



NANOBIOTI

EXPANDING
LIFE

2022

**UNIVERSAL
REGISTRATION
DOCUMENT**

INCLUDING THE ANNUAL
FINANCIAL REPORT



Le document d'enregistrement universel a été déposé le 24 Avril 2024 auprès de l'AMF, en sa qualité d'autorité compétente au titre du règlement (UE) 2017/1129, sans approbation préalable conformément à l'article 9 dudit règlement.

Le document d'enregistrement universel peut être utilisé aux fins d'une offre au public de titres financiers ou de l'admission de titres financiers à la négociation sur un marché réglementé s'il est complété par une note d'opération et, le cas échéant, un résumé et tous les amendements apportés au document d'enregistrement universel. L'ensemble alors formé est approuvé par l'AMF conformément au règlement (UE) 2017/1129.

Des exemplaires du document d'enregistrement universel sont disponibles sans frais au siège social de Nanobiotix, 60, rue de Wattignies, 75012 Paris - France. Le document d'enregistrement est également disponible sur le site Internet de Nanobiotix (www.nanobiotix.com) et sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org).

PROFIL

Nanobiotix est une société de biotechnologie en phase de développement clinique avancé, spécialisée dans la mise au point de produits candidats novateurs *first-in-class*, fondés sur la physique. Nous utilisons notre nanotechnologie propriétaire afin d'améliorer les bénéfices des traitements pour des millions de patients dans le monde. Nous disposons de trois plateformes qui tirent chacune les bénéfices des nanotechnologies pour les appliquer à des thématiques de santé humaine :

- NBTXR3, notre potentiel radioenhancer *first-in-class*, conçu pour améliorer la radiothérapie
- Curadigm, notre technologie nanoprimer conçue pour améliorer l'indice thérapeutique
- Oocuity, notre plateforme conçue pour aider les affections du système nerveux central

Compte tenu du large potentiel d'application de NBTXR3 à travers différents types de tumeurs solides et afin d'apporter notre innovation au plus grand nombre de patients aussi rapidement que possible, nous nous sommes engagés dans des collaborations stratégiques avec des partenaires importants et réputés pour étendre le développement du produit candidat parallèlement aux essais cliniques que Nanobiotix mène. En 2018, nous avons conclu une vaste collaboration de recherche clinique avec le MD Anderson Cancer Center de l'Université du Texas pour mener plusieurs études de Phase 1 et de Phase 2 aux États-Unis afin d'évaluer NBTXR3 à travers différents types de tumeurs et de combinaisons thérapeutiques. En 2023, nous avons conclu accord de licence mondiale pour le co-développement et la commercialisation de NBTXR3 avec Janssen Pharmaceutica NV, une entité du groupe Johnson & Johnson.

Les caractéristiques de NBTXR3 nous ont amenés à étudier son utilisation dans plusieurs types de tumeurs. Nous pensons que le produit est susceptible d'aider au contrôle local des tumeurs solides et, à ce titre, nous nous sommes concentrés sur le cancer de la tête et du cou chez les patients âgés qui ont peu d'options thérapeutiques pour obtenir le contrôle local dont ils ont besoin. De plus, nous pensons qu'il existe des types de cancer du poumon pour lesquels le contrôle local est important et, par le biais de notre accord avec Janssen, nous avons également pour objectif de répondre aux besoins de ces patients. Outre les types de tumeurs spécifiques, nous pensons que nos données indiquent que NBTXR3 pourrait également jouer un rôle en se combinant avec des thérapies d'immuno-oncologie et développons donc également le produit avec ce type de combinaisons.

La Société est cotée sur le marché réglementé d'Euronext à Paris (sous le symbole "NANO" ; Code ISIN : FR0011341205, code Bloomberg : NANO:FP) et sur le Nasdaq Global Select Market (sous le symbole "NBTX").

NOTES

Définitions

Dans le Document d'Enregistrement Universel, et sauf mention contraire :

Les termes " Société " ou " Nanobiotix " désignent la société Nanobiotix, dont le siège social est situé au 60, rue de Wattignies, 75012 Paris, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Paris sous le numéro 447 521 600 ;

Le terme " Groupe " désigne le groupe de sociétés formé par la Société et ses filiales ;

Le terme " nous " désigne la Société ou le Groupe, selon le cas.

Un glossaire définissant certains termes utilisés dans le Document d'Enregistrement Universel figure à la section 6.6 du Document d'Enregistrement Universel.

Le Document d'Enregistrement Universel comprend notamment les comptes de la Société établis selon les normes comptables applicables en France pour l'exercice clos le 31 décembre 2023, ainsi qu'un jeu de comptes consolidés pour le même exercice selon les normes comptables IFRS adoptées par l'Union européenne.

Conformément à l'article 19 du règlement (UE) 2017/1129, les informations suivantes sont incorporées par référence dans le document d'enregistrement universel :

- les comptes consolidés et le rapport des commissaires aux comptes y afférent, ainsi que le rapport de gestion pour l'exercice clos le 31 décembre 2022, inclus dans le document d'enregistrement universel 2022 déposé auprès de l'AMF le 24 avril 2023, sous le numéro D.23-0332, et
- les comptes consolidés et le rapport des commissaires aux comptes y afférent, ainsi que le rapport de gestion pour l'exercice clos le 31 décembre 2021, inclus dans le document d'enregistrement universel 2021 visé par l'AMF le 8 avril 2022 sous le numéro D.22-0267.

Le document d'enregistrement universel 2022 et le document d'enregistrement universel 2021 sont disponibles sur le site internet de la Société.

Avertissement

Informations sur le marché et la concurrence

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

Informations prospectives

Le Document d'Enregistrement Universel contient des informations et des déclarations sur les perspectives et la stratégie de développement du Groupe. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel ou de termes prospectifs tels que " à ce jour ", " envisager ", " anticiper ", " penser ", " viser ", " s'attendre à ", " avoir l'intention de ", " devoir ", " ambitionner ", " estimer ", " croire ", " souhaiter ", " pouvoir " et " pouvoir ", " peut ", " pourrait ", " est désigné pour ", " pourrait ", " en bonne voie ", " plan ", " potentiel ", " prédire ", " objectif ", " doit ", " devrait ", " prévu " et " sera " ou, le cas échéant, la forme négative de ces mêmes termes, ou toute autre variante ou terminologie similaire. Ces informations ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétées comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront. Ces informations sont basées sur des données, des hypothèses et des estimations considérées comme raisonnables par l'entreprise. Elles sont susceptibles d'évoluer ou d'être modifiées en raison des incertitudes liées notamment à l'environnement économique, financier, concurrentiel ou réglementaire. Ces informations sont mentionnées dans différents chapitres du Document d'Enregistrement Universel et contiennent des données sur les intentions, estimations et objectifs du Groupe concernant notamment le marché dans lequel il opère, sa stratégie, sa croissance, ses résultats, sa situation financière, ses flux de trésorerie et ses prévisions. Les informations prospectives mentionnées dans le Document d'Enregistrement Universel ne sont données qu'à la date du Document d'Enregistrement Universel. Sauf obligation légale, la Société n'assume aucune obligation de mettre à jour publiquement ces informations prévisionnelles, ni de mettre à jour les raisons pour lesquelles les résultats réels pourraient différer matériellement de ceux anticipés dans les informations prévisionnelles. La Société opère dans un environnement concurrentiel et en constante évolution. Il ne peut donc pas anticiper les risques, incertitudes ou autres facteurs qui pourraient affecter son activité, leur impact potentiel sur son activité ou la mesure dans laquelle la matérialisation d'un risque ou d'une combinaison de risques pourrait avoir des résultats significativement différents de ceux mentionnés dans toute information prospective, étant rappelé qu'aucune de ces informations prospectives ne constitue une garantie de résultats réels.

Facteurs de risque

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

Lettre aux actionnaires de Nanobiotix S.A. et Nanobiotix Corp.

Quand ce qui vous anime est de développer des innovations de rupture qui peuvent améliorer la vie de millions de patients, chaque année compte. L'année 2023, à cet égard, a représenté la vingtième étape du chemin qui nous mène vers la concrétisation de notre promesse : apporter aux patients souffrant de cancer et d'autres affections majeures des solutions thérapeutiques reposant sur la nanophysique.

Nanobiotix est connu depuis longtemps pour son principal produit candidat, le radioenhancer potentiel *first-in-class* NBTXR3. L'hypothèse qui sous-tend le programme de développement clinique de NBTXR3 est qu'en injectant directement dans des tumeurs solides des nanoparticules biologiquement inertes et denses en électrons, nous pouvons multiplier jusqu'à neuf fois la dose de radiothérapie délivrée dans la tumeur cible, sans pour autant augmenter la dose dans les tissus sains environnants. Avec tour à tour des résultats positifs de Phase 2/3 randomisée qui ont conduit à l'approbation réglementaire en Europe pour le traitement des patients atteints de sarcomes des tissus mous, l'annonce récente de résultats finaux et exploratoires positifs de Phase 1 dans le cancer localement avancé de la tête et du cou (CETEC-LA), et enfin une étude de Phase 3 CETEC-LA en cours auprès d'une population de patients similaire à celle de la Phase 1 positive, il n'est au final pas étonnant que le potentiel de NBTXR3 à contrôler les tumeurs solides localement avancées ait suscité l'enthousiasme - et beaucoup d'attentes envers Nanobiotix - pendant une grande partie de notre histoire. L'accord de licence que nous avons signé en juillet 2023 avec Janssen Pharmaceutica NV (Janssen), une société du Groupe Johnson & Johnson, témoigne du travail acharné de notre équipe et du potentiel qu'apporte NBTXR3 pour changer les pratiques en oncologie.

Plus globalement, NBTXR3 n'ouvre pas seulement la voie à une nouvelle classe thérapeutique dans le traitement du cancer ; il jette également les bases d'une nouvelle ère pour la nanophysique au service de l'industrie de la santé, grâce à la découverte, la conception, le développement et la fabrication de thérapies à base de nanoparticules. NBTXR3, en tant que premier produit candidat issu de notre première plateforme nanotechnologique, pourrait fournir la première preuve à grande échelle de ce concept, mais ce radioenhancer n'est qu'un début. Et si notre priorité d'aujourd'hui est d'obtenir l'enregistrement de NBTXR3 avec notre nouveau licencié stratégique, le moment est également venu pour Nanobiotix de commencer à élargir l'impact de ces thérapies à base de nanoparticules dans le domaine de la santé.

À cette fin, notre stratégie d'entreprise consiste à développer trois plateformes nanotechnologiques de façon séquentielle : la première s'inscrit dans la perspective d'une commercialisation de NBTXR3 pour atteindre la viabilité financière, Curadigm, puis de la troisième plateforme, Oocuity. La plateforme Curadigm a rendu possible la découverte d'un « nanoprimer » conçu pour occuper temporairement les cellules hépatiques chargées d'éliminer les produits thérapeutiques de la circulation sanguine après une administration intraveineuse (IV). Ce mécanisme vise à préparer l'organisme pour augmenter la disponibilité de produits thérapeutiques dans le sang qui pourront ensuite traiter la maladie cible. Nous pensons que cette plateforme Curadigm nous offre des opportunités de partenariat et de collaboration intéressantes avec de nombreuses classes de médicaments, en particulier avec les thérapies à base d'ARN. La plateforme Oocuity, quant à elle, vise à appliquer notre approche thérapeutique fondée sur la nanophysique à un autre domaine, qui représente depuis toujours un défi de taille pour l'industrie de la santé : les maladies neurologiques. Cette plateforme repose sur l'idée que les propriétés électriques des matériaux nanoparticulaires leur permettent d'interagir avec les réseaux neuronaux et de les influencer. Nous comptons sur l'ensemble de nos travaux sur ces trois plateformes, et sur la solide propriété intellectuelle qui les sous-tend, pour maintenir et étendre encore la place de Nanobiotix dans l'industrie biopharmaceutique sur le long terme.

Faire progresser l'innovation de rupture dans le domaine de la santé, c'est toujours trouver un juste équilibre entre préparer l'avenir et rester bien ancré dans le présent. À l'horizon des 10 prochaines années, l'industrie biopharmaceutique mondiale avance collectivement vers ce que l'on appelle le « patent cliff » (littéralement la « falaise des brevets »), où de nombreux « nouveaux » médicaments vont se retrouver confrontés à la concurrence des génériques sur le marché. C'est pourquoi nous allons assister dans les années qui viennent à la croissance exponentielle de la demande en nouvelles technologies, solidement protégées en termes de propriété intellectuelle et capables de fournir de multiples agents thérapeutiques de rupture et potentiellement *first-in-class*. Dans un tel contexte, nous pensons que notre leadership en matière de thérapies à base de nanoparticules et notre expérience de pionniers dans ce domaine nous ouvrent un monde d'opportunités.

Plus important encore, notre principale responsabilité est d'améliorer les résultats des traitements pour les patients et de créer de la valeur pour les actionnaires. Alors que 2023 est derrière nous et 2024 bien entamé, notre objectif reste d'amener NBTXR3 sur le marché en mettant en œuvre notre alliance globale et en maintenant notre discipline financière.

Amener NBTXR3 sur le marché

Notre accord de licence mondial avec Janssen et l'alliance qu'il nous a permis d'établir dessinent la feuille de route pour l'avenir de NBTXR3. Les objectifs à court terme de l'alliance sont d'obtenir l'enregistrement mondial de NBTXR3 pour le traitement des patients âgés et fragiles atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé (CETEC-LA) grâce à l'achèvement de l'étude pivot de Phase 3 en cours NANORAY-312, et de lancer une étude de Phase 2 évaluant NBTXR3 pour le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non

à petites cellules (CPNPC) de stade III. Nous sommes en bonne voie : le versement initial de 30 millions de dollars à Nanobiotix, ainsi que l'investissement en capital de Johnson & Johnson Innovation - JJDC, Inc. (JJDC) à hauteur de 30 millions de dollars, et enfin le paiement d'étape de 20 millions de dollars pour les jalons opérationnels atteints dans NANORAY-312, ont été alloués à la réalisation de l'essai pivot en vue d'une soumission réglementaire en cas de résultats positifs à l'analyse intermédiaire. L'accord de licence comprend également la possibilité pour Janssen de développer cinq nouvelles indications à sa seule discrétion ainsi que la possibilité pour Nanobiotix d'en développer d'autres en accord avec Janssen.

Afin de garantir que nous sommes prêts à passer rapidement aux prochains stades de développement d'indications au-delà du CETEC-LA et du CPNPC de stade III, Nanobiotix continue de diriger un programme d'immunothérapie du cancer de Phase 1 aux États-Unis et de collaborer avec le MD Anderson Cancer Center de l'Université du Texas (MD Anderson) sur plusieurs études de stade précoce évaluant NBTXR3 seul et en association avec d'autres agents thérapeutiques et modalités de traitement. Nous prévoyons de fournir, lors d'un congrès médical au premier semestre de cette année, une mise à jour de ce programme évaluant le potentiel de NBTXR3 activé par radiothérapie pour améliorer la réponse thérapeutique aux agents d'immunothérapie du cancer, tels que les inhibiteurs de checkpoints immunitaires. Si l'on ajoute à cela les études de Phase 1 et de Phase 2 en cours chez MD Anderson (notre évaluation de NBTXR3 dans le cancer du pancréas en particulier) et aux premières données positives que nous avons observées dans d'autres indications telles que le cancer du foie, nous considérons que Nanobiotix est bien positionné pour étendre rapidement le développement de NBTXR3 dans les années à venir.

