des doses croissantes, activées dans chaque cas par radiothérapie stéréotaxique.

Les données finales concernant la Phase 1 de l'étude 103 ont été présentées en octobre 2020 lors de la réunion annuelle de l'American Society for Radiation Oncology (ASTRO) et en janvier 2021 lors de la réunion annuelle du Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI).

Les résultats de la Phase 1 de l'étude 103 ont montré la faisabilité de l'injection à chacun des cinq niveaux de dose testés (10 %, 15 %, 22 %, 33 % et 42 %) sans infiltration dans les tissus sains environnants. Un EIG de sténose des voies biliaires a été identifié comme étant lié à NBTXR3 et aucune toxicité limitant la dose n'a été observée. La dose recommandée pour la Phase 2 (RP2D) a été fixée à 42 %. Pour 11 patients chez qui le critère d'efficacité a pu être évalué, les premières données ont montré un taux de réponse objective de la lésion cible de 90,9 % chez les patients évaluable atteints de CHC et un taux de réponse objective de la lésion cible de 71,4 % chez les patients évaluable atteints de métastases hépatiques.

Pour les patients atteints de CHC, les résultats préliminaires ont montré que sur les 11 patients évaluable, 10 ont répondu au moins partiellement et 5 des 11 patients (45,5 %) ont obtenu une réponse complète.

Sur les 7 patients chez qui le critère d'efficacité a été évalué en situation métastatique, 5 patients ont présenté une réponse partielle et 2 patients ont présenté une maladie stable.

Nous pensons que ces résultats suggèrent un potentiel significatif pour répondre à un besoin médical non satisfait dans des cas pour lesquels le pronostic est généralement extrêmement défavorable. Bien que ces données soient préliminaires, elles confirment l'application thérapeutique potentielle de NBTXR3 dans de multiples tumeurs solides.

5.3.6. Cancer du pancréas (essai sponsorisé par MD Anderson)

Contexte et opportunités

Le cancer du pancréas est une maladie rare avec un pronostic de survie défavorable. Dans le monde, 495 773 nouveaux cas ont été recensés en 2020. L'exérèse R0 (résection complète d'une tumeur en termes macroscopiques et microscopiques avec une marge chirurgicale saine) est l'unique traitement permettant d'assurer une survie à long terme du patient. Des essais cliniques ont évalué différentes stratégies néoadjuvantes – dans lesquelles les patients reçoivent des traitements anticancéreux ou une radiothérapie en pré-opératoire – afin d'accroître la population de patients éligibles à la résection chirurgicale ainsi que la proportion d'exérèses R0. Selon l'American Cancer Society, en 2023, environ 64 050 personnes seront diagnostiquées avec un cancer du pancréas et environ 50 550 personnes en décèderont; le taux de survie relative à cinq ans pour le cancer du pancréas, tous les stades confondus, est estimé à 12 %.

Pour étayer l'intérêt du traitement néoadjuvant, une analyse rétrospective a démontré que la survie globale avait presque doublé chez les patients atteints d'adénocarcinome canalaire pancréatique (ACCP) ayant eu une résection chirurgicale, ce qui a été attribué, du moins en partie, à la proportion accrue de patients atteints de cancer du pancréas à la limite de la résécabilité (ACCP à la limite de la résécabilité) qui sont devenus éligibles à la chirurgie à la suite du traitement néoadjuvant. Il est important de noter qu'il existe également des cas sélectionnés de patients atteints de cancer du pancréas localement avancé (ACCP-LA) pour lesquels une résection chirurgicale est envisagée en fonction de leur réponse au traitement. Étant donné le mauvais pronostic de l'ACCP, les stratégies thérapeutiques capables d'augmenter la proportion de patients atteints d'un ACCP à la limite de la résécabilité et d'un ACCP-LA éligibles à la chirurgie pourraient améliorer les résultats de survie dans cette population dont les besoins médicaux sont non couverts.

Essai de Phase 1 (« étude 2019-1001 »)

Cet essai est une étude prospective de Phase 1, ouverte, à un bras, qui comprend deux parties : (i) la partie escalade de dose pour déterminer la dose recommandée pour la Phase 2 (RP2D) et (ii) la partie expansion avec la RP2D. Les objectifs de cette étude sont la détermination de la toxicité limitant la dose, de la dose maximale tolérée et de la RP2D.

La population de patients comprendra des adultes (âge \geq 18 ans) atteints de cancer du pancréas à la limite de la résécabilité ou de cancer du pancréas localement avancé, diagnostiqués non métastatiques à l'imagerie, ayant reçu entre deux et six mois de chimiothérapie avant leur recrutement dans l'essai et n'ayant pas été traités par radiothérapie ou chirurgie pour un cancer du pancréas. Jusqu'à 24 patients seront recrutés, dont un maximum de 12 patients atteints de cancer du pancréas localement avancé pour la partie concernant la détermination de la RP2D. Douze patients de plus, atteints d'ACCP localement avancé ou à la limite de la résécabilité participeront à la partie expansion avec la RP2D. Le premier patient a été traité en septembre 2020 dans le cadre de cet essai.

Au premier trimestre 2022, des chercheurs du MD Anderson ont publié un cas clinique dans une revue à Comité de Lecture, décrivant les données préliminaires de la première administration chez l'homme de NBTXR3 pour le traitement du cancer du pancréas non éligible à la chirurgie. Les données de ce cas clinique, montraient la faisabilité et l'absence de toxicité liée au traitement. À la fin de la partie escalade de dose, au quatrième trimestre 2022, la RP2D pour NBTXR3 dans le cancer du pancréas a été fixée à 42 % du GTV. La partie expansion de dose en cours recrute actuellement des patients atteints de cancers à la limite de résécabilité en plus des patients atteints de formes non résécables.

5.3.7. Cancer du poumon (essai sponsorisé par MD Anderson)

Contexte et opportunités

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le cancer du poumon est actuellement la cause la plus fréquente de décès par cancer dans le monde et on estime qu'il est à l'origine de plus de 1,7 million de décès en 2020. Selon l'American Cancer Society, en 2023, environ 238 240 nouveaux cas de cancer du poumon seront diagnostiqués et environ 127 070 personnes décèderont du cancer du poumon aux États-Unis. Le cancer bronchique non à petites cellules est le type de cancer du poumon le plus courant, représentant 80-85 % de tous les diagnostics de cancer du poumon. Le taux de survie relative à cinq ans pour le cancer bronchique non à petites cellules, tous stades confondus, était de 28 %.

Essai de Phase 1 (« étude 2020-0123 »)

Cet essai est une étude prospective de Phase 1, ouverte, à deux cohortes, qui comprend deux parties : (i) une analyse préalable de la tolérance à la radiothérapie et la détermination de la RP2D, et (ii) une expansion à la RP2D avec un suivi de la toxicité.

La population de patients comprendra des adultes (≥ 18 ans) atteints de cancer bronchique non à petites cellules inopérable avec récurrence loco-régionale de stade IA à IIIC, diagnostiqués non métastatiques à l'imagerie et ayant déjà reçu une radiothérapie définitive. Le nombre de participants recrutés sera déterminé en fonction du nombre maximum requis pour établir la RP2D. La cohorte 1 évaluera la tolérance de la radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) en monothérapie chez 10 patients, en utilisant une méthode d'escalade de dose de type « 3+3 ». Si les données de sécurité à la dose de 45 Gy en 15 fractions sont satisfaisantes, la cohorte 2 testera ce schéma avec NBTXR3 activé par radiothérapie IMRT. En revanche, si la toxicité de 45 Gy en 15 fractions est jugée excessive, un schéma de 30 Gy en 10 fractions sera utilisé. Jusqu'à 24 patients seront recrutés dans la cohorte 2, dont un maximum de 12 patients pour la partie concernant la détermination de la RP2D. Douze patients supplémentaires seront recrutés pour la partie expansion à la RP2D de NBTXR3.

Le recrutement des patients de cet essai clinique de Phase 1, évaluant NBTXR3 chez patients atteints de cancer du poumon recevant une ré-irradiation, et mené par MD Anderson est en cours. La période de recrutement prévue est de trois ans maximum. Les niveaux de dose à explorer sont 22 % et 33 % du GTV.

5.3.8. Cancer de l'œsophage (essai sponsorisé par MD Anderson)

Contexte et opportunités

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le cancer de l'œsophage est la sixième cause de décès par cancer dans le monde et on estime qu'il a été à l'origine de 544 076 décès en 2020. L'American Cancer Society estime qu'en 2023, aux États-Unis, environ 21 560 nouveaux cas de cancer de l'œsophage seront diagnostiqués et qu'environ 16 120 décès seront dus à cette maladie. Le taux relatif de survie à cinq ans pour le cancer de l'œsophage, tous stades confondus, est de 21 %.

Essai de Phase 1 (« étude 2020-0122 »)

Cet essai est une étude prospective de Phase 1, ouverte, à un bras, qui comprend deux parties : (i) la partie escalade de dose pour déterminer la RP2D de NBTXR3 activé par radiothérapie avec chimiothérapie concomitante, et (ii) la partie expansion à la RP2D afin d'évaluer la toxicité.

[Sommaire](#)

La population de patients comprendra des adultes (≥ 18 ans) atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage de stade II-III, n'ayant jamais reçu de traitement et dont le cancer a été diagnostiqué non métastatique à l'imagerie. Le nombre de participants recrutés sera déterminé en fonction du nombre maximum requis pour établir la RP2D de NBTXR3 activé par radiothérapie. Jusqu'à 24 patients seront recrutés, dont un maximum de 12 patients pour la partie concernant la détermination de la RP2D. 12 patients supplémentaires seront recrutés pour la partie expansion.

Le premier patient de cet essai a été traité avec NBTXR3 en janvier 2021. Le recrutement est en cours et la période de recrutement prévue est de 24 mois. Les objectifs de cette étude sont la détermination de la toxicité limitant la dose, de la dose maximale tolérée et de la RP2D.

5.4. Essais cliniques menés par PharmaEngine

En août 2012, nous avons conclu un accord exclusif de licence et de collaboration avec PharmaEngine pour le développement et la commercialisation de NBTXR3 dans la région Asie-Pacifique. En mars 2021, en raison de désaccords sur un certain nombre de questions relatives au développement de NBTXR3 dans la région Asie-Pacifique, nous avons décidé, d'un commun accord avec PharmaEngine, de mettre fin à cette collaboration. Trois essais cliniques avec NBTXR3 (y compris certains sites d'Asie-Pacifique pour l'essai Act.in.Sarc) menés par PharmaEngine en Asie ont été conclus ou interrompus. Nous conservons tous les droits de développement et de commercialisation de NBTXR3 dans la région Asie-Pacifique, conformément aux termes d'un accord de résiliation et de renonciation que nous avons conclu avec PharmaEngine en mars 2021.

5.4.1. Cancers de la tête et du cou traités par radio-chimiothérapie

Essai de Phase 1/2 (« PEP503-HN-1002 »)

En plus de nos essais cliniques avec NBTXR3 dans les cancers de la tête et du cou, PharmaEngine a mené un essai clinique de Phase 1/2 avec NBTXR3 chez des patients atteints de HNSCC localement avancés devant être traités par radiothérapie et cisplatine. Les principaux critères d'évaluation de l'étude étaient de déterminer la dose optimale de NBTXR3 et d'évaluer la tolérance et l'efficacité préliminaires de NBTXR3 activé par radiothérapie avec une chimiothérapie concomitante. Dans le cadre de cet essai mené à Taïwan, 12 patients ont été recrutés pour la Phase 1 de la partie escalade de dose. L'essai a été interrompu prématurément, conformément à la résiliation de l'accord de licence et de collaboration avec PharmaEngine. Par conséquent, la RP2D n'a pu être déterminée. Les données de cette étude ont été présentées lors de la réunion annuelle de l'American Society of Clinical Oncologists (ASCO) en juin 2022 et ont montré que, chez les 12 patients évaluable (tous atteints d'une maladie de stade 4 localement avancée), la radio-chimiothérapie était faisable et présentait un profil de tolérance favorable. Parmi les 12 patients évaluable, 3 ont reçu NBTXR3 à la dose de 5 %, 6 ont reçu NBTXR3 à la dose 10 % et 3 ont reçu NBTXR3 à la dose de 15 %. Les EIG étaient conformes aux attentes pour un schéma de radio-chimiothérapie à faible dose. Les données préliminaires d'efficacité ont montré un taux de contrôle de la maladie de 100 % et un taux de réponse global de 58,3 % selon les critères RECIST 1.1.

[Sommaire](#)

5.4.2. Cancer du rectum

Essai de Phase 1/2 (« PEP503-RC-1001 »)

PharmaEngine a mené un essai clinique ouvert de Phase 1/2 sur NBTXR3 activé par radiothérapie en association avec la chimiothérapie chez des patients atteints de cancer rectal de forme non résécable ou localement avancé. Les critères d'évaluation principal et secondaires étaient d'évaluer le profil de tolérance et de déterminer la toxicité limitant la dose, d'évaluer la posologie recommandée et d'évaluer l'activité antitumorale *via* le taux de réponse de NBTXR3 activé par radiothérapie avec une chimiothérapie concomitante chez des patients atteints de cancer rectal non-résécable ou localement avancé. Pour la Phase 1 de cet essai de Phase 1/2, 32 patients adultes ou âgés ont été recrutés sur un site à Taïwan. La Phase 2 de l'essai a été interrompue en raison de la fin de la collaboration entre PharmaEngine et Nanobiotix en 2021.

PharmaEngine a présenté les premiers résultats cliniques de l'étude PEP503-RC-1001 lors de la conférence annuelle de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en juin 2022 : 31 des 32 patients recrutés dans l'étude de Phase 1 ont été considérés comme évaluable. Aucun des patients évaluable n'avait de tumeur éligible à la chirurgie au moment du diagnostic. Sur les 31 patients évaluable, 6, 4, 3 et 18 patients ont respectivement reçu des doses de 5 %, 10 %, 15 % et 22 % de NBTXR3. Aucun EIG lié à NBTXR3 ni aucun EI de stade ≥ 3 n'a été observé. Les EI les plus fréquemment signalés étaient de grade 1 ou 2 : diminution du nombre de globules blancs, diarrhées, augmentation du taux de CRP (protéine C-réactive), infection urinaire et diminution du nombre de lymphocytes, ce qui correspondait à ce que l'on attendrait normalement d'un traitement par chimiothérapie concomitante.

La RP2D de NBTXR3 a été établie à 22 % du GTV.

Les résultats préliminaires relatifs à l'efficacité ont montré un taux de contrôle de la maladie de 100 %, avec un taux de réponse global de 35,5 % selon les critères RECIST 1.1. Une réduction de la tumeur a été observée chez 14 des 31 patients après le traitement, 25 patients ont été opérés. Parmi les patients ayant eu une résection chirurgicale, la résection était de type R0 (marge chirurgicale saine) dans 96 % des cas et une réponse pathologique complète était observée dans 20 % des cas.

L'étude a conclu qu'une injection intratumorale unique de NBTXR3 avec une chimiothérapie concomitante est faisable et présente un profil de tolérance favorable dans le cadre d'une thérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'adénocarcinome rectal localement avancé ou non résécable.

5.5. Plateforme Curadigm

En parallèle du développement de NBTXR3, Nanobiotix évalue également plusieurs autres programmes dans le domaine de la nanomédecine. En juillet 2019, Nanobiotix a créé une filiale à part entière - Curadigm SAS - avec pour mission de s'appuyer sur l'expertise et le savoir-faire de Nanobiotix au-delà de l'oncologie pour étendre les avantages du traitement à de multiples classes thérapeutiques. L'objectif des recherches de cette filiale est d'augmenter la biodisponibilité des médicaments tout en diminuant les effets hors cible involontaires, en particulier la toxicité hépatique.

Pour la plupart des traitements actuels, seule une petite partie du médicament administré est efficace. Après leur injection, la dose de traitement se déplace dans le système circulatoire du patient, dans le sang mais seule une petite partie atteint le tissu ciblé, tandis que le reste de la dose est éliminé du corps ou s'accumule (potentiellement avec un effet toxique) dans des organes tels que le foie ou la rate.

Fort de sa grande expertise en nanotechnologie, Curadigm développe des nanoparticules, appelées Nanoprimer, qui préparent le corps à recevoir le traitement. Injecté par voie intraveineuse avant un traitement, Nanoprimer a été conçu avec des propriétés physico-chimiques spécifiques qui lui

[Sommaire](#)

permettent d'occuper transitoirement les cellules hépatiques responsables de la clairance thérapeutique. En empêchant la clairance hépatique, Nanoprimer est destiné à augmenter la biodisponibilité sanguine et ainsi permettre l'accumulation ultérieure des produits thérapeutiques dans les tissus ciblés, augmentant ainsi l'action thérapeutique.

Nous pensons que la technologie Curadigm pourrait avoir un impact considérable sur le système de santé en augmentant l'efficacité des produits thérapeutiques à leur dose actuelle ou en diminuant la dose nécessaire afin de réduire la toxicité et le coût des traitements, permettant ainsi de nouvelles approches thérapeutiques. Des données précliniques in vivo évaluant le concept de Curadigm ont été générées en combinant Nanoprimer avec différentes familles d'agents thérapeutiques tels que les petites molécules et les acides nucléiques. Ces données ont été publiées dans des revues scientifiques.

Comme Nanoprimer est un produit candidat devant être utilisé en association avec d'autres produits, et qu'il n'altère ni ne modifie le traitement auquel il est associé, nous pensons que Curadigm continuera à rechercher des partenariats dans toutes les classes de médicaments, en particulier en ce qui concerne les thérapies à base d'acide nucléique. Pour soutenir le développement de sa plateforme, Curadigm pourra chercher diverses opportunités de financement, notamment des accords de partenariat et de collaboration, des opportunités de licence et/ou des ventes de titres Curadigm à des investisseurs le cas échéant.

Collaboration entre Curadigm et Sanofi

En janvier 2021, un projet de recherche impliquant la technologie Nanoprimer de Curadigm a été sélectionné dans le cadre du Sanofi iTech Awards Program pour son potentiel à améliorer de manière significative le développement de la thérapie génique. Curadigm a conclu un accord de collaboration avec Sanofi qui comprend un financement direct et des échanges scientifiques.

En septembre 2022, Curadigm a finalisé les études expérimentales démarrées début 2021 dans le cadre de cet accord de collaboration. Ce projet vise à établir la preuve de concept de Nanoprimer en tant que produit combiné dédié à l'amélioration des résultats des traitements concernant les produits candidats de thérapie génique de Sanofi. Sur la base des résultats générés et du rapport final fourni par Curadigm, les parties discutent une éventuelle poursuite de cette collaboration afin d'explorer l'impact de la technologie Nanoprimer de Curadigm sur la biodistribution et l'efficacité des produits candidats.

5.6. Propriété intellectuelle

Nous sommes une entreprise innovante dans le domaine des nanotechnologies liées à l'oncologie. La Société s'appuie sur tout un arsenal de brevets, marques, droits d'auteur et dispositions législatives sur le secret commercial, aux États-Unis et dans d'autres juridictions, en vue de protéger ses droits en matière de propriété intellectuelle. Aucun brevet seul ou marque seul ne pourrait avoir une incidence défavorable importante pour nos activités dans leur ensemble.

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

Pour y parvenir, nous maintenons un cap stratégique en matière d'identification et d'autorisation de brevets clés, qui assure la protection des droits et constitue un moyen optimal de renforcer notre propriété intellectuelle et notre base de connaissances technologiques. Notre technologie et nos produits candidats sont protégés par plus de 450 brevets délivrés et demandes de brevets appartenant

[Sommaire](#)

à plus de 23 familles à travers le monde. Nous pouvons faire valoir des brevets et demandes de brevets clés concernant les concepts, produits et utilisations de nanoparticules activées par des rayonnements ionisants grâce à la technologie du produit-candidat NBTXR3 et les nouvelles applications dans le domaine de la nanomédecine.

Vous trouverez ci-dessous un résumé de nos principaux brevets et demandes de brevets en notre nom :

| Technologie | Nombre de familles de brevets | Date d'expiration de chaque famille de brevets | Pays dans lesquels les brevets sont délivrés |
|-------------------------------------|-------------------------------|--|---|
| Technologie NanoXray ⁽¹⁾ | 13 | 2025 | Australie, États-Unis (brevet divisionnaire ⁽²⁾) |
| | | 2031 | États-Unis (brevet parentl ⁽²⁾) |
| † | | 2029 | Australie, Brésil, Canada, Chine, Algérie, Eurasie (9 pays), Europe (brevet parent et divisionnaire, 34 pays), Indonésie, Israël, Inde, Japon, Corée du Sud, Maroc, Mexique, Nouvelle-Zélande, Afrique du Sud, Macao, Hong Kong, Singapour |
| | | 2031 | États-Unis, ** |
| | | 2030 | Canada, Chine, Europe (6 pays et brevet divisionnaire dans 5 pays), Israël, Inde, Japon, Mexique, États-Unis (brevet parent et divisionnaire), Hong Kong, ** |
| | | 2032 | Chine, Europe (6 pays), Japon |
| | | 2035 | États-Unis |
| | | 2032 | Australie, Canada, Chine, Eurasie (1 pays), Europe (11 pays), Israël, Inde, Japon, Corée du Sud, Mexique, Nouvelle-Zélande, Singapour, Ukraine, Afrique du Sud, ** |
| | | 2035 | États-Unis |
| †† | | 2034 | Australie, Chine, Europe (36 pays), Indonésie, Japon, Mexique, Nouvelle-Zélande (brevet parent et divisionnaire), Israël, Ukraine, États-Unis (brevet parent et divisionnaire), Eurasie (1 pays), Hong Kong, Afrique du Sud, Singapour, Corée du Sud (brevet parent et divisionnaire), ** |
| | | 2034 | Australie, Canada, Chine, Europe (9 pays), Israël, Japon, Mexique, Singapour, Hong Kong, Corée du Sud, ** |
| | | 2034 | Japon, États-Unis, Europe (validé dans 7 pays) |
| | | 2034 | États-Unis, Japon, ** |
| ††† | | 2036 | Indonésie, Israël, Australie, États-Unis, Ukraine, Eurasie (pays à valider), Nouvelle-Zélande, ** |
| | | 2041 | ** |
| | | 2041 | ** |
| Autres technologies | 10 | 2034 | Australie, Canada, Eurasie (1 pays), Israël, Inde, Indonésie, Mexique, Corée du Sud, Japon, Nouvelle-Zélande, Ukraine, États-Unis (brevet divisionnaire), Singapour, Afrique du Sud, **, # |
| | | 2035 | États-Unis |
| | | 2035 | Europe (23 pays), Japon, États-Unis, # |
| | | 2036 | États-Unis, # |
| | | 2035 | Japon, Europe (validé dans 23 pays), États-Unis, **, # |
| | | 2035 | Japon, États-Unis (brevets parents), États-Unis (demande divisionnaire), **, # |
| | | 2035 | Australie, Inde, Japon, Mexique, Nouvelle-Zélande, Ukraine, États-Unis, Singapour, Israël, **, # |
| | | 2037 | États-Unis, Mexique, ** |
| | | 2037 | États-Unis, Mexique, ** |
| | | 2037 | Israël, Mexique, Singapour, États-Unis, ** |

[Sommaire](#)

| | | | |
|--|--|------|------------------------|
| | | 2038 | Russie, États-Unis, ** |
| | | 2038 | États-Unis, ** |
| | | 2041 | ** |

(1) Le pipeline NanoXray est constitué de trois produits conçus avec le même cœur d'oxyde d'hafnium. Nanobiotix via sa plateforme de produits-candidats NanoXray, ambitionne d'accroître l'efficacité de la radiothérapie sans augmenter la dose reçue par les tissus sains environnants. Les trois produits du portefeuille NanoXray se différencient par la composition du revêtement des nanoparticules, qui a été développé à travers trois modes d'administration différents afin de couvrir la majorité des applications en oncologie. Le produit candidat le plus avancé du portefeuille de NanoXray, et sur lequel nous nous concentrons actuellement afin de le développer et le commercialiser, est NBTXR3 administré par injection.

(2) Les termes « parent » et « divisionnaire » désignent les brevets parents et divisionnaires déposés dans un pays donné. Toute demande divisionnaire (ou demande fille) peut être déposée à l'égard de la demande de brevet parent. Le texte utilisé est le même que celui de la demande parent, mais les revendications diffèrent. Une demande divisionnaire peut être déposée pour obtenir une protection plus large ou différente de celle obtenue pour le brevet parent. La date de dépôt effective de la demande divisionnaire est la même que celle de la demande mère.

Famille de brevets détenue par Curadigm.

* Cette année d'expiration du brevet ne tient pas compte de la protection supplémentaire qui pourrait être obtenue pour certains de nos brevets aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays. Les dates d'expiration des brevets américains qui n'ont pas encore été délivrés peuvent faire l'objet d'un ajustement de la durée du brevet.

** Demande de brevet en cours dans au moins un pays/juridiction.

† Famille de brevets couvrant la composition spécifique de NBTXR3 (c'est-à-dire la composition de la matière). Cette famille de brevets couvre les nanoparticules d'oxyde métallique à injecter et dotés d'une densité spécifique pour tuer les cellules tumorales, y compris les cellules cancéreuses. L'injection de NBTXR3 en doses efficaces dans un cadre oncologique est couverte par cette famille de brevets.

†† Famille de brevets couvrant la composition spécifique de NBTXR3 administré par injection (c'est-à-dire la composition de la matière). Cette famille de brevets couvre l'utilisation des nanoparticules d'oxyde métallique pour injection et dotés d'une densité spécifique pour tuer les cellules tumorales et réduire les tumeurs lorsqu'un certain nombre d'électrons sont distribués à la tumeur ciblée. L'injection de NBTXR3 en doses efficaces dans un cadre oncologique est couverte par cette famille de brevets.

††† Famille de brevets couvrant la composition spécifique de NBTXR3 (c'est-à-dire la composition de la matière). Cette famille de brevets couvre NBTXR3 administré par injection, en tant que vaccin thérapeutique utilisé pour induire une réponse immunitaire, y compris son utilisation en immuno-oncologie et son association avec d'autres inhibiteurs de checkpoints.

Les droits sont non seulement protégés par des brevets, mais également par des marques dans de nombreux pays, couvrant les nom et logo « Nanobiotix ». Nous possédons ainsi plus de 300 marques enregistrées et déposées pour protéger nos produits, produits candidats, processus et technologies dans le monde entier. Les enregistrements de marques déposées sont généralement accordés pour une période de dix ans et sont renouvelables. Nous envisageons de déposer des demandes supplémentaires de brevets et de marques à l'avenir lorsque nous développerons de nouveaux produits, produits candidats, processus et technologies.

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

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

Toute personne, investisseur ou non, est invitée à prendre en considération l'ensemble des les facteurs de risques figurant dans le présent rapport de gestion ainsi que dans le document de référence publié en langue anglaise et accessible sur le site web de la Société, avant de décider d'acquérir ou de souscrire des actions de la Société. Celle-ci a procédé à une revue des risques significatifs qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives ou sur sa capacité à réaliser ses objectifs.

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

7. Gouvernement d'entreprise et contrôle interne

Le rapport du Conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise est joint en Annexe C du présent rapport de gestion du directoire.

La description des principales caractéristiques de procédures de contrôle interne mises en place par la Société est présentée ci-dessous.

7.1. Principes généraux du contrôle interne

Notre directoire, sous la supervision du Conseil de Surveillance, est responsable de la mise en place et du maintien de contrôles internes adéquats sur l'information financière et l'évaluation de leur efficacité.

En outre, et en ce qui concerne son rôle dans le domaine du contrôle interne, le comité d'audit, établi par la Société, n'effectue pas une mission d'audit, mais une supervision du travail effectué par les auditeurs internes et externes, à comprendre et à surveiller la manière dont le président du directoire et le directeur financier de la Société évaluent l'adéquation et l'efficacité des systèmes de contrôle interne.

Toutefois, en raison de ses limites inhérentes, le contrôle interne sur l'information financière peut ne pas prévenir ou détecter des inexactitudes.

En outre, les projections sur l'évaluation de l'efficacité des contrôles sur des périodes futures sont soumises au risque que les contrôles deviennent inadéquats en raison de changements dans les conditions, ou que le degré de conformité avec les politiques ou que les procédures se détériorent avec le temps.

7.2. Procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

Les activités comptables de la Société ayant été largement internalisées, le recours à des cabinets d'expertise comptable externes est désormais principalement limité à la revue de son cadre de contrôle interne, à l'établissement des comptes de Nanobiotix Corp. et de Curadigm SAS, ainsi qu'à la préparation et à la revue des états financiers consolidés de la Société. De même, la gestion des obligations fiscales est également assurée par ce cabinet ainsi qu'un contrôle administratif de la paie

[Sommaire](#)

par le biais d'audits de paie, d'audits des cotisations sociales mensuelles et trimestrielles, de documents de fin de contrat, etc.

La Société étant également cotée au Nasdaq, en plus de sa cotation sur Euronext Paris, elle est tenue de ce fait d'établir et de maintenir des contrôles internes sur ses rapports financiers conformément à la loi Sarbanes Oxley dans sa version applicable aux émetteurs privés étrangers et telle que définie dans les règles 13a-15(f) et 15d-15(f) de l'Exchange Act, Internal Control Over Financial Reporting SOX-ICOFR (contrôle interne sur les rapports financiers).

Conformément à l'article 404(a) de la loi américaine Sarbanes-Oxley, la Société est tenue de fournir, dans le formulaire 20-F à déposer auprès de la SEC, un rapport de sa direction évaluant son contrôle interne sur l'information financière portant sur les états financiers annuels.

Sous la supervision et avec la participation de notre président du directoire et directeur financier, la direction a procédé à une évaluation de notre contrôle interne relatif à notre information financière sur la base du cadre de contrôle interne, publié par le Committee of Sponsoring Organizations de la Commission Treadway (COSO 2013). Il est rappelé qu'une faiblesse importante est définie, au sens tel qu'adopté par la Securities and Exchange Commission des États-Unis (SEC) comme une déficience ou une combinaison de déficiences dans le contrôle interne relatif l'information financière, de sorte qu'il est raisonnablement possible qu'une inexactitude significative dans nos états financiers annuels ou intermédiaires ne soit pas évitée ou détectée en temps opportun.

Sur la base de notre évaluation au 31 décembre 2022, notre direction a conclu que notre contrôle interne à l'égard de l'information financière n'était pas efficace en raison de l'existence d'une faiblesse importante à l'égard de l'information financière liée à un niveau de revue interne insuffisant nécessitant un niveau approprié d'expérience et de formation comptable et technique pour se conformer aux normes internationales IFRS et aux obligations de déclaration de la SEC, et liée à des processus et procédures suffisants, en particulier dans les domaines complexes et critiques tels que la capacité insuffisante de l'entreprise à apprécier son principe de continuité d'exploitation et l'évaluation des instruments financiers complexes, tel qu'est le prêt BEI dans sa version amendée d'octobre 2022.

A l'exception de cette faiblesse importante relevée au 31 décembre 2022, notre Directoire, y compris notre président du directoire et notre directeur financier, estiment que les états financiers consolidés contenus dans le présent rapport annuel au 31 décembre 2022 présentent fidèlement, dans tous leurs aspects significatifs, notre bilan, nos résultats d'exploitation et nos flux de trésorerie pour les périodes présentées conformément aux normes IFRS.

Si nous identifions de nouvelles faiblesses significatives à l'avenir, ces faiblesses significatives nouvellement identifiées pourraient limiter notre capacité à prévenir ou à détecter une anomalie dans nos comptes ou des informations fournies qui pourrait entraîner une anomalie significative dans nos états financiers annuels ou intermédiaires. Dans ce cas, nous pourrions ne pas être en mesure de maintenir la conformité aux exigences des lois sur les valeurs mobilières concernant le dépôt en temps opportun des rapports périodiques en plus des exigences d'inscription en bourse applicables, les investisseurs pourraient perdre confiance dans nos rapports financiers et le cours de nos actions pourrait en conséquence baisser. Nous ne pouvons pas vous garantir que les mesures que nous avons prises à ce jour, ou toute mesure que nous pourrions prendre à l'avenir, seront suffisantes pour éviter d'éventuelles faiblesses matérielles futures.

Plan d'actions de la direction

En réponse à la faiblesse significative décrite ci-dessus, la Société mettra en œuvre un plan de remédiation, qui comprend les éléments suivants :

- améliorer notre niveau d'analyse et assurer un suivi plus robuste sur des sujets clés tels que le risque financier, ou sur des éléments ayant une incidence sur l'estimation de la continuité d'exploitation, ou sur les jugements et estimations importants, ou encore sur l'impact de clauses restrictives relatives aux dettes financières ;

[Sommaire](#)

- continuer à renforcer et former notre équipe comptable et financière, à développer et à mettre en œuvre des contrôles internes et de supervision adéquate, ainsi que des procédures de reporting appropriés, en particulier dans les domaines complexes et critiques ;
- en particulier améliorer la revue critique des critères de mesure et des hypothèses utilisés dans le cadre de l'évaluation de la juste valeur des instruments financiers ;
- mettre en œuvre des examens critiques systématiques sur les hypothèses sous-jacentes aux mesures d'évaluation de la juste valeur proposées par des experts tiers ;

Notre direction estime que les mesures décrites ci-dessus, ainsi que les améliorations du contrôle interne mises en œuvre au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2022 et qui seront mis en œuvre en 2023, remédieront à la faiblesse identifiée.

Alors que la Société continue de travailler à l'amélioration de son contrôle interne à l'égard de l'information financière, elle peut décider de prendre des mesures supplémentaires pour remédier aux lacunes du contrôle ou décider de modifier certaines des mesures correctives décrites ci-dessus.

Nous ne pouvons pas garantir que les mesures que nous avons prises à ce jour et que nous pourrions prendre à l'avenir seront suffisantes pour remédier aux lacunes qui ont conduit à une faiblesse significative dans le contrôle interne relatif à l'information financière ou que nous préviendrons ou éviterons d'éventuelles faiblesses significatives à l'avenir. Des contrôles internes efficaces sont nécessaires pour fournir et fiabiliser nos rapports financiers. Ces mesures correctives peuvent prendre du temps et être coûteuses, et rien ne garantit que ces initiatives auront finalement les effets escomptés.

7.3 Changements dans le contrôle de l'information financière

Aucun changement n'a été apporté à notre contrôle interne sur l'information financière, tel qu'identifié dans le cadre de l'évaluation requise par les règles américaines 13a-15(d) et 15d-15(d) de l'Exchange Act, au cours des trois mois suivant l'exercice clos le 31 décembre 2022, qui ont été ou sont raisonnablement susceptibles d'avoir une incidence importante sur notre contrôle interne à l'égard de l'information financière.

8. Résultats sociaux de Nanobiotix S.A.

Analyse de l'évolution des affaires et des résultats

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2022 que nous soumettons à votre approbation, comportant le bilan, le compte de résultat et l'annexe, ont été établis suivant les normes, principes et méthodes du plan comptable et conformément aux règles de présentation et aux méthodes d'évaluation prévues par la réglementation en vigueur.

8.1. Compte de résultat

Le chiffre d'affaires de l'exercice 2022 s'élève à 624 K€ contre 125 K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2021.

Le chiffre d'affaires de la Société résulte principalement de la refacturation aux filiales et des livraisons de produits NBTXR3 et de marchandises à Lianbio dans le cadre du contrat de "Accord de fournitures".

Le chiffre d'affaires correspond à la contrepartie reçue ou à recevoir au titre des prestations vendues par la Société et au titre des livraisons de produits et de marchandises. Le chiffre d'affaires figure net de la taxe sur la valeur ajoutée et des rabais et des remises.

La Société comptabilise des produits lorsque le montant peut être évalué de façon fiable, lorsqu'il est probable que les avantages économiques futurs iront à la Société et que les critères spécifiques sont remplis pour l'activité de la Société.

La Société refacture des services à quatre de ses filiales (Nanobiotix Corp, Nanobiotix Spain S.L.U, Nanobiotix Germany GmbH et Curadigm) dans le cadre de contrats de prestations de services.

Les produits d'exploitation s'élèvent à 840 K€ en 2022 contre 783 K€ en 2021. Cette augmentation est principalement due à des reprises sur dépréciations, provisions et transferts de charges.

Les charges d'exploitation au titre de l'exercice 2022 se sont élevées à 47 231 K€, soit une augmentation de 46 852 K€ (+0,8 %) par rapport à l'exercice précédent, et comprennent les postes suivants :

| <i>(en milliers d'euros)</i> | 31 décembre 2022 | 31 décembre 2021 |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Achats de matières premières et autres approvisionnements | 515 | 542 |
| Variation de stock | — | — |
| Autres achats et charges externes | 33 201 | 33 382 |
| Impôts et taxes et versements assimilés | 363 | 438 |
| Salaires et traitements | 7 877 | 7 826 |
| Charges sociales | 4 045 | 3 609 |
| Dotations aux amortissements | 533 | 603 |
| Dotations aux dépréciations | 6 | — |
| Dotation aux provisions | 230 | 15 |
| Autres charges | 461 | 437 |
| TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION | 47 231 | 46 852 |

[Sommaire](#)

En 2022, le résultat d'exploitation est déficitaire de 46 391 K€ (déficit de 46 069 K€ en 2021, soit une augmentation du déficit de 322 K€), en raison de la hausse des charges d'exploitations, notamment des frais de recherche et développement.

Le résultat financier de l'exercice 2022 représente un produit net de 822 K€ contre 4 016 K€ en 2021 soit une baisse de 3 194 K€. Cette diminution est principalement due au recul des gains de change réalisés par la société liés au compte bancaire HSBC libellé en dollars américains.

En conséquence, le résultat courant avant impôts s'établit à un déficit de 45 569 K€ en 2022 contre 42 053 K€ pour l'exercice précédent (augmentation du déficit de 8,3%).

Le résultat exceptionnel de l'exercice 2022 représente une charge nette de 982 K€ contre une charge nette de 5 366 K€ en 2021. L'amélioration du déficit exceptionnel est principalement imputable à la baisse du montant payé à PharmaEngine dans le cadre de l'accord de résiliation et de libération signé entre les parties. En effet, la société a effectué un paiement de 1 M\$ en 2022 soit 983 K€ contre un montant cumulé de 6,5 M\$ (5,4 M€ convertis au taux de change de la date de paiement) l'année précédente.

Après considération du crédit d'impôt recherche de 3 884 K€ au titre de l'exercice 2022, le résultat net de l'exercice est une perte de 42 667 K€, contre 45 146 K€ (perte) pour l'exercice 2021 (soit une atténuation de la perte de 2 479 K€ ou 5,5%).

8.2. Bilan

Actif

Au 31 décembre 2022, les immobilisations incorporelles s'élèvent à 1 K€ (3 K€ en 2021) et les immobilisations corporelles à 2 140 K€ (2 361 K€ en 2021).

Les immobilisations financières, correspondant aux titres de participations dans les filiales que détient la Société, aux créances rattachées à des participations, aux dépôts et cautionnements ainsi qu'aux actions propres, s'établissent à 6 787 K€ au 31 décembre 2022 (contre 6 934 K€ en 2021).

Au 31 décembre 2022, l'actif circulant s'élève à 53 070 K€ contre 93 093 K€ au 31 décembre 2021 (- 40 023 K€) et cette variation s'explique principalement par la diminution du montant des disponibilités qui passe de 82 372 K€ fin 2021 à 40 058 K€ fin 2022 en effet, au 31 décembre 2022, la trésorerie et les comptes bancaires ont diminué de 42 M€ par rapport au 31 décembre 2021, principalement en raison des éléments suivants :

- le remboursement de la dette et le paiement des intérêts liés au prêt de la BEI pour 2,9 M€, au PGE pour 1,0 M€ (HSBC pour 0,6 M€ et Bpifrance pour 0,4 M€) et au prêt de Bpifrance pour 0,4 M€ ;
- les paiements effectués à PharmaEngine pour un total de 1 M€ en 2022 conformément à l'accord de résiliation du contrat de collaboration ;
- les autres flux de trésorerie utilisés dans les activités opérationnelles, principalement alimentés par les dépenses liées aux études cliniques ;
- la mise en place de dépôts à terme libellés en Euros et en US Dollars. Ils se composent de liquidités et de comptes de dépôt à court terme qui sont liquides et facilement convertibles dans les 3 mois sans pénalité ou risque de changement de valeur.

Passif

Au 31 décembre 2022, le capital social de la Société est de 1 046 276 € contre 1 044 776 € au 31 décembre 2021. Les primes d'émission et de fusion s'élèvent à un total de 255 780 K€ (contre 255 781

[Sommaire](#)

K€ au 31 décembre 2021). Ces augmentations s'expliquent par l'augmentation de capital effectuée en mars 2022 pour les AGA 2020 ainsi qu'à la souscription de BSA en mai 2022.

Le compte de report à nouveau est débiteur de 227 650 K€ au 31 décembre 2022 et sera porté à 270 317 K€ après affectation du résultat de l'exercice 2022.

8.3. Situation d'endettement de la Société au regard du volume et de la complexité des affaires

Les dettes au 31 décembre 2022 s'élèvent à la somme de 75 038 K€ (contre 72 933 K€ au 31 décembre 2021) et sont constituées comme suit :

| <i>(en milliers d'euros)</i> | 31/12/2022 | 31/12/2021 |
|--|-------------------|-------------------|
| Emprunts et dettes financières diverses | 41 506 | 43 985 |
| Dettes fournisseurs | 10 477 | 7 715 |
| Dettes fiscales et sociales | 5 242 | 4 283 |
| Autres dettes | 1 067 | 432 |
| Produits constatés d'avance | 16 518 | 16 518 |
| DETTES | 75 038 | 72 933 |

En application de l'article L . 441-14 du code de commerce, vous trouverez ci-dessous la décomposition du solde des dettes fournisseurs de la Société à la date de clôture de l'exercice écoulé en fonction de leurs dates d'échéances respectives.

Exercice clos le 31 décembre 2022

Factures reçues non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu :

| | 1 à 30 jours | 31 à 60 jours | 61 à 90 jours | 91 jours et plus | Total (1 jour et plus) |
|---|--|---------------|---------------|------------------|------------------------|
| (A) Tranche de retard de paiement | | | | | |
| Nombres de factures concernées | | | | | 76 |
| Montant total des factures concernées (TTC) | 462 K€ | 32 K€ | 71 K€ | 55 K€ | 621 K€ |
| Pourcentage du montant total des achats de l'exercice (TTC) | 1,60 % | 0,11 % | 0,25 % | 0,19 % | 2,15 % |
| (B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées | | | | | |
| Nombre de factures exclues | - | - | - | - | - |
| Montant total des factures exclues (TTC) | - | - | - | - | - |
| (C) Délais de paiement de référence utilisés (contractuel ou délai légal - article L. 441-6 ou article L. 443-1 du Code de commerce) | | | | | |
| Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards de paiement | Délais contractuels : échéances inscrites sur chaque facture | | | | |

[Sommaire](#)Factures *émises* non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu :

| | 1 à 30 jours | 31 à 60 jours | 61 à 90 jours | 91 jours et plus | Total (1 jour et plus) |
|---|--|---------------|---------------|------------------|------------------------|
| (A) Tranche de retard de paiement | | | | | |
| Nombres de factures concernées | | | | | - |
| Montant total des factures concernées (TTC) | - | - | - | - | - |
| Pourcentage du montant total des achats de l'exercice (TTC) | | | | | |
| Pourcentage du chiffre d'affaires de l'exercice (TTC) | - | - | - | - | - |
| (B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées | | | | | |
| Nombre de factures exclues | - | - | - | - | - |
| Montant total des factures exclues (TTC) | - | - | - | - | - |
| (C) Délais de paiement de référence utilisés (contractuel ou délai légal - article L. 441-6 ou article L. 443-1 du Code de commerce) | | | | | |
| Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards de paiement | Délais contractuels : échéances inscrites sur chaque facture | | | | |

Exercice clos le 31 décembre 2021Factures *reçues* non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu :

| | 1 à 30 jours | 31 à 60 jours | 61 à 90 jours | 91 jours et plus | Total (1 jour et plus) |
|---|--|---------------|---------------|------------------|------------------------|
| (A) Tranche de retard de paiement | | | | | |
| Nombres de factures concernées | | | | | 155 |
| Montant total des factures concernées (TTC) | 61 K€ | 139 K€ | 177 K€ | 753 K€ | 1 130 K€ |
| Pourcentage du montant total des achats de l'exercice (TTC) | 0,17 % | 0,40 % | 0,49 % | 2,10 % | 3,14 % |
| (B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées | | | | | |
| Nombre de factures exclues | - | - | - | - | - |
| Montant total des factures exclues (TTC) | - | - | - | - | - |
| (C) Délais de paiement de référence utilisés (contractuel ou délai légal - article L. 441-6 ou article L. 443-1 du Code de commerce) | | | | | |
| Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards de paiement | Délais contractuels : échéances inscrites sur chaque facture | | | | |

[Sommaire](#)

Factures émises non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu :

| | 1 à 30 jours | 31 à 60 jours | 61 à 90 jours | 91 jours et plus | Total (1 jour et plus) |
|---|--|---------------|---------------|------------------|------------------------|
| (A) Tranche de retard de paiement | | | | | |
| Nombres de factures concernées | | | | | - |
| Montant total des factures concernées (TTC) | - | - | - | - | - |
| Pourcentage du montant total des achats de l'exercice (TTC) | | | | | |
| Pourcentage du chiffre d'affaires de l'exercice (TTC) | - | - | - | - | - |
| (B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées | | | | | |
| Nombre de factures exclues | - | - | - | - | - |
| Montant total des factures exclues (TTC) | - | - | - | - | - |
| (C) Délais de paiement de référence utilisés (contractuel ou délai légal - article L. 441-6 ou article L. 443-1 du Code de commerce) | | | | | |
| Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards de paiement | Délais contractuels : échéances inscrites sur chaque facture | | | | |

8.4. Affectation du résultat

Nous vous proposons d'affecter la perte de l'exercice clos le 31 décembre 2022, soit la somme de 42 667 K€, au compte « report à nouveau » débiteur qui sera ainsi porté à 270 316 K€.

8.5. Rappel des dividendes distribués

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

8.6. Dépenses non déductibles fiscalement

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

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

8.7. Conventions réglementées

Vous entendrez lecture du rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions visées aux articles L. 225-86 et suivants du code de commerce.

[Sommaire](#)

8.8. Tableau des résultats des cinq derniers exercices

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

8.9. Participation des salariés au capital

À la connaissance de la Société, au 31 décembre 2022, les salariés de la Société (incluant les membres du directoire) détiennent 1 106 244 actions, soit 3,17 % du capital et 5,41 % des droits de vote de la Société, étant précisé que la proportion du capital que représentent les actions détenues par les salariés de la Société, y compris les dirigeants sociaux, faisant l'objet d'une gestion collective (PEE ou FPCE), calculée conformément aux dispositions de l'article L 225-102 du Code de commerce, était nulle et que les actions détenues directement par les salariés ou les dirigeants sociaux, résultant d'une attribution gratuite en application de l'article L. 225-197-1 du Code de commerce représentaient 0,28 % du capital social.

9. Autres informations sociales

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

Conformément aux dispositions de l'article L. 233-6 du code du commerce, nous vous informons que la Société n'a, au cours de l'exercice 2022, pris aucune participation ni cédé de participation.

9.2. Activités des filiales et des sociétés contrôlées

La Société a créé en septembre 2014 une filiale aux États-Unis, dont les bureaux sont situés à Cambridge dans le Massachusetts. L'objectif de cette filiale est de servir de plateforme aux développements envisagés aux États-Unis.

Au cours de l'exercice 2018, la Société a créé deux filiales en Allemagne et en Espagne en octobre et décembre respectivement. Ces filiales ont pour objet d'accompagner Nanobiotix dans son développement à l'international.

La Société a créé en juillet 2019 Curadigm SAS, filiale détenue à 100%. En s'appuyant sur sa plateforme de nanotechnologie dédiée à la santé, Curadigm SAS développe une nanoparticule nommée Nanoprimer. La technologie Nanoprimer a vocation à préparer l'organisme à recevoir différents agents thérapeutiques en vue de redéfinir le ratio entre l'efficacité et la toxicité dans l'intérêt des patients. Par ailleurs, Curadigm SAS a créé en janvier 2020 Curadigm Corp, filiale détenue à 100% et située aux États-Unis.

En 2021, la Société a créé une succursale basée à Genève en Suisse.

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

La répartition du capital et des droits de vote au 31 décembre 2022 est la suivante :

| | Nombre d'actions | Nombre de droits de vote | % de capital | % de droits de vote |
|---|-------------------|--------------------------|----------------|---------------------|
| Principaux investisseurs institutionnels⁽¹⁾ | | | | |
| <i>Invus Public Equities Advisors, LLC.</i> | 3 069 034 | 3 069 034 | 8,80% | 8,46% |
| <i>Baillie Gifford & Co.⁽²⁾</i> | 1 744 126 | 1 744 126 | 5,00% | 4,81% |
| Sous-total investisseurs financiers | 15 546 546 | 15 546 546 | 44,58% | 42,87% |
| Dirigeants et salariés | | | | |
| <i>Laurent LEVY</i> | 959 060 | 1 768 120 | 2,75% | 4,88% |
| <i>Bart VAN RHIJN</i> | — | — | 0,00% | 0,00% |
| <i>Anne-Juliette HERMANT</i> | 50 000 | 50 000 | 0,14% | 0,14% |
| <i>Autres managers et employés</i> | 97 184 | 143 618 | 0,28% | 0,40% |
| Sous-total dirigeants et salariés | 1 106 244 | 1 961 738 | 3,17% | 5,41% |
| Autres | 18 200 964 | 18 757 047 | 52,19% | 51,72% |
| Actions auto-détenues⁽³⁾ | 22 118 | — | 0,06% | 0,00% |
| TOTAL | 34 875 872 | 36 265 331 | 100,00% | 100,00% |

(1) Investisseurs institutionnels possédant, à la connaissance de la Société et au 31 décembre 2022, plus de 5 % du capital de Nanobiotix.

(2) Le 3 janvier 2023, la Société a été informée par courrier reçu de l'AMF, que la société Baillie Gifford & Co. est passée en dessous du seuil des 5 % du capital de Nanobiotix. À la date du franchissement du seuil, Baillie Gifford & Co. détenait, pour le compte des fonds dont la société assure la gestion, 1 739 697 actions soit 4,99% du capital de Nanobiotix et 4,79% des droits de vote de la Société.

(3) Le 20 décembre 2022, la Société a mis fin avec la société Gilbert Dupont au contrat de liquidité signé le 23 octobre 2012 et amendé le 30 novembre 2018. À la date de la résiliation dudit contrat, 22 118 actions figuraient au compte de liquidité. Ces actions sont encore détenues par la société Gilbert Dupont au 31 mars 2023.

Le 20 décembre 2022, la Société a mis fin avec la société Gilbert Dupont au contrat de liquidité signé le 23 octobre 2012 et amendé le 30 novembre 2018. À la date de la résiliation dudit contrat, 22 118 actions figuraient au compte de liquidité. Ces actions sont encore détenues par la société Gilbert Dupont au 31 mars 2023.

| | Du 1 ^{er} janvier 2022 au 20 décembre 2022 | Au cours de l'exercice 2021 |
|--------------------------|---|-----------------------------|
| Nombre de titres achetés | 609 745 | 543 595 |
| Prix | 4,99 € | 11,62€ |
| Montant total | 3 041 045 € | 6 343 850 € |

| | | |
|-------------------------|-------------|------------|
| Nombre de titres vendus | 603 083 | 542 422 |
| Prix | 5,00 € | 11,74€ |
| Montant total | 3 015 119 € | 6 349 161€ |

| | |
|--|---------------|
| Nombre d'actions détenues au 31 décembre 2022 | 22 118 |
|--|---------------|

[Sommaire](#)

Entre le 1^{er} janvier 2022 et le 20 décembre 2022, date de la résiliation du contrat de liquidité avec la société Gilbert Dupont, 609 745 actions ont été achetées et 603 083 actions ont été vendues dans le cadre de ce contrat. Le cours moyen d'achat était de 4,99 € et le cours moyen de vente était de 5,00 €. La Société n'a pas donné avis à une autre société par actions qu'elle détient plus de 10% de son capital. La Société ne détient pas de participations croisées et n'a donc pas procédé à l'aliénation d'actions.

9.4. Restrictions imposées par le conseil en matière de levée des options consenties ou de vente des actions attribuées gratuitement aux dirigeants.

Les membres du directoire qui ont exercé des options ou ont bénéficié d'attributions gratuites d'actions sont tenus de conserver au nominatif 10% des actions issues de ces exercices ou attributions.

9.5. Modifications intervenues au cours de l'exercice dans la composition du capital – Ajustement des bases de conversion et des conditions de souscription ou d'exercice des valeurs mobilières donnant accès au capital ou des options de souscription ou d'achat d'actions

| Date | Nature des opérations | Nombre d'actions créées | Nombre d'actions composant le capital | Valeur nominale | Capital social |
|---------------------------------------|--|-------------------------|---------------------------------------|-----------------|----------------|
| Solde au 1 ^{er} janvier 2022 | | | 34 825 872 | 0,03 € | 1 044 776 € |
| 11 mars 2022 | Acquisition définitive d'actions attribuées gratuitement par la Société (AGA 2020) | 50 000 | 34 875 872 | 0,03 € | 1 046 276 € |
| Solde au 31 décembre 2022 | | 50 000 | 34 875 872 | 0,03 € | 1 046 276 € |

Il n'a été procédé au cours de l'exercice écoulé, à aucun ajustement des bases de conversion et des conditions de souscription ou d'exercice des valeurs mobilières donnant accès au capital ou des options de souscription ou d'achat d'actions. Pour rappel, il a été procédé à un ajustement mathématique résultant de la division du nominal par 5 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale à caractère mixte des actionnaires du 4 mai 2012.

9.6. Évolution du titre – Risque de variation de cours

Le cours des actions de la Société est susceptible d'être affecté par une volatilité importante. Le prix de marché des actions de la Société, y compris sous la forme d'ADS, pourrait être affecté de manière significative par de nombreux facteurs ayant un impact sur la Société, ses concurrents, ou les conditions économiques générales et le secteur de l'industrie des technologies médicales.

Le cours des actions et/ou des ADS pourrait notamment fluctuer de manière sensible en réaction à des évènements tels que :

- des variations des résultats financiers, des prévisions ou des perspectives de la Société ou de ceux de ses concurrents d'une période à l'autre ;
- des annonces de concurrents ou d'autres sociétés ayant des activités similaires et/ou des annonces concernant le marché de l'imagerie médicale par ultrasons, y compris celles portant sur la performance financière et opérationnelle de ces sociétés;
- des évolutions défavorables de l'environnement réglementaire applicable dans les pays ou les marchés propres au secteur d'activité de la Société ou à la Société elle-même ;
- des annonces portant sur des modifications de l'actionnariat de la Société ;
- des annonces portant sur des modifications de l'équipe dirigeante ; et
- des annonces portant sur le périmètre des actifs de la Société (acquisitions, cession, etc.).

Par ailleurs, les marchés boursiers connaissent d'importantes fluctuations qui ne sont pas toujours en rapport avec les résultats et les perspectives des sociétés dont les actions y sont négociées. De telles fluctuations de marché ainsi que la conjoncture économique pourraient donc également affecter de manière significative le prix de marché des actions de la Société.

9.7. État récapitulatif des opérations de plus de 5.000 € des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du code monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé.

À la connaissance de la Société au 31 décembre 2022, Monsieur Laurent Levy, a nanti 959.060 actions, représentant 2,72 % du capital émis de la Société en contrepartie d'un prêt d'une maturité de trois ans souscrit pour financer l'exercice courant 2022 d'options de souscription d'actions de la Société qui lui furent attribuées.

10. Annexes aux rapport de gestion du directoire**Annexe A - Tableau des résultats de Nanobiotix SA au cours des cinq derniers exercices**

| NATURE DES INDICATIONS (en milliers d'euros) | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| I. Situation financière en fin d'exercice (en euros/ unités) | | | | | |
| a) Capital social | 589 | 672 | 1 033 | 1 045 | 1 046 |
| b) Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation | 19 633 373 | 21 631 514 | 24 385 827 | 34 733 418 | 34 851 868 |
| c) Nombre d'options convertibles en actions | 3 176 910 | 2 338 013 | 2 414 654 | 2 972 860 | 3 513 246 |
| II. Résultat global des opérations effectives | | | | | |
| a) Chiffre d'affaires hors taxes | 209 000 | 444 000 | 231 000 | 125 000 | 624 000 |
| b) Bénéfice (perte) avant impôt, amortissements et provisions | (30 751) | (44 772) | (36 734) | (46 788) | (45 617) |
| c) (Impôt sur les bénéfices), crédit d'impôt recherche | 3 251 | 2 373 | 1 858 | 2 273 | 3 884 |
| d) Bénéfice (perte) après impôts, amortissement et provisions | (28 117) | (43 574) | (35 720) | (45 146) | (42 667) |
| e) Montant des bénéfices distribués | — | — | — | — | — |
| III. Résultat des opérations réduit à une seule action | | | | | |
| a) Bénéfice (perte) avant impôt, mais avant amortissements et provisions | (1,57) | (2,07) | (1,51) | (1,35) | (1,31) |
| b) Bénéfice (perte) après impôt, amortissements et provisions | (1,43) | (2,01) | (1,46) | (1,30) | (1,22) |
| c) Dividende versé à chaque action | — | — | — | — | — |
| IV. Personnel | | | | | |

[Sommaire](#)

| | | | | | |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| a) Nombre de salariés à la fin de l'exercice | 89 | 85 | 71 | 75 | 77 |
| b) Montant de la masse salariale | 7 649 | 8 307 | 7 375 | 7 826 | 7 877 |
| c) Montant des charges enregistrées au titre des avantages sociaux (Sécurité sociale, œuvres sociales, etc.) | 3 044 | 3 439 | 3 551 | 4 091 | 4 045 |

[Sommaire](#)**Annexe B - Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée - Utilisation des instruments financiers par la Société****1. Facteurs de risques**

Les activités du Groupe et le secteur des biotechnologies comportent des risques importants. Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent document, notamment les facteurs de risques décrits ci-après. Les activités du Groupe, sa situation financière et ses résultats d'exploitation pourraient être sensiblement affectés par l'un de ces risques.

Synthèse des risques liés aux activités du Groupe

Les activités du Groupe et le secteur des biotechnologies comportent de nombreux risques tels que décrits dans la section « Facteurs de risques » et ailleurs dans le présent document. Les investisseurs sont invités à prendre en considération ces facteurs de risques avant de décider d'acquérir ou de souscrire des titres de la Société.

Les principaux facteurs de risques inhérents au Groupe et à ses activités sont répertoriés en neuf catégories présentées ci-dessous et amplement détaillés dans la section 1.5 du document d'enregistrement universel 2022 librement accessible sur le site de Nanobiotix (www.nanobiotix.com).

Les facteurs de risques les plus importants ont été recensés et évalués en fonction de leur probabilité d'occurrence et de leur potentielle incidence négative sur la Société, en tenant compte dans chaque cas des actions correctives et des mesures de gestion des risques mises en place. La survenance de faits nouveaux, internes ou externes au Groupe, est donc susceptible de modifier cette hiérarchie dans le futur.

| Section du document d'enregistrement universel 2022 | Risque | Probabilité | Impact |
|---|--|-------------|--------|
| 1.5.1. | Risques liés aux activités du Groupe | | |
| 1.5.1.2. | Le Groupe a subi des pertes importantes depuis sa création et anticipe la poursuite de cette tendance dans un avenir prévisible. | Élevée | Moyen |
| 1.5.1.5. | Le Groupe aura besoin de lever des fonds supplémentaires, lesquels pourraient ne pas être disponibles à des conditions satisfaisantes ou pourraient même ne pas être possibles à obtenir. Faute d'obtenir les capitaux nécessaires au moment voulu, le Groupe pourrait être contraint de retarder, de limiter ou de mettre fin à ses travaux de développement de produits candidats ou à d'autres activités. | Élevée | Élevé |
| 1.5.1.6. | Nous avons un historique de pertes et avons besoin de fonds supplémentaires pour répondre à nos besoins opérationnels continus et pour respecter nos clauses financières restrictives. | Moyenne | Élevé |
| 1.5.2. | Risques liés aux activités de découverte, de développement et de commercialisation des produits candidats du Groupe | | |
| 1.5.2.1. | Les programmes de développement des produits candidats du Groupe sont à différentes phases de maturité et peuvent ne pas aboutir. | Élevée | Élevé |

[Sommaire](#)

| | | | |
|---------------|---|---------|-------|
| 1.5.2.3. | Le Groupe peut rencontrer des retards importants dans le déroulement de ses essais cliniques, notamment l'essai clinique de NBTXR3, ou ne pas réussir à démontrer la sécurité et l'efficacité de son produit candidat de manière satisfaisante au regard des autorités réglementaires compétentes. | Élevée | Élevé |
| 1.5.2.5. | Les activités du Groupe dépendent fortement du succès de son principal produit candidat, NBTXR3. Or, le Groupe ne peut pas être certain d'obtenir, de manière directe ou par l'intermédiaire d'un partenaire de développement, les autorisations réglementaires nécessaires à la commercialisation de NBTXR3 ou de pouvoir le commercialiser avec succès. | Moyenne | Élevé |
| 1.5.2.8. | La difficulté à recruter des patients pourrait retarder ou empêcher les études cliniques portant sur NBTXR3. | Moyenne | Élevé |
| 1.5.2.10. | Dans l'hypothèse où les produits candidats du Groupe n'atteindraient pas les étapes de développement et de commercialisation prévues dans les délais annoncés ou escomptés, la poursuite de leur développement ou de leur commercialisation pourrait être retardée, et les activités du Groupe pourraient en être pénalisées. | Élevée | Élevé |
| 1.5.2.12. | Même en cas de commercialisation de NBTXR3, celui-ci pourrait ne pas être accepté par les médecins, les patients ou d'autres acteurs de la communauté médicale. | Moyenne | Élevé |
| 1.5.2.14. | L'éventuelle rentabilité future du Groupe dépend en partie de sa capacité à s'imposer sur les marchés mondiaux, où les contraintes réglementaires et d'autres risques et incertitudes viendraient s'ajouter à ceux auxquels il doit déjà faire face. | Moyenne | Élevé |
| 1.5.3. | Risques liés à la dépendance du Groupe à l'égard de tiers | | |
| 1.5.3.2. | Les tiers sur lesquels le Groupe s'appuie pour réaliser, superviser et contrôler ses études cliniques pourraient ne pas accomplir leurs obligations de manière satisfaisante. | Moyenne | Élevé |
| 1.5.3.3. | Le Groupe est engagé dans des relations stratégiques de développement et de commercialisation, qui pourraient ne pas progresser ou ne pas aboutir et qui pourraient retarder ou nuire au développement ou à la commercialisation de ses produits candidats. | Élevée | Élevé |
| 1.5.3.4. | La disponibilité des matières premières, produits de base et produits nécessaires à la conduite des essais cliniques et à la fabrication des produits candidats du Groupe n'est pas et ne peut être garantie. | Moyenne | Élevé |
| 1.5.4. | Risques liés à la conformité opérationnelle et à la gestion des risques | | |
| 1.5.4.1. | Le Groupe devra se développer et étendre son empreinte. Ce faisant, il pourrait rencontrer des difficultés dans la gestion de ce développement et de cette expansion, ce qui pourrait affecter ses activités. | Élevée | Élevé |
| 1.5.4.2. | Des actions en responsabilité du fait de produits du Groupe pourraient détourner ses ressources, entraîner des charges importantes et réduire le potentiel de commercialisation de ses produits candidats. | Moyenne | Élevé |
| 1.5.4.4 | Nous avons identifié une faiblesse importante dans notre contrôle interne à l'égard de l'information financière au 31 décembre 2022 liée à un manque de supervision nécessitant un niveau approprié d'expérience et de formation comptable technique pour se conformer aux normes internationales IFRS et aux obligations de déclaration de la SEC, et un manque de processus et procédures suffisants, en particulier dans les domaines complexes et critiques tels que l'évaluation de la capacité de l'entreprise à poursuivre activité selon le principe de continuité d'exploitation et l'évaluation des instruments financiers complexes. | Moyenne | Élevé |

[Sommaire](#)

| | | | |
|---------------|---|---------|-------|
| 1.5.4.7 | Étant donné que nos états financiers consolidés reposent sur des estimations et des hypothèses, les résultats réels peuvent différer considérablement en fonction des estimations que nous faisons et hypothèses que nous utilisons. | Moyenne | Élevé |
| 1.5.5. | Risques liés aux autorisations réglementaires pour des produits candidats du Groupe | | |
| 1.5.5.1. | Le paysage réglementaire qui régit les produits candidats du Groupe est incertain dans la mesure où ces produits sont soumis à la fois aux réglementations sur les médicaments et sur les dispositifs médicaux, selon le pays concerné. Des évolutions de ces exigences réglementaires pourraient entraîner des retards ou l'interruption des développements des produits candidats du Groupe ou des coûts imprévus pour obtenir les approbations réglementaires et le marquage CE. | Élevée | Élevé |
| 1.5.5.3. | Les procédures d'approbation réglementaire de la FDA et des autorités étrangères correspondantes sont longues, fastidieuses et, par nature, imprévisibles. Or, si le Groupe ne parvient pas à obtenir l'approbation réglementaire de ses produits candidats, ses activités en seront fortement pénalisées. | Élevée | Élevé |
| 1.5.5.6. | Les restrictions gouvernementales en matière de tarification et de remboursement, ainsi que d'autres mesures de contrôle des coûts de la part des organismes payeurs, peuvent avoir un impact défavorable sur la capacité du Groupe à générer des revenus s'il obtient l'autorisation réglementaire pour l'un de ses produits candidats. | Moyenne | Élevé |
| 1.5.6. | Risques relatifs à la propriété intellectuelle | | |
| 1.5.6.1 | La capacité du Groupe à affronter efficacement la concurrence pourrait être affaiblie s'il ne protège pas de manière adéquate ses droits de propriété intellectuelle. | Élevée | Élevé |
| 1.5.6.2. | Si le Groupe ne parvient pas à protéger la confidentialité de ses secrets commerciaux, ses activités et sa position concurrentielle en seront affaiblies. | Moyenne | Élevé |
| 1.5.6.9. | Tout litige concernant la violation ou l'appropriation illicite des droits de propriété du Groupe ou d'autrui pourrait être long et coûteux, et toute issue défavorable pourrait nuire aux activités du Groupe. | Moyenne | Élevé |
| 1.5.7. | Risques relatifs au capital humain | | |
| 1.5.7.1. | Le Groupe s'appuie sur des cadres de direction clés et sur sa capacité à recruter et à fidéliser des profils qualifiés. En cas de perte de cadres de direction clés ou de difficultés à recruter et à fidéliser des talents qualifiés, ses activités pourraient être affectées. | Élevée | Élevé |
| 1.5.8. | Risques liés au statut d'émetteur privé étranger ou de société de droit français du Groupe | | |
| 1.5.8.2. | Les droits des actionnaires des sociétés relevant du droit des sociétés français diffèrent sensiblement des droits des actionnaires des sociétés enregistrées aux États-Unis. | Élevée | Élevé |
| 1.5.9. | Risques liés à la détention d'ADS du Groupe | | |
| 1.5.9.6. | L'actionnariat du Groupe reste concentré entre les mains d'actionnaires principaux et de la direction du Groupe, lesquels continueront à exercer une influence importante sur le Groupe. | Moyenne | Élevé |

Les principaux risques sont, entre autres, les suivants :

Risques liés aux activités du Groupe (section 1.5.1.) :

- Depuis sa création, le Groupe n'a pas généré de revenus substantiels et a enregistré, en parallèle, des pertes d'exploitation importantes. Selon les prévisions du Groupe, ces niveaux de pertes se poursuivront dans un avenir prévisible.