Mettre en œuvre notre Alliance globale

Chaque décision prise au cours des 20 ans d'histoire de Nanobiotix l'a été dans le seul but de maximiser l'impact potentiel à long terme des thérapies à base de nanoparticules pour le plus grand nombre possible de patients souffrant de maladies graves. Dès le départ, nous avons compris qu'avec une approche totalement nouvelle de la conception et du développement d'agents thérapeutiques, il faudrait faire plus que simplement générer des données démontrant que notre premier produit candidat avait le potentiel de surpasser les standards de soins et les agents thérapeutiques concurrents en termes de sécurité et d'efficacité. Il allait nous incomber d'aider les investisseurs, les régulateurs et les partenaires industriels potentiels à développer des approches spécifiques pour évaluer le potentiel de nos nouvelles technologies par rapport à d'autres thérapies. Nous aurions également à nous assurer que nos thérapies, quoique non traditionnelles, puissent répondre efficacement aux exigences et aux mesures traditionnelles applicables aux actifs commerciaux du secteur mondial de la santé.

Faire passer un candidat médicament du concept à l'enregistrement mondial est une tâche exigeante, voire redoutable, pour toute entreprise de biotechnologie - même pour celles travaillant dans des classes d'actifs bien connues avec des chemins de développement et d'enregistrement bien identifiés. Le niveau de difficulté augmente encore davantage lorsqu'il s'agit de développer une innovation de rupture comme NBTXR3 ; c'est pourquoi notre collaboration avec Janssen est une excellente nouvelle pour les patients, pour les professionnels de la santé et pour tous les autres défenseurs du potentiel de notre radioenhancer. En effet notre alliance stratégique, régie par un comité directeur conjoint composé à parts égales de dirigeants des deux sociétés, donne la priorité à la réalisation de notre étude randomisée de Phase 3, NANORAY-312, pour soumission réglementaire en cas d'analyse intermédiaire positive. Cela nous permet en particulier de garantir que les opérations cliniques, les procédures de collecte de données et les procédures de fabrication sont cohérentes avec l'approche que Janssen adopte pour ses actifs stratégiques de stade avancé. Nous sommes convaincus que leur soutien optimisera les chances de succès de notre première approbation réglementaire mondiale.

Maintenir la discipline financière

En 2023, nous avons continué à faire face à des conditions macroéconomiques généralement défavorables dans le secteur de la biotechnologie. Les investisseurs sont restés réticents à déployer des capitaux face à la hausse de l'inflation et aux taux d'intérêt élevés, et les principaux indices qui suivent le secteur biotechnologique aux États-Unis et en Europe ont frôlé des plus bas historiques. Bien que nous ayons pour l'instant assisté en 2024 à un regain d'optimisme, alimenté au moins en partie par un potentiel changement de posture des banques centrales et par des vents favorables dans les secteurs technologiques et biopharmaceutiques au sens large, ce revirement soudain ne sert qu'à illustrer davantage la volatilité et l'absence de prévisibilité inhérentes à notre industrie.

Chez Nanobiotix, notre approche a consisté à maximiser la valeur à long terme en contrôlant ce que nous pouvons contrôler : l'intégrité de notre science, l'efficacité de nos opérations et la qualité de nos relations avec nos actionnaires et nos autres partenaires financiers. Malgré un marché difficile, Nanobiotix a pu améliorer sa visibilité financière à fin 2023 par rapport à fin 2022, grâce à 4 leviers principaux : la maîtrise de nos dépenses opérationnelles, la suppression de la clause restrictive de trésorerie dans notre accord de financement avec la Banque Européenne d'Investissement, la mise en œuvre de notre accord de licence mondiale avec Janssen, la clôture d'une augmentation de capital auprès d'investisseurs de premier plan, et enfin l'atteinte du premier jalon opérationnel défini dans l'accord de licence avec Janssen. Ces 4 leviers nous ont permis de terminer 2023 avec une visibilité financière jusqu'au troisième trimestre 2025, tandis qu'à la fin de l'année 2022 cette visibilité ne s'étendait que jusqu'au troisième trimestre 2023.

Ces réalisations financières témoignent de la valeur potentielle que l'industrie biopharmaceutique dans son ensemble voit dans notre technologie, ainsi que de la formidable confiance que nos investisseurs et autres partenaires financiers ont dans notre vision et notre gestion. Nous savons que la foi et la confiance ne durent pas éternellement et que seul un financement durable provenant de revenus commerciaux nous permettra d'avoir sur le monde tout l'impact que nous voulons avoir. C'est pourquoi nous exprimons notre extrême gratitude à tous ceux qui ont soutenu et continuent de soutenir notre mission : révolutionner le traitement de millions de patients à travers le monde. Notre engagement de longue date à récompenser cette confiance en offrant une valeur médicale aux patients et une valeur économique aux actionnaires guide chacune de nos actions.

Révolutionner la santé

Dans *The Innovator's Dilemma: When New Technologies Cause Great Firms to Fail* de Clayton Christensen, l'auteur conclut que les entreprises qui réussissent peuvent tout faire « correctement » et néanmoins perdre leur leadership sur le marché si elles sont incapables de reconnaître et d'intégrer l'innovation de rupture. Depuis 20 ans chez Nanobiotix c'est le problème inverse qui nous occupe ! Porteurs d'une approche vraiment nouvelle, nous avons travaillé sans relâche pour ouvrir la voie afin que les patients du monde entier puissent voir se concrétiser le potentiel des thérapies à base de nanoparticules.

A l'heure où nous nous dirigeons vers un possible enregistrement mondial de NBTXR3 et dévoilons le potentiel tout aussi disruptif de Curadigm et d'Oocuity, nous sommes convaincus que les thérapies à base de nanoparticules vont émerger comme une nouvelle modalité de traitement révolutionnaire pour les 20 prochaines années et au-delà. Et nous ferons tout pour que Nanobiotix soit le chef de file de cette révolution.

Avec tous mes remerciements,

Laurent Lévy

Directeur Général et Président du Directoire de Nanobiotix

Historique et Événements Clés

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

2003

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

2007-2010

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

2011

Autorisation de l'Afssaps (ex ANSM) pour démarrer la première étude clinique de Phase 1/2 chez l'Homme pour des patients atteints d'un sarcome des tissus mous.

2012

En août, signature d'un accord de licence pour le développement et la commercialisation de NBTXR3 en Asie-Pacifique avec la société taïwanaise PharmaEngine.

Le 29 octobre 2012, Nanobiotix est introduit en bourse sur le marché d'Euronext Paris.

2013

Accord de l'ANSM pour démarrer une nouvelle étude clinique de Phase 1 dans le cancer de la tête et du cou.

2014

En septembre, création de la première filiale américaine de la Société à Cambridge dans le Massachusetts (États-Unis). En parallèle, obtention de l'autorisation de l'ANSM pour démarrer l'étude de Phase 2/3 avec NBTXR3 dans les sarcomes des tissus mous localement avancés.

_2015

En juillet, autorisation de l'ANSM pour démarrer un essai clinique de Phase 1/2 dans les cancers primitifs et métastatiques du foie avec NBTXR3.

Fin décembre, obtention de l'autorisation de la Food and Drug Administration (FDA) américaine concernant la demande d'Investigational New Drug (IND) pour démarrer la première étude clinique aux États-Unis avec NBTXR3 dans le cancer de la prostate.

_2016

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

_2017

Ouverture de son propre site de fabrication au BioPark de Villejuif (France) afin d'augmenter les capacités de production de NBTXR3 disponibles pour répondre à la future demande croissante liée aux essais cliniques et aux besoins des patients.

En parallèle, approbation de la demande d'IND par la FDA pour le premier essai d'Immuno-Oncologie aux États-Unis avec NBTXR3 en association avec un anticorps anti-PD-1 chez des patients atteints de cancers du poumon et de la tête et du cou.

Ouverture de deux nouvelles filiales, l'une en Allemagne et l'autre en Espagne.

_2018

Partenariat financier non-dilutif avec la Banque Européenne d'Investissement (BEI) afin de dynamiser ses activités de recherche, de développement et d'innovation, sous la forme d'un emprunt de 40 M€ maximum jusqu'au 26 juillet 2020 sous réserve de l'atteinte d'un ensemble de critères de performance convenus.

Présentation des résultats positifs de la Phase 2/3 dans les sarcomes des tissus mous avec NBTXR3 qui a démontré une supériorité et des bénéfices cliniques significatifs par rapport au standard de soin. Cet essai clinique randomisé valide le mode d'action de NBTXR3.

_2019

En janvier, lancement d'une nouvelle collaboration clinique avec le MD Anderson Cancer Center (MD Anderson) de l'Université du Texas, l'un des principaux hôpitaux spécialisés dans le traitement du cancer. La collaboration a été structurée de manière à inclure environ 312 patients dans plusieurs études cliniques de Phases 1 et 2 évaluant NBTXR3 pour le traitement de différents types de cancer.

En mars, versement de la BEI d'une deuxième tranche de 14 millions d'euros pour le financement du prêt. En avril, approbation du marché européen (marquage CE) de NBTXR3, ce qui permet à la Société de commercialiser NBTXR3, sous le nom de marque Hensify®, pour le traitement du sarcome des tissus mous localement avancé dans 27 pays de l'Union européenne. Parallèlement, la Société a levé 29,5 millions d'euros par le biais d'un placement privé.

En mai, lancement de Curadigm SAS, une filiale à part entière de Nanobiotix. Cette technologie vise à préparer l'organisme à recevoir divers produits thérapeutiques et pourrait redéfinir l'équilibre entre l'efficacité et la toxicité pour les patients. En décembre, obtention du prix Galien de la technologie médicale la plus innovante.

_2020

En janvier, présentation du plan de l'étude d'enregistrement de Phase 3 dans le cancer de la tête et du cou, ainsi qu'une mise à jour générale sur l'applicabilité étendue de son programme de développement.

En février, désignation *Fast Track* accordée par la FDA pour l'étude de NBTXR3 activé par radiothérapie pour le traitement de patients atteints d'un cancer de la tête et du cou dans le cadre de l'essai mondial de Phase 3 prévu.

En mai, notification "Safe to Proceed" délivrée par la FDA pour la première étude de Phase 1 en collaboration avec MD Anderson évaluant NBTXR3 dans le cancer du pancréas.

En juillet, levée de 20 millions d'euros via un placement de nouvelles actions ordinaires auprès d'investisseurs américains et européens.

En novembre, présentation des premières données cliniques positives de l'étude d'immuno-oncologie de Phase 1 avec NBTXR3 montrant une conversion possible des non-répondeurs aux anti-PD-1 en répondeurs.

En novembre, notifications "Safe to Proceed" délivrées par la FDA pour deux nouvelles études en collaboration avec MD Anderson évaluant NBTXR3 en combinaison avec anti-PD-1 pour le cancer de la tête et du cou.

En décembre, cotation des actions de Nanobiotix, par le biais d'ADS, sur le Nasdaq Global Select Market sous le symbole "NBTX", générant un produit brut de 113,3 millions de dollars.

2021

En janvier, conclusion d'un nouvel accord de collaboration entre Curadigm, filiale de Nanobiotix, et Sanofi portant sur le pipeline de thérapie génique.

En mai, conclusion d'un partenariat avec Lian Oncology Limited (LianBio) en vue de développer et de commercialiser NBTXR3 en Chine et sur d'autres marchés asiatiques, pour tous les types de tumeurs et toutes les combinaisons thérapeutiques.

En juin, lancement d'une cinquième étude clinique par MD Anderson dans le cadre de l'accord de collaboration clinique avec Nanobiotix, évaluant NBTXR3 dans le cancer du poumon.

En octobre, présentation des premières données de survie dans le cancer de la tête et du cou parmi cinq présentations à la réunion annuelle 2021 de l'American Society for Radiation Oncology.

En novembre, annonce de nouvelles données précliniques mettant en évidence l'amorçage immunitaire de NBTXR3 et la combinaison d'inhibiteurs de points de contrôle.

2022

En janvier, recrutement du premier patient de NANORAY-312, une étude mondiale de Phase 3 sur NBTXR3 dans le cancer de la tête et du cou. Fin du recrutement de 44 patients pour la cohorte d'expansion de l'étude 102 dans le cancer de la tête et du cou. Publication de nouvelles données précliniques d'immunothérapie mettant en évidence le potentiel de la combinaison de NBTXR3 avec anti-PD-1 et anti-CTLA-4.

En février, publication d'une nouvelle étude de cas clinique soulignant la première expérience d'un patient traité avec NBTXR3 pour un cancer du pancréas, publiée dans l'International Journal of Nanobiotechnology.

En avril, annonce de nouvelles données précliniques d'immunothérapie ont montré une activation immunitaire anti-tumorale renforcée par un triple blocage de PD-1, LAG-3 et TIGIT lorsqu'il est combiné avec NBTXR3 activé par radiothérapie.

En juin, annonce de nouvelles données concernant l'association de NBTXR3 et d'une chimioradiothérapie dans un contexte préopératoire ont confirmé la large applicabilité du produit dans le cancer de la tête et du cou et dans d'autres indications de tumeurs solides.

En septembre, recrutement du premier patient de l'essai NANORAY-312 par LianBio, en Asie. Nanobiotix a également annoncé la dose recommandée pour l'étude d'enregistrement planifiée évaluant NBTXR3 plus un anti-PD-1 pour les patients atteints de cancer métastatique de la tête et du cou résistant à une immunothérapie antérieure.

En octobre, restructuration du prêt existant auprès de la Banque européenne d'investissement.

En novembre, publication des données de Phase 1 actualisées sur la combinaison avec un anti-PD-1 qui pourraient confirmer le potentiel de stimulation immunitaire du radioenhancer NBTXR3. Établissement de la dose recommandée de Phase 2 pour NBTXR3 dans le cancer du pancréas. Nanobiotix a également nommé des experts mondiaux de renom au sein d'un comité consultatif scientifique pour son radioenhancer potentiel NBTXR3, le premier de sa catégorie.

En décembre, recrutement du premier patient américain de l'essai NANORAY-312.

2023

En juillet, signature d'un accord de licence exclusive globale avec Janssen Pharmaceutica NV (Janssen), une entité du groupe Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, pour le co-développement et la commercialisation de NBTXR3.

Injection du premier patient de l'étude de Phase 1/2 avec MD Anderson évaluant NBTXR3 activé par radiothérapie en combinaison avec des inhibiteurs de checkpoint immunitaires anti-PD-1/L-1 chez des patients atteints de tumeurs solides avancées associées à des métastases pulmonaires et/ou des métastases hépatiques.

En septembre, présentation des premières données de l'étude de Phase 1 avec MD Anderson évaluant NBTXR3 chez des patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé.