Sommaire

- Dans le cadre de ses activités de découverte, de développement et de commercialisation, le Groupe doit faire face à une concurrence importante de la part de sociétés disposant de ressources sensiblement plus importantes.
- Le Groupe pourrait avoir besoin de lever des fonds supplémentaires, lesquels pourraient ne pas être disponibles à des conditions satisfaisantes ou pourraient même être impossibles à obtenir. De plus, sa capacité à lever des capitaux supplémentaires est soumise aux restrictions du droit français des sociétés, ce qui pourrait faire obstacle au financement de ses activités.
- Le Groupe est exposé à divers risques liés à des crises de santé publique, telle que la pandémie de COVID-19, qui pourraient avoir des conséquences importantes et négatives sur ses activités, sa situation financière, ses liquidités et ses résultats d'exploitation.

Risques liés aux activités de découverte, de développement et de commercialisation des produits candidats du Groupe (section 1.5.2.) :

- Les produits candidats du Groupe, notamment NBTXR3, sont soumis à des essais cliniques qui nécessitent beaucoup de temps et de moyens, et dont les résultats sont imprévisibles, avec un risque élevé d'échec, et de coûts supplémentaires, de retards, de suspensions et d'arrêts.
- Les données initiales, intermédiaires et préliminaires des essais précliniques et cliniques du Groupe peuvent évoluer à mesure que d'autres données sont disponibles. En outre, les données ultérieures peuvent ne pas confirmer les premiers résultats prometteurs.
- Le Groupe peut rencontrer des retards importants dans le déroulement de ses essais cliniques ou ne pas réussir à démontrer la sécurité et l'efficacité de son produit candidat de manière satisfaisante au regard des autorités réglementaires compétentes.
- Les activités du Groupe dépendent fortement du succès de son produit candidat phare, NBTXR3. Or, le Groupe ne peut pas être certain d'obtenir les autorisations réglementaires nécessaires à la commercialisation de NBTXR3 ou de pouvoir le commercialiser avec succès.
- Le processus de fabrication du Groupe, très complexe et fortement réglementé, peut être difficile à exploiter de manière efficace et performante, et à adapter au niveau requis pour des essais cliniques avancés ou en vue de leur commercialisation.
- La difficulté à recruter des patients pourrait retarder ou empêcher les études cliniques portant sur NBTXR3.
- Dans l'hypothèse où les produits candidats du Groupe n'atteindraient pas les étapes de développement et de commercialisation prévues dans les délais annoncés ou escomptés, la poursuite du développement ou de la commercialisation de ses produits candidats, notamment NBTXR3, pourrait être retardée, et les activités du Groupe pourraient en être pénalisées.
- L'acceptation et l'adoption des produits nanotechnologiques du Groupe et le recrutement pour ses essais peuvent être négativement affectés par la survenue d'effets secondaires indésirables, des perceptions négatives de la part du grand public ou de la communauté médicale, ou par l'inadéquation de la prise en charge par les organismes payeurs.
- La rentabilité future du Groupe dépend en partie de sa capacité à s'imposer sur les marchés mondiaux, où les contraintes réglementaires et d'autres risques et incertitudes viendraient s'ajouter à ceux auxquels il doit déjà faire face.

[Sommaire](#)

Risques liés à la dépendance du Groupe à l'égard de tiers (section 1.5.3.) :

- Le Groupe dépend de tiers en ce qui concerne certains volets de la découverte, du développement, de la fabrication de ses produits candidats et, sous réserve de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, la commercialisation, le cas échéant, de ses produits candidats et les problèmes liés à ces tiers, ou à leurs activités, pourraient générer des coûts et des retards supplémentaires et entraver les perspectives du Groupe en matière de recherche, de développement et de commercialisation.
- Les partenariats stratégiques de développement et de commercialisation peuvent ne pas aboutir, notamment en raison de l'incapacité des partenaires stratégiques du Groupe à fournir des prestations satisfaisantes ou à consacrer des ressources au développement de NBTXR3 dans le cadre d'accords de collaboration.
- La disponibilité des matières premières, produits de base tels que l'hafnium, et produits nécessaires à la conduite des essais cliniques et à la fabrication de NBTXR3 n'est pas garantie.

Risques liés à la conformité opérationnelle et à la gestion des risques (section 1.5.4.) :

- Le Groupe pourrait rencontrer des obstacles dans la gestion de son développement et de son expansion, notamment des difficultés à recruter des collaborateurs supplémentaires, à organiser ses activités de développement interne et à améliorer ses contrôles opérationnels, financiers et de gestion.
- Le risque d'actions en responsabilité du fait de produits est inhérent aux activités de développement et de commercialisation de produits thérapeutiques. Les actions en responsabilité du fait de produits ou d'autres actions en justice pourraient détourner les ressources financières et de gestion du Groupe, entraîner des charges importantes et réduire le potentiel de commercialisation de ses produits candidats.
- Nous avons relevé une faiblesse importante dans notre contrôle interne à l'égard de l'information financière préparée relative à l'évaluation de la dette et à la continuité d'exploitation. Si nous ne sommes pas en mesure de remédier à la faiblesse importante relevée et de maintenir un système efficace de contrôle interne sur l'information financière, la fiabilité de notre information financière, la confiance des investisseurs et la valeur de nos titres pourraient en être affectées.
- Les systèmes informatiques internes du Groupe, ou ceux de ses sous-traitants ou consultants externes, peuvent être défectueux ou subir des failles de sécurité.
- Étant donné que nos états financiers consolidés reposent sur des estimations et des hypothèses, les résultats réels peuvent différer considérablement des estimations que nous faisons.

Risques liés aux autorisations réglementaires pour des produits candidats du Groupe (section 1.5.5.) :

- Les activités du Groupe s'inscrivent dans un cadre réglementaire rigoureux, complexe et en évolution, comprenant notamment des exigences réglementaires préalables à la mise sur le marché, des réglementations en matière de prix, de remboursement et de maîtrise des coûts, ainsi qu'une réglementation rigoureuse et permanente des produits autorisés. Ce cadre réglementaire entraîne des coûts de mise en conformité importants, ralentit et rend imprévisibles le développement et l'approbation des produits candidats du Groupe, et peut réduire la valeur économique finale et les perspectives de ses produits candidats.
- La désignation de Fast Track, Breakthrough Therapy ou Regenerative Medicine Advanced Therapy par la FDA, ou le statut de Priority Medicines par l'EMA, peut ne pas conduire à un

[Sommaire](#)

développement ou à un processus d'examen ou d'approbation réglementaire plus rapide, et n'augmente pas non plus la probabilité que les produits candidats du Groupe reçoivent une approbation réglementaire.

- Les restrictions gouvernementales en matière de tarification et de remboursement, ainsi que d'autres mesures de contrôle des coûts de la part des organismes payeurs, peuvent avoir un impact défavorable sur la capacité du Groupe à générer des revenus s'il obtient l'autorisation réglementaire pour ses produits candidats.

Risques relatifs à la propriété intellectuelle (section 1.5.6.) :

- La capacité concurrentielle du Groupe peut diminuer s'il ne parvient pas à protéger ses produits, ses produits candidats, ses procédés et ses technologies ou s'il ne protège pas de manière adéquate sa propriété intellectuelle et en particulier la confidentialité de ses secrets commerciaux.
- Si le Groupe ne parvient pas à protéger la confidentialité de ses secrets commerciaux, ses activités et sa position concurrentielle en seront affaiblies.
- La position concurrentielle du Groupe peut être affectée en cas de décision défavorable sur des questions juridiques et factuelles complexes liées aux brevets et aux demandes de brevets, ou en cas de durée de vie insuffisante des brevets dans une ou plusieurs juridictions où il bénéficie d'une protection par brevet de ses produits.
- Tout litige concernant la violation ou l'appropriation illicite des droits de propriété du Groupe pourrait être long et coûteux, et toute issue défavorable pourrait nuire aux activités du Groupe.

Risques relatifs au capital humain (section 1.5.7.) :

- Les activités du Groupe pourraient être affectées en cas de perte de cadres de direction clés ou de difficultés à recruter et à fidéliser des talents qualifiés.

Risques liés au statut d'émetteur privé étranger ou de société de droit français du Groupe (section 1.5.8.) :

- Les droits des actionnaires des sociétés relevant du droit des sociétés français diffèrent sensiblement des droits des actionnaires des sociétés enregistrées aux États-Unis.
- Les statuts du Groupe et le droit français des sociétés contiennent des dispositions de nature à retarder ou décourager toute tentative de prise de contrôle.
- Les activités du Groupe à l'international peuvent être exposées aux risques de change, au risque fiscal au regard du système fédéral américain et du système français, les entreprises technologiques françaises bénéficiant de certains avantages fiscaux, et à d'autres risques, tous susceptibles d'avoir une incidence négative sur la situation financière du Groupe, ses résultats d'exploitation et ses flux de trésorerie.
- Si le Groupe est considéré, conformément au droit et à la réglementation de l'impôt américain, comme une société d'investissement étrangère passive (passive foreign investment company, PFIC) au titre de l'année 2022 ou de toute autre année ultérieure imposable, les détenteurs américains pourraient être pénalisés sur le plan de l'impôt fédéral sur le revenu des États-Unis.
- Bénéficiant du statut d'émetteur privé étranger, le Groupe est dispensé d'un certain nombre de règles prévues par les lois américaines sur les valeurs mobilières et les normes de gouvernance d'entreprise du Nasdaq. Le Groupe entend suivre certaines pratiques de son pays d'origine en

[Sommaire](#)

ce qui concerne diverses questions de gouvernance d'entreprise, lesquelles pourraient offrir une protection moindre que s'il se conformait pleinement aux exigences du Nasdaq.

Risques liés à la détention d'ADS du Groupe (section 1.5.9.) :

- Les porteurs d'ADS du Groupe ne détiennent pas directement les actions ordinaires de Nanobiotix et peuvent donc être soumis à des restrictions sur le transfert de leurs ADS et sur certains droits de vote et de retrait des actions ordinaires sous-jacentes, ainsi qu'à des limitations sur leur capacité à exercer des droits de souscription préférentiels ou à recevoir des dividendes en actions.
- L'actionnariat du Groupe reste concentré entre les mains d'actionnaires principaux et de la direction du Groupe, lesquels continueront à exercer une influence importante sur le Groupe.

2. Assurance et couverture de risques

Le Groupe a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'il estime compatibles avec ses impératifs de consommation de trésorerie. Le total des primes versées au titre de l'ensemble des polices d'assurance pour la Société et Nanobiotix Corp s'élève, au cours de l'exercice 2022, à 1.606.103 euros et, au cours de l'exercice 2021, à 2.241.860 euros.

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

- Une police générale de responsabilité civile qui englobe:
 - une police dite « responsabilité civile Produits » qui couvre tous dommages causés aux tiers, ayant lieu dans le cadre de l'activité professionnelle, dont le plafond annuel total de garantie s'élève à 10.000.000 euros avec plusieurs sous-plafonds ;
 - une police dite « responsabilité civile exploitation » qui couvre tous dommages, y compris corporels, causés à des tiers et qui résultent d'événements survenant au cours des activités déclarées de l'entreprise que ce soit dans l'enceinte ou à l'extérieur de celle-ci, mais ne résultant pas de l'exécution d'une prestation, dont le plafond annuel principal de garantie s'élève à 7.500.000 euros avec plusieurs sous-plafonds ;
- une police dite « stock et transit » qui couvre les risques liés à l'expédition, le stockage et le transport mondiaux des produits du Groupe, dont le plafond annuel total de garantie s'élève à 1.400.000 euros ;
- une police dite « déplacements professionnels du personnel » qui couvre les risques aériens et terrestres ainsi que certains dommages pouvant survenir lors de déplacements professionnels du personnel du Groupe, à hauteur de 75.000.000 euros, risques terrestres et aériens confondus ;
- Une police dite « Cyber Risk », couvrant les risques liés au système informatique.
- deux polices dites « responsabilité civile des dirigeants et mandataires sociaux » qui couvrent la responsabilité civile des dirigeants et comprenant une police dite « IPO », dont le plafond global s'élève à environ 20.000.000 euros pour Nanobiotix SA et 1.000.000 de dollars pour Nanobiotix Corp. ;

Par ailleurs, la responsabilité du fait des essais cliniques du Groupe est couverte par des contrats spécifiques, dont la tarification et les montants garantis dépendent de la réglementation locale applicable au centre d'investigation clinique concerné, du nombre d'essais, de leur localisation et du nombre prévisionnel de patients à inclure dans ces essais.

[Sommaire](#)

Le Groupe ne peut exclure que sa responsabilité soit recherchée au-delà des plafonds de garantie ou pour des faits qui ne seraient pas couverts par les assurances auxquelles il a souscrit. Le Groupe pourrait ainsi être tenu de verser des indemnités importantes ou d'engager des dépenses qui seraient partiellement ou non remboursées par ses assureurs. La survenance de l'un de ces risques pourrait avoir un impact significatif sur l'activité, les résultats, la situation financière et le développement du Groupe.

Le Groupe ne peut pas garantir qu'il sera en mesure de maintenir ou souscrire des garanties équivalentes à un prix raisonnable, ce qui signifie que le Groupe pourrait être amené à souscrire des polices à des prix plus élevés et/ou assumer des risques plus importants dans le cadre de la croissance des activités de la Société.

3. Procédures judiciaires et d'arbitrage

A la date du présent rapport de gestion, il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont le Groupe est menacé, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité du Groupe.

Annexe C

RAPPORT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

Exercice clos le 31 décembre 2022

Nous vous présentons ci-après le rapport sur le gouvernement d'entreprise établi par votre conseil de surveillance en application des dispositions de l'article L. 225-68, alinéa 6, du code de commerce.

Le présent rapport rend compte 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 2022 ainsi que des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société.

Il comporte en outre l'ensemble des informations, adaptées aux sociétés à conseil de surveillance, mentionnées aux articles L. 22-10-8 à L. 22-10-11 du code de commerce.

Ce rapport, préparé avec l'aide de la direction financière de la Société, a été soumis au comité d'audit puis arrêté par le conseil de surveillance lors de sa réunion du 24 avril 2023.

I. OBSERVATIONS SUR LES COMPTES ANNUELS ET CONSOLIDES ET LE RAPPORT DE GESTION

Votre conseil de surveillance a examiné les comptes annuels et consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2022 tels qu'ils sont présentés par le directoire ainsi que le rapport de gestion du directoire incluant le rapport de gestion du groupe Nanobiotix (le « Groupe »).

Votre conseil n'a aucune observation à formuler tant sur le rapport de gestion du directoire que sur les comptes annuels et consolidés de l'exercice écoulé.

II. GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

1. Introduction et référentiel

Nanobiotix SA (ou la « Société ») est une société anonyme à directoire et conseil de surveillance constituée le 4 mars 2003.

Le règlement intérieur du conseil de surveillance précise les règles de fonctionnement du conseil, les principes de conduite et les obligations des membres du conseil de surveillance de la Société. Ainsi, chaque membre du conseil de surveillance s'engage notamment à maintenir son indépendance d'analyse, de jugement et d'action et à participer activement aux travaux du conseil. Il informe le conseil des situations de conflit d'intérêt auxquelles il pourrait se trouver confronté. En outre, il rappelle la réglementation relative à la diffusion et à l'utilisation d'informations privilégiées en vigueur et précise que ses membres doivent s'abstenir d'effectuer des opérations sur les titres de la Société lorsqu'ils disposent d'informations privilégiées. Chaque membre du conseil de surveillance est tenu de déclarer à la Société et à l'Autorité des marchés financiers les opérations sur les titres de la Société qu'il effectue directement ou indirectement.

Le règlement intérieur du conseil de surveillance est consultable sur le site internet de la Société. Dans un souci de transparence et d'information du public et afin de se conformer aux exigences de l'article L. 22-10-10 alinéa 4° du Code de commerce, le conseil de surveillance a décidé de se référer au code de gouvernement d'entreprise tel qu'il a été modifié en septembre 2021 par MiddleNext (le « Code MiddleNext ») en tant que code de référence de gouvernement d'entreprise, ce code étant disponible notamment sur le site de MiddleNext (www.middlenext.com).

La Société a pour objectif de se conformer à l'ensemble des recommandations du Code MiddleNext.

[Sommaire](#)

A ce titre, la Société procède régulièrement à une revue de sa gouvernance par rapport aux recommandations de ce code. Le tableau ci-dessous présente la position de la Société par rapport à l'ensemble des recommandations édictées par le Code MiddleNext à la date du présent rapport :

| Recommandations du Code MiddleNext | Adoptée | Sera adoptée | En cours de réflexion |
|---|------------------|------------------|-----------------------|
| Le pouvoir de surveillance | | | |
| R1 : Déontologie des membres du conseil | X | | |
| R2 : Conflits d'intérêts | X | | |
| R3 : Composition du conseil - Présence de membres indépendants | X | | |
| R4 : Information des membres du conseil | X | | |
| R5 : Formation des membres du conseil | | | X ⁽¹⁾ |
| R6 : Organisation des réunions du conseil et des comités | X | | |
| R7 : Mise en place de comités | X | | |
| R8 : Mise en place d'un règlement intérieur du conseil | X | | |
| R9 : Mise en place d'un comité spécialisé en Responsabilité Sociale et Environnementale des Entreprises (RSE) | | | X ⁽²⁾ |
| R10 : Choix de chaque membre du conseil | X | | |
| R11 : Durée des mandats des membres du conseil | X | | |
| R12 : Rémunération des membres du conseil | X | | |
| R13 : Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil | X | | |
| R14 : Relation avec les actionnaires | | X ⁽³⁾ | |
| Le pouvoir exécutif | | | |
| R15 : Politique de diversité et d'équité de l'entreprise | X ⁽⁴⁾ | | |
| R16 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux | X | | |
| R17 : Préparation de la succession des dirigeants | | X ⁽⁵⁾ | |
| R18 : Cumul contrat de travail et mandat social | X | | |
| R19 : Indemnités de départ | X ⁽⁶⁾ | | |
| R20 : Régimes de retraite supplémentaires | X | | |
| R21 : Stock-options et attribution gratuite d'actions | X ⁽⁷⁾ | | |
| R22 : Revue des points de vigilance | X | | |

(1) La Société réfléchit à la mise en œuvre d'un plan de formation triennal pour son conseil de surveillance et mettra en place un suivi annuel de ce processus.

(2) La Société réfléchit à la mise en place d'un comité spécialisé en Responsabilité Sociale et Environnementale (RSE) du conseil de surveillance et mettra en place un suivi annuel de ce processus, bien que les seuils minimum concernés ne soient pas atteints par la Société au 31 décembre 2022.

(3) A compter de l'assemblée générale des actionnaires tenue pour approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022, le conseil de surveillance entend procéder à un examen annuel des résultats des votes de chacune des assemblées générales de la Société, notamment en ce qui concerne les votes négatifs sur toute décision soumise à ses actionnaires. Le conseil de surveillance accordera en particulier une attention particulière à la façon dont la majorité des actionnaires minoritaires de la Société se sont exprimés et discuterait de la question de savoir si des mesures devraient être prises en conséquence.

(4) La Société poursuit une politique de diversité et d'équité à tous les niveaux hiérarchiques. A la date du présent rapport de gestion, les femmes sont représentées à tous les niveaux de la Société. En particulier, le directoire est composé de deux hommes et d'une femme, et le conseil de surveillance est composé de trois hommes et d'une femme (voir la section 2.2 ci-après). Dans l'ensemble, les femmes représentent 67 % des employés de l'entreprise.

(5) La Société entend poursuivre sa réflexion sur la succession de ses dirigeants en 2023 et a mis en place un suivi annuel de ce processus.

(6) La Société a attribué à M. Laurent LEVY le bénéfice d'une indemnité de rupture en cas de départ forcé de la Société, étant précisé que ces indemnités de départ, ainsi que les éventuelles indemnités de non-concurrence dont M. LEVY serait en droit de bénéficier, ne pourront pas excéder deux fois le montant de la rémunération globale de l'intéressé au cours de l'année du départ forcé.

[Sommaire](#)

(7) L'exercice d'une partie des BSPCE qui ont été attribués par le passé par la Société à certains de ses membres du directoire n'est pas soumis à des conditions de performance. Toutefois, la Société soumet désormais l'exercice et/ou l'acquisition des instruments dilutifs qui sont attribués à ses dirigeants mandataires sociaux à des conditions de performance.

2. Composition du directoire et du conseil de surveillance / Représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein du conseil de surveillance

2.1 Composition du directoire

La composition du directoire n'a pas évolué lors de l'exercice clos le 31 décembre 2022. A la date du présent rapport, le directoire est composé de 3 membres :

| Nom | Mandat | Principale fonction dans la Société | Principale fonction hors de la Société | Date de 1ère nomination | Date de fin de mandat |
|-----------------------|-----------|-------------------------------------|--|-------------------------|---|
| Laurent LEVY | Président | Président du directoire | Néant | 27/05/2004 | A l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2023 |
| Bart VAN RHIJN | Membre | Directeur financier | Néant | 31/05/2021 | |
| Anne-Juliette HERMANT | Membre | Directeur des Ressources Humaines | Néant | 01/07/2019 | |

Autres mandats en cours exercés en dehors du Groupe :

| | Autres mandats en cours | |
|-----------------------|---|---|
| | Nature du Mandat | Société |
| Laurent LEVY | Président du conseil de surveillance | VALBIOTIS* |
| Bart VAN RHIJN | Treasurer et Secretary Venture Partner | Slice of Media, Inc. 1414 Ventures |
| Anne-Juliette HERMANT | Membre du conseil d'administration Membre du comité scientifique Membre du conseil d'administration | Mines-Telecom Institute Ecole des Ponts Paris Tech ISEP - Ecole d'ingénieurs du numérique |

* Sociétés cotées

Mandats ayant été exercés au cours des 5 derniers exercices mais ayant cessé à ce jour :

| Nom | Nature du Mandat | Société |
|-----------------------|--|---------------------------------|
| Laurent LEVY | Néant | - |
| Anne-Juliette HERMANT | Néant | - |
| Bart VAN RHIJN | Membre du conseil Membre du conseil consultatif | Stynt, Inc. BlocHealth, Inc. |

[Sommaire](#)**2.2 Composition du conseil de surveillance**

La composition du conseil de surveillance n'a pas évolué au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2022. La nomination en qualité de membre du conseil de surveillance de Dr. Gary Phillips, faisant suite à la démission de M. Laurent Condomine intervenue le 25 mai 2021 en sa qualité de membre et président du conseil de surveillance de la Société, a été ratifiée par l'assemblée générale mixte des actionnaires du 23 juin 2022. Dr. Gary Phillips, président du conseil de surveillance, a aussi été nommé en qualité de membre du comité d'audit et du comité des nominations et des rémunérations de la Société. A la date du présent rapport, le conseil est composé de 4 membres et d'un censeur :

| Nom | Mandat | Principale fonction dans la société | Principale fonction hors de la société | Date de 1ère nomination | Date de fin de mandat |
|---------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|---|-------------------------|---|
| Gary PHILLIPS | Président (membre indépendant)* | Néant | Chief Business Officer d'Anaveon AG | 25/05/2021 | A l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2022 |
| Anne-Marie GRAFFIN | Vice-Président (membre indépendant)* | Néant | Experte consultante pour l'industrie pharmaceutique | 18/12/2013 | A l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2023 |
| Alain HERRERA | Membre indépendant* | Néant | Gérant d'AOC | 18/12/2013 | A l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2023 |
| Enno SPILLNER | Membre Indépendant* | Néant | CFO de Formycon AG | 18/06/2014 | A l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2025 |
| Christophe DOUAT | Censeur | Censeur | CEO de Mendincell | 14/06/2017 | A l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2022 |

* au sens du code de gouvernement d'entreprise tel qu'il a été modifié en septembre 2021 par MiddleNext.

Autres mandats en cours exercés en dehors du Groupe :

| Autres mandats en cours | | |
|---|---|--|
| | Nature du Mandat | Société |
| Gary PHILLIPS (Membre indépendant)* | Chief Business Officer et membre du comité exécutif membre du conseil d'administration membre du conseil d'administration membre du conseil d'administration | Anaveon AG Aldeyra Therapeutics Rheon Medical SA Zyla Life Sciences |

[Sommaire](#)

| | | |
|--|--|---|
| Anne-Marie GRAFFIN (Membre indépendant)* | Membre du conseil de surveillance Administrateur Gérant Membre du conseil d'administration | VALNEVA SE** SARTORIUS STEDIM BIOTECH SA** SMAG CONSULTING VETOQUINOL SA** |
| Alain HERRERA (Membre indépendant)* | Membre du conseil d'administration Membre du conseil d'administration Membre du conseil d'administration Membre du conseil d'administration Gérant Gérant Membre du conseil d'administration Membre du conseil d'administration et directeur médical Président Membre du conseil d'administration Membre du conseil d'administration Membre du conseil d'administration | IDDI (Belgique) FONDATION ARCAD ISOFOL** PDC' LINE PHARMA AB BIO CONSULTING ALAIN ONCOLOGIE CONSULTING Gustave Roussy Transfert Onward Therapeutics SA Onward Therapeutics France SAS EMERCell ERVACCINE Technologies GR-Transfert |
| Enno SPILLNER (Membre indépendant)* | Directeur financier et membre du comité exécutif Membre du conseil de surveillance | Formycon AG** Leon-nanodrugs GmbH |
| Christophe DOUAT (Censeur) | Président du Directoire Membre du conseil d'administration | Medincell SA** CM Biomaterials BV |

* au sens du code de gouvernement d'entreprise tel qu'il a été modifié en septembre 2021 par MiddleNext.

** Société cotée.

Mandats ayant été exercés au cours des 5 derniers exercices mais ayant cessé à ce jour :

| Nom | Nature du Mandat | Société |
|--|---|--|
| Gary PHILLIPS (Membre indépendant)* | Président, directeur général & membre du conseil d'administration Vice-président exécutif et directeur de la stratégie Membre du conseil d'administration Membre du conseil d'administration | OrphoMed, Inc. Mallinckrodt Pharmaceuticals Inotek Pharmaceuticals Envisia Therapeutics |
| Anne-Marie GRAFFIN (Membre indépendant)* | Membre du conseil d'administration | M2 Care |
| Alain HERRERA (Membre indépendant)* | Gérant | PharmaEngine Europe |
| Enno SPILLNER (Membre indépendant)* | Directeur Financier et membre du conseil de surveillance | EVOTEC** |
| Christophe DOUAT (Censeur) | Néant | - |

* au sens du code de gouvernement d'entreprise tel qu'il a été modifié en septembre 2021 par MiddleNext.

** Société cotée.

[Sommaire](#)

Les adresses professionnelles des membres du conseil de surveillance sont les suivantes :

- Gary PHILLIPS, chez ORPHOMED, INC., 50 Francisco Street, Suite 245, San Francisco, CA 94133
- Mme Anne-Marie GRAFFIN : siège social de la Société ;
- Alain HERRERA chez Alain Oncologie Consulting (AOC), 77 rue de Vaugirard 75006 Paris ;
- Enno SPILLNER, siège social de la Société ; et
- Christophe DOUAT, Medincell SA, 1 rue Charles Cros, 34830 Jacou.

L'expertise et l'expérience en matière de gestion des membres du directoire et du conseil de surveillance résultent de différentes fonctions salariées et de direction qu'ils ont précédemment exercées.

Les biographies des membres du conseil de surveillance sont les suivantes :

| | |
|--|---|
|  | GARY PHILLIPS – Président du conseil de surveillance (membre indépendant) Nationalité : Américain Age : 57 Date de renouvellement : 25 mai 2021 Date d'échéance du mandat : À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2022 Membre d'un comité : Membre du comité d'audit et du comité des nominations et des rémunérations |
|--|---|

BIOGRAPHIE

Le Dr. Gary Phillips est président de notre conseil de surveillance depuis mai 2021. Le Dr Phillips a plus de 30 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique et les soins de santé, où il a dirigé les opérations commerciales, la stratégie corporate et les fonctions de médecine clinique et de développement. Le Dr Phillips est directeur commercial de la société suisse de biotechnologie oncologique Anaveon AG. Avant de rejoindre Anaveon en 2022, il était président et directeur général d'OrphoMed, Inc. aux États-Unis. Le Dr Phillips a précédemment travaillé pour Mallinckrodt Pharmaceuticals, où il a occupé le poste de vice-président exécutif et directeur de la stratégie, ainsi que celui de président de l'activité maladies rares et auto-immunes. Avant cela, il a été directeur de Global Health & Healthcare Industries au World Economic Forum, président de Reckitt Benckiser Pharmaceuticals North America (aujourd'hui Indivior), et a assumé la double fonction de président de U.S. Surgical and Pharmaceuticals et de directeur mondial de Pharmaceuticals chez Bausch & Lomb. En outre, le Dr Phillips a occupé des postes de direction chez Merck Serono, Novartis et Wyeth. Le Dr Phillips est titulaire d'une licence en biochimie (summa cum laude) du College of Arts and Sciences de l'université de Pennsylvanie, d'un MBA de la Wharton School de l'université de Pennsylvanie et d'un doctorat en médecine avec la distinction Alpha Omega Alpha de l'école de médecine de l'université de Pennsylvanie. Le Dr Phillips est titulaire d'une licence médicale active et a exercé en tant que clinicien/officier en médecine générale dans la marine américaine, d'où il a été libéré avec les honneurs en tant que lieutenant-commandant.

[Sommaire](#)

| | |
|---|--|
|  | <p>ANNE-MARIE GRAFFIN – Vice-Présidente du conseil de surveillance (membre indépendant)</p> <hr/> <p>Nationalité : Française Age : 61 Date de renouvellement : 23 mai 2018 Date de d'échéance du mandat : À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2023 Membre d'un comité : Présidente du comité des nominations et des rémunérations</p> |
|---|--|

BIOGRAPHIE

Mme Anne-Marie Graffin est membre du conseil de surveillance depuis 2013, présidente du comité des nominations et des rémunérations depuis 2017 et vice-présidente du conseil de surveillance depuis juillet 2017. Elle a plus de 20 ans d'expérience dans les sciences de la vie et les entreprises pharmaceutiques. Elle est membre non exécutif du conseil d'administration de Valneva SE (Nantes, FR - Vienne, AT) depuis 2013, de Sartorius Stedim Biotech SA (Aubagne, FR - Goettingen, Ger) depuis 2015 et de Vetoquinol SA depuis septembre 2022. Mme Graffin possède une expertise dans l'élaboration de stratégies d'accès au marché et dans la stimulation de la croissance des entreprises de biotechnologie. Elle est consultante auprès de l'industrie pharmaceutique depuis 2011, développant de nombreuses initiatives dans les domaines de l'innovation et des start-ups, mettant en relation des start-ups de biotechnologie et de technologie médicale avec les principales sociétés de capital-risque et les investisseurs de l'UE. Auparavant, elle a été vice-présidente exécutive de Sanofi Pasteur MSD, un leader européen dans le domaine des vaccins, et a été membre du comité exécutif. Avant de travailler chez Sanofi Pasteur MSD, elle a travaillé pendant cinq ans chez ROC en tant que chef de groupe international et chez URGO Laboratories en tant que chef de marque pendant trois ans. Mme Graffin est diplômée de l'ESSEC Business School Paris.

| | |
|---|---|
|  | <p>ALAIN HERRERA – Membre du conseil de surveillance (membre indépendant)</p> <hr/> <p>Nationalité : Française Age : 72 Date de renouvellement : 23 mai 2018 Date d'échéance du mandat : À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2023 Membre d'un comité : Membre du comité des nominations et des rémunérations</p> |
|---|---|

BIOGRAPHIE

Le Dr Alain Herrera est membre du conseil de surveillance depuis 2013. Le Dr Herrera a plus de 25 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique, notamment dans le développement et la commercialisation de médicaments en oncologie. Il travaille actuellement chez Alain Oncologie Consulting, une société de conseil en oncologie qu'il a créée, et chez Onward Therapeutics SA en tant que cofondateur et CMO. Auparavant, le Dr Herrera a été responsable du développement de l'entreprise PharmaEngine et directeur général de PharmaEngine Europe Sarl, ainsi que responsable de l'activité oncologie chez Sanofi-Aventis pendant 10 ans. Il a également été vice-président chargé de la stratégie et du développement de l'activité mondiale d'oncologie de 2007 à 2008 et responsable de la franchise mondiale d'oncologie de 1998 à 2007. Chez Sanofi-Aventis, il a contribué à l'enregistrement mondial de l'oxaliplatine (Eloxatin®) et de la rasburicase (Fasturtec®/Elitek®), ainsi qu'aux indications

[Sommaire](#)

gastrique et tête et cou du docétaxel (Taxotere®). Avant de rejoindre Sanofi-Aventis, il a été président de Chiron Therapeutics Europe, directeur général des Laboratoires d'oncologie Pierre Fabre et responsable de la plateforme d'oncologie chez Roger Bellon (Rhône Poulenc). Il est membre non exécutif du conseil d'administration d'Emercell SAS (Montpellier, France), d'ErVaccine SA (Lyon, France), d'Onward Therapeutics SA (Lausanne, Suisse), d'IDDI (Ottignies, Belgique) et de PDC'Line (Liège, Belgique). Le Dr Herrera a également été consultant en hématologie à l'hôpital Antoine Beclere jusqu'en 2019.

| | |
|---|---|
|  | ENNO SPILLNER – Membre du conseil de surveillance (membre indépendant) |
| | Nationalité : Allemande |
| | Age : 53 |
| | Date de nomination : 18 juin 2014 |
| | Date d'échéance du mandat : À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2025 |
| Membre d'un comité : Président du comité d'audit | |

BIOGRAPHIE

Enno Spillner est membre du conseil de surveillance et président du comité d'audit depuis 2014. Fort d'une expérience de 24 ans dans le secteur des sciences de la vie, il est actuellement directeur financier et membre du comité exécutif de Formycon AG. De juillet 2016 à mars 2023, il exerçait les fonctions de directeur financier et membre du conseil d'administration de la société allemande de biotechnologie Evotec AG. D'avril 2013 à juin 2016, il a occupé les fonctions de directeur général et de directeur financier de la société 4SC AG, dont il a été directeur financier de septembre 2005 à mars 2013. Enno Spillner a commencé sa carrière dans le secteur des sciences de la vie en qualité de directeur financier et directeur associé de BioM AG, un fond de capital-risque spécialisé en biotechnologie basé à Munich. Il a également été à la direction de deux sociétés, ACTIPAC Biosystems GmbH et Munich innovative Biomaterials GmbH. Avant de se spécialiser dans le domaine des sciences de la vie, il travaillait dans le secteur des médias et du marketing. Enno Spillner a obtenu son diplôme Dipl.-Kaufmann (Master en affaires) à l'Université de Bamberg, en Allemagne.

| | |
|---|---|
|  | CHRISTOPHE DOUAT - Censeur |
| | Nationalité : Française |
| | Age : 60 |
| | Date de nomination : 14 juin 2017 |
| | Date d'échéance du mandat : À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2022 |
| Membre d'un comité : Membre du comité d'audit (en qualité de censeur) | |

BIOGRAPHIE

Christophe Douat est censeur du conseil de surveillance et, à ce titre, il est autorisé à assister à toutes les réunions du conseil de surveillance sans droit de vote. M. Douat a été membre du conseil de surveillance de 2011 à 2017 et de 2006 à 2009 lorsqu'il était investisseur principal. Il est aujourd'hui CEO de Medincell (Euronext : MEDCL), une société pharmaceutique spécialisée dans le domaine des technologies d'administration de médicaments. M. Douat a travaillé pour la société de capital-risque Matignon Investissement & Gestion de 2001 à 2009. M. Douat est également un ancien élève du Boston Consulting Group. Il est diplômé de l'École des Mines de Paris, une grande école d'ingénieurs française, et est titulaire d'un Master of Science en ingénierie (États-Unis) et d'un MBA (Canada).

[Sommaire](#)

2.3 Examen de l'indépendance des membres et des éventuels conflits d'intérêt

Le conseil de surveillance estime que l'ensemble de ses membres actuels sont indépendants au regard du Code MiddleNext.

Représentation équilibrée des femmes et des hommes

Le principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein du conseil de surveillance (loi du 27 janvier 2011 relative à la représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein des conseils d'administration et de surveillance et à l'égalité professionnelle) est par ailleurs respecté par la Société, ledit conseil étant composé d'une femme et trois hommes.

La Société poursuit une politique de diversité et d'équité à tous les niveaux hiérarchiques. A compter de la date du présent rapport de gestion, les femmes sont représentées à tous les niveaux de la Société. En particulier, le directoire est composé de deux hommes et d'une femme, et le conseil de surveillance est composé de trois hommes et d'une femme. Dans l'ensemble, les femmes représentent 59 % des employés du Groupe.

2.4 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,
- vérifie et contrôle les comptes sociaux et consolidés établis par le directoire,
- nomme et révoque les membres du directoire chargés de définir la stratégie de la Société et de la gérer et fixe leur rémunération,
- autorise les conventions et engagements visés à l'article L. 225-86 du code de commerce,
- propose à l'assemblée générale des actionnaires la désignation des commissaires aux comptes, et
- établit le rapport sur le gouvernement d'entreprise visé à l'article L-22-10-8 du code du commerce.

Il veille à la qualité de l'information fournie aux actionnaires ainsi qu'au marché.

Par ailleurs, à compter de l'assemblée générale des actionnaires tenue pour approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022, le conseil de surveillance entend procéder à un examen annuel des résultats des votes de chacune des assemblées générales de la Société, notamment en ce qui concerne les votes négatifs sur toute décision soumise à ses actionnaires. Le conseil de surveillance accordera une attention particulière à la façon dont la majorité des actionnaires minoritaires de la Société se sont exprimés et discuterait de la question de savoir si des mesures devraient être prises en conséquence.

2.5 Conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil

Le conseil de surveillance est régulièrement informé par le directoire de la situation financière, de la situation de la trésorerie, des engagements financiers et des événements significatifs de la Société.

Tout nouveau membre du conseil de surveillance peut demander à bénéficier d'une formation sur les spécificités de la Société et de son Groupe, leurs métiers et leurs secteurs d'activités.

Le conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'exige l'intérêt social et, en tout état de cause, au moins une fois par trimestre. Un calendrier prévisionnel des réunions annuelles est fixé chaque année. Les membres du conseil de surveillance sont convoqués par lettre, télécopie ou courriel cinq (5) jours

Sommaire

ouvrables au moins avant chaque réunion. Le conseil peut également être convoqué par tout moyen, même verbalement, si tous les membres du conseil sont présents ou représentés à la réunion.

Sont adressés, remis ou mis à disposition des membres du conseil de surveillance, dans un délai raisonnable préalable à la réunion, tous les documents ou projets de documents, de nature à les informer sur l'ordre du jour et sur toutes questions qui sont soumises à l'examen du conseil. Pour participer efficacement aux travaux et aux délibérations du conseil de surveillance, chaque membre du conseil de surveillance se fait communiquer les documents qu'il estime utiles. Les demandes à cet effet sont formulées auprès du directoire ou, le cas échéant, auprès de tout autre dirigeant.

Chaque membre du conseil de surveillance est autorisé à rencontrer les principaux cadres de l'entreprise, à condition d'en informer préalablement le directoire. Les membres du directoire peuvent assister à ces entretiens, sauf si le membre du conseil de surveillance concerné s'y oppose. Les membres du directoire peuvent être entendus à toute réunion du conseil de surveillance.

Les membres du conseil de surveillance peuvent participer à la réunion du conseil par des moyens de visioconférence ou, à défaut, de télécommunication. Cette modalité de participation n'est pas applicable pour l'adoption des décisions qui ont pour objet la vérification et le contrôle des comptes de l'exercice, et l'examen du rapport de gestion et du rapport de gestion du groupe. Par ailleurs, les membres du conseil de surveillance peuvent prendre certaines décisions spécifiques par consultation écrite, dont la convocation d'une assemblée générale ou la cooptation de membres au sein du conseil de surveillance conformément à l'article L.225-78 du code de commerce.

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.

Conformément aux recommandations du code de gouvernance MiddleNext, le conseil de surveillance fait le point tous les ans sur les modalités du fonctionnement du conseil et des comités ainsi que sur la préparation de ses travaux. Ce point a été fait en 2022 et le conseil de surveillance en a pris acte lors de sa délibération en date du 24 avril 2023.

Le conseil procède également chaque année à la revue des points de vigilance du Code MiddleNext. Il en rend compte dans le rapport du conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise et/ou dans le document d'enregistrement universel, s'il existe.

2.6 Compte-rendu de l'activité du conseil de surveillance au cours de l'exercice 2022

Au cours de l'exercice écoulé, le conseil de surveillance de la Société s'est réuni à neuf reprises. Le président du conseil a présidé ces réunions, le taux de participation moyen sur l'exercice de l'ensemble des membres étant de 100 %.

2.7 Comités spécialisés du conseil de surveillance

La Société dispose à la date du présent rapport de deux comités spécialisés constitués par le conseil de surveillance de la Société : un comité d'audit et un comité des nominations et des rémunérations.

a. Comité d'audit

Le comité d'audit assure le suivi des questions relatives au traitement et au contrôle de l'information comptable et financière. À ce titre, il s'assure de la qualité des contrôles internes de la Société et de la fiabilité des informations communiquées aux actionnaires et aux marchés financiers.

i. Composition

Le conseil de surveillance du 9 septembre 2010 a mis en place un comité d'audit.

[Sommaire](#)

Le règlement intérieur a été adopté par les membres du comité d'audit le 11 avril 2012 et approuvé le même jour par le conseil de surveillance. Dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société sur le Nasdaq Global Select Market, le conseil de surveillance a voté la modification du règlement intérieur du comité d'audit le 20 novembre 2020 afin d'assurer la conformité à toutes les exigences du Code de commerce, du *United States Exchange Act* et du Nasdaq Global Market, ainsi qu'aux règlements et règles de la *Securities Exchange Commission* (l'autorité des marchés financiers américaine). Le comité d'audit est composé d'au moins de deux membres désignés par le conseil de surveillance, après avis du comité des nominations et des rémunérations.

Les membres du comité sont nommés parmi les membres du conseil de surveillance satisfaisant aux critères des règles du Nasdaq et possédant des compétences et une technicité financières suffisantes et, pour au moins un membre, ayant une expertise spécifique en matière financière et comptable. En outre, chaque membre du comité doit satisfaire aux critères d'indépendance définis par (A) le code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été modifié en septembre 2021 par MiddleNext, (B) la règle du Nasdaq 5605 (*Nasdaq Rule 5605*) et (C) la Règle 10A-3 de la loi américaine « *Securities Exchange Act* » de 1934. Aucun dirigeant de la Société ou de ses filiales ne peut être membre du comité.

À la date du présent rapport, les membres du comité d'audit sont les suivants :

- M. Enno SPILLNER, Président et « *audit committee financial expert* » au sens de la réglementation de la *Securities Exchange Commission* ;
- M. Gary PHILLIPS ; et
- M. Christophe DOUAT (en qualité de censeur) ;

chacun d'entre eux étant un membre indépendant disposant de compétences particulières en matière financière et comptable.

ii. Fonctionnement

Le comité désigne son président et son secrétaire parmi ses membres. En l'absence du président lors d'une réunion du comité, le comité désigne un président de séance au moment de cette réunion.

Le comité ne peut valablement conduire ses affaires et délibérer qu'en la présence d'au moins la moitié de ses membres. Les membres du comité ne peuvent pas se faire représenter par mandat.

Le comité se réunit aussi souvent qu'il le juge nécessaire pour s'acquitter de ses fonctions et au moins quatre fois par an, selon un calendrier fixé par son président. Le comité se réunit également sur convocation de son président, de deux de ses membres ou du président du conseil de surveillance.

La convocation aux réunions peut être faite par tous moyens, y compris verbalement.

Le président établit l'ordre du jour de chaque réunion et dirige les débats.

Les membres du comité peuvent valablement délibérer par vidéoconférence, par conférence téléphonique ou par écrit, y compris par fax, à la condition que tous ses membres approuvent sur cette procédure.

Le comité peut inviter tout membre du conseil à participer à tout ou partie d'une réunion du comité. Le comité peut examiner, étudier et enquêter sur tout sujet qu'il considère entrer dans le champ de ses compétences. Sans limiter la portée de ce qui précède, le comité est habilité à rencontrer et à interroger tout membre du personnel de la Société qui participe à la préparation et au suivi des états financiers de la Société (y compris le directeur financier de la Société). Le président du comité en informe le conseil au préalable et peut, à la discrétion du président du comité, informer le président du directoire de la Société.

Sommaire

Le comité rencontre et procède à l'audition du personnel des commissaires aux comptes (ou tout autre auditeur indépendant nommé par la Société), y compris, à la discrétion du comité, sans la présence d'un représentant de la Société.

Les membres du comité peuvent demander que leur soit communiqué tout document comptable, juridique ou financier que le comité juge nécessaire à l'exercice de ses fonctions.

Les propositions et recommandations du comité sont présentées au conseil.

Le secrétaire du comité présente les recommandations du comité au conseil et au directoire à la suite de ses réunions.

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.

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.

iii. Missions

Les missions du comité d'audit sont notamment de :

- En ce qui concerne la surveillance des contrôles internes :
 - examiner (i) les contrôles et procédures de communication et (ii) les contrôles internes de l'information financière, y compris s'il existe des lacunes significatives et faiblesses matérielles dans la conception ou le fonctionnement du contrôle interne de l'information financière qui sont raisonnablement susceptibles d'affecter la capacité de la Société à enregistrer, traiter, résumer et communiquer l'information financière ou s'il existe toute fraude impliquant les dirigeants de la Société ou d'autres salariés ayant un rôle significatif dans le contrôle interne de l'information financière ;
 - examiner avec les membres du directoire de la Société et le directeur financier de la Société leur évaluation de l'efficacité des contrôles et procédures de communication ainsi que des contrôles internes de l'information financière ;
 - examiner toute mesure d'audit spéciale adoptée en cas de déficiences significatives du contrôle ;
 - examiner et discuter avec les commissaires aux comptes (ou tout autre auditeur indépendant nommé par la Société) de leur avis sur l'efficacité de l'évaluation par les dirigeants de la Société des contrôles internes de l'information financière et toute question portée à leur attention qui amènerait les commissaires aux comptes à estimer qu'il est nécessaire ou approprié de modifier les informations communiquées par la Société concernant les changements dans le contrôle interne sur l'information financière ;
 - examiner les lignes directrices et les politiques de la Société en matière d'évaluation et de gestion des risques, notamment en discutant avec les dirigeants de la Société des principaux risques financiers auxquels la Société est exposée et des mesures prises par les dirigeants de la Société pour surveiller et contrôler ces risques, et assister le Conseil dans la supervision des activités de gestion des risques ;
 - examiner et discuter avec les commissaires aux comptes (ou tout autre auditeur indépendant nommé par la Société) de tout problème ou difficulté d'audit et la réponse des dirigeants de la Société à cet égard, y compris les questions devant être discutées avec le Comité conformément aux normes comptables établies, telles que : (i) toute restriction sur l'étendue des activités des commissaires aux comptes ou sur l'accès à l'information, (ii) tout ajustement comptable qui a été signalé ou proposé par les

[Sommaire](#)

commissaires aux comptes qui aurait été « ignoré », (iii) toute communication entre l'équipe des commissaires aux comptes et le bureau national du cabinet d'audit dont ils relèvent, (iv) toute lettre des dirigeants de la Société ou du contrôle interne émise ou proposée par les commissaires aux comptes, et (v) tout désaccord significatif entre la direction et les commissaires au compte concernant l'information financière de la Société. Le Comité doit recommander au Conseil une résolution des désaccords existant entre la direction et les commissaires aux comptes concernant l'information financière de la Société ; et

- vérifier la conformité de la Société aux lois et règlements.
- En ce qui concerne l'information financière et sa communication :
 - surveiller le processus d'élaboration de l'information financière et, le cas échéant, formuler des recommandations pour garantir l'intégrité de l'information financière ;
 - examiner préalablement et formuler des recommandations au Conseil concernant les états financiers annuels et semestriels et tout autre projet d'états financiers préparés en vue de leur diffusion au public ainsi que la communication d'informations y afférentes, avant que le conseil ne reçoive officiellement ces états financiers et cette communication ;
 - examiner avec les dirigeants de la Société et les commissaires aux comptes (ou tout autre auditeur indépendant nommé par la Société), lors de réunions distinctes, chaque fois que le Comité le juge nécessaire : (i) toute analyse ou autre communication écrite préparée par les dirigeants de la Société ou les commissaires aux comptes concernés au sujet des questions et des décisions importantes relatives à l'établissement des états financiers, (ii) les politiques et les pratiques comptables essentielles de la Société, (iii) l'effet de toute transaction et structure hors-bilan, (iv) l'effet des initiatives réglementaires, juridiques ou comptables, et (v) toute autre question et toute décision ou évolution significative relatives à l'information financière susceptibles d'avoir un impact significatif sur les états financiers de la Société ;
 - examiner, et en discuter avec les dirigeants de la Société, le contenu et la présentation des informations contenues dans les communiqués de presse sur les résultats de la Société, y compris toute orientation ou projection prospective ;
 - examiner et surveiller la mise en œuvre et le respect du Code de conduite des affaires et d'éthique professionnelles, y compris l'examen et la formulation de recommandations au Conseil concernant les transactions entre parties liées devant être communiquées.
- En ce qui concerne la supervision des commissaires aux comptes et autres auditeurs indépendants désignés :
 - examiner et formuler des recommandations au conseil dans le cadre de la proposition de nomination ou de renouvellement du mandat des commissaires aux comptes par l'assemblée générale des actionnaires de la Société ;
 - examiner et formuler des recommandations au conseil en ce qui concerne la proposition d'engager ou de retenir tout cabinet d'audit, autre que les commissaires aux comptes de la Société, engagé dans le but de préparer ou d'émettre un rapport d'audit ou de fournir d'autres services d'audit, d'examen ou d'attestation pour la Société (le cas échéant, soumis à la ratification des actionnaires), y compris (i) l'étendue et les modalités de l'audit, (ii) les effectifs nécessaires, (iii) la rémunération à verser, aux frais de la Société, à ces auditeurs et (iv) l'assistance de la Société dans la négociation des lettres de mission relatives à ce qui précède ;

Sommaire

- examiner et formuler des recommandations au conseil concernant les missions proposées des auditeurs indépendants de la Société, préalablement au début de ces missions, afin d'effectuer tout service non lié à l'audit proposé, y compris l'étendue et les modalités des services non liés à l'audit et la rémunération à verser, aux frais de la Société ;
 - contrôler l'exécution de la mission des commissaires aux comptes, discuter avec eux de leurs responsabilités en vertu des normes comptables généralement acceptées, examiner et recommander au conseil pour approbation l'étendue et le calendrier prévus du plan d'audit annuel des commissaires aux comptes à des fins d'approbation, et discuter des conclusions significatives de leur audit, y compris les problèmes ou difficultés rencontrés ;
 - évaluer et apprécier, au moins une fois par an, l'indépendance des commissaires aux comptes de la Société (et de tout autre auditeur indépendant nommé par la Société), leurs compétences et leurs performances, notamment (i) obtenir et en examiner un ou plusieurs rapports de ces auditeurs décrivant les procédures de contrôle qualité interne de leur cabinet respectif, expliquant toute question significative soulevée à propos des audits de ce cabinet et définissant toutes les relations entre ledit cabinet et la Société, (ii) examiner les performances et les compétences de l'associé principal et vérifier le roulement des associés de l'équipe chargée de la mission d'audit, (iii) obtenir l'avis des dirigeants de la Société sur les performances de ces auditeurs ; et
 - examiner et recommander au conseil des politiques claires par la Société concernant le recrutement par la Société de personnes employées ou anciennement employées par les commissaires aux comptes de la Société (ou tout autre auditeur indépendant nommé par la Société).
- En ce qui concerne les rapports au conseil :
 - formuler des rapports réguliers au conseil sur les questions significatives soulevées concernant la qualité ou l'intégrité des états financiers de la Société, le respect par la Société des exigences légales ou réglementaires, les performances ou l'indépendance des commissaires aux comptes (ou de tout autre auditeur indépendant nommé par la Société), les performances de l'audit interne de la Société ou toute autre question que le comité juge nécessaire selon le cas ;
 - présenter, au moins une fois par an, au conseil les conclusions du Comité en ce qui concerne les commissaires aux comptes (ou tout autre auditeur indépendant nommé par la Société) découlant de l'évaluation et de l'appréciation par le comité de l'indépendance, des compétences et des performances de ces commissaires aux comptes ; et
 - présenter, au moins une fois par an, un rapport au conseil sur le fonctionnement du comité, et une évaluation de ses propres performances.
 - En ce qui concerne la procédure de plainte :
 - examiner et recommander au conseil des procédures d'alerte relatives à (i) la réception, la conservation et le traitement des plaintes reçues par la Société concernant la comptabilité, l'audit interne ou les questions d'audit, (ii) la soumission confidentielle et anonyme par les employés de la Société ou des tiers de préoccupations concernant des questions douteuses de comptabilité ou d'audit ; et
 - aider le conseil à enquêter sur toute question portée à l'attention du comité dans le cadre de ses fonctions si, de l'avis du conseil, une telle enquête est nécessaire ou appropriée.

[Sommaire](#)

Le comité d'audit s'est réuni cinq fois au cours de l'exercice 2022 avec un taux de présence de 100 %.

b. Comité des nominations et des rémunérations

Le comité des nominations et des rémunérations fournit des recommandations et des propositions aux membres du directoire et du conseil de surveillance sur la composition et les politiques de rémunération du directoire et du conseil de surveillance, et prépare également tout rapport connexe à fournir par la Société.

i. Composition

Le conseil de surveillance du 28 février 2019 a mis en place, en remplacement du comité des rémunérations préexistant, un comité des nominations et des rémunérations. Le règlement intérieur a été adopté par les membres du comité des nominations et des rémunérations le même jour. Dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société sur le Nasdaq Global Select Market, le conseil de surveillance a voté la modification du règlement intérieur du comité des nominations et des rémunérations le 20 novembre 2020 afin d'assurer la conformité à toutes les exigences du Code de commerce, du *United States Exchange Act* et du Nasdaq Global Market, ainsi qu'aux règlements et règles de la *Securities Exchange Commission* (l'autorité des marchés financiers américaine).

Le comité des nominations et des rémunérations est composé d'au moins trois membres du conseil de surveillance désignés par ce dernier.

Aucun membre du conseil de surveillance exerçant des fonctions de direction au sein de la Société et des autres sociétés du Groupe ne peut être membre du comité des nominations et des rémunérations. À la date du présent rapport les membres du comité des nominations et des rémunérations sont les suivants :

- Mme Anne-Marie GRAFFIN, Présidente et membre indépendant ;
- M. Gary PHILLIPS, membre indépendant ; et
- M. Alain HERRERA, membre indépendant.

ii. Fonctionnement

Le comité désigne son président et son secrétaire parmi ses membres. En l'absence du président lors d'une réunion du comité, le comité désigne un président de séance au moment de cette réunion.

Le comité ne peut valablement conduire ses affaires et délibérer qu'en la présence d'au moins la moitié de ses membres. Les membres du comité ne peuvent pas se faire représenter par mandat.

Le comité se réunit aussi souvent qu'il le juge nécessaire pour s'acquitter de ses fonctions et au moins deux fois par an, selon un calendrier fixé par son président. Le comité se réunit également sur convocation de son président, de deux de ses membres ou du président du conseil de surveillance de la Société.

La convocation aux réunions peut être faite par tous moyens, y compris verbalement.

Le président établit l'ordre du jour de chaque réunion et dirige les débats.

Les membres du comité peuvent valablement délibérer par vidéoconférence, par conférence téléphonique ou par écrit, y compris par fax, pour autant que tous ses membres approuvent cette procédure.

Les membres non dirigeants du conseil de surveillance qui ne sont pas membres du comité peuvent participer aux réunions du comité.

Sommaire

Le comité peut inviter tout membre du conseil de surveillance ou du directoire à participer à tout ou partie d'une réunion du comité. Nonobstant ce qui précède, aucun membre du directoire ou autre dirigeant ne peut être présent lors du vote ou des délibérations relatives à sa rémunération.

Le comité peut demander au président du directoire à bénéficier de l'assistance de tout cadre dirigeant de la Société dont les compétences pourraient faciliter le traitement d'un point à l'ordre du jour. Le président du comité ou le président de séance attire l'attention de toute personne participant aux débats sur les obligations de confidentialité qui lui incombent.

Le comité doit avoir pleinement accès à tous les livres, registres, locaux et personnel de la Société, comme il le juge nécessaire ou approprié pour s'acquitter de ses responsabilités.

Les propositions du comité sont présentées au conseil de surveillance.

Le secrétaire du comité présente les recommandations du comité au conseil de surveillance et au directoire à la suite de ses réunions.

Le comité rend des rapports périodiques au conseil de surveillance. Le président du comité des nominations et des rémunérations fait en sorte que les comptes rendus d'activité du comité au conseil de surveillance permettent à celui-ci d'être pleinement informé, facilitant ainsi ses délibérations.

iii. Missions

Le comité des nominations et des rémunérations présente un rapport annuel de son fonctionnement, de ses recommandations, propositions, conclusions et commentaires établis sur la base des exigences de son règlement intérieur. Le comité des nominations et des rémunérations examine notamment le projet de rapport de la Société en matière de rémunération des dirigeants.