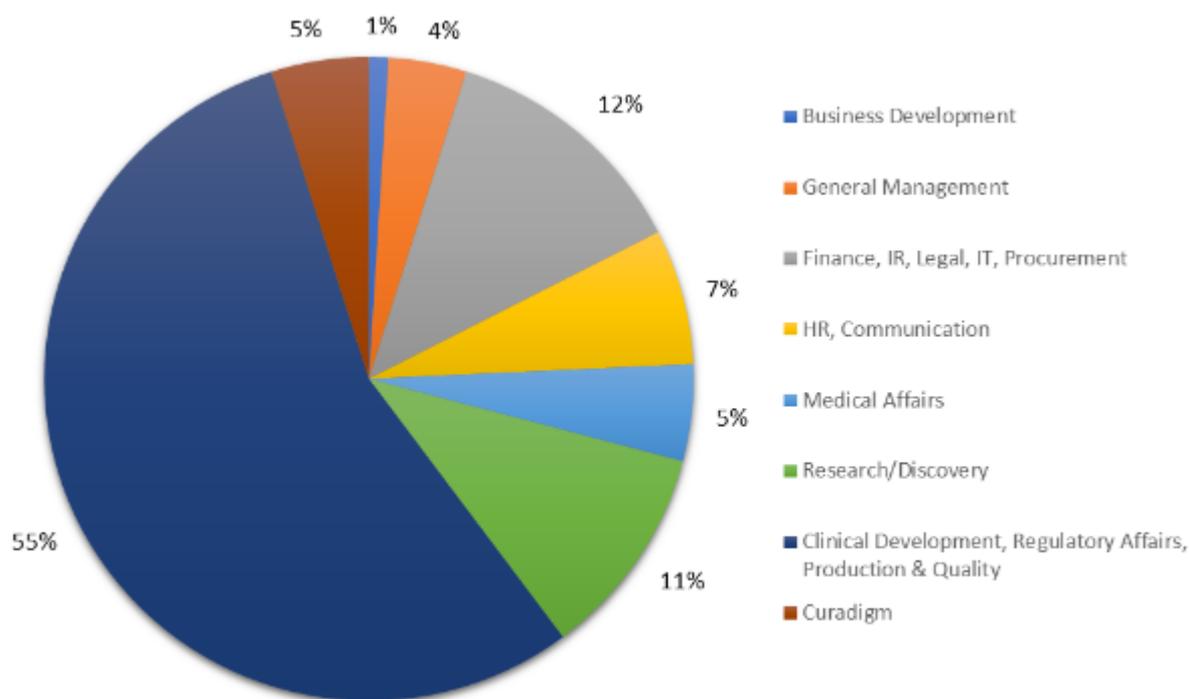
En octobre, présentation, à l'occasion de la 65ème réunion annuelle de l'American Society for Radiation Oncology (ASTRO) puis du congrès annuel de la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO), des résultats finaux de l'étude d'expansion de dose de Phase 1 évaluant NBTXR3 dans le cancer de la tête et du cou. Les résultats ont montré une médiane de survie sans progression de 16,9 mois et une médiane de survie globale de 23,1 mois.

En novembre, augmentation de capital pour un produit brut total final d'environ 55,5 millions d'euros dont 25 millions de dollars souscrits par Johnson & Johnson Innovation - JJDC, Inc. sous la forme de *restricted ADS*.

En décembre, conclusion entre LianBio et Janssen d'un transfert de l'ensemble des droits de développement et de commercialisation de NBTXR3 attribués initialement par Nanobiotix à LianBio en 2021 au titre d'une licence sur le territoire Chine et dans d'autres marchés asiatiques.

Informations clés de Nanobiotix

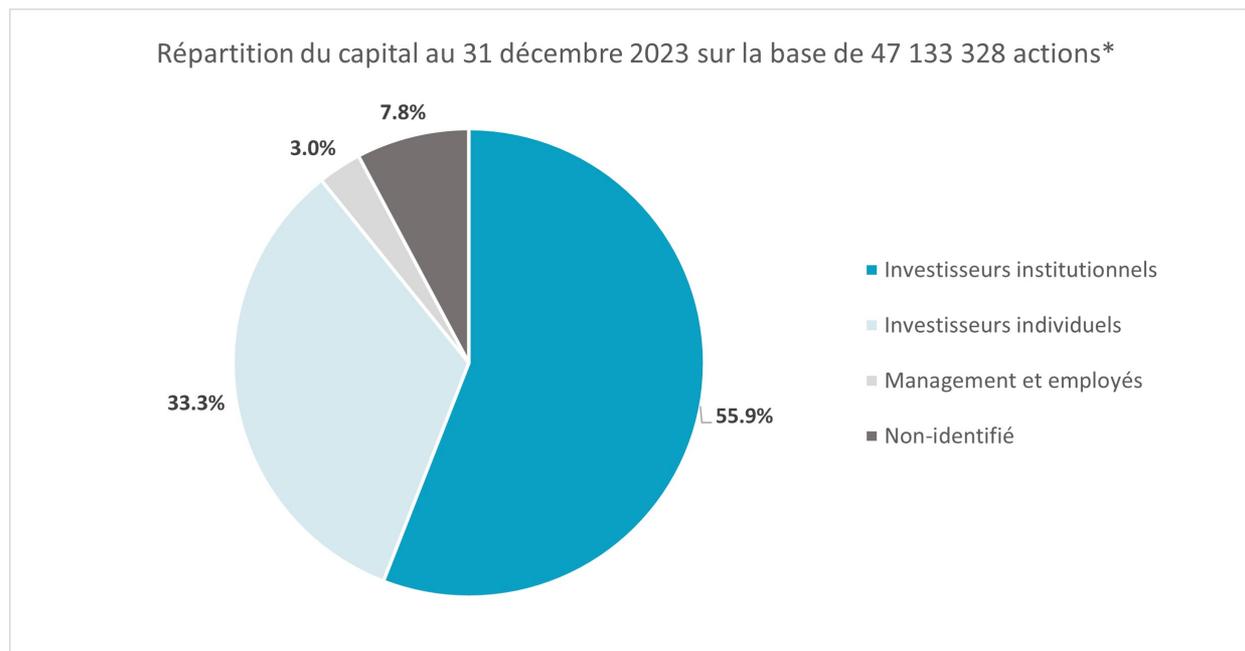
102 employés (hors stagiaires) au 31 décembre 2023, décomposé comme suit:



Siège social à Paris, 5 filiales à part entière basées en France, à Cambridge (USA), à Madrid (Espagne) et à Munich (Allemagne), dont Curadigm, un spin-off basé à Paris (France) et à Boston (USA).

Données boursières

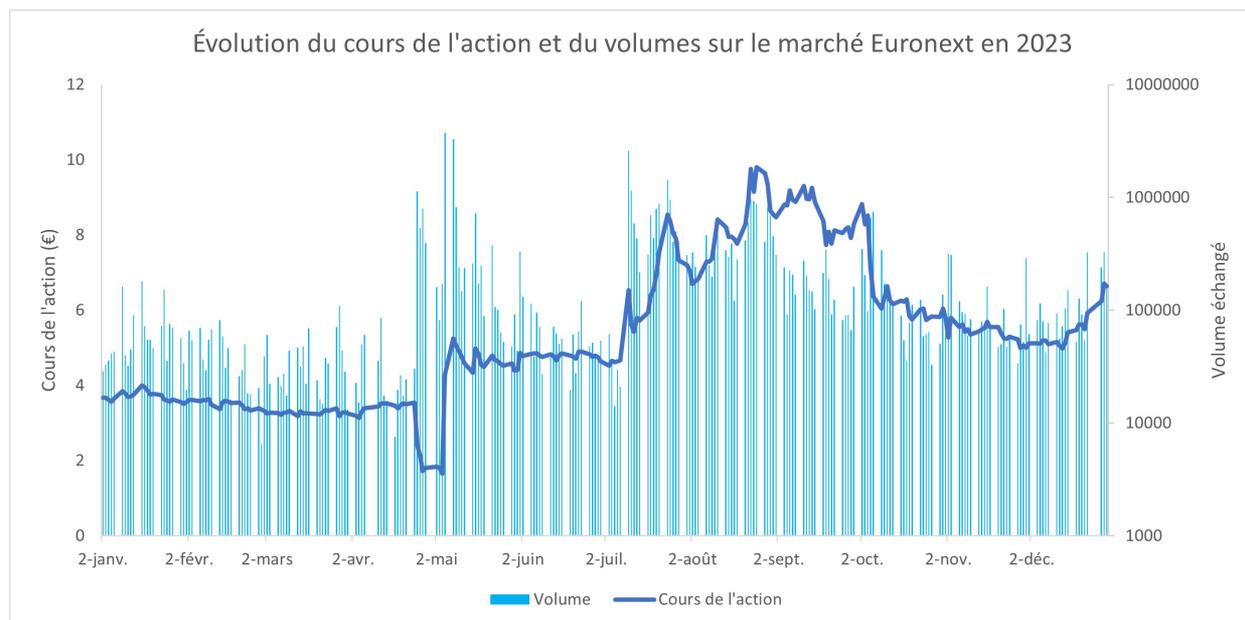
Répartition du capital*



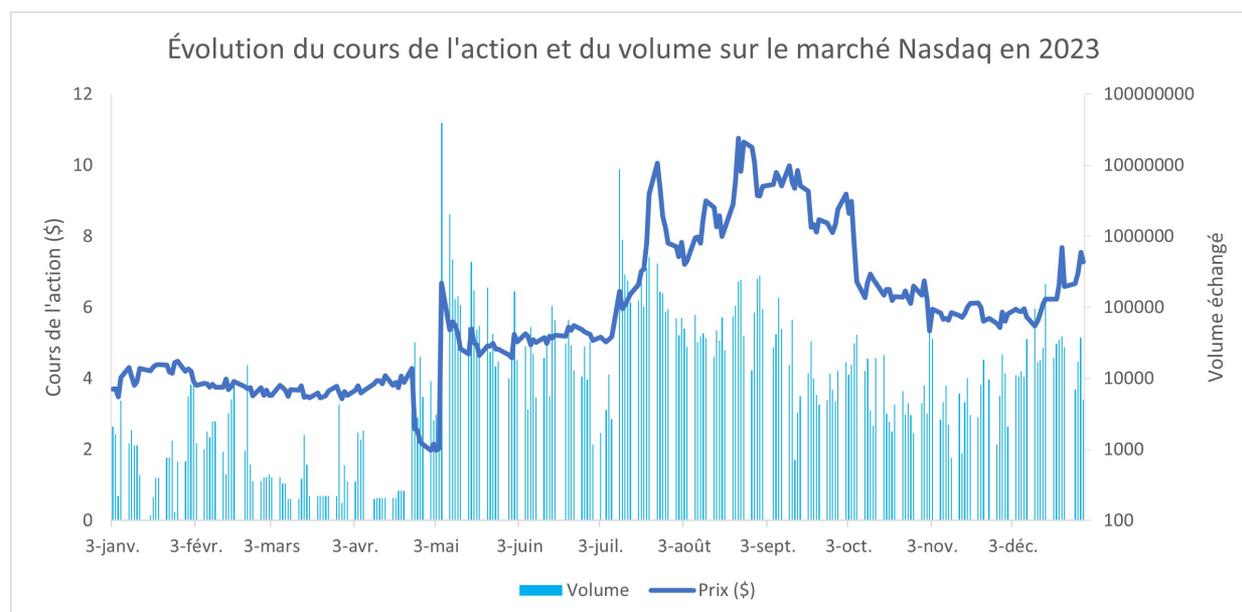
*À la connaissance de la Société

Synthèse de l'évolution du cours de l'action

Évolution du cours de l'action et du volume sur Euronext en 2023



Évolution du cours de l'action et du volume sur Nasdaq en 2023



Libellé

Nom: Nanobiotix

Lieux de cotation : marché réglementé d'Euronext Paris, compartiment B (code ISIN : FR0011341205, code mnémonique : NANO) et Nasdaq Global Select Market (code mnémonique : NBTX)

Date du premier appel public à l'épargne sur le marché réglementé d'Euronext Paris : 29 octobre 2012

Date de l'introduction en bourse sur le Nasdaq Global Select Market : 11 décembre 2020

Indices Boursiers Euronext

Symbole	Nom	ISIN
CACT	CAC ALL-TRADABLE	FR0003999499
PAX	CAC ALL SHARES	QS0010989141
CACMS	CAC MID&SMALL	QS0010989133
CACS	CAC SMALL	QS0010989125
FRHC	CAC HEALTH CARE	QS0011017702
BIOTEK	NEXT BIOTECH	QS0011095955
ENPME	ENT PEA-PME 150	FR0012246023
FRTPR	EN TECH CROISSANCE	FR0013425352
CACTN	CAC ALL-TRADE NR	QS0011131883
CACTR	CAC ALL-TRADE GR	QS0011131891
CACSN	CAC SMALL NR	QS0011213707
CACSR	CAC SMALL GR	QS0011213723
PAXNR	CAC ALL SHARES NR	QS0011224217
FRHCN	CAC HLTH CARE NR	QS0011224498
CMSN	CAC MID&SMALL NR	QS0011213731
CMSG	CAC MID&SMALL GR	QS0011213756
EPMEG	ENT PEA-PME 150 GR	FR0012246049
FRTEK	EN TECH CROISS NR	FR0013425360
FRTGR	EN TECH CROISS GR	FR0013425386

Remarque : PEA-PME – Éligible au SRD

Tickers

Reuters: NANO.PA

Bloomberg: NANO.FP

Nasdaq: NBTX

Une couverture analyste internationale

Nanobiotix a bénéficié d'une couverture analytique internationale depuis son introduction en bourse, principalement en France, aux États-Unis, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni :

KEMPEN (NL)	Suzanne van Voorthuizen
LEERINK (US)	Jonathan Chang
JEFFERIES (UK)	Lucy Codrington
H.C. WAINWRIGHT & Co. (US)	Ramakanth Swayampakula
UBS (US)	Colin Bristow
GILBERT DUPONT (FR)	Pierre-Alexandre Desir
PORTZAMPARC (FR)	Clément Bassat

Informations clés de NBTXR3

NBTXR3, notre potentiel radioenhancer *first-in-class*, est conçu pour améliorer le contrôle local des tumeurs solides en augmentant l'effet de la radiothérapie dans la tumeur, 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 des cellules tumorales causée par son mécanisme d'action physique. Grâce à cette approche, nous pensons que NBTXR3 pourrait être développé très largement, soit sur tout type de tumeurs solides traitées par radiothérapie, que celle-ci soit utilisée seule ou en association avec d'autres agents thérapeutiques, y compris les inhibiteurs de checkpoints immunitaires.

- Obtention de la première autorisation de mise sur le marché européen (marquage CE), permettant la commercialisation d'Hensify® (nom de marque NBTXR3 dans le sarcome des tissus mous) pour le traitement du sarcome des tissus mous localement avancé dans 27 pays de l'UE.
- Plus de 13 essais cliniques dans plusieurs types de cancer
- NBTXR3 activé par radiothérapie est développé pour être utilisé seul ou en combinaison avec d'autres thérapies anticancéreuses, y compris la chimiothérapie et les inhibiteurs de points de contrôle tels que l'immunothérapie anti-PD-1,
- Preuve de concept dans une Phase 2/3 randomisée dans le sarcome des tissus mous présentée dans The Lancet Oncology
- Plus de 500 brevets délivrés ou en cours d'examen
- La FDA américaine a accordé une désignation Fast Track pour l'investigation de NBTXR3 dans le cancer de la tête et du cou.
- Plus de 150 sites cliniques activés dans le monde entier
- Plus de 450 patients traités dans les études
- Pays où Nanobiotix mène ou a mené des essais cliniques, directement ou par l'intermédiaire de ses partenaires : France, Belgique, Italie, Espagne, Pologne, Norvège, Hongrie, Roumanie, Hong Kong, Taïwan, Philippines, Allemagne, États-Unis d'Amérique, Afrique du Sud, Australie, Géorgie, Bulgarie, Tchéquie, Serbie, Croatie, Finlande, Israël, Grèce, Portugal, Autriche, Suède, Japon, Chine, Corée du Sud, Brésil, Canada, Royaume Uni et Inde.

Pipeline de NBTXR3

Indication	Étude	Traitement	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Cancers de la tête et du cou localement avancé	NANORAY-312 ¹	NBTXR3-RT ± cetuximab	[Barre verte remplie]		
	Étude 102 - Terminée	NBTXR3-RT	[Barre verte remplie]		
Cancers de la tête et du cou récurrent et/ou métastatiques	En discussion ²	NBTXR3-RT + anti-PD-1	[Barre bleue remplie]		
	Étude 1100	NBTXR3-RT + anti-PD-1	[Barre bleue remplie]		

NANOBIOTIX **Tolérance, faisabilité et activité clinique démontrés pour NBTXR3-RT dans différents cancers solides**

Études terminées

Sarcomes des Tissus Mous (Ph 2/3) – NBTXR3-RT Rectum (Ph 1/2)³ – NBTXR3-RT + ChT

Tête et cou (Ph 1/2)³ – NBTXR3-RT + ChT Foie (Ph 1) – NBTXR3-RT

MD Anderson Cancer Center **Tolérance, faisabilité et efficacité en exploration pour NBTXR3-RT dans des cancers solides**

Études en cours

Tête et cou (Ph 2) – NBTXR3-RT + anti-PD-1 Pancréas (Ph 1) – NBTXR3-RT

Œsophage (Ph 1) – NBTXR3-RT + ChT Poumon (Ph 1) – NBTXR3-RT

Cancers avancés (Ph 1/2) – NBTXR3-RT + anti-PD-1/L-1

Janssen⁴ **Élargissement à de grandes indications** **Indication prévue** Poumon stade III (Ph 2) **Nouvelles potentielles indications** À déterminer

1. La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a accordé la désignation Fast Track pour l'étude de NBTXR3 activé par radiothérapie dans la population de l'étude NANORAY-312 (cancer de la tête et du cou localement avancé) en février 2020; 2. Potentiel future programme d'enregistrement de Phase 3 chez les patients atteints de HNSCC locorégional récurrent non résecable ou récurrent ou métastatique résistant à un traitement anti-PD1/PD-L1 antérieur; 3. Étude terminée avant sa fin dans le cadre d'un fin de la collaboration, résultats présentés à l'ASCO 22; 4. En juillet 2023, Nanobiotix a conclu un accord de licence globale, de co-développement et de commercialisation avec Janssen Pharmaceutica NV, une entité du groupe Johnson & Johnson. Voir "1.3.14. Nos principaux contrats" pour plus information.

NBTXR3-RT: NBTXR3 activé par radiothérapie Étude clinique en cours Potentielle future étude de Ph3

SOMMAIRE

1. PRÉSENTATION DE NANBIOTIX ET DE SES ACTIVITÉS	19
1.1. INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES	19
1.1.1. Indicateurs et chiffres clés	19
1.1.2. Faits marquants de l'exercice	20
1.1.3. Événements récents	22
1.2. PRÉSENTATION ET ÉVOLUTION DE L'ENTREPRISE	22
1.2.1. Présentation générale de la Société	22
1.2.2. Organigramme	23
1.2.3. Immobilisations corporelles	26
1.2.4. Investissements	26
1.3. DESCRIPTION DES ACTIVITÉS	27
1.3.1. Information sur les activités de la Société	28
1.3.2. NBTXR3, ou comment répondre aux défis qui constituent la radiothérapie et l'immuno-oncologie	31
1.3.3. Notre technologie NBTXR3	32
1.3.4. Pipeline de développement de NBTXR3	35
1.3.5. Nos programmes cliniques	35
1.3.6. Le Conseil Scientifique	54
1.3.7. La plateforme Curadigm	55
1.3.8. La plateforme Oocuity	56
1.3.9. Fabrication	56
1.3.10. Commercialisation	56
1.3.11. Concurrence	56
1.3.12. Recherche et développement et brevets	57
1.3.13. Nos contrats importants	67
1.3.14. Nos accords de recherche	77
1.3.15. Marques, demandes de marque et noms de domaine	78
1.3.16. Réglementation publique, autorisation et certification des produits	78
1.4. ANALYSE ET COMMENTAIRES SUR LES RÉSULTATS FINANCIERS DU GROUPE	93
1.4.1. Analyse du compte de résultat	93
1.4.2. Analyse du bilan	97
1.4.3. Évolution prévisible, perspectives d'avenir et événements significatifs postérieurs à la clôture de l'exercice	102
1.4.4. Trésorerie, financement de capitaux	102
1.4.5. Présentation des comptes et affectation du résultat	105
1.4.6. Informations sur les dividendes	106
1.4.7. Dépenses non déductibles fiscalement	106
1.4.8. Résultats des cinq dernières années de Nanobiotix SA	106
1.5. FACTEURS DE RISQUES	106

1.5.1.	Risques liés aux activités du Groupe	112
1.5.2.	Risques liés aux activités de découverte, de développement et de commercialisation des produits candidats du Groupe	115
1.5.3.	Risques liés à la dépendance du Groupe à l'égard de tiers	123
1.5.4.	Risques liés à la conformité opérationnelle et à la gestion des risques	128
1.5.5.	Risques liés aux autorisations réglementaires pour des produits candidats du Groupe	133
1.5.6.	Risques relatifs à la propriété intellectuelle	140
1.5.7.	Risques relatifs au capital humain	147
1.5.8.	Risques liés au statut d'émetteur privé étranger ou de société de droit français du Groupe	147
1.5.9.	Risques liés à la détention d'ADS du Groupe	151
2.	GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	154
2.1.	ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE GESTION	154
2.1.1.	Composition du directoire et du conseil de surveillance de la Société	154
2.1.2.	Autres mandats sociaux	155
2.1.3.	Biographies des membres des organes sociaux	157
2.1.4.	Déclarations relatives aux membres du directoire et du conseil de surveillance	159
2.1.5.	Fonctionnement du directoire et du conseil de surveillance	159
2.1.6.	Conflit d'intérêts	163
2.1.7.	Conventions visées à l'article L.225-37-4 du code de commerce	163
2.2.	RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES DES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE	164
2.2.1.	Rémunération et avantages versés aux membres du Directoire	164
2.2.2.	Rémunérations et avantages versés aux membres du directoire et du conseil de surveillance	165
2.2.3.	Rémunérations et avantages alloués aux membres du conseil de surveillance	170
2.2.4.	Ratios de rémunération	170
2.2.5.	Restrictions concernant la cession par les membres du directoire et du conseil de surveillance de leur participation dans la Société	172
2.2.6.	Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier (CMF) sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2023	172
2.2.7.	Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des membres du directoire et du conseil de surveillance	172
2.2.8.	Bons de souscription d'actions (BSA) et/ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) attribués et actions attribuées gratuitement aux membres du directoire et du conseil de surveillance	172
2.2.9.	Politique de rémunération des mandataires sociaux	175
2.3.	GOUVERNANCE	183
2.4.	LES PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE MISES EN ŒUVRE PAR L'ENTREPRISE	184
2.4.1.	Principes généraux du contrôle interne	184
2.4.2.	Procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière	184
2.4.3.	Changements dans le contrôle de l'information financière	179
2.5.	ÉLÉMENTS SUSCEPTIBLES D'AVOIR UNE INCIDENCE EN CAS D'OFFRE PUBLIQUE	186

SOMMAIRE

2.5.1.	Structure du capital de l'entreprise	186
2.5.2.	Restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou clauses de conventions portées à la connaissance de la société en application de l'article L. 233-11 du code de commerce	186
2.5.3.	Participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du code de commerce	186
2.5.4.	Liste des détenteurs de tout titre comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci	186
2.5.5.	Mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, lorsque les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier	186
2.5.6.	Accords entre actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote	187
2.5.7.	Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du conseil de surveillance ou du directoire et modification des statuts de la société	187
2.5.8.	Pouvoirs du directoire, en particulier l'émission ou le rachat d'actions	187
2.5.9.	Accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société	187
2.5.10.	Accords prévoyant des indemnités pour les membres du directoire ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle et sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique	187
3.	RAPPORTS EXTRA-FINANCIERS	188
3.1.	IMPACT SOCIAL	188
3.2.	NOS PATIENTS	188
3.2.1.	Sécurité des patients pendant les essais cliniques	188
3.3.	NOS COLLABORATEURS	189
3.3.1.	Diversité des employés	189
3.3.2.	Santé et sécurité des travailleurs	190
4.	ÉTATS FINANCIERS ANNUELS 2023	191
4.1.	COMPTES CONSOLIDÉS AU 31 DÉCEMBRE 2023	191
4.1.1.	Etat consolidé de la situation financière	191
4.1.2.	Compte de résultat consolidé	192
4.1.3.	Etat consolidé du résultat global	192
4.1.4.	Etat de variation des capitaux propres consolidés	193
4.1.5.	Etat des flux de trésorerie consolidés	194
4.1.6.	Annexes aux états financiers consolidés au 31 décembre 2023	195
4.2.	RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDÉS 2023	255
4.3.	COMPTES ANNUELS DE NANBIOTIX SA POUR L' EXERCICE CLOS AU 31 DECEMBRE 2023	264
4.3.1.	Bilan	264
4.3.2.	Compte de résultat	266
4.3.3.	Annexes	267
4.4.	RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS DE LA SOCIÉTÉ 2023	292
5.	INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET LE CAPITAL	300
5.1.	CAPITAL SOCIAL	300

SOMMAIRE

5.1.1.	Montant du capital social	300
5.1.2.	Titres non représentatifs du capital	300
5.1.3.	Acquisition par la Société de ses propres actions	300
5.1.4.	Titres donnant accès au capital	301
5.1.5.	Capital autorisé	312
5.1.6.	Informations sur le capital de tout membre de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option	320
5.1.7.	Historique du capital social	321
5.2.	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	327
5.2.1.	Répartition du capital et des droits de vote à la date du document d'enregistrement universel	327
5.2.2.	Actionnaires significatifs non représentés au directoire ou conseil de surveillance	328
5.2.3.	Droits de vote des actionnaires	328
5.2.4.	Contrôle de la Société	328
5.2.5.	Accord pouvant entraîner un changement de contrôle	328
5.2.6.	État des nantissements	328
5.3.	ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS	328
5.3.1.	Objet social (article 3 des statuts)	328
5.3.2.	Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle	329
5.3.3.	Stipulations particulières régissant les modifications du capital	329
5.4.	INFORMATION ET HISTORIQUE SUR LA VIE JURIDIQUE DE LA SOCIÉTÉ SUR L'EXERCICE	329
5.4.1.	Dénomination sociale de la Société	329
5.4.2.	Lieu et numéro d'enregistrement de la Société	329
5.4.3.	Date de constitution et durée	329
5.4.4.	Siège social de la Société, forme juridique, législation régissant ses activités	329
5.5.	INFORMATION SUR LES PARTICIPATIONS	329
5.6.	CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES	330
5.6.1.	Accords avec des parties liées	330
5.6.2.	Indemnités de départ et contrats de travail	330
5.6.3.	Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés	332
5.7.	SALARIÉS	335
5.7.1.	Ressources humaines	335
5.7.2.	Participation des salariés dans le capital de la Société	336
6.	INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES	337
6.1.	RESPONSABLE DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT	337
6.1.1.	Déclaration du responsable du Document d'enregistrement universel	337
6.1.2.	Responsables de l'information financière	337
6.2.	CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES	337
6.2.1.	Commissaires aux comptes titulaires	337
6.2.2.	Attestation des honoraires versés aux commissaires aux comptes	337
6.3.	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATION D'INTÉRÊTS	338
6.4.	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	338
6.5.	TABLE DE CONCORDANCE	338
6.6.	GLOSSAIRE ET PRINCIPALES ABRÉVIATIONS	344
6.6.1.	Glossaire	344
6.6.2.	Principales abréviations	347

1. PRÉSENTATION DE NANBIOTIX ET DE SES ACTIVITÉS

1.1. INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES

Les principales informations financières ci-dessous sont extraites des états financiers consolidés de la Société et ont été préparées selon les normes IFRS telles que publiées par l'IASB (International Accounting Standards Board) et approuvées par l'Union européenne à la date de préparation de ces états financiers.

1.1.1. Indicateurs et chiffres clés

Bilan simplifié

	12/31/2023	12/31/2022	12/31/2021
Sur la base des comptes consolidés (en milliers d'euros)	Audité	Audité	Audité
Actifs non courants	6 558	7 412	8 709
Immobilisations incorporelles	8	1	4
Immobilisations corporelles	6 251	7 120	8 186
Actifs financiers	299	291	519
Actif circulant	87 339	52 358	93 060
Créances commerciales	905	101	—
Autres actifs courants	9 088	10 868	9 139
Trésorerie et équivalents de trésorerie	75 283	41 388	83 921
Total des actifs	93 897	59 769	101 769
Fonds propres	(1 843)	(27 045)	26 790
Passifs non courants	45 866	48 878	38 134
y compris les passifs financiers - non courants	45 543	48 608	37 816
Passif à court terme	49 873	37 936	36 845
y compris les dettes financières - courantes	5 022	4 560	8 204
Total des capitaux propres et des passifs	93 897	59 769	101 769

Compte de résultat simplifié

	2023	2022	2021
Sur la base des comptes consolidés (en milliers d'euros)	12 mois	12 mois	12 mois
	Audité	Audité	Audité
Chiffre d'affaires et autres produits	36 207	4 776	2 647
y compris le chiffre d'affaires	30 058	—	10
Résultat opérationnel	(26 779)	(46 702)	(52 579)
Résultat financier	(12 801)	(10 329)	5 580
Résultat net	(39 700)	(57 041)	(47 003)
Résultat global	(39 661)	(56 983)	(46 915)

Les dépenses d'exploitation sont réparties entre les frais de recherche et de développement et les frais de vente, généraux et administratifs. Les détails sont présentés ci-dessous :

Frais de recherche et de développement

	2023 12 mois Audité	2022 12 mois Audité	2021 12 mois Audité
(en milliers d'euros)			
Achats, sous-traitance et autres dépenses	(26 380)	(20 415)	(19 562)
Frais de personnel (y compris les paiements fondés sur des actions)	(10 721)	(10 868)	(9 605)
Dotations aux amortissements et aux provisions	(1 295)	(1 353)	(1 211)
Total des frais de recherche et de développement	(38 396)	(32 636)	(30 378)

Frais de vente, généraux et administratifs (SG&A)

	2023 12 mois Audité	2022 12 mois Audité	2021 12 mois Audité
(en milliers d'euros)			
Honoraires, loyers et autres frais	(9 889)	(7 792)	(9 638)
Frais de personnel (y compris les paiements fondés sur des actions)	(11 772)	(9 688)	(9 379)
Dotations aux amortissements et aux provisions	(387)	(378)	(417)
Total des frais de vente, généraux et administratifs	(22 049)	(17 857)	(19 434)

Flux de trésorerie simplifié

	2023 12 mois Audité	2022 12 mois Audité	2021 12 mois Audité
Sur la base des comptes consolidés (en milliers d'euros)			
Flux de trésorerie utilisés dans les opérations, avant impôts et variations du fonds de roulement	(22 390)	(39 403)	(41 412)
Variation du fonds de roulement	9 920	2 300	11 540
Flux de trésorerie liés aux activités d'exploitation	(12 476)	(37 103)	(29 872)
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement	(349)	138	(242)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	46 771	(5 651)	(5 180)
Impact des variations des taux de change sur la trésorerie	(51)	83	64
Flux de trésorerie net	33 895	(42 533)	(35 230)

1.1.2. Faits marquants de l'exercice

L'année 2023 a été marquée par plusieurs développements majeurs pour Nanobiotix dans les domaines opérationnels, cliniques et financier.