Les missions du comité des nominations et des rémunérations sont notamment de :

- En ce qui concerne le conseil de surveillance et le directoire :
 - superviser la recherche et la sélection de personnes compétentes pour siéger au conseil de surveillance et à ses comités ou au directoire de la Société ; et
 - proposer des critères de sélection des membres du conseil de surveillance et du directoire, et désigner des personnes dont la désignation comme membre du conseil de surveillance ou du directoire peut être recommandée. Dans l'élaboration de ces recommandations, le comité (i) examine les compétences des membres sur la base de critères approuvés par le conseil de surveillance, (ii) en ce qui concerne les membres existants du conseil de surveillance et du directoire, évalue la performance de ces membres, (iii) examine périodiquement la composition du conseil de surveillance et du directoire à la lumière des besoins actuels de la Société et détermine s'il peut être approprié d'y nommer ou de révoquer des personnes après avoir pris en compte leur jugement, leurs compétences, leur expérience et leurs références, et (iv) examine périodiquement les mandats de tous les membres du conseil de surveillance et du directoire dans les conseils d'administration d'autres sociétés cotées en tenant compte du temps considérable que ces mandats exigent.
- En ce qui concerne les membres existants du conseil de surveillance et dans le cadre de l'évaluation des nouveaux membres potentiels du conseil de surveillance, proposer annuellement une analyse et des recommandations sur les membres pouvant être qualifiés de « membres indépendants » au regard des critères d'indépendance (A) du code de gouvernement d'entreprise tel qu'il a été modifié en septembre 2021 par MiddleNext, (B) de la règle du Nasdaq n° 5605 (Nasdaq Rule 5605) et (C) pour les personnes dont la désignation au comité d'audit de la Société est proposée, de la règle 10A-3 du US Securities Exchange Act de 1934 ;

Sommaire

- recommander au conseil de surveillance, après consultation du directoire, un plan de succession pour les dirigeants de la Société, y compris des politiques de sélection et de succession des membres du directoire en cas d'incapacité, de départ à la retraite ou de révocation des membres du directoire, ainsi que des évaluations et des plans de développement pour tout successeur potentiel des membres du directoire, et (ii) revoir périodiquement le plan de succession ; et
- au moins une fois par an, orienter le conseil de surveillance et le directoire dans une évaluation interne pour déterminer si le directoire, le conseil de surveillance et ses comités fonctionnent efficacement, et sur la base de ces évaluations, recommander des changements au conseil de surveillance.
- En matière de rémunérations :
 - recommander au conseil de surveillance la rémunération de chacun des membres du directoire. Dans l'élaboration de cette recommandation, le comité doit notamment : (i) identifier, évaluer et recommander les buts et objectifs de la Société liés à la rémunération de ces dirigeants, (ii) évaluer les performances de ces dirigeants à la lumière de ces buts et objectifs, et (iii) formuler des recommandations sur tous les éléments de la part de rémunération variable, en espèces ou en titres, des dirigeants ;
 - d'examiner les plans d'intéressement de la Société, notamment 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, et émettre des recommandations au conseil de surveillance concernant les avantages accordés aux membres du directoire et aux autres dirigeants et salariés ;
 - formuler des propositions et des recommandations au conseil de surveillance concernant les rémunérations et avantages pécuniaires dont bénéficieraient des membres du directoire dans le cadre d'un changement de contrôle de la Société et/ou de la cessation de leurs fonctions, compte tenu de la stratégie, les objectifs et les résultats de la Société ainsi que les pratiques du marché ;
 - recommander au conseil de surveillance la rémunération (y compris la rémunération en titres et le remboursement des frais) des membres du conseil de surveillance. Dans l'élaboration de ces recommandations en matière de rémunération, le comité doit, entre autres : (i) identifier les buts et objectifs de la Société devant être pris en compte dans l'établissement de la rémunération des membres du conseil de surveillance, et (ii) évaluer les performances du conseil de surveillance à la lumière de ces buts et objectifs ;
 - examiner et évaluer les politiques de rémunération et d'avantages sociaux des dirigeants de la Société d'une façon générale à la lumière des objectifs stratégiques de la Société concernant le recrutement, le développement, la promotion, la rétention et la rémunération des dirigeants et des salariés, et émettre des recommandations au conseil de surveillance ;
 - examiner et évaluer les risques découlant des politiques et pratiques de rémunération de la Société et déterminer si ces risques pourraient raisonnablement avoir un effet défavorable significatif sur la société.
- En matière de rapports au conseil de surveillance :
 - présenter, au moins une fois par an un rapport au conseil de surveillance sur le fonctionnement, les recommandations, les propositions, les conclusions et les commentaires du Comité et une évaluation de ses propres performances.

[Sommaire](#)

De manière générale, le comité des nominations et des rémunérations apporte tout conseil et formule toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

Le comité des nominations et des rémunérations, s'est réuni sept fois au cours de l'exercice 2022 avec un taux de présence de 100 %.

III. **INFORMATIONS DIVERSES**

1. **Procédure d'évaluation des conventions courantes (Art. L. 22-10-12 du Code de Commerce) - Conventions conclues entre un dirigeant ou un actionnaire significatif de la Société et une filiale (Art. L. 225-37-4 du Code de commerce)**

Afin de répondre aux dispositions légales concernant les conventions courantes, le conseil de surveillance est informé chaque année par le directoire des conventions courantes conclues au cours de l'exercice écoulé. Il en étudie l'objet et les conditions notamment financières et confirme ou infirme le fait que ces conventions peuvent être considérées comme des conventions courantes. Au cours de l'exercice 2022, aucune convention courante n'a été conclue. Des conventions intragroupes (centralisation de trésorerie et prestations de services) ont été conclues entre la Société et ses filiales dont le capital social est détenu intégralement par cette dernière

En outre, aucune convention n'a été conclue, au cours de l'exercice 2022, entre un dirigeant de la Société ou un actionnaire significatif de la Société et une filiale.

2. **Rémunération des membres du conseil de surveillance et du directoire**

1. Éléments de rémunération du conseil de surveillance et du directoire (vote ex post)

En application de l'article L. 22-10-20 du Code de commerce, le conseil de surveillance présente à l'assemblée générale appelée à statuer notamment sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022 les informations suivantes relatives à la rémunération des membres du conseil de surveillance et du directoire et définies à l'article L 22-10-9 du Code de commerce .

- i. Rémunération totale et avantages de toute nature, éléments fixes, variables et exceptionnels, y compris sous forme de titres de capital, de titres de créance ou de titres donnant accès au capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créance de la société ou des sociétés mentionnées aux articles L. 228-13 et L. 228-93, versés à raison du mandat au cours de l'exercice écoulé, ou attribués à raison du mandat au titre du même exercice

Les montants détaillés concernant les rémunérations et avantages accordés aux membres du directoire sont décrits en Annexe du présent rapport.

- ii. Proportion relative de la rémunération fixe et variable

Il est rappelé que la part variable de la rémunération des membres du directoire au titre de l'exercice 2022 équivaut à un maximum de 60% de la rémunération fixe à objectifs atteints pour le président du directoire et à un maximum de 50% pour les autres membres du directoire (voir en ce sens la section 2.2.1.1 ci-dessus).

- iii. Utilisation de la possibilité de demander la restitution d'une rémunération variable

Cette possibilité n'est pas prévue dans la politique de rémunération.

- iv. Engagements de toute nature pris par la Société et correspondant à des éléments de rémunération, des indemnités ou des avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la prise, de la cessation ou du changement des fonctions ou postérieurement à l'exercice de celles-ci, notamment les engagements de retraite et autres avantages viagers

Sommaire

Les engagements pris par la Société au bénéfice des membres du directoire correspondant à des éléments de rémunération, des indemnités ou des avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de ses fonctions ou postérieurement à l'exercice de celles-ci sont les suivants, étant précisé qu'il n'est prévu de retraite complémentaire au bénéfice d'aucun membre du directoire :

Indemnités de départ

Concernant le président du directoire, Monsieur Laurent Levy

Le 27 mai 2004, le conseil de surveillance a approuvé les termes de l'indemnité de départ à laquelle a droit M. Laurent Levy, président du directoire. A ce titre, M. Laurent Levy bénéficie d'une indemnité de départ en cas de :

- révocation ou non renouvellement de son mandat de président du directoire pour une raison autre qu'une faute lourde au sens de la jurisprudence de la chambre sociale de la cour de cassation, et
- démission, dans les six mois d'un changement de contrôle de la Société au sens de l'article L. 233-3 du code de commerce, en raison d'une réduction significative de ses fonctions et responsabilités, d'une réduction de sa rémunération (en ce compris ses rémunérations fixe et variable, avantages en nature, ou indemnités de départ) ou d'un changement de son lieu de travail dans un autre pays, à chaque fois, sans son accord.

Dans de telles circonstances, M. Laurent Levy serait en droit de recevoir une indemnité de départ ne pouvant excéder le montant total de sa rémunération brute annuelle moyenne (fixe et variable) au cours de l'année précédant son départ.

Le paiement de l'indemnité de départ est subordonné, et son montant modulé, en fonction du « taux moyen de réalisation » des objectifs de performance retenus afin de déterminer la part variable de la rémunération de l'intéressé au cours des trois (3) exercices précédant son départ. Ainsi, si le taux moyen de réalisation est inférieur à 50%, aucune indemnité de départ n'est due. Si le taux est égal ou supérieur à 50%, la totalité des indemnités de départ sont payées. Ces indemnités de départ incluent toutes indemnités légales, mais non celles relatives à une éventuelle obligation de non-concurrence, sous réserve de certaines exceptions.

Toutefois, cette indemnité de départ ainsi que l'éventuelle indemnité de non-concurrence ne pourront pas excéder deux fois le montant de la rémunération globale de l'intéressé au cours de l'année de sa démission, révocation, non-renouvellement ou licenciement.

Il est en outre précisé, en tant que de besoin, qu'aucune indemnité de départ ne sera due dans l'hypothèse où, à la suite de la démission, de la révocation ou du non-renouvellement de son mandat, l'intéressé resterait salarié de la Société sans réduction significative de ses fonctions, de ses responsabilités ou de sa rémunération et sans changement de son lieu de travail dans un autre pays, décidé à chaque fois sans son accord.

Enfin, cette indemnité de départ a vocation à être remplacée par celle présentée au titre de la politique de rémunération applicable au titre de l'exercice 2023 soumise au vote lors de l'assemblée des actionnaires appelée à statuer sur les comptes annuels 2022. A défaut d'un vote positif, la présente indemnité de départ restera applicable.

Contrats de travail

Mme Anne-Juliette HERMANT, directrice des ressources humaines, a conclu un contrat de travail avec la Société, effectif le 1^{er} avril 2019, avant d'être nommée membre du directoire à partir du 1^{er} juillet 2019. Au titre de ses fonctions salariées, elle perçoit une rémunération fixe annuelle en 2022 d'un

[Sommaire](#)

montant de 210,000€ , à laquelle peut s'ajouter une rémunération variable représentant au maximum 50% de la rémunération fixe annuelle, sous réserve de l'atteinte d'objectifs de performance individuelle. Le contrat de travail prévoit une clause de non-concurrence d'une durée de douze (12) mois suivant la rupture du contrat, disposition à l'encontre de laquelle la Société peut renoncer discrétionnairement. . En contrepartie de cette clause, Mme Anne-Juliette HERMANT percevra, pendant cette période une indemnité brute mensuelle forfaitaire égale à 2/3 de la rémunération mensuelle brute perçue au cours du dernier mois travaillé dans la Société (à l'exclusion de toute rémunération variable qui serait alors calculée sur la moyenne des douze derniers mois).

- v. Rémunération versée ou attribuée par une entreprise comprise dans le périmètre de consolidation au sens de l'article L. 233-16 du Code de commerce

Le 11 mai 2021, Nanobiotix Corp. a conclu un contrat de travail avec M. Bart Van Rhijn, à compter du 1er juin 2021. Au titre de ses fonctions salariées, M. Van Rhijn perçoit en 2022 une rémunération fixe annuelle de 390 668\$, laquelle peut s'ajouter une rémunération variable représentant au maximum 50 % de la rémunération fixe annuelle, sous réserve de de l'atteinte d'objectifs de performance spécifiés. Le contrat de travail prévoit une période de non-concurrence de douze (12) mois suivant la cessation des fonctions salariées, disposition à l'encontre de laquelle la Société peut renoncer discrétionnairement. En contrepartie de cette clause, M. Van Rhijn perçoit une indemnisation pendant la période de non-concurrence égale à 80 % de sa rémunération assise sur la rémunération fixe et variable. En outre, le contrat de travail prévoit un engagement d'exclusivité pendant la durée du contrat et un engagement de confidentialité pour la durée du contrat et à tout moment par la suite. Ce contrat de travail peut être résilié à la fois par M. Van Rhijn sous réserve d'un préavis de deux semaines et par Nanobiotix Corp. avec ou sans préavis.

- vi. Ratios entre le niveau de la rémunération de chacun des dirigeants et la rémunération moyenne sur une base équivalent temps plein des salariés de la société autres que les mandataires sociaux :

Ratios entre le niveau de la rémunération de chacun des dirigeants et la rémunération moyenne sur une base équivalent temps plein des salariés de la société autres que les mandataires sociaux

et

Ratios entre le niveau de la rémunération de chacun des dirigeants et la rémunération médiane sur une base équivalent temps plein des salariés de la société autres que les mandataires sociaux :

| Laurent LEVY – Président du directoire | 2022 | 2021 | 2020 | 2019 | 2018 |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Ratio ⁽³⁾ vs. rémunération moyenne salariés | 5,46 | 4,87 | 4,87 | 5,72 | 5,46 |
| Ratio ⁽³⁾ vs. rémunération médiane salariés | 8,01 | 7,76 | 7,53 | 7,45 | 7,59 |

| Anne-Juliette HERMANT – Directrice des Ressources Humaines | 2022 | 2021 | 2020 | 2019 | 2018 |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Ratio ⁽³⁾ vs. rémunération moyenne salariés | 2,83 | 2,57 | 2,95 | 2,16 | - |
| Ratio ⁽³⁾ vs. rémunération médiane salariés | 4,15 | 4,09 | 4,56 | 2,81 | - |

[Sommaire](#)

| Bart Van RHIJN - Directeur Financier ⁽²⁾ | 2022 | 2021 | 2020 | 2019 | 2018 |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Ratio ⁽³⁾ vs. rémunération moyenne salariés | 4,99 | 4,65 | - | - | - |
| Ratio ⁽³⁾ vs. rémunération médiane salariés | 7,33 | 6,54 | - | - | - |

⁽¹⁾ Mr. Philippe MAUBERNA - sorti des effectifs au 30 juin 2021 et démissionnaire de son mandat de membre du directoire avec effet au 31 mai 2021

⁽²⁾ Mr. Bart Van RHIJN a été nommé membre du Directoire, à compter du 1er juin 2021, par le Conseil de surveillance du 31 mai 2021.

⁽³⁾ calculé sur une base théorique dans le cadre d'une rémunération totale sur l'année fiscale

- vii. Evolution annuelle de la rémunération, des performances de la Société, de la rémunération moyenne sur une base équivalent temps plein des salariés de la Société, autres que les dirigeants, et des ratios mentionnés au paragraphe précédent, au cours des cinq exercices les plus récents au moins

| | 2022 | 2021 | 2020 | 2019 | 2018 |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| Masse salariale annuelle | 10 656 959 € | 11 187 803 € | 10 005 481 € | 10 126 332 € | 9 514 844 € |
| Masse salariale annuelle HORS DIRECTOIRE | 9 325 832 € | 9 634 804 € | 8 847 481 € | 9 118 882 € | 8 101 238 € |
| Salaire brut moyen, variable inclus | 111 010 € | 107 053 € | 101 695 € | 93 761 € | 93 283 € |
| Variation du salaire moyen, variable inclus | 3,70 % | 5,27 % | 8,46% | 0,51% | 8,10% |

| | 2022 | 2021 | 2020 | 2019 | 2018 |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Ratios Rémunération directoire / Rem moyenne | | | | | |
| HERMANT | 2,83 | 2,57 | 2,95 | 2,16 | - |
| LEVY | 5,46 | 4,87 | 4,87 | 5,72 | 5,46 |
| VAN RHIJN* | 4,99 | 4,65 | | | |

*calculé sur une base théorique dans le cadre d'une rémunération totale sur l'année fiscale

| | 2022 | 2021 | 2020 | 2019 | 2018 |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Ratios Rémunération directoire / Rem médiane | | | | | |
| HERMANT | 4,15 | 4,09 | 4,56 | 2,81 | - |
| LEVY | 8,01 | 7,76 | 7,53 | 7,45 | 7,59 |
| VAN RHIJN* | 7,33 | 6,54 | | | |

*calculé sur une base théorique dans le cadre d'une rémunération totale sur l'année fiscale

- viii. Explication de la manière dont la rémunération totale respecte la politique de rémunération adoptée, y compris la manière dont elle contribue aux performances à long terme de la société, et de la manière dont les critères de performance ont été appliqués

La rémunération des membres du directoire est fixée par le conseil de surveillance de la Société, sur proposition de son comité des nominations et des rémunérations.

Chaque membre du directoire perçoit une rémunération fixe, le président au titre de ses fonctions et les autres membres du directoire dans le cadre d'un contrat de travail.

En outre, conformément à la politique de rémunération votée par l'assemblée générale du 23 juin 2022, le conseil de surveillance peut accorder une rémunération variable annuelle au président du directoire jusqu'à 60% de sa rémunération annuelle fixe et à tout autre membre jusqu'à 50 % de la

Sommaire

rémunération annuelle fixe de la personne concernée. Cette rémunération variable est déterminée selon les principes de calcul suivants:

- un pourcentage d'atteinte des performances individuelles à évaluer sur une matrice combinant :
 - le « Quoi » : la réussite d'objectifs opérationnels individuels déterminée par le conseil de surveillance sur la base de recommandation du comité de nomination et de rémunération, étant spécifié ici que ces objectifs ne sont pas rendus publics pour des raisons de confidentialité,
- et
- b. le « Comment » : la capacité individuelle de chaque membre du directoire d'incarner les valeurs de leadership de Nanobiotix.

Ces deux dimensions sont évaluées chacune selon une échelle de cinq niveaux suivants : significativement en dessous des attentes, en dessous des attentes, conforme aux attentes, au-dessus des attentes, significativement au-dessus des attentes.

multiplié par

- un pourcentage d'atteinte des objectifs annuels de la Société. Ces objectifs annuels proviennent du plan stratégique (défini comme le "chemin critique") et sont organisés autour de piliers ci-dessous visant à soutenir le développement et la pérennité de la Société.

La réalisation de ces objectifs est évaluée selon la même procédure. Concernant l'exercice 2022, le conseil de surveillance du 28 mars 2023, après avoir déterminé le degré d'atteinte des objectifs de la Société et avoir évalué la qualité du leadership de chaque membre du directoire, a fixé en conséquence la rémunération variable de chacun d'entre eux, dont les montants, soumis à un vote lors de la prochaine assemblée générale des actionnaires, sont explicités en annexe du présent rapport de gestion.

En ce qui concerne les autres employés de Nanobiotix, les mêmes principes s'appliquent, chacun étant éligible à une rémunération variable liée, pour une part, aux objectifs de son département et, pour l'autre, à des objectifs personnels. L'application des critères de performance se fait sur la base de l'atteinte des objectifs des départements évaluée par le directoire d'une part, et sur la base de l'atteinte des objectifs personnels évaluée par les managers concernés et faisant l'objet d'une restitution à chaque membre de leur équipe lors d'entretiens annuels d'autre part.

Chaque année, la Société demande à ses actionnaires de lui accorder autorisations et délégations nécessaires aux fins de procéder, le cas échéant, à une attribution d'instruments donnant accès au capital de la Société (options de souscription d'actions et/ou actions gratuites) à l'ensemble des employés du Groupe. Le directoire, après autorisation du conseil de surveillance, sur avis du comité des nominations et rémunération, décide l'attribution de ces instruments lorsque ces organes le jugent opportun notamment au regard des conditions de marché.

- ix. Manière dont le vote de la dernière assemblée générale ordinaire prévu au II de l'article L. 225-100 a été pris en compte

La politique de rémunération des membres du directoire et du conseil de surveillance respecte les votes constatés lors de la dernière assemblée générale et les montants versés l'ont été ou le seront dans le respect de la politique de rémunération approuvée par l'assemblée générale des actionnaires.

- x. Écart par rapport à la procédure de mise en œuvre de la politique de rémunération et toute dérogation appliquée conformément au deuxième alinéa du III de l'article L. 225-37-2, y compris l'explication de la nature des

[Sommaire](#)

circonstances exceptionnelles et l'indication des éléments spécifiques auxquels il est dérogé

Aucun écart n'a été constaté sur la période.

2. Politique de rémunération des membres du directoire et du conseil de surveillance (vote ex ante)

En application de l'article L. 22-10-26 du code de commerce, le conseil de surveillance soumettra à l'approbation de l'assemblée générale appelée à statuer notamment sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022 la politique de rémunération des mandataires sociaux pour l'exercice 2023, conforme à l'intérêt social de la Société, et qui doit contribuer à sa pérennité et s'inscrire dans sa stratégie. Cette politique décrit toutes les composantes de la rémunération fixe et variable attribuable aux membres du directoire et du conseil de surveillance en raison de l'exercice de leur mandat pour l'exercice 2023. Elle explique également le processus de décision suivi pour sa détermination, sa révision et sa mise en œuvre.

Les principes et critères de cette politique de rémunération, arrêtés par le conseil de surveillance sur recommandation du comité des nominations et des rémunérations, sont présentés ci-après.

a. membres du directoire:

Principes de calcul de la rémunération variable des membres du directoire applicable sur l'année 2023

Il sera proposé à l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2022 d'approuver la politique de rémunération des membres du directoire au titre de l'exercice 2023. Cette politique de rémunération fait l'objet d'une présentation ci-dessous de ses composantes fixes et variables.

Le montant de la rémunération variable dû à chaque membre du directoire au titre de l'exercice 2023 sera déterminé par le conseil de surveillance selon les principes de calcul suivants :

- un pourcentage de bonus (compris entre 0 et 150% en cas de superperformance) fondé sur l'atteinte de critères individuels et spécifiques pour chaque membre de directoire. Ce pourcentage sera évaluée sur une matrice combinant :
 - a. le « Quoi » : la réussite d'objectifs opérationnels individuels déterminée au début de l'année financière concernée par le conseil de surveillance sur la base de recommandation du comité de nomination et de rémunération, étant spécifié ici que ces objectifs ne sont pas rendus publics pour des raisons de confidentialité,et
 - b. le « Comment » : la capacité individuelle de chaque membre du directoire d'incarner les valeurs de leadership de Nanobiotix.

Au début de l'année financière 2024, le conseil de surveillance évaluera, sur recommandation du comité des nominations et des rémunérations, le niveau d'atteinte de chacune des dimensions selon une échelle de cinq niveaux : significativement en dessous des attentes, en dessous des attentes, conforme aux attentes, au-dessus des attentes, significativement au-dessus des attentes. Sur la base de cet évaluation, le conseil de surveillance déterminera le pourcentage final de bonus pour chacun des membres concernés entre 0% (significativement en dessous des attentes) et 150% (significativement au-dessus des attentes).

- Le pourcentage ainsi que défini précédemment sera multiplié par la "performance de la société", correspondant à un certain pourcentage de bonus (compris entre 0% et 150% en cas de superperformance) établis à partir de l'atteinte des critères de performances annuels de la Société. Ces objectifs annuels provenant du plan stratégique (défini comme le "chemin

[Sommaire](#)

critique”) visent à mesurer la performance de la Société au regard de son atteinte d’un tel plan et sont organisés autour des quatre piliers ci-dessous visant à soutenir le développement et la pérennité de la Société :

| Piliers 2023 | Indicateurs Clés de Performance | Pondération |
|---|---|-------------|
| Poursuite du chemin de développement de NBTXR3 | Fondés sur les progrès du recrutement des patients dans le cadre de l’étude clinique 312 | 35 % |
| Poursuite du chemin de développement de NBTXR3 dans d’autres indications | Fondés sur le chemin de développement en I-O, incluant les progrès de l’essai clinique 1100 | 10 % |
| Une organisation durable, avec des modèles opérationnels efficaces | Fondés sur les optimisations du financement de la compagnie et les progrès de la production | 35 % |
| Une compagnie performante s’appuyant sur des compétences, des moyens, une culture et des comportements de haut niveau | Fondés sur une optimisation des initiatives d’amélioration continue et l’atteinte des indicateurs liés à son corps social | 20 % |

Il est considéré par la Société que ce mécanisme de coefficient multiplicateur déterminant la rémunération variable des membres du directoire aligne le partage du risque entre membres du directoire et actionnaires dans la perspective du développement de la Société, en corrélant fortement la performance des membres du directoire avec l’atteinte des objectifs annuels de la Société. Par conséquent, une sous-performance de la Société (une atteinte de résultats en-deçà des objectifs initialement fixés) telle que constatée par le conseil de surveillance diminuera proportionnellement la rémunération variable du membre du directoire concerné, quand bien même la partie individuelle serait pleinement réalisée ou au-dessus des attentes.

Le niveau d’atteinte du pourcentage de la performance de la Société doit être évaluée par le conseil de surveillance de la même manière que pour les critères individuels, ainsi que décrit précédemment.

- Du fait de l’effet multiplicateur, la surperformance de la Société (une atteinte de résultats au-delà des objectifs initialement fixés) et/ou la surperformance individuelle telle que constatée par le conseil de surveillance augmentera proportionnellement la rémunération variable du membre de directoire concerné, qui pourrait ainsi dépasser les 100% de la rémunération variable cible, étant précisé ici que le montant ne pourra pas dépasser les 150% de la rémunération variable définie.
- Il est précisé que l’évaluation du conseil de surveillance sur le pourcentage d’atteinte des objectifs s’appuiera sur la recommandation du comité des nominations et des rémunérations, étant précisé qu’en ce qui concerne la capacité individuelle de chaque membre du directoire d’incarner les valeurs de leadership de Nanobiotix, le comité des nominations et des rémunérations pourra être assisté par le président du directoire dans l’évaluation des autres membres du directoire.

Indemnités de départ en cas de changement de contrôle de la Société

Après avoir évalué les implications d’un changement de contrôle sur la Société, le Conseil de surveillance réuni le 24 avril 2023 a décidé que chacun des membres du Directoire bénéficierait d’un package d’indemnité de départ en cas de survenance de l’un des événements suivants :

- le licenciement ou la non-renouvellement du mandat du membre concerné dans le cadre d’un changement de contrôle de la Société au profit d’une ou plusieurs personnes, agissant seules ou de concert au sens de l’article L. 233-10 du Code de commerce français, où le "changement de contrôle" serait défini comme suit : (a) une fusion de la Société, dans laquelle ladite(s)

[Sommaire](#)

personne(s) détiendrait plus de 50 % du capital social et/ou des droits de vote de l'entité survivante, ou (b) un transfert de plus de 50 % du capital social et/ou des droits de vote de la Société à ladite(s) personne(s) (par vente, apport ou autrement), ou (c) le pouvoir accordé à ladite(s) personne(s) de révoquer et/ou nommer une majorité des membres du Directoire ou du conseil d'administration de l'entreprise (selon le cas), ou (d) la décision du Conseil de surveillance ou du conseil d'administration de la Société (selon le cas) de mettre fin à toutes les activités de recherche et développement de la Société, ou (e) le transfert (par vente, apport ou autrement) de la totalité ou de la quasi-totalité des actifs détenus par la Société au profit de ladite(s) personne(s) (un "Changement de Contrôle") ;

- la démission du membre du Directoire concerné à la suite (a) du licenciement ou la révocation par la ou les personnes contrôlant la Société de la majorité des membres du Directoire ou du conseil d'administration de la Société (selon le cas) dans les 12 mois suivant un Changement de Contrôle, ou (b) d'une réduction significative de ses fonctions et de ses responsabilités ou de sa rémunération (y compris la rémunération fixe, les avantages en nature, la rémunération variable ou l'indemnité de départ) ou du transfert de son lieu de travail dans un autre pays, dans les 9 mois suivant un Changement de Contrôle, sans le consentement du membre concerné (un "Événement Ulérieur").
- La détermination financière du package d'indemnité de départ de chaque membre du Directoire est spécifiée dans le paragraphe applicable à celui-ci dans la section 2.2.9.1 ci-dessus

Sous réserve de la survenance d'un Événement Ulérieur ou d'un Changement de Contrôle, la Société versera au membre concerné du directoire un package de départ équivalent à 12 ou 18 mois de son salaire fixe (le cas échéant), augmenté d'un montant équivalent à la prime annuelle de performance à laquelle le membre concerné du Directoire peut prétendre pour l'année de son départ, ledit montant devant être déduit de tout paiement légal et conventionnel dû au membre concerné en sa qualité de membre du directoire et/ou employé de la Société en vertu de la loi applicable dans le contexte de son départ (y compris toute compensation pour son engagement de non-concurrence). Le package de départ ne pourra en aucun cas dépasser deux ans de la rémunération fixe et variable du membre concerné du directoire (y compris, le cas échéant, tout paiement légal ou conventionnel susmentionné).

Par exception à ce qui précède, si l'Événement Ulérieur se produit (a) dans les 6 mois suivant la date d'effet du contrat de travail du membre concerné du directoire, le package de départ sera égal à six mois de son salaire fixe, (b) du 7ème mois jusqu'à la fin de la période de 12 mois suivant la date d'effet du contrat de travail de ce membre, le package de départ sera égal à son salaire fixe proratisé.

Conformément à l'article L. 22-10-34 du Code de commerce français, de tels packages de départ seront soumis à l'approbation des actionnaires lors de l'assemblée générale appelée à approuver les comptes annuels de la Société pour l'exercice 2022.

i. Monsieur Laurent Levy, président du directoire :

| Éléments de rémunération | Principes | Critères de détermination |
|--------------------------|--|--|
| Rémunération fixe | Le président du directoire perçoit une rémunération fixe. | Le montant annuel brut de cette rémunération fixe a été fixé à 411.000 euros au titre de l'exercice 2023. |
| Rémunération variable | Le président du directoire est éligible à une rémunération variable dont l'assiette est fixée à 50% de sa rémunération fixe. | Le conseil de surveillance déterminera le montant définitif de la rémunération variable dû, le cas échéant, au président du directoire, conformément aux principes de calcul décrits à la section 2.a ci-dessus. |

[Sommaire](#)

| | | |
|---|--|--|
| Rémunération exceptionnelle | Le président du directoire pourrait se voir attribuer une rémunération exceptionnelle. | Cette rémunération exceptionnelle viserait à rémunérer une performance particulière sur un ou plusieurs projets ayant un impact majeur sur le développement de la Société tels qu'acquisitions, fusions, changement de contrôle. |
| Avantages en nature | Le président du directoire bénéficie d'une assurance GSC (« Garantie Sociale du Chef d'entreprise »). | - |
| Régime de retraite complémentaire | Le président du directoire ne bénéficie pas d'un régime de retraite complémentaire. | - |
| Indemnités de départ en cas de changement de contrôle | 18 mois de rémunération fixe + la rémunération variable à laquelle le président du directoire est éligible au titre de l'année de son départ sans que ladite indemnité de départ ne puisse dépasser deux ans de sa rémunération fixe et variable, y compris, le cas échéant, tout paiement à effectuer en vertu d'une clause de non-concurrence. | Se référer à la section ci-dessus Indemnités de départ en cas de changement de contrôle |

Nanobiotix opérant désormais sur des marchés du travail différents et étant une biotech de développement avancé, la structure de la rémunération des membres du directoire a été alignée sur un benchmark de sociétés comparables, benchmark réalisé par un expert indépendant. Ceci a conduit à adapter la structure de la rémunération (rémunération fixe et rémunération variable) du CEO - Président du Directoire.

Par ailleurs, Monsieur Laurent Levy pourra prétendre à une indemnité de rupture en cas de départ forcé de la Société.

Le président du directoire peut se voir attribuer des options de souscription d'actions ou d'achat d'actions et/ou des actions attribuées gratuitement, dont l'exercice ou l'acquisition définitive serait soumis à des conditions de présence et/ou de performance.

Enfin, il est précisé que Monsieur Laurent Levy ne perçoit pas de rémunération au titre de ses mandats au sein des sociétés filiales de la Société et ne bénéficie pas d'un mécanisme de rémunération pluriannuelle de long terme, autre que, au cas par cas, l'attribution d'options de souscription d'actions ou d'achat d'actions et/ou d'actions attribuées gratuitement, dont l'exercice ou l'acquisition définitive serait soumis à des conditions de présence et/ou de performance.

Conformément à l'article L. 22-10-34 du code de commerce, les montants résultant de la mise en œuvre de la présente politique de rémunération seront soumis à l'accord majoritaire des actionnaires au cours de l'assemblée générale convoquée pour approuver les comptes de la Société de l'exercice clos le 31 décembre 2023, étant précisé que le paiement des rémunérations variables et exceptionnelles demeureront également soumises à l'accord majoritaire des actionnaires de la Société.