Business development

Accord de licence mondiale avec Janssen

En juillet 2023, Nanobiotix a signé un accord de licence mondiale exclusive, de co-développement et de commercialisation avec Janssen Pharmaceutica NV (Janssen), une entité du groupe Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, pour le produit-candidat NBTXR3, son potentiel radioenhancer *first-in-class*.

La Société a garanti :

- 30 millions de dollars de paiement initial (*upfront*)
- 5 millions de dollars de la première tranche d'investissement en capital reçu après la signature de l'accord

- 25 millions de dollars de la seconde tranche d'investissement en capital (paiement final reçu en décembre 2023)
- 20 millions de dollars pour le franchissement d'étapes opérationnelles liées à NANORAY-312 (réception programmée en mai 2024)

La Société est éligible pour recevoir :

- Jusqu'à 30 millions de dollars sous la forme de support opérationnel aux activités réglementaires et de développement de l'étude NANORAY-312 que Janssen pourra fournir à sa seule discrétion.
- Des paiements d'étape pouvant atteindre 1,8 milliard de dollars et des redevances échelonnées (*tiered-royalties*) à deux chiffres sur les ventes nettes de NBTXR3.
- Des paiements d'étapes supplémentaires pouvant aller jusqu'à 650 millions de dollars liés au succès de jalons de développement et réglementaires pour un ensemble de cinq indications additionnelles pouvant être développées par Janssen, à sa seule discrétion.
- Et jusqu'à 220 millions de dollars au total pour toute nouvelle indication que Nanobiotix développerait en propre, en accord avec Janssen.

En décembre 2023, LianBio a transféré ses droits sur NBTXR3, au bénéfice de Janssen, dans les marchés asiatiques, y compris tous les droits et responsabilités ainsi que la possibilité pour Nanobiotix de recevoir jusqu'à 205 millions de dollars correspondant aux paiements d'étape restants.

Clinique et Opérationnel

Données finales de l'Étude 102

L'Étude 102, un essai de Phase 1 d'escalade et d'expansion de dose évaluant NBTXR3 activé par radiothérapie chez des patients inéligibles à la chimiothérapie au cisplatine ou intolérants au cetuximab, s'est terminé avec succès. Les résultats finaux de sécurité et d'efficacité ont été présentés oralement lors de la 65^{ème} réunion annuelle de l'American Society for Radiation Oncology (ASTRO) en octobre 2023. Au moment du *cut off*, une forte efficacité antitumorale et un profil de tolérance favorable chez les patients âgés présentant de nombreuses comorbidités (n=56) ont été démontrés avec notamment :

- Un taux de réponse complète de 64 %, un taux de réponse global de 82 % dans la lésion injectée dans la population évaluable (n = 44) et une médiane de durée de réponse dans la lésion injectée avec NBTXR3 non encore atteinte.
- Une mPFS de 16,9 mois et une mOS de 23,1 mois dans la population évaluable.

L'analyse exploratoire présentée au congrès annuel 2023 de la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) portant sur d'autres signes d'efficacité renforce les hypothèses qui sous-tendent la conception de l'essai de Phase 3 NANORAY-312 en vue d'un enregistrement. Les résultats démontrent notamment :

- Une mOS de 42,8 mois observée chez 82 % des patients évaluable avec une réponse complète ou partielle de la lésion injectée par NBTXR3 (36/44), contre 18,1 mois pour l'ensemble des patients traités (n=56).
- Une corrélation positive entre la réponse objective et la survie sans progression (PFS), dans la lésion injectée avec NBTXR3 activé par radiothérapie, et la prolongation de la survie globale (OS).

Nomination du Dr Louis Kayitalire au poste de Chief Medical Officer (CMO)

Nanobiotix continue de renforcer ses capacités de développement mondial avec la nomination de Louis Kayitalire, MD, expert confirmé de l'industrie, en tant que Directeur Médical (CMO). Le Dr. Kayitalire apporte une expertise remarquable de l'industrie biopharmaceutique marquée par la réussite de projets de recherche, de développement, d'enregistrement et de commercialisation de thérapies dans le domaine de l'oncologie.

Étude de MD Anderson, résultats préliminaires dans le cancer du pancréas

Des données préliminaires de sécurité de la partie escalade de dose de l'essai de Phase 1b évaluant NBTXR3 activé par radiothérapie après une chimiothérapie cytotoxique, chez des patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé (NCT04484909), ont été présentées lors de la conférence spéciale 2023 de l'American Association for Cancer Research (AACR) (date de *cut-off* au 30 juillet 2023). Ces données démontrent la faisabilité et supportent l'efficacité antitumorale prometteuse et durable de NBTXR3 activé par radiothérapie :

- Injection endoscopique locale faisable avec un profil de tolérance acceptable chez 15 patients.

- Taux de contrôle de la tumeur injectée de 92 % (12/13) chez les patients évaluable.
- Médiane de survie globale sur la population évaluable de 21 mois à partir du diagnostic.
- Des signes préliminaires supplémentaires d'effet antitumoral prometteur provenant de l'étude de Phase 1 en cours, présentés à l'ESMO 2023 (date de *cut-off* au 30 septembre 2023), permettant potentiellement d'éclairer le développement clinique futur.
- Profil de sécurité favorable et dose recommandée établie.
- Médiane de survie globale de 23 mois chez 15 patients.

Finance

Opérations de financement pour un total de 64 millions de dollars bruts

Le 4 décembre 2023, Nanobiotix a annoncé la clôture de sa levée de fonds dont le produit brut totalise environ 58,7 millions de dollars (équivalent à 55,5 millions d'euros environ). Cette annonce clôture les différentes opérations de financement de novembre et décembre 2023 qui totalisent un montant de 64 millions de dollars, dans le cadre :

- du contrat de souscription de titres signé avec JJDC : Nanobiotix a reçu 25 millions de dollars en capital de Johnson & Johnson Innovation – JJDC, Inc., (en addition de la tranche initiale égale à 5 millions de dollars émise sans droits préférentiels de souscription perçue au 13 septembre 2023). Cette seconde tranche de 25 millions de dollars a été perçue en deux étapes : (i) 20,2 millions de dollars le 7 novembre 2023 et (ii) 4,8 millions de dollars le 4 décembre 2023.
- de l'offre globale de suivi réservée à des catégories déterminées d'investisseurs qui a généré un montant brut de 33,7 millions de dollars.

Renonciation aux engagements de trésorerie avec la BEI

La BEI a accepté de renoncer à l'engagement relatif au maintien d'un montant minimum de trésorerie et d'équivalents de trésorerie au titre du prêt BEI, avec effet au 13 octobre 2023, sous réserve des conditions suivantes :

- le remboursement par Nanobiotix du paiement en nature d'environ 5,4 millions d'euros conformément aux termes et conditions du prêt BEI en ce qui concerne les intérêts PIK courus jusqu'au 12 octobre 2023. Cette condition a été satisfaite le 12 octobre 2023.
- l'introduction d'un mécanisme supplémentaire pour le paiement anticipé des 20 millions d'euros requis dans le cadre du prêt de la BEI, qui exige des remboursements anticipés correspondant à un pourcentage progressif à un chiffre dans le bas de la fourchette appliqué aux futures transactions de financement par capitaux propres ou par dette jusqu'à un montant total de 100 millions d'euros, sur une base cumulative, pourcentage qui serait augmenté à un chiffre moyen pour les financements supérieurs à 100 millions d'euros.

1.1.3. Événements récents

Mise à jour de la recherche et du développement

Collaboration avec Janssen - atteinte d'objectifs opérationnels avec NANORAY-312

En janvier 2024, la Société a annoncé avoir atteint des objectifs opérationnels pour NANORAY-312, son étude pivot de Phase 3 en cours chez des patients âgés atteints d'un cancer de la tête et du cou. En conséquence, Janssen a mis en œuvre un paiement d'étape de 20 millions de dollars prévu pour être perçu au mois de mai 2024.

1.2. PRÉSENTATION ET ÉVOLUTION DE L'ENTREPRISE

1.2.1. Présentation générale de la Société

Nanobiotix est une société de biotechnologie au stade clinique et en phase avancée qui développe des approches thérapeutiques novatrices basées sur la physique afin de révolutionner les bénéfices des traitements pour des millions de patients ; elle est soutenue par des personnes qui s'engagent à faire une différence pour l'humanité. La philosophie de Nanobiotix est ancrée dans le concept de repousser les limites de ce qui est connu pour élargir les possibilités de la vie humaine.

Constituée en 2003, Nanobiotix a son siège social à Paris, en France. La Société est cotée 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 », à New York, aux États-Unis, depuis décembre 2020. La Société détient des filiales dont une notamment à Cambridge, Massachusetts (États-Unis).

Le Groupe est propriétaire de plus de 25 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 premier produit candidat, NBTXR3, qui est le produit de sa plateforme exclusive d'oncologie.

1.2.2. Organigramme

Nanobiotix compte 102 employés (hors stagiaires) à la fin de l'exercice 2023, encadrés par une équipe de direction complémentaire et très expérimentée ainsi que par un conseil de surveillance composé d'experts dans leurs domaines respectifs.

1.2.2.1. Organigramme opérationnel

La direction de la Société compte des profils particulièrement expérimentés.

Directoire / Executive Board

Laurent Levy, Ph.D., Co-fondateur, Président du Directoire



Nationalité: French

Age: 52

Date de fin de mandat : À l'issue de l'assemblée générale devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023

Biographie

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

Avant de rejoindre Nanobiotix, il a occupé de 2000 à 2003, un poste de consultant pour Altran Technologies et a travaillé dans le développement d'applications de nanotechnologies auprès de groupes comme Sanofi S.A., Guerbet S.A. et Rhodia S.A., ainsi que des start-up de biotechnologie. Il est également Président du conseil de surveillance de Valbiotix S.A. (Euronext Paris : ALVAL) depuis mars 2017. Il est également membre fondateur du Nanomedicine Translation Advisory Board depuis juin 2014, et Vice-Président de la plateforme Technologique Européenne de Nanomédecine (ETPN) depuis décembre 2012. Il est l'auteur de plus de 35 publications et communications scientifiques internationales, a réalisé plusieurs innovations qui ont donné lieu à des demandes de brevets et à des brevets accordés, et intervient régulièrement sur le thème de l'utilisation des nanoparticules pour lutter contre le cancer.

Laurent Levy est titulaire d'un doctorat en physico-chimie, spécialité nanomatériaux, de l'Université Paris VI Pierre et Marie Curie à Paris et du CEA (Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives), et un DEA en physique de la matière condensée de l'UPVI-ESPCI (Paris), suivi d'un stage post-doctoral à l'Institute for Lasers, Photonics and Biophotonics, SUNY (State University of New York), Buffalo, USA.

Bart Van Rhijn, Directeur Financier



Nationalité: Néerlandais

Âge: 51

Date de fin de mandat : À l'issue de l'assemblée générale devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023

Biographie

Bart Van Rhijn possède une vaste expérience dans les secteurs du conseil, de la technologie et des sciences de la vie. Il a rejoint Nanobiotix en 2021 après avoir occupé pendant près de trois ans le poste de directeur financier chez Servier Pharmaceuticals, LLC (Servier US).

Avant de rejoindre Servier US, il a occupé des postes de direction dans des organisations de premier plan en Europe et en Amérique du Nord, notamment chez PricewaterhouseCoopers, Philips et Galderma, en tant que directeur fiscal, directeur principal des fusions et acquisitions et directeur financier. Le parcours de Bart Van Rhijn témoigne d'un engagement sans faille en faveur de la rationalisation des coûts, la réorganisation des opérations, pour de la croissance et de la création de valeur. Son expérience variée comprend la réorganisation réussie d'une entreprise de services basés sur la technologie des soins de santé, la coordination de transactions financières stratégiques et le développement d'entreprises commerciales. Bart Van Rhijn est très attaché à la santé organisationnelle et encourage ses équipes à adopter l'innovation, à remettre en question le statu quo et à obtenir des résultats optimaux tout en plaçant les patients et les clients au premier plan. En outre, Bart Van Rhijn est venture partner dans un fonds de technologie émergente et cofondateur d'une start-up de production de podcasts.

Bart Van Rhijn est titulaire d'une maîtrise en droit civil et en droit fiscal de l'Université de Leyde, aux Pays-Bas, d'un MBA avec mention de la Babson's Olin School of Management et d'un certificat de Certified Management Accountant (CMA) de l'Institute of Management Accountants.

Anne-Juliette Hermant, Directrice des Ressources Humaines



Nationalité : Français

Âge : 51 ans

Durée du mandat social : À l'issue de l'assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023.

Biographie

Anne-Juliette Hermant a rejoint Nanobiotix en 2019 après avoir occupé pendant plus de 20 ans des fonctions dans les domaines des ressources humaines, de la responsabilité sociale des entreprises et des affaires publiques dans les secteurs privé et public.

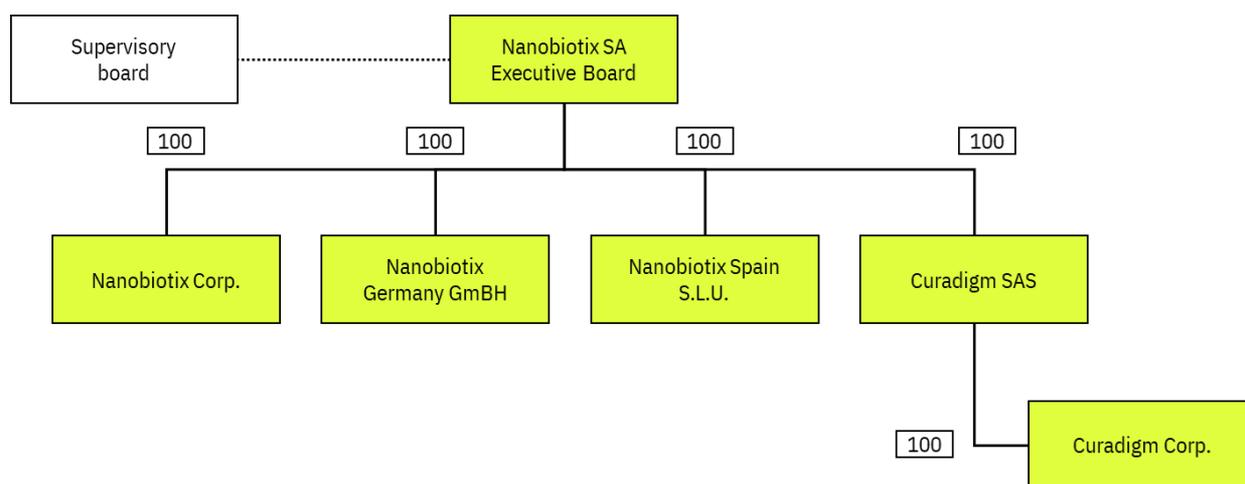
Avant de rejoindre Nanobiotix, elle a passé 15 ans chez AXA. Elle a d'abord été fondatrice et responsable du Fonds AXA pour la Recherche, un fonds de 100 millions d'euros créé pour soutenir la science de pointe dans tous les domaines liés à la compréhension des risques auxquels sont confrontées les sociétés humaines ; elle a ensuite été Chief Learning Officer du Groupe AXA, avant de contribuer à la création d'une nouvelle division d'AXA, AXA Partners, en tant que responsable mondiale des talents, du développement, de la culture et de la responsabilité d'entreprise.

Avant de rejoindre AXA, elle a commencé sa carrière en accompagnant l'évolution et la transformation de diverses organisations dans les secteurs gouvernementaux et non gouvernementaux.

Convaincue que l'éducation et la recherche sont des fondements essentiels du développement des sociétés humaines, elle a siégé au conseil d'administration de plusieurs institutions européennes de recherche et d'enseignement supérieur, dont HEC, l'École d'économie de Toulouse, l'Institut Mines-Télécom ou l'École des Ponts. Elle est actuellement vice-présidente du conseil d'administration de la Fondation Nationale Entreprise et Performance.

Anne-Juliette Hermant est diplômée de l'Ecole Normale Supérieure et de l'Institut d'Etudes Politiques de Paris. Elle est également titulaire de l'*Agrégation de Littérature Française* et d'un DEA de littérature française de l'Université Paris 3-Sorbonne Nouvelle.

1.2.2.2. Organigramme juridique



1.2.2.3. Liste des filiales, succursales et établissements secondaires

La Société détient une participation de 100 % dans quatre filiales : Nanobiotix Corp, une société basée à Cambridge, MA, constituée dans l'État du Delaware, Nanobiotix Spain S.L.U., une société espagnole, Nanobiotix Germany GmbH, une société allemande, et Curadigm SAS, une société constituée en vertu des lois françaises. Curadigm SAS possède une filiale à 100 % située à Cambridge, MA, aux États-Unis.

Pour plus d'informations sur ces filiales, voir la section 5.5 du document d'enregistrement universel.

Nanobiotix possède également une succursale en Suisse (*succursale*) ainsi qu'un établissement secondaire situé au 1, Mail du Professeur Georges Mathé, 94 800 Villejuif, France, où se trouve son site de production.

1.2.2.4. Principales transactions intragroupes

Dans le cadre de ses activités, la Société a mis en place des accords relatifs à l'organisation de services financiers et autres au sein du groupe selon la structure suivante :

- Accords de trésorerie : conclus entre la société et chacune de ses filiales (États-Unis, Espagne et Allemagne), en vertu duquel les avances de trésorerie consenties par et entre les entités du groupe, jusqu'à concurrence de 25 millions d'euros, sont payées au taux EURIBOR 12 mois + 1,25 % ;
- Accords de service : conclus entre la société et respectivement ses filiales américaine, espagnole et allemande, permettant aux filiales d'être rémunérées pour des activités réalisées au profit de la société mère ;
- Un accord est également en place depuis 2019 entre la Société et Curadigm SAS, afin de compenser la Société pour l'utilisation des bureaux et des laboratoires occupés par Curadigm SAS au siège de la Société à Paris ;
- Une convention de prêt de personnel mise en œuvre en 2022 entre la société et sa filiale Curadigm SAS et encore en vigueur en 2023 permettant aux employés de Curadigm SAS de travailler au profit de la société mère, sous réserve que toutes les conditions légales soient remplies.

- Accords de trésorerie : Deux accords de trésorerie ont été conclus entre la société et sa filiale Curadigm SAS en 2023. Le premier accord, en janvier 2023, portait sur un montant de 200 milliers d'euros et le deuxième, en décembre 2023, sur un montant de 300 milliers d'euros. Les deux avances sont assorties d'un taux d'intérêt de +1,17 % à compter de la mise à disposition des fonds.

De plus amples détails peuvent être trouvés dans les états financiers annuels de la Société présentés dans les notes au compte de résultat dans les annexes des comptes statutaires à la section 4.3 du Document d'Enregistrement Universel.

1.2.3. Immobilisations corporelles

Notre siège social est situé à Paris, en France, où nous louons environ 2 622 mètres carrés d'espace de bureau. Le bail de notre siège social à Paris se poursuit jusqu'au 30 juin 2027. Notre siège social, situé au 60 rue Wattignies dans le 12^e arrondissement de Paris, pour lequel nous avons signé un bail le 1^{er} juillet 2017 pour une durée de 10 ans et un avenant en vertu duquel nous avons loué des espaces supplémentaires, avec effet rétroactif au 1^{er} janvier 2019.

Notre usine de fabrication d'environ 1 195 mètres carrés est située dans le BioPark de Villejuif, un centre de recherche scientifique et d'innovation situé juste à l'extérieur de Paris, en France. Le bail de l'installation, qui a commencé le 1^{er} juillet 2017 et a été renouvelé en 2021, a une durée de 9 ans, se terminant le 30 juin 2030. L'installation, que nous avons ouverte en novembre 2017, a augmenté notre capacité de production potentielle dans le but de produire NBTXR3 pour nos essais cliniques actuels et envisagés et la phase commerciale initiale.

La Société possède du matériel pour ses activités de recherche, de développement et de fabrication. Ces équipements sont évalués à 577 milliers d'euros (après amortissement) au 31 décembre 2023 contre 354 milliers d'euros au 31 décembre 2022.

Nous louons également des bureaux pour Nanobiotix Corp, notre filiale américaine à 100 %, à Cambridge, Massachusetts, sur une base mensuelle. Nous n'avons pas d'engagements de location significatifs en ce qui concerne nos filiales étrangères.

Depuis le 1^{er} janvier 2019, suite à l'application de la norme IFRS 16 - Contrats de location, la société comptabilise tous les contrats de location éligibles dans son bilan consolidé (voir Note 6. Immobilisations corporelles).

Nous pensons que nos installations existantes sont adaptées à nos besoins à court terme et que des bureaux et des locaux de production supplémentaires ou alternatifs seront disponibles à l'avenir, selon les besoins, à des conditions commercialement raisonnables.

Paiements dus par période au 31 décembre 2023

Obligations contractuelles (en milliers d'euros)	Paiements dus par période			
	A 1 an, au plus	Depuis plus d'un an et jusqu'à 5 ans	Plus de 5 ans	Total
Baux simples	1 064	3 568	564	5 196

1.2.4. Investissements

Pour la période considérée, les principaux investissements nets liés à l'activité de l'entreprise ont été les suivants :

Investissements nets de Nanobiotix

Sur la base des comptes consolidés (en milliers d'euros)	31 déc., 2023	31 déc., 2022	31 déc., 2021
	Audité	Audité	Audité
Immobilisations incorporelles	8	1	4
Immobilisations corporelles	6 251	7 120	8 186
Actifs financiers	299	291	519
Total	6 558	7 412	8 709

Les principales immobilisations corporelles détenues par la Société sont principalement constituées d'agencements et d'équipements dans des locaux loués par la Société, d'équipements techniques de recherche, de développement

et de production, ainsi que de matériel de bureau et informatique. Ces immobilisations sont présentées dans la note 6 des états financiers consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2023, préparés selon les normes IFRS à la section 4.1 du Document d'Enregistrement Universel.

Investissements en cours

A la date du Document d'Enregistrement Universel, la majorité des investissements est réalisée en France, compte tenu de la localisation de son siège social et de ses sites de production ainsi que de la majorité de ses employés.

L'entreprise n'a pas prévu d'investissements à court ou à long terme.

1.3. DESCRIPTION DES ACTIVITÉS

1.3.1. Information sur les activités de la Société

Nanobiotix est une société de biotechnologie en phase de développement clinique avancé, spécialisée dans la mise au point de produits candidats novateurs *first-in-class*, fondés sur la physique. Nous utilisons notre nanotechnologie propriétaire afin d'améliorer les bénéfices des traitements pour des millions de patients dans le monde. Nous disposons de trois plateformes qui tirent chacune les bénéfices des nanotechnologies pour les appliquer à des thématiques de santé humaine :

- NBTXR3, notre potentiel radioenhancer *first-in-class*, conçu pour améliorer la radiothérapie
- Curadigm, notre technologie nanoprimér conçue pour améliorer l'indice thérapeutique
- Oocuity, notre plateforme conçue pour aider les affections du système nerveux central

Notre plateforme la plus avancée est à l'origine de notre principal produit-candidat, NBTXR3. NBTXR3, est conçu pour améliorer le contrôle local des tumeurs solides en augmentant l'effet de la radiothérapie dans la tumeur, 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 via NBTXR3 puis dans un second temps à adapter cette approche pour d'autres types de tumeurs solides.

Curadigm et Oocuity sont respectivement en phase préclinique et en phase de découverte. Ces deux plateformes partagent chacune avec NBTXR3 l'approche fondamentale de Nanobiotix qui cherche à apporter des solutions nanotechnologiques pour affecter le fonctionnement du corps humain à un niveau physique et avoir un impact positif sur les problèmes de santé.

La technologie de Curadigm est centrée sur le blocage transitoire des voies hépatiques impliquées dans la clairance afin d'améliorer la capacité d'un traitement administré ultérieurement à atteindre sa cible à une dose pertinente et donc potentiellement d'améliorer l'efficacité du traitement et/ou d'en diminuer la toxicité.

Oocuity est également centré autour de matériaux conçus avec la nanotechnologie. Dans ce cas, notre recherche se concentre sur l'utilisation de ces matériaux pour influencer les réseaux neuronaux par le biais de leurs propriétés électriques. Nous pensons qu'il existe plusieurs applications potentielles pour les matériaux dotés de telles propriétés.

NBTXR3, notre potentiel radioenhancer *first-in-class*, est une suspension aqueuse de nanoparticules d'oxyde d'hafnium cristallisé, conçue pour être injecté directement dans une tumeur maligne et activé par radiothérapie (RT-NBTXR3). Lorsqu'il est exposé à des rayonnements ionisants, NBTXR3 augmente localement l'effet de la radiothérapie (c-à-d de l'énergie) délivrée aux cellules tumorales dans lesquelles il est présent, augmentant de manière significative la mort des cellules tumorales sans pour autant augmenter l'effet de la radiothérapie dans les tissus sains environnants. Des études précliniques et des premières études cliniques suggèrent qu'après la destruction cellulaire physique causée par NBTXR3 activé par radiothérapie, notre produit candidat peut également stimuler la réponse immunitaire adaptative et créer une mémoire anticancéreuse à long terme. Compte tenu de son mécanisme d'action basé sur la physique, nous pensons que NBTXR3 pourrait être développé très largement, soit sur tout type de tumeurs solides traitées par radiothérapie, que celle-ci soit utilisée seule ou en association avec d'autres agents thérapeutiques, y compris les inhibiteurs de checkpoints immunitaires, un type de thérapie visant à stimuler le système immunitaire d'un patient afin d'attaquer les cellules cancéreuses.

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 cadre d'un protocole de traitement plus complexe. 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 atténuant cette contrainte, NBTXR3 pourrait améliorer le taux de survie et la qualité de vie des patients atteints de cancer.

Compte tenu du large potentiel d'application de NBTXR3 à travers différents types de tumeurs solides et afin d'apporter notre innovation au plus grand nombre de patients aussi rapidement que possible, nous nous sommes engagés dans des collaborations stratégiques avec des partenaires importants et réputés pour étendre le développement du produit candidat parallèlement aux essais cliniques que Nanobiotix mène, comme indiqué dans la section "1.3.4. Pipeline de développement de NBTXR3" de ce document d'enregistrement universel. En 2018, nous avons conclu une vaste collaboration de recherche clinique avec le MD Anderson Cancer Center de l'Université du Texas ("MD Anderson") pour mener plusieurs études de Phase 1 et de Phase 2 aux États-Unis afin d'évaluer NBTXR3 à travers différents types de tumeurs et de combinaisons thérapeutiques. Jusqu'à 312 patients devraient être recrutés dans le cadre de ces essais cliniques. En juillet 2023, nous avons conclu l'Accord Janssen, un accord

de licence mondiale de co-développement et de commercialisation de NBTXR3, à l'exclusion du territoire dévolu par la Licence Asie (tel que défini dans la section 1.5.3.1 ci-dessous). En décembre 2023, l'accord de licence stratégique avec Lian Oncology Limited en vertu duquel LianBio détenait des droits exclusifs de développement et de commercialisation de NBTXR3 dans le territoire de licence asiatique (la « Licence Asie »), a été transféré à Janssen.

Les caractéristiques de NBTXR3 nous ont amenés à étudier son utilisation dans plusieurs types de tumeurs, notamment les cancers de la tête et du cou, du poumon, du pancréas, de l'œsophage, du foie, de la prostate, des sarcomes des tissus mous et du rectum. Nous avons observé des signaux positifs ou des signaux d'activités et d'innocuité dans tous ces types de tumeurs. Nous pensons que le produit est susceptible d'aider au contrôle local des tumeurs solides et, à ce titre, nous nous sommes concentrés sur le cancer de la tête et du cou chez les patients âgés qui ont peu d'options thérapeutiques pour obtenir le contrôle local dont ils ont besoin. De plus, nous pensons qu'il existe des types de cancer du poumon pour lesquels le contrôle local est important et, par le biais de notre accord avec Janssen, nous avons également pour objectif de répondre aux besoins de ces patients. Outre les types de tumeurs spécifiques, nous pensons que nos données indiquent que NBTXR3 pourrait également jouer un rôle en se combinant avec des thérapies d'immuno-oncologie (I-O). Nous développons donc également le produit avec ce type de combinaisons, en particulier dans des schémas combinés anti-PD(L)-1 pour le cancer de la tête et du cou récurrent et/ou métastatique. Les inhibiteurs de checkpoints sont aujourd'hui approuvés pour plus de dix tumeurs solides différentes, dont la plupart peuvent également être traitées par radiothérapie.