[Sommaire](#)

ii. Madame Anne-Juliette Hermant, membre du directoire :

Il est rappelé que l'ensemble des rémunérations perçues par Madame Anne-Juliette Hermant le sont au titre de ses fonctions salariées :

| Eléments de rémunération | Principes | Critères de détermination |
|---|--|---|
| Rémunération fixe | Anne-Juliette Hermant bénéficie d'une rémunération octroyée dans le cadre d'un contrat de travail. | Le montant annuel brut de cette rémunération fixe a été fixé à 210.000 euros au titre de l'exercice 2023. |
| Rémunération variable | Anne-Juliette Hermant est éligible à une rémunération variable dont l'assiette est fixée à 50 % de sa rémunération fixe. | Le conseil de surveillance déterminera le montant définitif de la rémunération variable dû, le cas échéant, à Anne-Juliette Hermant, conformément aux principes de calcul décrits à la section 2.a ci-dessus. |
| Clause de non-concurrence | Anne-Juliette Hermant est tenue par une clause de non-concurrence et de loyauté pendant une période de 12 mois à compter de la cessation de son contrat de travail. | Versement d'une indemnité spéciale mensuelle forfaitaire égale à 2/3 de la rémunération mensuelle brute du dernier mois travaillé dans la Société. |
| Rémunération exceptionnelle | Anne-Juliette Hermant pourrait se voir attribuer une rémunération exceptionnelle. | Cette rémunération exceptionnelle viserait à rémunérer une performance particulière sur un ou plusieurs projets ayant un impact majeur sur le développement de la Société. |
| Avantages en nature | N/A | N/A |
| Régime de retraite complémentaire | Anne-Juliette Hermant ne bénéficie pas d'un régime de retraite complémentaire. | - |
| Indemnités de départ en cas de changement de contrôle | 12 mois de rémunération fixe + la rémunération variable à laquelle le président du directoire est éligible au titre de l'année de son départ, sans que ladite indemnité de départ ne puisse dépasser deux ans de sa rémunération fixe et variable, y compris, le cas échéant, tout paiement à effectuer en vertu d'une clause de non-concurrence | Se référer à la section ci-dessus Indemnités de départ en cas de changement de contrôle |

Par ailleurs, Madame Anne-Juliette Hermant peut se voir attribuer des options de souscription d'actions ou d'achat d'actions et/ou des actions attribuées gratuitement, dont l'exercice ou l'acquisition définitive serait soumis à des conditions de présence et/ou de performance.

Enfin, il est précisé que Madame Anne-Juliette Hermant ne bénéficie pas d'un mécanisme de rémunération pluriannuelle de long terme, autre que, au cas par cas, l'attribution d'options de souscription d'actions ou d'achat d'actions et/ou d'actions attribuées gratuitement, dont l'exercice ou l'acquisition définitive serait soumis à des conditions de présence et/ou de performance.

Conformément à l'article L. 22-10-34 du code de commerce, les montants résultant de la mise en œuvre de la présente politique de rémunération seront soumis à l'accord de actionnaires au cours de l'assemblée générale convoquée pour approuver les comptes de la Société de l'exercice clos le 31 décembre 2022, étant précisé que le paiement des rémunérations variables et exceptionnelles

[Sommaire](#)

demeureront soumises à l'accord des actionnaires de la Société au cours de l'assemblée générale annuelle suivante.

iii. Monsieur Bart Van Rhijn, membre du directoire :

Il est rappelé que l'ensemble des rémunérations perçues par Monsieur Bart Van Rhijn le sont au titre de ses fonctions salariées :

| Eléments de rémunération | Principes | Critères de détermination |
|---|--|--|
| Rémunération fixe | Bart Van Rhijn bénéficie d'une rémunération octroyée dans le cadre d'un contrat de travail. | Le montant annuel brut de cette rémunération fixe a été fixé à 415.599 euros au titre de l'exercice 2023. (*) |
| Rémunération variable | Bart Van Rhijn est éligible à une rémunération variable dont l'assiette est fixée à 40 % de sa rémunération fixe. | Le conseil de surveillance déterminera le montant définitif de la rémunération variable dû, le cas échéant, à Bart Van Rhijn, conformément aux principes de calcul décrits à la section 2.a ci-dessus. |
| Clause de non-concurrence | Bart Van Rhijn est tenu par une clause de non-concurrence et de loyauté pendant une période de 12 mois à compter de la cessation de son contrat de travail | Versement d'une indemnité spéciale mensuelle forfaitaire égale à 80% de la somme de sa rémunération annuelle de base et du variable applicable. |
| Rémunération exceptionnelle | Bart Van Rhijn pourrait se voir attribuer une rémunération exceptionnelle. | Cette rémunération exceptionnelle viserait à rémunérer une performance particulière sur un ou plusieurs projets ayant un impact majeur sur le développement de la Société. |
| Avantages en nature | N/A | N/A |
| Régime de retraite complémentaire | Bart Van Rhijn ne bénéficie pas d'un régime de retraite complémentaire. | - |
| Indemnités de départ en cas de changement de contrôle | 12 mois de rémunération fixe + la rémunération variable à laquelle le président du directoire est éligible au titre de l'année de son départ, sans que ladite indemnité de départ ne puisse dépasser deux ans de sa rémunération fixe et variable, y compris, le cas échéant, tout paiement à effectuer en vertu d'une clause de non-concurrence | Se référer à la section ci-dessus Indemnités de départ en cas de changement de contrôle |

(*) Le montant proposé de la rémunération de M. Bart Van Rhijn a été converti en euros sur la base du taux de conversion de 1 euro = 1,0539 dollar, soit un montant proposé de USD 438,000.

Nanobiotix opérant désormais sur des marchés du travail différents et étant une biotech de développement avancé, la structure de la rémunération des membres du directoire a été alignée sur un benchmark de sociétés comparables, benchmark réalisé par un expert indépendant. Ceci a conduit à adapter la structure de la rémunération (rémunération fixe et rémunération variable) du Directeur financier.

Par ailleurs, Monsieur Bart Van Rhijn peut se voir attribuer des options de souscription d'actions ou d'achat d'actions et/ou des actions attribuées gratuitement, dont l'exercice ou l'acquisition définitive serait soumis à des conditions de présence et/ou de performance.

Enfin, il est précisé que Monsieur Bart Van Rhijn ne perçoit pas de rémunération au titre de ses mandats au sein des sociétés filiales de la Société autres que Nanobiotix Corp. et ne bénéficie pas d'un mécanisme de rémunération pluriannuelle de long terme, autre que, au cas par cas, l'attribution

[Sommaire](#)

d'options de souscription d'actions ou d'achat d'actions et/ou d'actions attribuées gratuitement, dont l'exercice ou l'acquisition définitive serait soumis à des conditions de présence et/ou de performance.

Conformément à l'article L. 22-10-34 du code de commerce, les montants résultant de la mise en œuvre de la présente politique de rémunération seront soumis à l'accord de actionnaires au cours de l'assemblée générale convoquée pour approuver les comptes de la Société de l'exercice clos le 31 décembre 2022, étant précisé que le paiement des rémunérations variables et exceptionnelles demeureront soumises à l'accord des actionnaires de la Société au cours de l'assemblée générale annuelle suivante.

b. Membres du conseil de surveillance

Les membres du conseil de surveillance et, le cas échéant, les censeurs peuvent percevoir une rémunération dans la limite de la somme fixe annuelle globale fixée par l'assemblée générale des actionnaires (rétributions au titre de l'activité des membres au sein du conseil et des comités mis en place par ce dernier – ex jetons de présence). L'assemblée générale des actionnaires du 23 juin 2022 a fixé le montant de cette enveloppe à 225.000 euros au titre de l'exercice 2022 ainsi qu'au titre de chaque exercice ultérieur, et ce jusqu'à décision contraire de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires.

Le conseil de surveillance détermine (dans la limite de l'enveloppe votée par l'assemblée générale des actionnaires) le montant revenant à chaque membre du conseil de surveillance et, le cas échéant, censeur selon les principes décrits ci-après :

- un montant n'excédant pas 63.000 euros pourra être attribué au président du conseil de surveillance,
- un montant n'excédant pas 35.000 euros pourra être attribué à chacun des membres du conseil de surveillance (à l'exclusion de son président mais en ce compris son ou ses éventuels censeurs),
- un montant additionnel n'excédant pas 7.000 euros pourra être attribué au membre du conseil de surveillance exerçant les fonctions de président du comité des nominations et des rémunérations, et
- un montant additionnel n'excédant pas 15.000 euros pourra être attribué au membre du conseil de surveillance exerçant les fonctions de président du comité d'audit.

Chacun des membres du conseil de surveillance et, le cas échéant, les censeurs devra assister au minimum à 80 % de toutes les réunions du conseil de surveillance et, selon le cas, des comités dont il est membre, afin de recevoir cette indemnité.

Par ailleurs, les membres du conseil de surveillance et, le cas échéant, les censeurs pourront percevoir une rémunération au titre de missions particulières qui pourraient leur être confiées par le conseil de surveillance et feraient l'objet de conventions réglementées soumises au vote de l'assemblée générale des actionnaires. Le montant de ces rémunérations sera fixé par le conseil de surveillance en fonction de la nature de la mission particulière confiée au membre du conseil concerné.

De plus, les frais de déplacements sont remboursés pour chaque présence physique sur présentation d'une note de frais.

Enfin, les membres du conseil de surveillance pourraient se voir offrir la faculté de souscrire, à des conditions de marché, des bons de souscription d'actions dont le prix d'émission sera déterminé au jour de l'émission des bons en fonction de leurs caractéristiques, au besoin avec l'aide d'un expert indépendant.

[Sommaire](#)**3. Modalités particulières relatives à la participation des actionnaires à l'assemblée générale**

Conformément aux dispositions de l'article 22 alinéa 3 des statuts, le droit de participer aux assemblées générales est régi par les dispositions légales et réglementaires en vigueur et est notamment subordonné à l'inscription des titres au nom de l'actionnaire ou de l'intermédiaire inscrit pour son compte au deuxième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris, soit dans les comptes 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 : (i) donner procuration dans les conditions autorisées par la loi et la réglementation, (ii) voter par correspondance, ou (iii) adresser une procuration à la Société sans indication de mandat, dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

3.1 Eléments susceptibles d'avoir une influence en cas d'offre publique**Structure du capital de la Société**

À la connaissance de la Société, la répartition du capital et des droits de vote à la date du présent rapport est la suivante :

| | Nombre d'actions | Nombre de droits de vote | % de capital | % de droits de vote |
|---|-------------------|--------------------------|----------------|---------------------|
| Principaux investisseurs institutionnels^(1,2) | | | | |
| <i>Invus Public Equities Advisors, LLC.</i> | 3 069 034 | 3 069 034 | 8,71 % | 8,30 % |
| Autres investisseurs institutionnels | 12 477 512 | 12 477 512 | 35,42% | 33,75% |
| Sous-total investisseurs financiers | 15 546 546 | 15 546 546 | 44,13% | 42,05% |
| Dirigeants et salariés | | | | |
| <i>Laurent LEVY</i> | 1 139 060 | 1 948 120 | 3,23% | 5,27% |
| <i>Bart VAN RHIJN</i> | — | — | 0,00% | 0,00% |
| <i>Anne-Juliette HERMANT</i> | 140 000 | 140 000 | 0,40% | 0,38% |
| <i>Autres managers et employés</i> | 181 795 | 228 229 | 0,52% | 0,62% |
| Sous-total dirigeants et salariés | 1 460 855 | 2 316 349 | 4,15% | 6,27% |
| Autres | 18 200 964 | 19 104 447 | 51,66% | 51,68% |
| Actions auto-détenues⁽³⁾ | 22 118 | — | 0,06% | 0,00% |
| TOTAL | 35 230 483 | 36 967 342 | 100,00% | 100,00% |

(1) Investisseurs institutionnels possédant, à la connaissance de la Société et à la date du présent rapport, plus de 5 % du capital de Nanobiotix.

(2) Le 3 janvier 2023, la Société a été informée par courrier reçu de l'AMF, que la société Baillie Gifford & Co. est passée en dessous du seuil des 5 % du capital de Nanobiotix. À la date du franchissement du seuil, Baillie Gifford & Co. détenait, pour le compte des fonds dont la société assure la gestion, 1 739 697 actions soit 4,99% du capital de Nanobiotix et 4,79% des droits de vote de la Société.

(3) Le 20 décembre 2022, la Société a mis fin avec la société Gilbert Dupont au contrat de liquidité signé le 23 octobre 2012 et amendé le 30 novembre 2018. À la date de la résiliation dudit contrat, 22 118 actions figuraient au compte de liquidité.

3.2 Restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses des conventions portées à la connaissance de la Société en application de l'article L. 233-11 du code de commerce

Néant.

[Sommaire](#)

3.3 Participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du code de commerce

Voir ci-dessus.

3.4 Liste des détenteurs de tout titre comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci

La Société n'a pas connaissance de l'existence de droits de contrôle spéciaux.

3.5 Mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier

La Société n'a pas mis en place de système d'actionnariat du personnel susceptible de contenir des mécanismes de contrôle lorsque les droits de contrôle ne sont pas exercés par le personnel.

3.6 Accords entre actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote

La Société n'a pas connaissance de l'existence de tels accords.

3.7 Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du conseil de surveillance ou du directoire ainsi qu'à la modification des statuts de la société ;

Les membres du directoire sont nommés par le conseil de surveillance.

Les membres du conseil de surveillance sont nommés conformément à la législation applicable par les actionnaires de la Société lors des assemblées générales. Par exception, si un membre du conseil de surveillance décède ou démissionne entre deux assemblées annuelles, le conseil de surveillance peut coopter un membre pour combler cette vacance, sous réserve que cette cooptation soit ratifiée par la prochaine assemblée générale ordinaire. Si, du fait de cette vacance, le nombre de membres du conseil de surveillance devient inférieur à trois, le directoire doit convoquer une assemblée générale ordinaire des actionnaires afin de pourvoir à cette vacance.

Les statuts sont modifiés en assemblée générale des actionnaires.

3.8 Pouvoirs du directoire, en particulier l'émission ou le rachat d'actions

L'assemblée générale de la Société du 23 juin 2022 a renouvelé l'autorisation donnée au directoire de mettre en œuvre, pour une durée de dix-huit mois à compter de l'assemblée, un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions des articles L. 22-10-62 du code de commerce, du Règlement européen n° 596/2014 sur les abus de marché (MAR) et des pratiques de marché admises par l'Autorité des marchés financiers - voir paragraphe 8.3. du présent rapport de gestion.

3.9 Accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société

Le Groupe a conclu plusieurs contrats afin de financer son activité dont certains prévoient la possibilité d'une exigibilité anticipée en cas de changement de contrôle.

Par ailleurs, les droits d'exercice de certains instruments dilutifs émis par la Société se trouvent accélérés en cas de changement de contrôle de la Société.

3.10 Accords prévoyant des indemnités pour les membres du directoire ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle et sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique

Voir la section 2.1 ci-dessus.

[Sommaire](#)

3.11 Tableau récapitulatif de l'état des délégations de compétence et de pouvoirs en cours de validité consenties par l'assemblée générale des actionnaires au directoire en matière d'augmentation du capital social et de l'utilisation faite de ces délégations eu cours de l'exercice écoulé

Capital autorisé

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2022, les délégations suivantes ont été utilisées par le directoire :

| assemblée générale mixte du 23 juin 2022 | Dates et modalité d'utilisation par le Directoire |
|--|--|
| Autorisation au directoire de procéder à un rachat d'actions de la Société (dix-septième résolution) | Voir paragraphe 9.3. du présent rapport de gestion |
| Autorisation au directoire en vue de réduire le capital social par voie d'annulation d'actions dans le cadre de l'autorisation de rachat de ses propres actions (dix-huitième résolution) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Délégation de pouvoir au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires (dix-neuvième résolution) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Délégation de pouvoir au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires par voie d'offre au public (à l'exclusion des offres visées au paragraphe 1° de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier (vingtième résolution) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Délégation de pouvoir au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, dans le cadre d'une offre visée au paragraphe 1° de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier (vingt-et-unième résolution) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Autorisation au directoire, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, à l'effet de fixer le prix d'émission dans la limite de 10 % du capital social et dans les limites prévues par l'assemblée générale (vingt-deuxième résolution) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Délégation de pouvoir au directoire en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées dans le cadre de la mise en place d'un contrat de financement en fonds propres, (vingt-troisième résolution) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Délégation de pouvoir au directoire à l'effet de décider l'émission d'actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées dans le cadre d'un programme de financement en fonds propres sur le marché américain dit « At-the-market » ou « ATM equity financing », (vingt-quatrième résolution) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |

[Sommaire](#)

| | |
|---|--|
| Délégation de pouvoir au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (investisseurs ayant l'expérience du secteur de la santé ou des biotechnologies ; établissement de crédit, prestataire de services d'investissement ou membre d'un syndicat de placement garantissant la réalisation de l'émission considérée) y compris, le cas échéant, dans le cadre d'un programme dit « At the market » ou « ATM programme) (vingt-cinquième résolution) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Délégation de pouvoir au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (sociétés industrielles, institutions ou entités actives dans le secteur de la santé ou des biotechnologies (vingt-sixième résolution) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Délégation de pouvoir au directoire à l'effet d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription réalisée dans le cadre des délégation ci-avant (vingt-septième résolution)) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Délégation de pouvoir au directoire à l'effet d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en cas d'offre publique comportant une composante d'échange initiée par la Société (vingt-huitième résolution) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Délégation de pouvoir au directoire en vue d'augmenter le capital social, dans les limites de 10 % du capital, pour rémunérer des apports en nature de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de sociétés tierces en dehors d'une offre publique d'échange (vingt-neuvième résolution) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Délégation de pouvoir au directoire en vue d'augmenter le capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres (trente-et-unième résolution) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Autorisation à accorder au directoire de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société (trente-deuxième résolution) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Autorisation à accorder au directoire de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre dans le cadre des articles L. 225-197-1 et suivants du Code de commerce (trente-troisième résolution) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Délégation de pouvoir au directoire à l'effet d'émettre et attribuer des bons de souscription d'actions au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées ((i) membres et censeurs du conseil de surveillance de la Société ou (ii) personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société ou (iii) membres, n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales, de tout comité que le conseil de surveillance a mis ou viendrait à mettre en place) (trente-quatrième résolution) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |

À la date du présent rapport, les autorisations et délégations données par l'assemblée générale du 23 juin 2022 au directoire sont encore en vigueur.

| assemblée générale mixte du 28 avril 2021 | Dates et modalité d'utilisation par le Conseil d'administration |
|---|---|
| Autorisation au directoire de procéder à un rachat d'actions de la Société (<i>quinzième résolution</i>) | Voir paragraphe 8.3. du rapport de gestion portant sur les comptes clos au 31 décembre 2021 |
| Délégation de pouvoir au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires (<i>dix-septième résolution</i>) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |

[Sommaire](#)

| | |
|---|--|
| Délégation de pouvoir au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires par voie d'offre au public (à l'exclusion des offres visées au paragraphe 1° de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier, ainsi que la capacité d'instituer un droit de priorité (<i>dix-huitième résolution</i>)) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Délégation de pouvoir au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, dans le cadre d'une offre visée au paragraphe 1° de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier (<i>dix-neuvième résolution</i>) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Autorisation au directoire, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, à l'effet de fixer le prix d'émission dans la limite de 10 % du capital social et dans les limites prévues par l'assemblée générale (<i>vingtième résolution</i>) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Délégation de pouvoir au directoire en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées dans le cadre de la mise en place d'un contrat de financement en fonds propres (y compris, le cas échéant, un programme dit « At-the-market » ou « ATM ») ou obligatoire (<i>vingt-et-unième résolution</i>) | Le directoire a fait usage de cette délégation le 18 mai 2022, attribuant 5 200 000 bons de souscription d'actions à KEPLER CHEUVREUX dans le cadre d'un programme PACEO (equity line) |
| Délégation de pouvoir au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (investisseurs ayant l'expérience du secteur de la de la santé ou des biotechnologies ; établissement de crédit, prestataire de services d'investissement ou membre d'un syndicat de placement garantissant la réalisation de l'émission considérée) (<i>vingt-deuxième résolution</i>) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Délégation de pouvoir au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une deuxième catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (sociétés industrielles, institutions ou entités actives dans le secteur de la santé ou des biotechnologies) (<i>vingt-troisième résolution</i>) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Délégation de pouvoir au directoire à l'effet d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription effectuée dans le cadre des délégations précitées (<i>vingt-quatrième résolution</i>) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Délégation de pouvoir au directoire à l'effet d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en cas d'offre publique comportant une composante d'échange initiée par la Société (<i>vingt-cinquième résolution</i>) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Délégation de pouvoir au directoire en vue d'augmenter le capital social, dans les limites de 10 % du capital, pour rémunérer des apports en nature de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de sociétés tierces en dehors d'une offre publique d'échange (<i>vingt-sixième résolution</i>) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Délégation de pouvoir au directoire en vue d'augmenter le capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres (<i>vingt-huitième résolution</i>) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |

[Sommaire](#)

| | |
|--|---|
| <p>Autorisation à accorder au directoire de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société (<i>vingt-neuvième résolution</i>)</p> | <p>Le directoire a utilisé cette délégation le 21 juin 2021, attribuant 60 000 options d'achat d'actions à Bart Van Rhijn, membre du directoire. Le directoire a utilisé cette délégation le 22 juin 2022, attribuant 150 000 options d'achat d'actions à Laurent Levy, 60 000 options d'achat d'actions à Bart Van Rhijn, et 35 000 options d'achat d'actions à Anne-Juliette Hermant, membres du directoire, ainsi que 165 500 options d'achat d'actions à l'ensemble des employés du groupe.</p> |
| <p>Autorisation d'être accordée au directoire de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre (AGA) (<i>trentième résolution</i>)</p> | <p>Le directoire a utilisé cette délégation le 22 juin 2022, attribuant 150 000 AGA à Laurent Levy, 60 000 AGA à Bart Van Rhijn, et 35 000 options d'achat d'actions à Anne-Juliette Hermant, membres du directoire, ainsi que 55 039 AGA à l'ensemble des employés du groupe.</p> |
| <p>Délégation de pouvoir au directoire à l'effet d'émettre et attribuer des bons de souscription d'actions au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées ((i) 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) personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société ou (iii) membres, n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales, de tout comité que le conseil de surveillance a mis ou viendrait à mettre en place) (<i>trente-et-unième résolution</i>)</p> | <p>Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé</p> |

| assemblée générale extraordinaire du 30 novembre 2020 | Dates et modalités d'utilisation par le directoire |
|--|---|
| <p>Délégation de compétence à consentir au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec maintien du droit préférentiel de souscription (<i>première résolution</i>)</p> | <p>Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé</p> |
| <p>Délégation de compétence consentie au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires par voie d'offre au public ainsi qu'avec la faculté d'instituer un droit de priorité (<i>deuxième résolution</i>)</p> | <p>Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé</p> |
| <p>Délégation de compétence consentie au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, dans le cadre d'une offre visée à l'article L. 411-2 du code monétaire et financier (<i>troisième résolution</i>)</p> | <p>Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé</p> |
| <p>Autorisation au directoire, en cas d'émission d'action ou de toute valeur mobilière donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, à l'effet de fixer le prix d'émission dans la limite de 10% du capital et dans la limite prévue par l'assemblée générale (<i>quatrième résolution</i>)</p> | <p>Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé</p> |

[Sommaire](#)

| | |
|--|--|
| Délégation de compétence consentie au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes dans le cadre d'un contrat de financement en fonds propres ou obligataire (<i>cinquième résolution</i>) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Délégation de compétence consentie au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (<i>sixième résolution</i>) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Délégation de compétence consentie au directoire en vue d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription réalisée en vertu des délégations susvisées (<i>septième résolution</i>) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Délégation de compétence consentie au directoire à l'effet d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en cas d'offre publique comportant une composante d'échange initiée par la Société (<i>huitième résolution</i>) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Délégation de pouvoir consentie au directoire en vue d'augmenter le capital social, dans la limite de 10% du capital, pour rémunérer des apports en nature de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de sociétés tierces en dehors d'une offre publique d'échange (<i>neuvième résolution</i>) | Le directoire n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé |
| Autorisation à donner au directoire de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société | Le directoire a fait usage de cette délégation le 20 avril 2021, attribuant 143.200 options de souscription d'actions à des salariés du Groupe. |
| Autorisation à donner au directoire de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre, conformément aux dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants du code de commerce (<i>douzième résolution</i>) | Le directoire a fait usage de cette délégation le 20 avril 2021, attribuant gratuitement 92.515 actions gratuites à des salariés du Groupe et 270.000 actions à des membres du directoire. |
| Délégation de compétence à consentir au directoire à l'effet d'émettre et attribuer des bons de souscription d'actions au profit (i) de membres et censeurs du conseil de surveillance de la Société en fonction à la date d'attribution des bons n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales, (ii) de personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société, ou (iii) de membres, n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales, de tout comité que le directoire a mis ou viendrait à mettre en place (<i>treizième résolution</i>) | Le directoire a fait usage de cette délégation le 20 avril 2021, attribuant 48.103 bons de souscription d'actions aux membres du conseil de surveillance et 30.000 bons de souscription d'actions à un consultant. |
| Deuxième autorisation à donner au directoire de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société au bénéfice d'une catégorie de membres du personnel salarié et/ou des mandataires sociaux (ou de certains d'entre eux) (<i>quinzième résolution</i>) | Le directoire a fait usage de cette délégation à deux reprises: la première fois le 20 avril 2021, attribuant 188.000 options de souscription d'actions à des salariés du Groupe et 240.000 options de souscription d'actions à des membres du directoire, et une seconde fois le 21 juin 2021, attribuant 60.000 options de souscription d'actions à Bart Van Rhijn, un membre du directoire. |

Annexe

Rémunérations et avantages accordés aux membres du directoire

L'information est établie en se référant au Code MiddleNext. Les tableaux figurant en annexe 2 de la position recommandation AMF n° 2021-02 sont présentés ci-dessous.

Tableau n° 1 : Synthèse des rémunérations et des instruments dilutifs attribués à chaque dirigeant mandataire social

| Tableau de synthèse des rémunérations et des instruments dilutifs attribués à chaque dirigeant | | |
|---|-------------------|-------------------|
| Mandataires sociaux | Exercice 2022 | Exercice 2021 |
| Laurent LEVY - Président du directoire | | |
| Rémunération due au titre de l'exercice ⁽¹⁾ | €635 145 | €553 065 |
| Valorisation des actions attribuées au cours de l'exercice ⁽²⁾ | €546 000 | €2 417 400 |
| Valorisation des options de souscription d'actions attribuées au cours de l'exercice ⁽²⁾ | €212 000 | €763 920 |
| TOTAL | €1 393 145 | €3 734 385 |
| Bart VAN RHIJN⁽³⁾ – Directeur financier | | |
| Rémunération due au titre de l'exercice ^(1,6) | €563 444 | €268 885 |
| Valorisation des actions attribuées au cours de l'exercice ⁽²⁾ | €218 400 | — |
| Valorisation des options de souscription d'actions attribuées au cours de l'exercice ⁽²⁾ | €84 800 | €458 400 |
| TOTAL | €866 644 | €727 285 |
| Anne-Juliette HERMANT – Directrice des ressources humaines | | |
| Rémunération due au titre de l'exercice ⁽¹⁾ | €309 750 | €287 543 |
| Valorisation des actions attribuées au cours de l'exercice ⁽²⁾ | €127 400 | €1 208 700 |
| Valorisation des options de souscription d'actions attribuées au cours de l'exercice ⁽²⁾ | €49 467 | €254 640 |
| TOTAL | €486 617 | €1 750 883 |
| Philippe MAUBERNA⁽⁴⁾ – Directeur financier | | |
| Rémunération due au titre de l'exercice ⁽¹⁾ | €— | €381 615 |
| Valorisation des actions attribuées au cours de l'exercice ⁽²⁾ | — | — |
| Valorisation des options de souscription d'actions attribuées au cours de l'exercice ⁽²⁾ | — | — |
| TOTAL | €— | €381 615 |
| TOTAL | €2 746 406 | €6 594 168 |

⁽¹⁾ Voir le tableau n° 2 « Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social » ci-dessous

⁽²⁾ Valorisation des options selon la méthode retenue pour les comptes consolidés.

⁽³⁾ M. Bart Van Rhijn a conclu un contrat de travail avec la Société le 11 mai 2021, avec effet au 1er juin 2021, et a été nommé membre du directoire par le conseil de surveillance le 31 mai 2021, avec effet au 1er juin 2021. La rémunération qui lui est due au titre de l'exercice 2021 représente les sept mois au cours desquels il a exercé le rôle de membre du directoire. Son salaire fixe en 2021 s'élevait à 221 666 dollars, auquel venait s'ajouter une rémunération variable pouvant aller jusqu'à 50% de sa rémunération fixe, soit jusqu'à 110, 833 dollars, soit 268 885€.

⁽⁴⁾ M. Philippe Mauberna a démissionné de son mandat de membre du directoire, avec effet au 31 mai 2021, étant précisé que M. Philippe Mauberna a continué à recevoir une rémunération uniquement au titre de son contrat de travail jusqu'à son départ effectif de la Société, soit jusqu'au 30 juin 2021. Les montants ci-dessus reflètent sa rémunération pour l'ensemble de l'exercice 2020 et les six premiers mois de l'exercice 2021.

⁽⁶⁾ Les montants de la rémunération de M. Bart Van Rhijn ont été convertis en euros sur la base du taux de conversion de 1 euro = 1,0539 dollar.

[Sommaire](#)

Aucune rémunération variable pluriannuelle n'a été attribuée aux membres du directoire au cours des exercices 2021 et 2022.

Tableau n° 2 : Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

| Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire | | | | |
|---|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| Mandataires sociaux | Exercice 2022 | | Exercice 2021 | |
| | Montants dus ⁽¹⁾ | Montants versés⁽²⁾ | Montants dus ⁽¹⁾ | Montants versés⁽²⁾ |
| Laurent LEVY – Président du directoire | | | | |
| Rémunération fixe annuelle ⁽³⁾ | 380 000 € | 380 000 € | 380 000 € | 380 000 € |
| Rémunération variable annuelle ⁽⁴⁾ | 237 120 € | 155 040 € | 155 040 € | 165 000 € |
| Rémunération exceptionnelle ⁽⁵⁾ | 0 € | 0 € | 0 € | 0 € |
| Avantages en nature (assurance GSC) | 18 025 € | 18 025 € | 18 025 € | 18 025 € |
| TOTAL | 635 145 € | 553 065 € | 553 065 € | 563 025 € |
| Bart VAN RHIJN – Directeur financier^(8,9) | | | | |
| Rémunération fixe annuelle ^(6,7) | 370 687 € | 370 687 € | 195 715 € | 195 715 € |
| Rémunération variable annuelle ⁽⁴⁾ | 192 757 € | 73 170 € | 73 170 € | 0 € |
| Rémunération exceptionnelle | 0 € | 0 € | 0 € | 0 € |
| Avantages en nature | 0 € | 0 € | 0 € | 0 € |
| TOTAL | 563 444 € | 443 857 € | 268 885 € | 195 715 € |
| Anne-Juliette HERMANT – Directrice des ressources humaines | | | | |
| Rémunération fixe annuelle ^(6,7) | 210 000 € | 210 000 € | 210 000 € | 210 000 € |
| Rémunération variable annuelle ⁽⁴⁾ | 99 750 € | 77 543 € | 77 543 € | 100 000 € |
| Rémunération exceptionnelle | 0 € | 0 € | 0 € | 0 € |
| Avantages en nature | 0 € | 0 € | 0 € | 0 € |
| TOTAL | 309 750 € | 287 543 € | 287 543 € | 310 000 € |
| Philippe MAUBERNA – Directeur Financier⁽¹⁰⁾ | | | | |
| Rémunération fixe annuelle ⁽⁷⁾ | 0 € | 0 € | 100 741 € | 100 741 € |
| Rémunération variable annuelle ⁽⁴⁾ | 0 € | 0 € | 25 874 € | 108 900 € |
| Rémunération exceptionnelle ⁽¹⁰⁾ | 0 € | 0 € | 255 000 € | 255 000 € |
| Avantages en nature | 0 € | 0 € | 0 € | 0 € |
| TOTAL | 0 € | 0 € | 381 615 € | 464 641 € |
| TOTAL EXECUTIVES BOARD MEMBERS | 1 508 339 € | 1 284 465 € | 1 491 108 € | 1 533 381 € |

⁽¹⁾ Au titre de l'exercice, dont le montant n'est pas susceptible d'évolution quelle que soit la date de versement, sur une base brute avant impôt

⁽²⁾ Au cours de l'exercice, sur une base brute avant impôt.

⁽³⁾ M. Laurent Levy est rémunéré au seul titre de son mandat de Président du directoire. Sa rémunération fixe est déterminée annuellement par le conseil de surveillance.

⁽⁴⁾ La rémunération variable correspond à une prime annuelle égale pour chaque membre de directoire à un pourcentage de sa rémunération fixe annuelle, décidée par le conseil de surveillance en fonction de la réalisation de (i) critères individuels de performance qui sont liés à des critères spécifiques et individuels et des qualités de leadership individuels et (ii) des critères de performance de la société. Sur recommandation du comité des nominations et des rémunérations et en conformité avec la politique de rémunération 2022, le conseil de surveillance a décidé, soumis à l'approbation de l'assemblée générale des actionnaires de la Société en 2023, d'établir cette rémunération variable finale pour Laurent Lévy, Bart Van Rhijn et Anne-Juliette Hermant pour 2022, à respectivement, 104%, 104% et 94.5% de leur bonus initial. Il est spécifié ici que le conseil de surveillance a exceptionnellement décidé de lever la limite de rémunération variable de Laurent Lévy et de Bart Van Rhijn, du fait de leur qualités de leadership dans la renégociation du prêt accordé par la BEI de manière à étendre sa date d'échéance.

⁽⁵⁾ La rémunération exceptionnelle, le cas échéant, se rapportera aux inventions brevetées nouvellement déposées en tant qu'inventeur.

⁽⁶⁾ Rémunération octroyée dans le cadre d'un contrat de travail.

⁽⁷⁾ Les éventuelles variations entre les montants dus et les montants versés sont dues au traitement des congés payés.

Sommaire

⁽⁸⁾ M. Bart Van Rhijn a conclu un contrat de travail avec la Société le 11 mai 2021, avec effet au 1er juin 2021, et a été nommé membre du directoire par le conseil de surveillance le 31 mai 2021, avec effet au 1er juin 2021. La rémunération qui lui est due au titre de l'exercice 2021 représente les sept mois au cours desquels il a exercé le rôle de membre du directoire. Son salaire fixe en 2021 s'élevait à 221 666 dollars, auquel venait s'ajouter une rémunération variable pouvant aller jusqu'à 50% de sa rémunération fixe, soit jusqu'à 110, 833 dollars, soit 268 885€.

⁽⁹⁾ Les montants de la rémunération de M. Bart Van Rhijn ont été convertis en euros sur la base du taux de conversion de 1 euro = 1,0539 dollar

⁽¹⁰⁾ M. Philippe Mauberna a démissionné de son mandat de membre du directoire avec effet au 31 mai 2021, étant précisé que M. Philippe Mauberna a continué à recevoir une rémunération uniquement au titre de son contrat de travail jusqu'à son départ effectif de la Société, soit jusqu'au 30 juin 2021. Les montants ci-dessus reflètent sa rémunération pour l'ensemble de l'exercice 2020 et les six premiers mois de l'exercice 2021. Par ailleurs, dans le cadre de son départ, M. Philippe Mauberna a notamment bénéficié du versement d'une indemnité spécifique de rupture conventionnelle de 255 000 €.

La Société et Philippe Mauberna ont décidé d'un commun accord de mettre fin à ses fonctions salariées en qualité de directeur administratif et financier, avec effet au 30 juin 2021, et, dans ce contexte, ont conclu une convention de rupture de son contrat de travail le 19 mai 2021, dont les termes ont été approuvés par le conseil de surveillance le 6 avril 2021. En vertu de cette convention, Philippe Mauberna a notamment bénéficié du versement d'une indemnité spécifique de rupture conventionnelle de 255 000 euros. Il a également conservé le bénéfice de sa rémunération variable 2021 (au prorata du temps passé), sous réserve toutefois de la réalisation des conditions de performance fixés par le conseil de surveillance. Par ailleurs, le directoire a décidé de lever, à compter du 30 juin 2021, la condition de présence à laquelle étaient soumis l'exercice ou l'acquisition définitive de tous les instruments d'intéressement détenus par Philippe Mauberna, nonobstant la cessation de ses fonctions au sein du Groupe, et d'accélérer le calendrier d'exercice des OSA 2020 lui ayant été attribuées de sorte que ces OSA 2020 seront intégralement exerçables. Afin d'éviter tout impact négatif sur le cours de l'action de la Société, Philippe Mauberna a accepté l'encadrement de la cession de ses actions. Par ailleurs, à compter du 30 juin 2021, la clause de non-concurrence à laquelle était soumis Philippe Mauberna a été levée.

Par ailleurs, le 31 mai 2021, Philippe Mauberna a démissionné de son poste de membre du directoire, avec effet immédiat ainsi que de tous les autres postes qu'il occupe au sein du Groupe. Pour plus d'informations sur la politique de rémunération applicable à Philippe Mauberna pour l'exercice 2021, voir la section 2.2.9 du document d'enregistrement universel 2020 de la Société déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 7 avril 2021, sous le numéro D.21-0272.

[Sommaire](#)**Tableau n° 3 : Tableau sur les rémunérations allouées à raison du mandat d'administrateur et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants**

| Mandataires sociaux non dirigeants | Exercice 2022 | | Exercice 2021 | | |
|---|--|-----------------|---------------|-----------------|---------|
| | Montants dus | Montants versés | Montants dus | Montants versés | |
| Laurent CONDOMINE ⁽¹⁾ | Rémunération | €0 | €26 250 | €26 250 | €49 000 |
| | Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice ^(2,4) | €0 | €0 | €0 | €0 |
| | Autres rémunérations | — | | — | |
| Gary PHILLIPS ⁽³⁾ | Rémunération | €63 000 | €36 750 | €36 750 | €0 |
| | Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice ^(2,4) | €0 | €0 | €0 | €0 |
| | Autres rémunérations | — | | — | |
| Alain HERRERA | Rémunération | €35 000 | €35 000 | €35 000 | €30 000 |
| | Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice ^(2,4) | €0 | €0 | €0 | €0 |
| | Autres rémunérations | — | | — | |
| Anne-Marie GRAFFIN | Rémunération | €42 000 | €42 000 | €42 000 | €36 000 |
| | Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice ^(2,4) | €0 | €0 | €0 | €0 |
| | Autres rémunérations | — | | — | |
| Enno SPILLNER | Rémunération | €50 000 | €50 000 | €50 000 | €40 000 |
| | Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice ^(2,4) | €0 | €0 | €0 | €0 |
| | Autres rémunérations | — | | — | |
| Christophe DOUAT ⁽⁵⁾ (Censeur) | Rémunération | €35 000 | €35 000 | €35 000 | €30 000 |
| | Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice ^(2,4) | €0 | €0 | €0 | €0 |
| | Autres rémunérations | — | | — | |

⁽¹⁾ Le 25 mai 2021, Laurent Condomine, membre et président du conseil de surveillance de la Société, a démissionné de ses fonctions avec effet immédiat

⁽²⁾ Les membres du conseil de surveillance et le censeur se sont vus attribuer des bons de souscription d'actions (BSA) au cours notamment des exercices 2020 et 2021, dont le prix de souscription reflète la valeur de marché desdits bons à leur date d'attribution selon le modèle Black-Scholes. Une fois souscrits, ces BSA permettent à leur titulaire, lorsque les conditions d'exercice sont réunies, de souscrire les actions sous-jacentes à un prix défini lors de l'attribution desdits BSA.

⁽³⁾ Le 25 mai 2021, le conseil de surveillance a nommé Dr. Gary Phillips en qualité de membre du conseil de surveillance en remplacement de Laurent Condomine pour la durée restant à courir du mandat de ce dernier, sous réserve que cette nomination soit ratifiée par la prochaine assemblée générale ordinaire des actionnaires, et l'a nommé président du conseil de surveillance.

[Sommaire](#)

⁽⁴⁾ Laurent Condomine a souscrit les BSA qui lui ont été attribués en 2021, à un prix d'émission de 2,95 € par BSA attribué en 2021. Au cours de l'exercice 2021, il a ainsi versé à la Société un montant de 42 571,45 €.

⁽⁵⁾ Dans le cadre de son rôle de censeur, Christophe Douat bénéficie d'une rémunération pour sa contribution au conseil de surveillance et son rôle au sein du comité d'audit. Cette rémunération est calculée sur la même base que la rémunération accordée aux membres du conseil de surveillance.

Tableau n° 4 : Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social par la Société et par toute société du Groupe

| Nom du membre du directoire | Nom et date du plan | Nature des options (achat ou souscription) | Valorisation des options ⁽¹⁾ | Nombre d'options attribuées durant l'exercice | Prix d'exercice | Période d'exercice |
|-----------------------------|---|--|---|---|-----------------|-----------------------|
| Laurent LEVY | Nom: OSA 2022-06-Ordinaire Date: 22 juin 2022 | Souscription | €212 000 | 150 000 | €4,16 | 10 ans ⁽²⁾ |
| Bart VAN RHIJN | Nom: OSA 2022-06-Ordinaires Date: 22 juin 2022 | Souscription | €84 800 | 60 000 | €4,16 | 10 ans ⁽²⁾ |
| Anne-Juliette HERMANT | Nom: OSA 2022-06-Ordinaires Date: 22 juin 2022 | Souscription | €49 467 | 35 000 | €4,16 | 10 ans ⁽²⁾ |
| TOTAL | | | | 245 000 | — | - |

⁽¹⁾ Valorisation des options selon la méthode retenue pour les comptes consolidés

⁽²⁾ Les OSA 2022-06 Ordinaires pourront être exercées dans les conditions suivantes :

- un premier tiers des OSA 2022-06 Ordinaires sera exercable à compter du 22 juin 2023 ;
- un second tiers des OSA 2022-06 Ordinaires sera exercable à compter du 22 juin 2024 ;
- le solde, soit un tiers des OSA 2022-06 Ordinaires, sera exercable à compter du 22 juin 2025

sous réserve, pour chaque tranche, de la présence continue du bénéficiaire dans le Groupe au cours de la période de référence correspondante.

Tableau n° 5 : Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social

Néant.

[Sommaire](#)**Tableau n° 6 : Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social par la Société**

Actions attribuées gratuitement durant l'exercice à chaque mandataire social par l'émetteur et/ou par toute société du Groupe (liste nominative) :

| Actions attribuées gratuitement durant l'exercice à chaque mandataire social par l'émetteur et par toute société du Groupe | Nom et date du plan | Nombre d'actions attribuées pendant l'exercice | Valorisation des actions ⁽¹⁾ | Date d'acquisition | Date de disponibilité | Conditions de performance |
|--|-------------------------------------|--|---|--------------------|-----------------------|---------------------------|
| Laurent LEVY | Nom: AGA 2022 Date: 22 juin 2022 | 150 000 | €546 000 | 22/6/2024 | 22/6/2025 | (2)(3) |
| Bart VAN RHIJN | Nom: AGA 2022 Date: 22 juin 2022 | 60 000 | €218 400 | 22/6/2024 | 22/6/2025 | (2)(3) |
| Anne-Juliette HERMANT | Nom: AGA 2022 Date: 22 juin 2022 | 35 000 | €127 400 | 22/6/2024 | 22/6/2025 | (2)(3) |
| Total | | 245 000 | 891 800 € | - | - | - |

⁽¹⁾ Évaluation des actions selon la méthode utilisée pour les états financiers consolidés.

⁽²⁾ L'acquisition définitive de l'AGA 2022 accordée aux membres du Directoire est conditionnée à l'atteinte cumulée des conditions de performance liées au développement clinique interne de NBTXR3, à l'atteinte d'objectifs financiers et aux opportunités de développement commercial alignés sur le plan opérationnel stratégique de la Société. La réalisation de ces conditions devra être constatée par le Directoire, avec l'accord préalable du Conseil de Surveillance, avant un délai de vingt-quatre mois à compter du 22 juin 2022.

⁽³⁾ Voir également les paragraphes « Conditions de présence » et « Changement de contrôle » figurant au paragraphe Tableau n° 10 du rapport de gestion.

Entre le 31 décembre 2022 et la date du présent rapport, la Société n'a pas attribué d'actions gratuites à des membres du directoire.

Tableau n° 7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social

| Actions gratuites devenues disponibles pour chaque membre du directoire | Nom et date du plan | Nombre d'actions devenues disponibles et qui ont été exercées au cours de l'exercice | Condition d'acquisition |
|---|---------------------------------------|--|-------------------------|
| Anne- Juliette HERMANT | Nom : AGA 2020 Date: 11 mars 2022 | 50 000 | (1) |
| | Nom : AGA 2021 Date: 20 avril 2023 | 90 000 | (2) |
| Laurent LEVY | Nom : AGA 2021 Date: 20 avril 2023 | 180 000 | (2) |
| TOTAL | | 320 000 | - |

⁽¹⁾ L'acquisition définitive des AGA 2020 attribuées à Madame Anne-Juliette HERMANT était subordonnée à l'obtention de résultats positifs dans l'étude 1100 en 2020. L'atteinte de cette condition de performance a été constatée par le directoire, avec l'accord du conseil de surveillance, le 17 mars 2021.

⁽²⁾ L'acquisition définitive des AGA 2021 attribuées à Madame Anne-Juliette HERMANT et Laurent LEVY en tant que membres du Directoire était subordonnée à la détermination de la dose recommandée pour deux des trois cohortes de patients inclus dans l'étude clinique NBTXR3-1100 avant le 19 avril 2023, afin de pouvoir définir la poursuite du plan de développement en immunoncologie. L'atteinte de cette condition de performance a été constatée par le directoire en date du 28 mars 2023, avec l'accord du conseil de surveillance. De plus, les AGA 2021 sont soumises à une période de conservation d'un an à compter de leur date d'acquisition qui expirera le 20 avril, 2024.

[Sommaire](#)**Tableau n°8 : Historique des attributions d'instruments financiers donnant accès au capital****Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE)****Date de caducité des BSPCE**

Les BSPCE émis par la Société peuvent être exercés au plus tard dans les dix (10) années de leur date d'attribution par le directoire. Les BSPCE qui ne seraient pas exercés à la fin de cette période seront caducs de plein droit. En outre, sauf décision contraire du directoire et du conseil de surveillance, les BSPCE pouvant l'être devront être exercés par leur titulaire ou ses ayants droits, sous peine de caducité, dans les six (6) mois suivant la cessation par ledit titulaire de toute fonction salariée et de mandataire social au sein du Groupe, son incapacité ou son décès.

Exceptionnellement, le directoire a décidé de lever, pour trois employés de la Société et Monsieur Bernd Muehlenweg et Monsieur Philippe Mauberna, anciens membres du directoire, la condition de présence ainsi que, le cas échéant pour Monsieur Bernd Muehlenweg, les conditions de performance auquel l'exercice de certains de leur BSPCE était soumis, nonobstant la cessation de leurs fonctions au sein de la Société.

Changement de contrôle

En cas de changement de contrôle de la Société, sauf décision contraire du directoire et du conseil de surveillance, les droits d'exercice des BSPCE seront accélérés, de sorte que leur titulaire puisse exercer la totalité de ses BSPCE au jour du changement de contrôle. Tout BSPCE non exercé, pour quelque raison que ce soit, après cette date sera caduc de plein droit.

| | BSPCE 2012-2 | BSPCE 08-2013 | BSPCE 09-2014 | BSPCE 2015-1 | BSPCE 2015-3 |
|---|-----------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| Date(s) d'assemblée(s) | 04/05/2012 | 28/06/2013 | 18/06/2014 | 18/06/2014 | 18/06/2014 |
| Date d'attribution par le directoire | 18/12/2012 | 28/08/2013 | 16/09/2014 | 10/02/2015 | 10/06/2015 |
| Nombre total de BSPCE autorisés | 500 000 | 500 000 | 450 000 | 450 000 | 450 000 |
| Nombre total de BSPCE attribués | 100 000 | 50 000 | 97 200 | 71 650 | 53 050 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 100 000 | 50 000 | 97 200 | 71 650 | 53 050 |
| dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux: | — | — | 21 000 | 24 000 | — |
| dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par Laurent LEVY | — | — | 21 000 | 24 000 | — |
| Nombre de bénéficiaires non mandataires | 2 | 1 | 30 | 13 | 42 |
| Point de départ de l'exercice des BSPCE | 18/12/2012 | 28/8/2013 | 16/9/2015 | 10/2/2016 | 10/6/2016 |
| Date d'expiration des BSPCE | 18/12/2022 | 28/8/2023 | 16/9/2024 | 10/2/2025 | 10/6/2025 |
| Prix d'exercice des BSPCE | 6,63 € | 5,92 € | 18,68 € | 18,57 € | 20,28 € |
| Conditions d'exercice | (1) | (1) | (1) | (1) | (1) |
| Nombre d'actions souscrites à la date du présent rapport | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nombre total de BSPCE annulés ou caducs à la date du présent rapport | 100 000 | 0 | 11 250 | 3 200 | 23 050 |
| Nombre total de BSPCE restants à la date du présent rapport | — | 50 000 | 85 950 | 68 450 | 30 000 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du présent rapport | — | 50 000 | 85 950 | 68 450 | 30 000 |
| Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites lors de l'exercice de tous les BSPCE en circulation (en supposant que toutes les conditions d'exercice desdites BSPCE soient remplies) | — | 50 000 | 85 950 | 68 450 | 30 000 |

[Sommaire](#)

| | BSPCE 2016 Ordinaire | BSPCE 2016 Performance | BSPCE 2017 Ordinaire | BSPCE "2017" |
|---|-------------------------|---------------------------|-------------------------|-----------------|
| Date(s) d'assemblée(s) | 25/06/2015 | 25/06/2015 | 23/06/2016 | 23/06/2016 |
| Date d'attribution par le directoire | 02/02/2016 | 02/02/2016 | 07/01/2017 | 07/01/2017 |
| Nombre total de BSPCE autorisés | 450 000 | 450 000 | 450 000 | 450 000 |
| Nombre total de BSPCE attribués | 126 400 | 129 250 | 117 650 | 80 000 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 126 400 | 129 250 | 117 650 | 80 000 |
| dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux: | 23 500 | 23 500 | 26 400 | 32 000 |
| dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par Laurent LEVY | 23 500 | 23 500 | 26 400 | 32 000 |
| Nombre de bénéficiaires non mandataires | 43 | 50 | 42 | 3 |
| Point de départ de l'exercice des BSPCE | 2/2/2017 | 2/2/2016 | 7/1/2018 | 7/1/2017 |
| Date d'expiration des BSPCE | 2/2/2026 | 2/2/2026 | 7/1/2027 | 7/1/2027 |
| Prix d'exercice des BSPCE | 14,46 € | 14,46 € | 15,93 € | 15,93 € |
| Conditions d'exercice ⁽³⁾ | (1) | (2) | (1) | (1) |
| Nombre d'actions souscrites à la date du présent rapport | 333 | — | — | — |
| Nombre total de BSPCE annulés ou caducs à la date du présent rapport | 25 850 | 29 541 | 18 850 | — |
| Nombre total de BSPCE restants à la date du présent rapport | 100 217 | 99 709 | 98 800 | 80 000 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du présent rapport | 100 217 | 38 170 | 98 800 | 80 000 |
| Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites lors de l'exercice de tous les BSPCE en circulation (en supposant que toutes les conditions d'exercice desdites BSPCE soient remplies) | 100 217 | 99 709 | 98 800 | 80 000 |

⁽¹⁾ A la date du présent rapport, la totalité des BSPCE sont exerçables.

⁽²⁾ Les BSPCE Performance 2016 pourront être exercés à compter de leur date d'attribution, sous réserve de l'atteinte des seuils suivants

- 15 % des BSPCE Performance 2016 pourront être exercés si le nombre de patients traités est au moins égal à 200,
- 15 % supplémentaires de BSPCE Performance 2016 pourront être exercés si le nombre de patients traités est au moins égal à 300,
- 30 % supplémentaires de BSPCE Performance 2016 pourront être exercés si le nombre de patients traités est au moins égal à 400,
- Le solde, soit 40 % des BSPCE Performance 2016, pourra être exercé si le nombre de patients traités est au moins égal à 500.

A la date du présent rapport, 60% des BSPCE Performance 2016 sont exerçables, étant précisé que le 23 juillet 2019, le directoire a décidé de lever les conditions de performance auquel était soumis l'exercice des BSPCE Performance 2016 de Monsieur Bernd Muelhenweg, nonobstant la cessation de ses fonctions au sein de la Société. Par conséquent, tous ses BSPCE Performance 2016 sont exerçables.

⁽³⁾ Voir également les paragraphes « Date de caducité des BSPCE » et « Changement de contrôle » ci-dessus.

Bons de souscription d'actions

Date de caducité des BSA

Les BSA peuvent être exercés au plus tard dans les dix (10) années de leur date d'attribution par le directoire, sauf pour les BSA attribués le 7 Janvier 2017 qui peuvent être exercés au plus tard dans les cinq (5) années suivant leur date d'attribution par le directoire.

Changement de contrôle

En cas de changement de contrôle de la Société, sauf décision contraire du directoire et du conseil de surveillance, les droits d'exercice des BSA 2015-1 et des BSA émis à compter du 7 janvier 2017 et jusqu'au 17 mars 2020 seront accélérés, de sorte que leur titulaire puisse exercer la totalité de ses BSA au jour du changement de contrôle (sous réserve du respect, le cas échéant, de la condition de présence visée ci-dessous). Tout BSA non exercé, pour quelque raison que ce soit, après cette date sera caduc de plein droit. De même, le titulaire de ces BSA peut les exercer en tout ou partie en cas de changement de contrôle de la Société.

[Sommaire](#)

| | BSA 04-12 | BSA 2013 | BSA 2014 | BSA 2015-1 | BSA 2015-2 (a) |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Date(s) d'assemblée(s) | 04/05/2012 | 04/05/2012 | 18/06/2014 | 18/06/2014 | 18/06/2014 |
| Date d'attribution par le directoire | 04/05/2012 | 10/04/2013 | 16/09/2014 | 10/02/2015 | 25/06/2015 |
| Nombre total de BSA autorisés | 200 000 | 200 000 | 100 000 | 100 000 | 100 000 |
| Nombre total de BSA attribués | 52 500 | 10 000 | 14 000 | 26 000 | 64 000 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 52 500 | 10 000 | 14 000 | 26 000 | 64 000 |
| dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux: | 22 500 | — | 8 000 | 15 000 | — |
| Anne-Marie GRAFFIN | — | — | — | 5 000 | — |
| Enno SPILLNER | — | — | — | 3 000 | — |
| Alain HERRERA | — | — | 4 000 | 5 000 | — |
| Gary PHILLIPS | — | — | — | — | — |
| Christophe DOUAT (observer) | 22 500 | — | 4 000 | 2 000 | — |
| Nombre de bénéficiaires non mandataires | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| Point de départ de l'exercice des BSA | 23/10/2013 | 30/04/2014 | 16/09/2014 | 10/02/2015 | 25/06/2015 |
| Date d'expiration des BSA | 04/05/2022 | 10/04/2023 | 16/09/2024 | 10/02/2025 | 25/06/2025 |
| Prix d'émission des BSA | 0,60 € | 2,50 € | 4,87 € | 4,87 € | 5,00 € |
| Prix d'exercice des BSA | 6,00 € | 6,37 € | 17,67 € | 17,67 € | 19,54 € |
| Conditions d'exercice | (1) | (1) | (2) | (2) | (3) |
| Nombre d'actions souscrites à la date du présent rapport | 22 500 | — | — | — | — |
| Nombre total de BSA annulés ou caducs à la date du présent rapport | 30 000 | 10 000 | 4 000 | 5 000 | — |
| Nombre total de BSA restants à la date du présent rapport | — | — | 10 000 | 21 000 | 64 000 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du présent rapport | — | — | — | — | — |
| Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites lors de l'exercice de tous les BSA en circulation (en supposant que toutes les conditions d'exercice desdites BSA soient remplies) | — | — | 10 000 | 21 000 | 64 000 |

| | BSA 2018 | BSA 2018-1 | BSA 2018-2 | BSA 2019-1 | BSA 2020 | BSA 2021 (a) | BSA 2021 (b) |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Date(s) d'assemblée(s) | 14/06/2017 | 14/06/2017 | 23/05/2018 | 23/05/2018 | 11/04/2019 | 30/11/2020 | 30/11/2020 |
| Date d'attribution par le directoire | 06/03/2018 | 06/03/2018 | 27/07/2018 | 29/03/2019 | 17/03/2020 | 20/04/2021 | 20/04/2021 |
| Nombre total de BSA autorisés | 116 000 | 116 000 | 140 000 | 140 000 | 500 000 | 650 000 | 650 000 |
| Nombre total de BSA attribués | 18 000 | 10 000 | 5 820 | 18 000 | 18 000 | 48 103 | 30 000 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 18 000 | 10 000 | 5 820 | 18 000 | 18 000 | 48 103 | 30 000 |
| dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux: | 12 700 | — | — | 12 700 | 14 024 | — | — |
| Anne-Marie GRAFFIN | 2 900 | — | — | 2 900 | 3 843 | — | — |
| Enno SPILLNER | 4 000 | — | — | 4 000 | 3 829 | — | — |
| Alain HERRERA | 2 900 | — | — | 2 900 | 3 195 | — | — |
| Gary PHILLIPS | — | — | — | — | — | — | — |
| Christophe DOUAT | 2 900 | — | — | 2 900 | 3 157 | — | — |
| Nombre de bénéficiaires non mandataires | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Point de départ de l'exercice des BSA | 06/03/2018 | 06/03/2018 | 27/07/2018 | 29/03/2019 | 17/03/2020 | 20/04/2021 | 20/04/2021 |
| Date d'expiration des BSA | 06/03/2023 | 06/03/2023 | 27/07/2028 | 29/03/2029 | 17/03/2030 | 20/04/2031 | 20/04/2031 |

[Sommaire](#)

| | | | | | | | |
|---|----------|----------|--------------|---------------|---------------|---------------|----------|
| Prix d'émission des BSA | 1,62 € | 1,62 € | 2,36 € | 1,15 € | 0,29 € | 2,95 € | 0,68 € |
| Prix d'exercice des BSA | 13,55 € | 13,55 € | 16,10 € | 11,66 € | 6,59 € | 13,47 € | 13,64 € |
| Conditions d'exercice (7) | (1) | (1) | (4) | (2) | (2) | (5) | (6) |
| Nombre d'actions souscrites à la date du présent rapport | — | — | — | — | — | — | — |
| Nombre total de BSA annulés ou caducs à la date du présent rapport | 18 000 | 10 000 | — | — | — | 33 672 | 30 000 |
| Nombre total de BSA restants à la date du présent rapport | — | — | 5 820 | 18 000 | 18 000 | 14 431 | — |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du présent rapport | — | — | — | — | — | 14 431 | — |
| Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites lors de l'exercice de tous les BSA en circulation (en supposant que toutes les conditions d'exercice desdites BSA soient remplies) | — | — | 5 820 | 18 000 | 18 000 | 14 431 | — |

⁽¹⁾ À la date du présent rapport, la totalité des BSA ont expiré. Avant la date d'expiration, ces BSAs pouvaient être exercés sous réserve que leur titulaire ait assisté à au moins 75 % des réunions du conseil de surveillance pendant toute la période ayant précédé la date d'exercice des BSA concernés ou, le cas échéant, la date à laquelle le titulaire cesse d'exercer des fonctions au sein du Groupe.

⁽²⁾ À la date du présent rapport, la totalité des BSA restants sont exerçables, sous réserve que (i) leur titulaire ait assisté à au moins 75 % des réunions du conseil de surveillance pendant toute la période ayant précédé la date d'exercice des BSA concernés ou, le cas échéant, la date à laquelle le titulaire cesse d'exercer des fonctions au sein du Groupe et (ii) le cours de l'action de la Société soit au moins égal à 40 € au jour de l'exercice du BSA concerné.

⁽³⁾ À la date du présent rapport, la totalité des BSA restants sont exerçables, sous réserve que le cours de l'action de la Société soit au moins égal à 50 € au jour de l'exercice du BSA concerné.

⁽⁴⁾ À la date du présent rapport, la totalité des BSA restants sont exerçables, sous réserve que le cours de l'action de la Société soit au moins égal à 40 € au jour de l'exercice du BSA concerné.

⁽⁵⁾ À la date du présent rapport, la totalité des BSA restants sont exerçables, sous réserve que (i) leur titulaire ait assisté à au moins 75 % des réunions du conseil de surveillance pendant toute la période ayant précédé la date d'exercice des BSA concernés ou, le cas échéant, la date à laquelle le titulaire cesse d'exercer des fonctions au sein du Groupe et (ii) soit déterminée la dose recommandée pour deux des trois cohortes de patients recrutés dans le cadre de l'étude clinique NBTXR3-1100, afin de pouvoir définir la suite du plan de développement en immunoncologie, étant précisé que (i) l'atteinte ou non de cette condition de performance susvisée sera constatée par le directoire, avec l'accord du conseil de surveillance et (ii) cette condition de performance sera automatiquement levée en cas de changement de contrôle de la Société.

⁽⁶⁾ À la date du présent rapport, la totalité des BSA sont caducs, comme le rapport d'évaluation des risques Chimie, Fabrication, Contrôle (CMC) Rapport d'évaluation des risques Chimie, Fabrication, Contrôle (CMC), auquel la souscription des BSA a été sous réserve, n'a pas été livré avant la fin de la période d'abonnement.

⁽⁷⁾ Voir également les paragraphes « Date de caducité des BSA » et « Changement de contrôle » ci-dessus.

Options de souscription d'actions

Date de caducité des Options

Les Options peuvent être exercées au plus tard dans les dix (10) années de leur date d'émission par le directoire, étant précisé que, sauf décision contraire du directoire et du conseil de surveillance, les Options pouvant l'être devront être exercées par leur titulaire ou ses ayants droits, sous peine de caducité, dans les six (6) mois suivant la cessation par ledit titulaire de toute fonction salariée au sein du Groupe (ce délai étant, dans ce cas spécifique, réduit pour les salariés du Groupe ayant leur résidence fiscale aux États-Unis d'Amérique bénéficiant d'« *incentives stock-options* »), son incapacité ou son décès.

Le directoire a décidé exceptionnellement de lever, pour six salariés et Philippe Mauberna, ancien membre du directoire, la condition de présence continue à laquelle l'exercice de leurs Options était subordonné, malgré la cessation de leurs fonctions au sein de la Société. Le directoire a également décidé d'étendre de deux ans la période de souscription d'une salariée ayant cessé ses fonctions. Par ailleurs, le directoire a décidé d'accélérer le vesting des OSA 2020 détenues par Philippe Mauberna à compter du 30 juin 2021, lui permettant d'exercer toutes ses OSA 2020 s'il le souhaite dans le cadre de son départ.