Nous travaillons au développement d'une offre thérapeutique complète pour le traitement des cancers de la tête et du cou (ou carcinome épidermoïde de la tête et du cou, CETEC) pour lesquels la radiothérapie seule ou avec une immunothérapie 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 radiothérapie, impliquant une perspective de commercialisation importante pour NBTXR3. De plus, la Société estime que ce modèle pourrait être applicable à toute indication de tumeur solide traitée par radiothérapie seule ou avec une immunothérapie et dans laquelle NBTXR3 peut être injecté, ce qui élargirait encore les perspectives commerciales de NBTXR3.

Le deuxième type de tumeur priorisé est le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), un sous-type de cancer du poumon¹. Dans le cadre de l'accord annoncé en juillet 2023, Janssen sera entièrement responsable d'une première étude de Phase 2 évaluant NBTXR3 chez des patients atteints de CPNPC. Le MD Anderson étudie également l'utilisation de NBTXR3 dans les CPNPC sous l'approche d'une ré-irradiation permettant aux patients de recevoir à nouveau une radiothérapie en association avec NBTXR3.

Stratégie de Nanobiotix

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 des cancers et d'autres maladies et problèmes de santé.

Notre stratégie consiste à développer successivement nos trois plateformes fondées sur les nanotechnologies, en utilisant la première pour atteindre une viabilité financière, ce qui nous permettrait d'investir davantage dans les deuxième et troisième plateformes. Nos plateformes sont :

- NBTXR3, notre potentiel radioenhancer *first-in-class*, conçu pour améliorer la radiothérapie
- Curadigm, notre technologie nanoprimer conçue pour améliorer l'indice thérapeutique
- Oocuity, notre plateforme conçue pour aider les affections du système nerveux central

La Société a principalement concentré ses efforts de développement sur NBTXR3, son potentiel radioenhancer *first-in-class* 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 pourrait être amélioré notamment 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 de multiples autres tumeurs solides, afin d'améliorer de manière significative le traitement du cancer pour des millions de patients dans le monde. Les éléments clés de cette stratégie sont les suivants :

- **Achever le développement de NBTXR3 dans le traitement des cancers de la tête et du cou localement avancés (CETEC-LA).** Nanobiotix a mené un essai de Phase 1 d'escalade et d'expansion de dose, l'Étude 102, chez des patients atteints de CETEC-LA et non éligibles à une chimiothérapie à base de platine. Les données finales de la partie expansion de dose ont montré une médiane de survie sans progression de 16,9 mois et une médiane de survie globale de 23,1 mois dans la population

¹ D'après l'American Cancer Society, en général, environ 80 % à 85 % des cancers du poumon sont des CPNPC.

évaluable de l'étude. Voir "1.3.5.1. Cancers de la tête et du cou localement avancés — Essai de Phase 1 d'escalade et d'expansion de dose (« Étude 102 »)". Ces résultats ont potentiellement renforcé l'hypothèse de l'étude pivot internationale de Phase 3 évaluant NBTXR3 chez des patients âgés atteints de CETEC-LA qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie à base de platine. Cette étude, NANORAY-312, recrute des patients aux États-Unis, en Europe et en Asie et vise à recruter jusqu'à 500 patients. Voir "1.3.5.1. Cancers de la tête et du cou localement avancés — Essai pivot international de Phase 3 ("NANORAY-312)". 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.

- **Exploiter le potentiel de combinaisons thérapeutiques avec l'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 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 ainsi qu'à augmenter le taux de survie. Nanobiotix mène actuellement l'Étude 1100, un essai multi-cohorte de Phase 1 avec NBTXR3 activé par radiothérapie en association avec 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, d'un cancer primitif éligible aux 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. Voir "1.3.5.4. Programme d'I-O - CETEC R/M, métastases des tissus mous ou pulmonaires ou hépatiques de tout type de tumeurs primitives — Essai multi-cohortes de Phase 1 (« Étude 1100 »)".
- **S'appuyer sur des collaborations stratégiques pour faire progresser les opportunités de NBTXR3 et établir un plan global de développement, réglementaire et de commercialisation pour NBTXR3.** En juillet 2023, Nanobiotix a signé un accord de licence mondiale, de développement et de commercialisation avec Janssen pour NBTXR3, à l'exclusion du territoire dévolu par la Licence Asie. Faisant suite au transfert au 22 décembre 2023 de LianBio à Janssen de la Licence Asie, Janssen détient également des droits de développement et de commercialisation de NBTXR3 sur ce territoire. Au-delà du soutien opérationnel et financier à court et long terme que cette collaboration apporte à Nanobiotix, cet accord vise à tirer parti des forces de chaque organisation : Nanobiotix apporte à la collaboration son produit candidat NBTXR3, son développement ciblé, son expertise en matière de fabrication et sa capacité d'innovation, tandis que Janssen apporte son soutien substantiel en matière de développement ainsi que ses capacités réglementaires et commerciales. Nanobiotix estime que cette collaboration permettra d'accélérer la réalisation des promesses de NBTXR3 envers les patients.
- **Élargir les champs d'opportunités avec NBTXR3 et construire un programme de développement efficace pour 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, cinq essais cliniques sont actuellement menés aux États-Unis pour évaluer NBTXR3 activé par radiothérapie, seule ou combiné à des immunothérapies ou des chimiothérapies, dans plusieurs types de cancer. De plus, suite à l'Accord Janssen, Janssen sera entièrement responsable d'une première étude de Phase 2 évaluant NBTXR3 chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade III. Janssen peut développer des essais supplémentaires pour de nouvelles indications à sa seule discrétion. Si l'applicabilité de NBTXR3 aux tumeurs solides dans ses essais cliniques actuels et à venir est démontrée, 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.
- Enfin, la Société poursuit le développement de ses deux autres plateformes, Curadigm et Occuity, dans l'objectif d'exploiter les avantages des matériaux dérivés des nanotechnologies pour en faire bénéficier d'autres domaines de santé. Bien qu'étant encore à un stade moins avancé que NBTXR3, nous pensons qu'ils ont un grand potentiel pour apporter des avantages substantiels aux problèmes pour lesquels ils ont été pensés.

1.3.2. Comment NBTXR3 répond aux défis qui constituent la radiothérapie et l'immuno-oncologie

Solutions thérapeutiques actuelles en oncologie et limitations

En général, il existe quatre grandes modes de traitement du cancer : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées (dans lesquelles les médicaments ciblent les 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 découvertes à un stade précoce. Cette dernière vise à retirer non seulement la tumeur, mais aussi un peu de tissus sains environnants entourant la tumeur (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 du stade de son cancer. Par exemple, lorsque le cancer d'un patient s'est propagé, ou a métastasé, la chirurgie seule, bien que faisable, peut être insuffisante pour éliminer le cancer. Dans ce contexte, la chirurgie peut être associée à une radiothérapie ou à une chimiothérapie. La radiothérapie, la chimiothérapie ou d'autres thérapies efficaces telles que les inhibiteurs de checkpoints peuvent également précéder l'intervention chirurgicale, avec l'avantage de réduire la taille de la tumeur et de faciliter l'intervention chirurgicale.

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 concerné.

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%² des patients atteints d'un cancer recevront au moins une fois une radiothérapie, soit seule, soit dans le cadre d'un protocole de traitement plus complexe.

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. Par ailleurs, 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 avoir une efficacité limitée dans le traitement des cancers qui se sont étendus ou ont métastasé. En conséquence, les médecins peuvent décider de suspendre la radiothérapie, car la dose nécessaire pour détruire les cellules tumorales causerait des dommages importants 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, non seulement, cible la tumeur mais vise également à stimuler et à activer le système immunitaire du patient plus largement 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.

NBTXR3 : répondre aux défis qui constituent la radiothérapie et l'immuno-oncologie

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)

Notre potentiel radioenhancer *first-in-class* NBTXR3 a été conçu afin de relever ces deux défis : la toxicité de la radiothérapie et la difficulté d'utiliser des traitements d'I-O contre les tumeurs qui ne répondent pas ou qui sont froides. NBTXR3, seul ou en combinaison avec d'autres approches thérapeutiques, est conçu pour améliorer l'absorption de l'énergie dans la tumeur, ce qui se traduit par une efficacité accrue de la radiothérapie au niveau local. Cet effet ne se propage pas aux tissus sains environnants, limitant ainsi les toxicités de la radiothérapie.

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

1.3.3. Notre technologie NBTXR3

NBTXR3 a été développé dans le cadre de nos explorations du potentiel des nanotechnologies pour apporter des solutions aux besoins thérapeutiques non satisfaits dans le domaine de l'oncologie. NBTXR3 est une suspension aqueuse stérile de nanoparticules d'oxyde d'hafnium cristallisé, administrée par une injection locale unique directement dans la tumeur (guidée par imagerie) avant la radiothérapie. 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. Lorsque la tumeur injectée est ensuite traitée par radiothérapie, les particules interagissent avec le rayonnement, ce qui augmente la dose d'énergie délivrée à la tumeur, mais sans causer de dommages supplémentaires aux tissus sains environnants. Nous pensons que notre technologie NBTXR3 améliore le rapport bénéfice-risque de la radiothérapie pour les patients. Le traitement par radiothérapie avec NBTXR3 est conçu pour détruire complètement la tumeur ou la rendre plus opérable, par exemple en réduisant sa taille.

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).

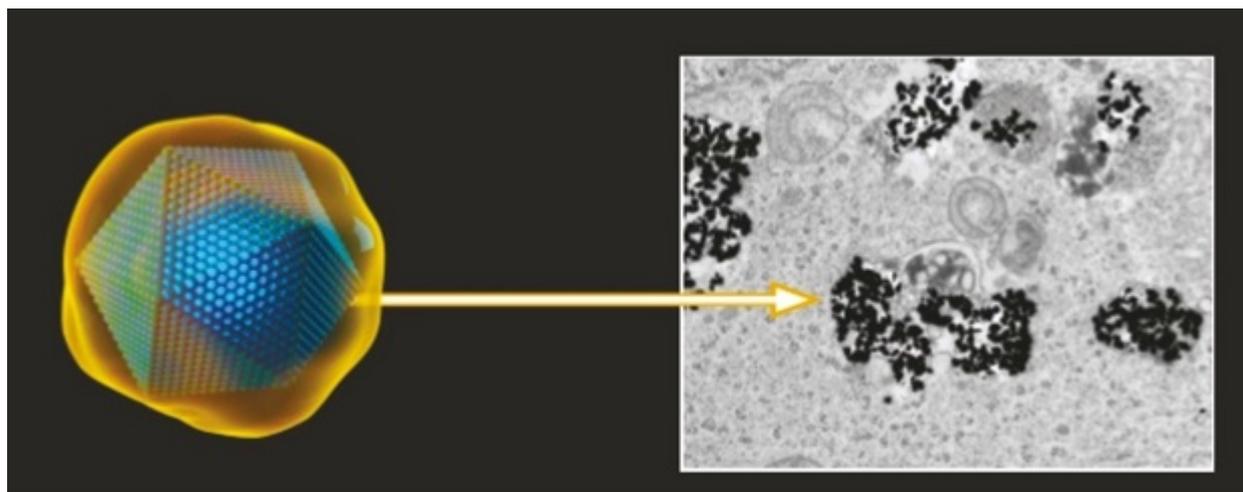
NBTRX3 et la radiothérapie

La quantité d'énergie pouvant être apportée dans une cellule par radiothérapie dépend de la capacité de la cellule à absorber le rayonnement, ce qui dépend de la quantité et de la forme d'énergie utilisée ainsi que de la densité électronique des molécules réceptrices. Pendant la radiothérapie, l'interaction entre le rayonnement et les molécules de la cellule ciblée entraîne l'ionisation des atomes, libérant ainsi les électrons de l'orbite des atomes. Ces électrons libres dissipent leur énergie lors de multiples interactions avec les molécules environnantes, produisant dans la cellule des radicaux libres, des molécules hautement réactives. Les radicaux libres produits pendant la radiothérapie sont très réactifs et ont la capacité de rompre les liaisons covalentes des molécules avec lesquelles ils interagissent, y compris l'ADN, l'ARN et les protéines. Ces radicaux libres jouent un rôle prépondérant dans l'efficacité de la radiothérapie en causant des dommages, via de multiples mécanismes, dans la cellule, conduisant finalement à sa mort.

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 fonctionner comme des radioenhancers. Les nanoparticules ont un noyau inorganique d'oxyde d'hafnium cristallisé, qui a une densité électronique élevée. La densité électronique élevée des nanoparticules joue un rôle majeur dans l'efficacité des interactions avec les rayonnements, tandis que leurs propriétés physiques et chimiques n'entraînent pas intrinsèquement de dommages supplémentaires aux tissus sains environnants.

L'image suivante est une micrographie électronique en transmission d'une coupe transversale d'une cellule cancéreuse avec des nanoparticules après injection.

Nanoparticules de 50 nm regroupées dans le cytoplasme



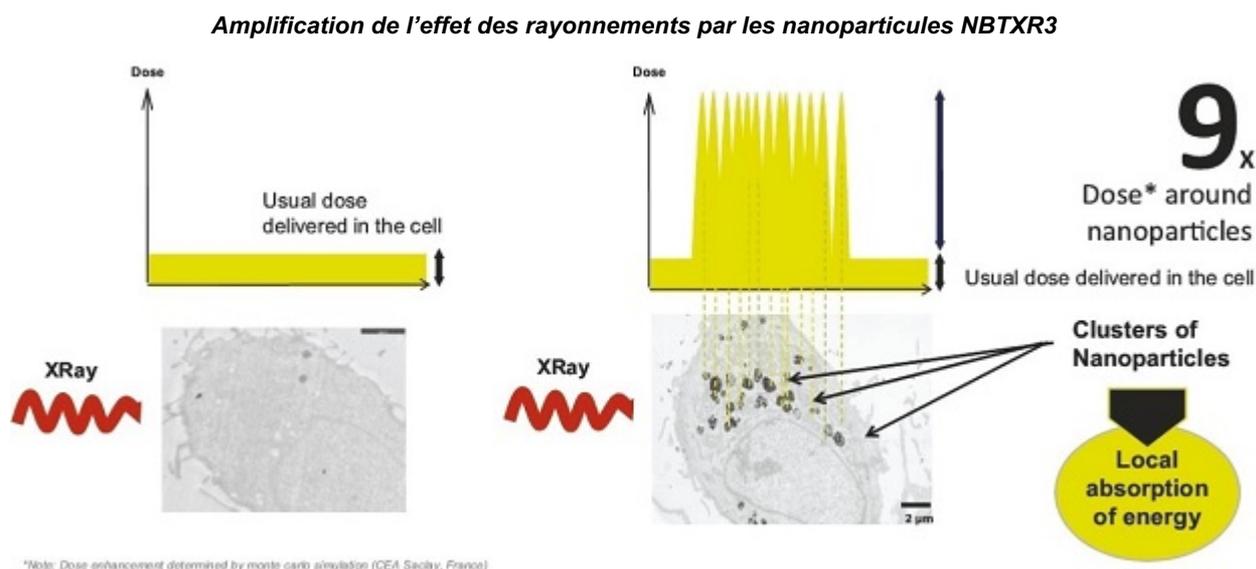
NBTXR3 est une approche novatrice pour le traitement local du cancer. Nous pensons qu'elle offre une solution aux limites souvent difficiles à contourner de la radiothérapie - l'incapacité de délivrer des quantités suffisantes de radiation pour éradiquer la tumeur sans causer d'importants dommages aux tissus sains environnants.