[Sommaire](#)**Changement de contrôle**

En cas de changement de contrôle de la Société, sauf décision contraire du directoire et du conseil de surveillance, les droits d'exercice des Options seront accélérés, de sorte que leur titulaire puisse exercer la totalité de ses Options au jour du changement de contrôle. Toute Option non exercée, pour quelque raison que ce soit, après cette date sera caduque de plein droit.

| | OSA 2016-1 Performance | OSA 2016-2 | OSA 2017 Ordinaire | OSA 2018 | OSA 2019-1 | OSA 2019 LLY | OSA 2020 |
|---|---------------------------|---------------|-----------------------|---------------|---------------|-----------------|----------------|
| Date(s) d'assemblée(s) | 25/6/2015 | 23/6/2016 | 23/6/2016 | 14/6/2017 | 23/5/2018 | 11/4/2019 | 11/4/2019 |
| Date d'attribution par le directoire | 02/02/2016 | 03/11/2016 | 07/01/2017 | 06/03/2018 | 29/03/2019 | 24/10/2019 | 11/03/2020 |
| Nombre total de OSA autorisés | 450 000 | 450 000 | 450 000 | 526 800 | 648 000 | 500 000 | 500 000 |
| Nombre total de OSA attribués | 6 400 | 4 000 | 3 500 | 62 000 | 37 500 | 500 000 | 407 972 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 6 400 | 4 000 | 3 500 | 62 000 | 37 500 | 500 000 | 407 972 |
| dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux: | — | — | — | — | — | 500 000 | 180 000 |
| dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par Laurent LEVY | — | — | — | — | — | 500 000 | 120 000 |
| dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par Anne-Juliette HERMANT | — | — | — | — | — | — | 60 000 |
| dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par Bart VAN RHIJN | — | — | — | — | — | — | — |
| Nombre de bénéficiaires non mandataires | 2 | 1 | 2 | 5 | 12 | — | 104 |
| Point de départ de l'exercice des OSA | 02/02/2017 | 03/11/2017 | 08/01/2018 | 07/03/2019 | 30/03/2021 | 24/10/2019 | 11/03/2021 |
| Date d'expiration des OSA | 02/02/2026 | 03/11/2026 | 07/01/2027 | 06/03/2028 | 29/03/2029 | 24/10/2029 | 11/03/2030 |
| Prix d'exercice des OSA | 13,05 € | 14,26 € | 14,97 € | 12,87 € | 11,08 € | 6,41 € | 6,25 € |
| Conditions d'exercice (12) | (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) | (7) |
| Nombre d'actions souscrites à la date du présent rapport | — | — | — | — | — | — | — |
| Nombre total de OSA annulés ou caducs à la date du présent rapport | 6 000 | — | 3 000 | 10 000 | 11 750 | — | 28 064 |
| Nombre total de OSA restants à la date du présent rapport | 400 | 4 000 | 500 | 52 000 | 25 750 | 500 000 | 379 908 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du présent rapport | 240 | 4 000 | 500 | 52 000 | 25 750 | — | 379 908 |
| Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites lors de l'exercice de tous les OSA en circulation (en supposant que toutes les conditions d'exercice desdites OSA soient remplies) | 400 | 4 000 | 500 | 52 000 | 25 750 | 500 000 | 379 908 |

| | OSA 2021-04 Ordinaire | OSA 2021-04 Performance | OSA 2021-06 Performance | OSA 2021-06 Ordinaire | OSA 2022-001 Performance | OSA 2022-06 Performance | OSA 2022-06 Ordinaire |
|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Date(s) d'assemblée(s) | 30/11/2020 | 30/11/2020 | 30/11/2020 | 28/4/2021 | 30/11/2020 | 30/11/2020 | 28/4/2021 |
| Date d'attribution par le directoire | 20/04/2021 | 20/04/2021 | 21/06/2021 | 21/06/2021 | 14/04/2022 | 22/06/2022 | 22/06/2022 |
| Nombre total de OSA autorisés | 850 000 | 1 000 000 | 1 000 000 | 850 000 | 1 000 000 | 1 000 000 | 850 000 |

Sommaire

| | | | | | | | |
|---|---------------|----------------|---------------|---------------|------------|----------------|----------------|
| Nombre total de OSA attribués | 143 200 | 428 000 | 60 000 | 60 000 | 20 000 | 170 400 | 410 500 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 143 200 | 428 000 | 60 000 | 60 000 | 20 000 | 170 400 | 410 500 |
| dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux: | — | 240 000 | 60 000 | 60 000 | — | — | 245 000 |
| dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par Laurent LEVY | — | 180 000 | — | — | — | — | 150 000 |
| dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par Anne-Juliette HERMANT | — | 60 000 | — | — | — | — | 35 000 |
| dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par Bart VAN RHIJN | — | — | 60 000 | 60 000 | — | — | 60 000 |
| Nombre de bénéficiaires non mandataires | 13 | 14 | — | — | 1 | 83 | 49 |
| Point de départ de l'exercice des OSA | 20/04/2022 | 20/04/2022 | 21/06/2022 | 21/06/2022 | 14/04/2023 | 22/06/2023 | 22/06/2023 |
| Date d'expiration des OSA | 20/04/2031 | 20/04/2031 | 21/06/2031 | 21/06/2031 | 14/04/2032 | 22/06/2032 | 22/06/2032 |
| Prix d'exercice des OSA | 13,74 € | 13,74 € | 12,99 € | 12,99 € | 6.17 € | 4.16 € | 4.16 € |
| Conditions d'exercice (12) | (8) | (9) | (10) | (11) | (12) | (13) | (14) |
| Nombre d'actions souscrites à la date du présent rapport | — | — | — | — | — | — | — |
| Nombre total de OSA annulés ou caducs à la date du présent rapport | 91 333 | 60 000 | — | — | 20 000 | 14 300 | 12 500 |
| Nombre total de OSA restants à la date du présent rapport | 51 867 | 368 000 | 60 000 | 60 000 | — | 156 100 | 398 000 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du présent rapport | 34 572 | — | — | 20 000 | — | — | — |
| Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites lors de l'exercice de tous les OSA en circulation (en supposant que toutes les conditions d'exercice desdites OSA soient remplies) | 51 867 | 368 000 | 60 000 | 60 000 | — | 156 100 | 398 000 |

⁽¹⁾ Les OSA 2016-1 Performance restants peuvent être exercées dans les conditions suivantes :

- 15 % des OSA 2016-1 Performance pourront être exercées si le nombre de patients traités est au moins égal à 200 ;
- 15 % supplémentaires d'OSA 2016-1 Performance pourront être exercées si le nombre de patients traités est au moins égal à 300 ;
- 30 % supplémentaires d'OSA 2016-1 Performance pourront être exercées si le nombre de patients traités est au moins égal à 400 ;
- Le solde, soit 40 % des OSA 2016-1 Performance, pourront être exercées si le nombre de patients traités est au moins égal à 500.

À la date du présent rapport, 60% des OSA 2016-1 Performance sont exerçables.

⁽²⁾ À la date du présent rapport, la totalité des OSA 2016-2 restants sont exerçables.

⁽³⁾ À la date du présent rapport, la totalité des OSA Ordinaires 2017 restants sont exerçables.

⁽⁴⁾ À la date du présent rapport, toutes les OSA 2018 restants sont exerçables, étant précisé que l'exercice de toute OSA 2018 demeure sous réserve de la présence continue du bénéficiaire au sein du Groupe, sauf pour un salarié du Groupe.

⁽⁵⁾ À la date du présent rapport, la totalité des OSA 2019-1 restants sont exerçables. En tout état de cause, l'exercice de toute OSA 2019-1 demeure sous réserve de la présence continue du bénéficiaire au sein du Groupe.

⁽⁶⁾ À la date du présent rapport, les OSA LLY 2019 restants peuvent être exercées dans les conditions suivantes :

Sommaire

- 10% des options pourront être exercées dès lors que le cours de la bourse d'une action de la Société sur le marché Euronext à Paris atteint 24 euros,
- 10 % supplémentaires des options pourront être exercées dès lors que le cours de bourse d'une action de la Société sur le marché Euronext à Paris atteint 30 euros,
- 40% supplémentaires des options pourront être exercées dès lors que le cours de bourse d'une action de la Société sur le marché Euronext à Paris atteint 40 euros,
- 40 % supplémentaires des options pourront être exercées dès lors que le cours de bourse d'une action de la Société sur le marché Euronext à Paris atteint 60 euros.

⁽⁷⁾ À la date du présent rapport, la totalité des OSA 2020 restants sont exerçables, et le dernier tiers sera exerçable à compter du 11 mars 2023, sous réserve pour chaque tranche de la présence continue du bénéficiaire dans le Groupe au cours de la période de référence correspondante. L'exercice des OSA 2020 attribuées aux membres du directoire et à Monsieur Alain Dostie était par ailleurs subordonné à l'obtention des résultats positifs dans l'étude 1100 en 2020. La réalisation de cette condition de performance a été constatée par le directoire le 17 mars 2021. Le directoire a par ailleurs décidé le 6 avril 2021, d'accélérer le vesting des OSA 2020 détenues par Philippe Mauberna à compter du 30 juin 2021, lui permettant d'exercer toutes ses OSA 2020. Le 14 avril 2022, le Directoire a décidé de lever la condition de présence continue à laquelle était subordonné l'exercice des OSA 2020 attribuées à Alain Dostie.

⁽⁸⁾ A la date du présent rapport, les deux-tiers des OSA 2021-04 Ordinaires restants peuvent être exercées. Les OSA 2021-04 Ordinaires pourront être exercées dans les conditions suivantes :

- un premier tiers des OSA 2021-04 Ordinaires sera exerçable à compter du 30 avril 2022 ;
- un second tiers des OSA 2021-04 Ordinaires sera exerçable à compter du 30 avril 2023 ;
- le solde, soit un tiers des OSA 2021-04 Ordinaires, sera exerçable à compter du 30 avril 2024 ;

sous réserve, pour chaque tranche, de la présence continue du bénéficiaire dans le Groupe au cours de la période de référence correspondante.

⁽⁹⁾ A la date du présent rapport, les OSA 2021-04 Performance restants pourront être exercées :

- 10 % des OSA 2021-04 Performance pourront être exercées dès lors que le cours de bourse d'une action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris atteindra 24 euros,
- 10 % supplémentaires des OSA 2021-04 Performance pourront être exercées dès lors que le cours de bourse d'une action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris atteindra 30 euros,
- 40 % supplémentaires des OSA 2021-04 Performance pourront être exercées dès lors que le cours de bourse d'une action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris atteindra 40 euros,
- 40 % supplémentaires des OSA 2021-04 Performance pourront être exercées dès lors que le cours de bourse d'une action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris atteindra 60 euros, et
- au plus tard dans les dix ans de leur attribution, étant précisé que les OSA 2021-04 Performance qui n'auraient pas encore été exercées à l'expiration de cette période de dix années seraient caduques de plein droit,

étant précisé que (i) parmi les OSA 2021-04 Performance qui seraient exerçables et sous réserve, pour chaque tranche, de la présence continue du bénéficiaire au sein du Groupe au cours de la période de référence correspondante, leurs titulaires ne pourront en exercer que (x) 10% à compter du 20 avril 2022, (y) 30% supplémentaires à compter du 20 avril 2023 et enfin (z) le solde, à savoir 60%, à compter du 20 avril 2024, et (ii) cette condition supplémentaire n'aurait pas vocation à s'appliquer en cas de changement de contrôle. L'exercice des OSA sera également soumis à la détermination de la dose recommandée pour deux des trois cohortes de patients recrutés dans le cadre de l'étude clinique NBTXR3-1100, afin de pouvoir définir la suite du plan de développement en immuno-oncologie. La satisfaction de cette condition de performance a été constatée par le directoire, en date du 28 mars 2023, avec autorisation préalable du conseil de surveillance.

⁽¹⁰⁾ A la date du présent rapport, les OSA 2021-06 Performance restants pourront être exercées dans les conditions suivantes :

- 10 % des OSA 2021-06 Performance pourront être exercées dès lors que le cours de bourse d'une action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris atteindra 24 euros,
- 10 % supplémentaires des OSA 2021-06 Performance pourront être exercées dès lors que le cours de bourse d'une action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris atteindra 30 euros,
- 40 % supplémentaires des OSA 2021-06 Performance pourront être exercées dès lors que le cours de bourse d'une action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris atteindra 40 euros,
- 40 % supplémentaires des OSA 2021-06 Performance pourront être exercées dès lors que le cours de bourse d'une action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris atteindra 60 euros, et
- au plus tard dans les dix ans de leur attribution, étant précisé que les OSA 2021-06 Performance qui n'auraient pas encore été exercées à l'expiration de cette période de dix années seraient caduques de plein droit,

étant précisé que (i) parmi les OSA 2021-06 Performance qui seraient exerçables et sous réserve, pour chaque tranche, de la présence continue du bénéficiaire au sein du Groupe au cours de la période de référence correspondante, leurs titulaires ne pourront en exercer que (x) 10% à compter du 21 juin 2022, (y) 30% supplémentaires à compter du 21 juin 2023 et enfin (z) le solde, à savoir 60%, à compter du 21 juin 2024, et (ii) cette condition supplémentaire n'aurait pas vocation à s'appliquer en cas de changement de contrôle. L'exercice des OSA ont été soumis par erreur, pour les membres du directoire, à la détermination de la dose recommandée pour deux des trois cohortes de patients recrutés dans le cadre de l'étude clinique NBTXR3-1100, afin de pouvoir définir la suite du plan de développement en immuno-oncologie. La satisfaction de cette condition de performance devra être constatée par le directoire avec autorisation préalable du conseil de surveillance. Par exception, le 14 avril 2022, le Directoire a décidé de supprimer la condition précitée relative à l'étude clinique NBTXR3-1100 attachée à l'acquisition des 60 000 OSA 2021-06 Performance. Toutes les autres conditions restent inchangées.

Sommaire

⁽¹¹⁾ A la date du présent rapport, aucun des OSA 2021-06 Ordinaires ne peuvent être exercées. Les OSA 2021-06 Ordinaires pourront être exercées dans les conditions suivantes :

- un premier tiers des OSA 2021-06 Ordinaires sera exerçable à compter du 21 juin 2022 ;
- un second tiers des OSA 2021-06 Ordinaires sera exerçable à compter du 21 juin 2023 ;
- le solde, soit un tiers des OSA 2021-06 Ordinaires, sera exerçable à compter du 21 juin 2024 ;

sous réserve, pour chaque tranche, de la présence continue du bénéficiaire dans le Groupe au cours de la période de référence correspondante. L'exercice des OSA était initialement également soumis à la détermination de la dose recommandée pour deux des trois cohortes de patients recrutés dans le cadre de l'étude clinique NBTXR3-1100, afin de pouvoir définir la suite du plan de développement en immuno-oncologie. La satisfaction de cette condition de performance devra être constatée par le directoire avec autorisation préalable du conseil de surveillance. Par exception, le 14 avril 2022, le directoire a décidé de proroger la date de réalisation de cette condition au 19 avril 2023 attachée à l'acquisition des 60 000 OSA 2021-06 O. La satisfaction de cette condition de performance a été constatée par le Directoire avec l'approbation du Conseil de Surveillance en date du 28 mars 2023. Toutes les autres conditions restent inchangées.

(12) Les OSA 2022-001 Performance pourront être exercées dans les conditions suivantes :

- un premier tiers des OSA 2022-001 Performance sera exerçables à compter du 14 avril 2023 ;
- un second tiers des OSA 2022-001 Performance sera exerçables à compter du 14 avril 2024 ;
- le solde, soit un tiers des OSA 2022-001 Performance sera exerçables à compter du 14 avril 2025;

sous réserve, pour chaque tranche, de la présence continue du bénéficiaire dans le Groupe au cours de la période de référence correspondante. L'exercice des OSA sera également soumis à la signature d'un term sheet relatif à un accord de collaboration entre Nanobiotix et un tiers avant le 31 décembre 2022. A la date du rapport, les conditions liées à la signature d'un term sheet n'ont pas été réalisées dans les délais convenus.

(13) Les OSA 2022-06 Performance pourront être exercées dans les conditions suivantes :

- 10 % des OSA 2022-06 Performance pourront être exercées dès lors que le cours de bourse d'une action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris atteindra 24 euros,
- 10 % supplémentaires des OSA 2022-06 Performance pourront être exercées dès lors que le cours de bourse d'une action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris atteindra 30 euros,
- 40 % supplémentaires des OSA 2022-06 Performance pourront être exercées dès lors que le cours de bourse d'une action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris atteindra 40 euros,
- 40 % supplémentaires des OSA 2022-06 Performance pourront être exercées dès lors que le cours de bourse d'une action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris atteindra 60 euros, et
- au plus tard dans les dix ans de leur attribution, étant précisé que les OSA 2022-06 Performance qui n'auraient pas encore été exercées à l'expiration de cette période de dix années seraient caduques de plein droit,

étant précisé que (i) parmi ces les OSA 2022-06 Performance qui seraient exerçables, et sous réserve, pour chaque tranche, de la présence, du bénéficiaire au sein du Groupe au cours de la période de référence correspondante, leurs titulaires ne pourront en exercer que (x) 10% à compter du 22 juin 2023, (y) 30% supplémentaires à compter du 22 juin 2024 et enfin (z) le solde, à savoir 60%, à compter du 22 juin 2025, et (ii) cette condition supplémentaire n'aurait pas vocation à s'appliquer en cas de changement de contrôle leurs titulaires ne pourront exercer.

(14) Les OSA 2022-06 ordinaires peuvent être exercé comme suit :

- un premier tiers des OSA 2022-06 Ordinaires à compter du 22 juin 2023 ;
- un second tiers des OSA 2022-06 Ordinaires à compter du 22 juin 2024 ; et
- le solde, soit un tiers des OSA 2022-06 Ordinaire à compter du 22 juin 2025, sous réserve, pour chaque tranche, d'une condition de continuité de service.

⁽¹⁵⁾ Voir également les paragraphes « Date de caducité des OSA » et « Changement de contrôle » ci-dessus.

Tableau n° 9 : Titres donnant accès au capital consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

[Sommaire](#)

| Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers | Nombre total d'actions gratuites attribuées et de stock-options accordées - actions souscrites ou achetées | Prix moyen pondéré par action | OSA 2022-06 Ordinaires | OSA 2022-06 Performance | AGA 2022 |
|--|--|-------------------------------|------------------------|-------------------------|----------|
| Nombre d'AGA attribuées et d'OSA consenties, durant l'exercice par la Société, aux dix salariés non mandataires sociaux de la Société, dont le nombre d'AGA ou options est le plus élevé (information globale) | 240 000 | 12,99 | 115 000 | 95 000 | 30 000 |
| Nombre de BSA et/ou BSPCE exercés, d'OSA levées ou d'AGA définitivement acquises, durant l'exercice, par les dix salariés de la Société, dont le nombre de BSA ou de BSPCE ainsi exercés ou d'Options ainsi levées est le plus élevé (information globale) | — | — | — | — | — |

Tableau n° 10 : Historique des attributions gratuites d'actions**Condition de présence**

Les AGA sont soumises à une condition de présence continue de leurs bénéficiaires au sein du Groupe jusqu'à l'issue de la période d'acquisition fixée deux ans pour les résidents fiscaux français et à trois ans pour les résidents fiscaux étrangers, étant précisé qu'à défaut, le bénéficiaire concerné perdra définitivement et irrévocablement son droit à acquérir les AGA concernées. Par ailleurs, en cas d'invalidité ou de décès d'un bénéficiaire d'AGA au cours de leur période d'acquisition, les AGA concernées deviendront définitivement acquises à compter respectivement de la date effective d'invalidité du bénéficiaire concerné et de la date de la demande d'attribution desdites AGA par les héritiers du bénéficiaire concerné, sous réserve qu'une telle demande soit faite dans les six mois du décès du bénéficiaire.

Changement de contrôle

En cas de changement de contrôle de la Société, sauf décision contraire du directoire et du conseil de surveillance, la totalité des AGA seront intégralement et définitivement acquises :

1. pour les résidents fiscaux français (i) si le changement de contrôle intervient avant le premier anniversaire de la date d'attribution, à compter de la date du premier anniversaire de la date d'attribution, et (ii) si le changement de contrôle intervient après cette date, à compter de la réalisation du changement de contrôle, étant précisé que dans ces deux hypothèses, les AGA concernées seront alors soumises à une période de conservation courant jusqu'au deuxième anniversaire de leur date d'attribution.
2. Pour les résidents fiscaux étrangers, si le changement de contrôle intervient avant le deuxième anniversaire de la date d'attribution, à compter du premier anniversaire de la date d'attribution, étant précisé que, dans cette hypothèse, les AGA concernées seront alors soumises à une période de conservation.

[Sommaire](#)

| | AGA 2021 | AGA 2022 |
|---|------------|----------------|
| Date(s) d'assemblée(s) | 30/11/2020 | 28/04/2021 |
| Date d'attribution par le directoire | 20/04/2021 | 22/06/2022 |
| Nombre total de AGA autorisés | 850 000 | 850 000 |
| Nombre total de AGA attribués | 362 515 | 300 039 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 362 515 | 300 039 |
| dont le nombre pouvant être acquises par les mandataires sociaux: | 270 000 | 245 000 |
| dont le nombre pouvant être acquises par Laurent LEVY | 180 000 | 150 000 |
| dont le nombre pouvant être acquises par Anne-Juliette HERMANT | 90 000 | 35 000 |
| dont le nombre pouvant être acquises par Bart VAN RHIJN | — | 60 000 |
| Nombre de bénéficiaires non mandataires | 79 | 79 |
| Date d'attribution | 20/04/2021 | 22/06/2022 |
| Date d'acquisition (fin de la période d'acquisition) | 20/04/2023 | 22/06/2024 |
| Conditions d'acquisition (3) | (1) | (2) |
| Nombre d'actions acquises à la date du présent rapport | 354 611 | — |
| Nombre total de AGA annulés ou caducs à la date du présent rapport | 7 904 | 1 008 |
| Nombre total de AGA restants à la date du présent rapport | — | 299 031 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du présent rapport | — | 299 031 |
| Durée de la période de conservation | 1 année | 1 année |

⁽¹⁾ L'acquisition définitive des AGA 2021 attribuées aux membres du directoire est soumise à la détermination de la dose recommandée pour deux des trois cohortes de patients recrutés dans le cadre de l'étude clinique NBTXR3-1100, afin de pouvoir définir la suite du plan de développement en immuno-oncologie. Toutefois, le 14 avril 2022, le Directoire a décidé de proroger la date de réalisation de cette condition au 19 avril 2023. La satisfaction de cette condition de performance a été constatée par le directoire avec autorisation préalable du conseil de surveillance le 28 mars 2023. Par ailleurs, une fois définitivement acquises, les AGA 2021 seront soumises à une période de conservation d'un an, à compter du 20 avril 2023. L'acquisition définitive des actions gratuites est conditionnée à la présence des bénéficiaires dans le Groupe à l'issue de la période d'acquisition.

⁽²⁾ L'acquisition définitive des AGA 2022 attribuées aux membres du directoire est soumise à la réalisation de trois des six événements ci-dessous dans les 24 prochains mois lors de l'attribution :

- RP2D défini dans l'essai sur le cancer du pancréas avec des données d'une qualité telle qu'il permet l'étape suivante [extension de l'essai ou essai ultérieur] ;
- Les résultats de l'essai sur le cancer de l'œsophage indiquent que le produit est bien toléré, que le traitement par injection est faisable et que la RP2D est définie ;
- 1100 phases d'escalade d'essai montrent un ORR supérieur au SOC des patients naïfs traités avec PD1 (keynote 048) ;
- Établir un accord de collaboration / développement avec une pharma ou une industrie (term sheet signé) ;
- Soumission à la FDA d'un protocole Ph2 ou Ph3 pour combo I-O avec R3 ;
- Restructuration de la dette de la BEI achevée.

La satisfaction de chacune de ces conditions doit être constatée par le directoire, avec l'accord préalable du conseil de surveillance. Par ailleurs, l'AGA 2022 sera soumise à une période de conservation d'un an à compter de la fin de la période d'acquisition de deux ans, soit à compter du 22 juin 2024. L'acquisition définitive des actions gratuites est conditionnée à la présence des bénéficiaires dans le Groupe à l'issue de la période d'acquisition.

⁽³⁾ Voir également les paragraphes « Date de caducité des OSA » et « Changement de contrôle » ci-dessus.

[Sommaire](#)**Tableau n° 11 : Accord Equity Line avec Kepler Cheuvreux - PACEO Line**

Le 18 mai 2022, sur la base de la vingt et unième résolution adoptée lors de l'assemblée générale des actionnaires du 28 avril 2021, le directoire a décidé, avec l'autorisation préalable du Conseil de Surveillance, de mettre en place une ligne de financement en fonds propres avec Kepler Cheuvreux pour fournir une option d'accès à du capital et une flexibilité à court terme et, en conséquence, a émis à l'attention de Kepler Cheuvreux un total de 5 200 000 bons de souscription représentant un nombre identique d'actions ordinaires de la Société en cas d'exercice de l'ensemble de ces bons (bons de souscription d'actions ou « BSA Kepler »).

En lien à cette émission, la Société a conclu deux conventions avec Kepler Cheuvreux : (1) une convention cadre régissant les relations entre la Société et Kepler Cheuvreux et (2) une convention d'émission régissant les BSA Kepler.

L'exercice de la totalité des BSA Kepler entraînerait l'émission de 5 200 000 actions ordinaires de la Société, représentant environ 14,9 % du capital social de la Société (sur une base non diluée). Cet impact dilutif n'est donné qu'à titre d'illustration théorique puisque Kepler Cheuvreux n'exercera pas tous les BSA Kepler en une seule fois, mais ponctuellement sur une période maximale de vingt-quatre mois, sous réserve de la volonté de la Société d'initier cette ligne de financement.

Kepler Cheuvreux n'a pas vocation à conserver la propriété des actions souscrites suite à l'exercice des BSA Kepler mais de les céder sur le marché réglementé d'Euronext Paris ou à des investisseurs par le biais de blocs de gré à gré.

Les BSA Kepler pourront être exercés à tout moment par Kepler Cheuvreux (sous réserve de la satisfaction de conditions contractuelles) pendant les vingt-quatre mois prenant fin le 18 mai 2024 (la « Période d'Exercice »).

| | BSA Kepler |
|---|----------------|
| Date de l'Assemblée Générale | 28 avril 2021 |
| Date d'attribution par le Directoire | 18 mai 2022 |
| Nombre maximum de BSAs autorisés | 5,200,000 |
| Nombre total de BSA attribués | 5,200,000 |
| Nombre d'actions auxquelles les BSA étaient susceptibles de donner droit à la date de leur attribution | 5,200,000 |
| Date de début d'exercice des BSA | (1) |
| Date d'expiration des BSA | (2) |
| Prix d'émission | 500 € au total |
| Prix d'exercice par action nouvelle | (3) |
| Conditions d'exercice | (1)(4) |
| Nombre d'actions souscrites à la date de l'URD | 0 |
| Nombre total de BSA perdus ou annulés à la date de l'URD | 0 |
| Nombre total de BSA restants à la date de l'URD | 5,200,000 |
| Nombre total d'actions disponibles à la souscription à la date de l'URD (compte tenu des conditions d'exercice des BSA) | 5,200,000 |
| Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites sur exercice de la totalité des BSA en circulation (sous réserve que toutes les conditions d'exercice desdits BSA soient remplies) | 5,200,000 |

(1) Sous réserve du respect des conditions contractuelles, Kepler Cheuvreux s'engage à exercer les BSA Kepler dans un délai de 24 mois à compter de leur date d'émission. Ces conditions incluent :

(i) Sauf convention contraire ponctuelle entre Kepler Cheuvreux et la Société, limitation du nombre d'actions nouvelles à émettre dans le cadre de l'exercice des BSA : le nombre cumulé d'actions nouvelles émises sur exercice des BSA Kepler sera inférieur ou égal à 25 % du nombre

Sommaire

total d'actions Nanobiotix négociées sur le marché réglementé d'Euronext Paris (hors blocs) à compter de la date de mise en place de la facilité de financement, et

- (ii) une limite quant au prix d'exercice des BSA Kepler : ce prix d'exercice ne pourra en aucun cas être inférieur au prix limite fixé par l'assemblée générale mixte des actionnaires de la Société du 28 avril 2021.*
- (2) Les BSA Kepler pourront être exercés pendant une période de 24 mois à compter de leur date d'émission (sous réserve (i) d'une résiliation préalable par la Société, à tout moment, ou (ii) d'une prorogation pour une durée maximale de 6 mois dans certaines situations), à l'issue de laquelle les BSA Kepler encore en circulation seront rachetés par la Société à leur prix d'émission et annulés.*
- (3) Le prix d'exercice des BSA Kepler sera basé sur le plus bas des deux cours moyens quotidiens pondérés par les volumes des deux séances de bourse précédant chaque émission, diminué d'une décote maximale de 5,0 %.*
- (4) Les BSA Kepler pourront être exercés à tout moment en tout ou partie par Kepler Cheuvreux pendant leur période d'exercice, sous condition de produit minimum*

La ligne de financement par fonds propres peut prendre fin si certains cas de défauts survenaient avec (i) le manquement par la Société à l'une de ses obligations contractuelles significatives, (ii) tout défaut contractuel de paiement de la Société vis à vis de Kepler, (iii) toute inexactitude significative affectant une déclaration faite par la Société à Kepler Cheuvreux, (iv) toute autorisation ou délégation de la Société dans la mise en œuvre de la ligne de financement en fonds propres devenant invalide et ne peut faire l'objet d'une régularisation, (v) le fait que les actions de Nanobiotix ne seraient plus cotées sur aucun marché boursier réglementé, (vi) tout changement de nature juridique ou financière de la Société, qui pourrait compromettre la capacité de la Société à faire face à ses obligations au titre de la ligne de financement en fonds propres et sans que la Société ne puisse remédier à cette situation, (vii) la Société est soumise à une procédure collective de règlement du passif, y compris un redressement judiciaire, une liquidation de bien ou toute procédure analogue, sous réserve du droit applicable ou (viii) toute émission par la Société de valeurs mobilières comportant un prix de souscription variable par action en ce inclus la réalisation d'un "at the market".

À l'issue de la Période d'Exercice ou de la cessation des contrats, les BSA Kepler restant en circulation seront rachetés par la Société à Kepler Cheuvreux à leur prix d'émission pour être ensuite annulés.

Sous réserve des cas de défauts décrits ci-dessus, la Société pourra librement émettre de nouveaux titres. Dans ce cas d'émission de titres, la ligne de capital serait suspendue et la Période d'Exercice prolongée d'autant (sous réserve d'une prolongation maximale de six mois).

À la date du présent rapport, aucun BSA Kepler n'a été exercé.

[Sommaire](#)**Tableau n° 12 : Conditions de rémunérations et autres avantages consentis aux seuls dirigeants mandataires sociaux**

| | Contrat de travail | | Régime de retraite supplémentaire | | Indemnité ou avantage dus ou susceptible d'être dus à la raison de la cessation ou du changement de fonction | | Indemnité relative à une clause de non concurrence | |
|---------------------------------------|---|-----|-----------------------------------|-----|--|-----|--|-----|
| | OUI | NON | OUI | NON | OUI | NON | OUI | NON |
| Dirigeants mandataires sociaux | | | | | | | | |
| Laurent LEVY | | | | | | | | |
| Président du directoire | | X | | X | X ⁽¹⁾ | | | X |
| <i>Date de début de mandat</i> | 27 mai 2004 | | | | | | | |
| <i>Date de fin de mandat</i> | à l'issue de l'AG des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023 | | | | | | | |
| Anne-Juliette HERMANT | | | | | | | | |
| Membre du directoire | X ⁽²⁾ | | | X | | X | X ⁽³⁾ | |
| <i>Date de début de mandat</i> | 1^{er} juillet 2019 | | | | | | | |
| <i>Date de fin de mandat</i> | à l'issue de l'AG des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023 | | | | | | | |
| Bart VAN RHIJN | | | | | | | | |
| Membre du directoire | X ⁽⁴⁾ | | | X | | X | X ⁽⁵⁾ | |
| <i>Date de début de mandat</i> | 1^{er} juin 2021 | | | | | | | |
| <i>Date de fin de mandat</i> | à l'issue de l'AG des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023 | | | | | | | |

⁽¹⁾ Le conseil de surveillance du 2 juillet 2013 a reprécisé les termes d'une précédente décision en date du 27 mai 2004 selon laquelle M. Laurent Levy pourra prétendre à une indemnité de rupture à laquelle il aurait droit en cas de départ forcé de la Société.

⁽²⁾ Le 1er avril 2019, la Société a conclu un contrat de travail avec Mme Anne-Juliette Hermant. A la suite de sa nomination en tant que membre du directoire de la Société, le conseil de surveillance du 20 juin 2019 a autorisé le cumul du contrat de travail de Mme Hermant avec son mandat social.

⁽³⁾ Mme Anne-Juliette Hermant est tenue au respect d'une clause de non-concurrence pendant une période de 12 mois à compter de la cessation de son contrat de travail. Durant cette période, elle aura droit à une indemnité mensuelle s'élevant à deux tiers de son salaire de base annuel.

⁽⁴⁾ Le 11 mai 2021, Nanobiotix Corp. a conclu un contrat de travail avec M. Bart Van Rhijn avec effet au 1^{er} juin 2021.

⁽⁵⁾ Mr. Bart Van Rhijn est tenu au respect d'une clause de non-concurrence pendant une période de 12 mois à compter de la cessation de son contrat de travail. Durant cette période, il aura droit à une indemnité mensuelle calculée sur la base de 80% de l'addition de son salaire de base annuel et de son variable.