Mécanisme d'action des nanoparticules NBTXR3 (*radioenhancement*)

Principe

Le mécanisme d'action des nanoparticules NBTXR3 peut être décrit comme suit. Nos nanoparticules restent inertes jusqu'à ce qu'elles soient exposées à des radiations ionisantes, ce qui signifie qu'elles ne produisent pas d'électrons ou de radicaux libres par elles-mêmes. Lorsqu'elles sont exposées à des radiations, la haute densité électronique des nanoparticules permet aux cellules cancéreuses traitées avec NBTXR3 d'absorber davantage d'énergie par rapport à l'énergie absorbée par les cellules non traitées où l'énergie absorbée correspond à celle absorbée par les molécules d'eau (qui ont une très faible densité électronique). Cette absorption accrue d'énergie conduit à la génération de plus d'électrons libres, ce qui entraîne la création de plus de radicaux libres. L'effet destructeur des radicaux libres est ainsi amplifié et localisé par les nanoparticules activées par les radiations, générant une concentration contrôlée d'énergie au sein de la tumeur. Les radiations ionisantes peuvent être appliquées aux nanoparticules de manière répétée car elles retournent à leur état inactif et inerte après chaque exposition aux radiations. De multiples séances de radiothérapie peuvent être administrées contre une tumeur ayant reçu une seule injection de nos nanoparticules.

L'illustration suivante montre une augmentation représentative de la dose de radiation absorbée autour des nanoparticules NBTXR3 administrées dans des cellules cancéreuses.



Domages cellulaires et réponse immunitaire

Au niveau cellulaire, des études précliniques ont révélé divers types de dommages amplifiés par les nanoparticules, tels qu'une augmentation des cassures doubles brin de l'ADN (DSB), entraînant une augmentation de la formation de micronucléi (ADN libre trouvé dans le cytoplasme des cellules), ainsi que la perméabilisation de la membrane lysosomale, observée uniquement en présence de nanoparticules. Tous ces éléments contribuent à amplifier la mort cellulaire en présence de nanoparticules NBTXR3.

Des études précliniques ont également démontré une augmentation de l'expression de certains éléments biologiques/voies biologiques, connus pour être impliqués dans la réponse immunitaire antitumorale, tels que les biomarqueurs de la mort cellulaire immunogène (ICD), une augmentation de l'immunopeptidome et l'activation de la voie cGAS-STING³.

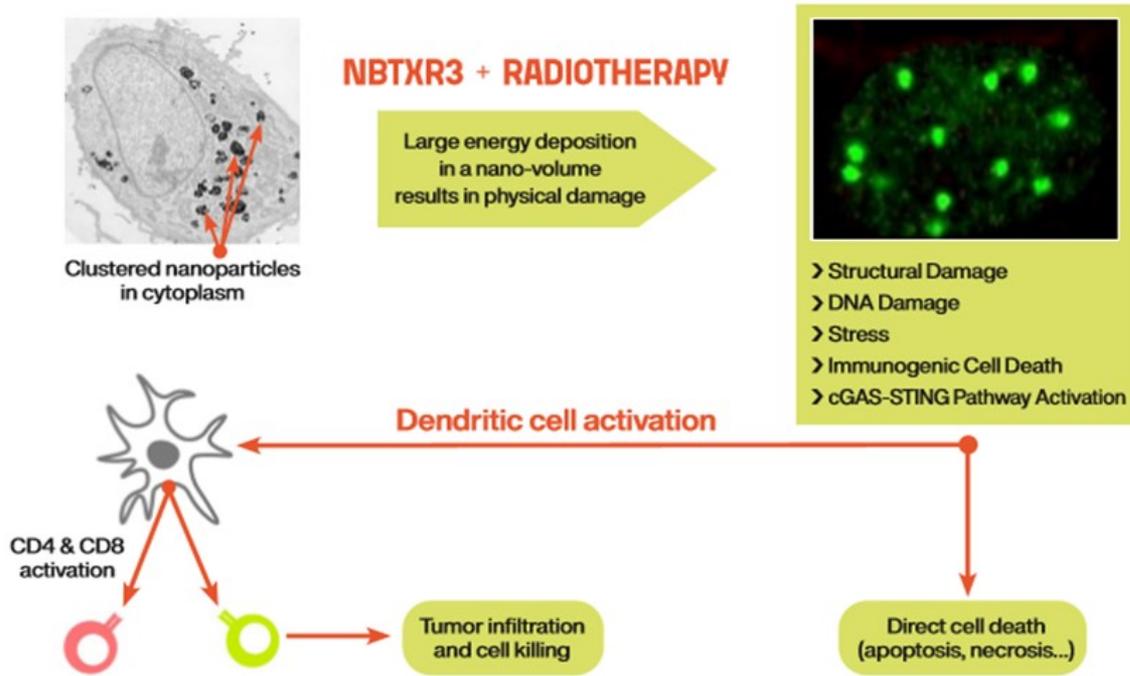
Dans nos études précliniques et nos premières données cliniques, une destruction des lésions métastatiques, faisant suite au traitement utilisant des nanoparticules activées par les radiations, a également été observée⁴. Sur la base de ces observations, nous croyons que nos nanoparticules peuvent amorcer une réponse immunitaire, rendant les tumeurs plus susceptibles d'être reconnues par le système immunitaire du patient.

Sur l'illustration ci-dessous, les amas de nanoparticules NBTXR3 dans la cellule sont activés par radiothérapie et provoquent la destruction des cellules cancéreuses en raison de l'absorption élevée d'énergie par les nanoparticules et de la libération de cette énergie qui cause des dommages comme décrit précédemment. Cette destruction peut inclure des dommages structuraux, des dommages à l'ADN, un stress pour les cellules, une mort cellulaire immunogène (une forme spécifique de mort cellulaire liée au système immunitaire) et l'activation de la voie cGAS-STING (un mécanisme d'activation immunitaire). Cela entraîne à la fois une mort cellulaire directe et l'activation des cellules dendritiques. Une fois activées, les cellules dendritiques déclenchent l'activation des lymphocytes (y compris les lymphocytes T cytotoxiques). Cette activation des lymphocytes a pour effet d'amorcer le système immunitaire afin qu'il soit plus enclin à reconnaître et tuer les cellules cancéreuses.

³ Marill et al. (2019) *Radiother Oncol.*

⁴ Zhang et al. (2020) *Int J Nanomedicine*

NBTRX3 NANOPARTICLES ENHANCE TUMOR CELL DESTRUCTION AND ACTIVATE IMMUNE RESPONSE



1.3.4. Pipeline de développement de NBTRX3

La figure ci-dessous présente notre portefeuille d'essais cliniques en cours et prévus, y compris ceux faisant l'objet d'une collaboration entre Nanobiotix et Janssen ou le MD Anderson.

Indication	Étude	Traitement	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Cancers de la tête et du cou localement avancé	NANORAY-312 ¹	NBTRX3-RT ± cetuximab	[Barre de phase 1 à phase 3]		
	Étude 102 - Terminée	NBTRX3-RT	[Barre de phase 1]		
Cancers de la tête et du cou récurrent et/ou métastatiques	En discussion ²	NBTRX3-RT + anti-PD-1	[Barre de phase 1 à phase 3]		
	Étude 1100	NBTRX3-RT + anti-PD-1	[Barre de phase 1]		

<p>NANOBIOTIX</p> <p>Tolérance, faisabilité et activité clinique démontrés pour NBTRX3-RT dans différents cancers solides</p> <p>Études terminées</p> <p>Sarcomes des Tissus Mous (Ph 2/3) – NBTRX3-RT Rectum (Ph 1/2)³ – NBTRX3-RT + ChT</p> <p>Tête et cou (Ph 1/2)³ – NBTRX3-RT + ChT Foie (Ph 1) – NBTRX3-RT</p>	<p>MD Anderson Cancer Center</p> <p>Tolérance, faisabilité et efficacité en exploration pour NBTRX3-RT dans des cancers solides</p> <p>Études en cours</p> <p>Tête et cou (Ph 2) – NBTRX3-RT + anti-PD-1 Pancréas (Ph 1) – NBTRX3-RT</p> <p>Œsophage (Ph 1) – NBTRX3-RT + ChT Poumon (Ph 1) – NBTRX3-RT</p> <p>Cancers avancés (Ph 1/2) – NBTRX3-RT + anti-PD-1/L-1</p>
---	--

<p>Janssen⁴</p> <p>Élargissement à de grandes indications</p> <p>Indication prévue</p> <p>Poumon stade III (Ph 2)</p> <p>Nouvelles potentielles indications</p> <p>À déterminer</p>

1. La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a accordé la désignation Fast Track pour l'étude de NBTRX3 activé par radiothérapie dans la population de l'étude NANORAY-312 (cancer de la tête et du cou localement avancé) en février 2020; 2. Potentiel future programme d'enregistrement de Phase 3 chez les patients atteints de HNSCC locorégional récurrent non résecable ou récurrent ou métastatique résistant à un traitement anti-PD1/PD-L1 antérieur; 3. Étude terminée avant sa fin dans le cadre d'un fin de la collaboration, résultats présentés à l'ASCO 22; 4. En juillet 2023, Nanobiotix a conclu un accord de licence globale, de co-développement et de commercialisation avec Janssen Pharmaceutica NV, une entité du groupe Johnson & Johnson. Voir "1.3.14. Nos principaux contrats" pour plus information.

NBTRX3-RT: NBTRX3 activé par radiothérapie [Barre verte] Étude clinique en cours [Barre bleue] Potentielle future étude de Ph3

1.3.5. Nos programmes cliniques

NBTRX3 a été et est actuellement évalué dans le cadre de plusieurs essais cliniques dans le monde entier sur diverses populations de patients atteints de cancer.

En raison du large potentiel de NBTXR3 à améliorer la condition de millions de patients souffrant de tumeurs solides, Nanobiotix a initié des collaborations avec des leaders industriels et académiques pour permettre à NBTXR3 de bénéficier au plus grand nombre de patients possible, le plus rapidement possible. Nous avons mis en place une vaste collaboration de recherche clinique avec le MD Anderson Cancer Center de l'Université du Texas afin de mener plusieurs études de Phase 1 et de Phase 2 aux États-Unis pour évaluer NBTXR3 dans différents types de tumeurs (telles que les tumeurs pulmonaires et pancréatiques) et des combinaisons thérapeutiques, y compris des modalités de traitement relativement récentes telles que la protonthérapie et la ré-irradiation. En 2023, nous avons conclu un accord de licence mondiale pour le co-développement et la commercialisation de NBTXR3 avec Janssen Pharmaceutical NV, une entité du groupe Johnson & Johnson (voir "1.3.13.1. Janssen Pharmaceutica NV"). Le programme clinique détaillé ci-dessous est le fruit d'une collaboration entre la Société et ses partenaires. Nanobiotix se concentre en priorité sur les cancers de la tête et du cou, et Janssen sera entièrement responsable d'une première étude de Phase 2 évaluant NBTXR3 chez des patients atteints d'un cancer du poumon de stade III.

1.3.5.1. 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 l'hypopharynx, du nasopharynx, de l'oropharynx, de la lèvre, de la cavité nasale et des glandes salivaires. Ces parties du corps jouent un rôle essentiel dans notre capacité à avaler, manger, respirer et parler. En 2022, 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 (OMS), un cancer de la tête et du cou a été diagnostiqué chez 947 211 nouveaux patients dans le monde, et 482 428 patients sont décédés des suites de ce cancer. Le taux de survie à 5 ans pour les patients souffrants de cancers de la cavité buccale ou de l'oropharynx est estimé à 68 % par L'*American Cancer Society*. 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 qu'en Europe. Cependant, cette chimiothérapie ne constitue souvent pas une option thérapeutique pour les patients âgés ou fragiles qui ne supporteraient pas les effets secondaires inhérents au traitement par chimiothérapie. Le traitement alternatif à la chimiothérapie est le cétuximab (un anticorps monoclonal faisant partie des thérapies ciblées contre le cancer) 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 survie de 12 mois après le diagnostic⁵) 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.

Le tableau suivant résume les données de certaines publications scientifiques relatives à des essais cliniques sur la tête et le 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 recevant une radiothérapie seule <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					

⁵ D'après notre analyse des sous-groupes de publications scientifiques relatives aux cancers de la tête et du cou incluant Zumsteg ZS, et al. (2017), Amini et al. (2016), Bourhis et al. (2006); et Moye et al. (2015).

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel
Chapitre 1. PRÉSENTATION DE NANBIOTIX ET DE SES ACTIVITÉS

Patients recevant une radiothérapie et du cetuximab <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		58%	31%	27%	0%	42%
T1-T3	70					
T4	29					
TX	<1					
Patients atteints de cancer oropharyngé avec un statut HPV négatif traités par radiothérapie et 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/B	79					
Site de la tumeur primaire (%)						
Cavité buccale	9					
Oropharynx	61					
Hypopharynx	21					
Larynx	9					
Statut HPV OPSCC (%)						
HPV+	13					
HPV-	87					
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 de cancer oropharyngé avec un statut HPV positif traités par chimiothérapie d'induction, radiothérapie et cetuximab <i>Marur et al. 2017 (patients évaluables)</i>		95 %	49 %	46 %	1 %	0 %
Âge médian (années)	57					
ECOG						
0 (KPS 100)	91					
1 (KPS 80-90)	9					
0 (KPS 60-70)	—					
Stade (%)						
III	15					
IVA/B	85					
Site de la tumeur primaire (%)						
Cavité buccale	—					
Oropharynx	100					
Statut HPV OPSCC (%)						
HPV+	100					
HPV-	—					

Abréviations : HPV (papillomavirus humain) ; 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 pour illustrer l'opportunité 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 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, randomisé (1:1), contrôlé, à deux bras 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. Tous les patients reçoivent une radiothérapie définitive avec en option cétuximab au choix de l'investigateur. Les patients du bras expérimental reçoivent NBTXR3 en plus. L'essai devrait être mené dans plus de 150 sites à travers le monde et environ 500 patients seront randomisés. 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, aux États-Unis et en Asie).

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. 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 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. La Société a précédemment reçu une communication de la FDA exprimant qu'une amélioration cliniquement significative de la PFS au moment de l'analyse intermédiaire prévue (par exemple, différence de PFS ≥ 6 mois), sans effet préjudiciable sur l'OS, pourrait potentiellement permettre une demande d'approbation accélérée (*accelerated approval*) 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 + vs autre), (iii) indice de comorbidité de Charlson ajusté à l'âge, ou score ACCL, au moment de l'inclusion (2 à 3 vs ≥ 4) et (iv) région (Amérique du Nord et Europe de l'Ouest ou reste du monde).

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 cisplatine. 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 qui ont le potentiel de répondre à des besoins médicaux non satisfaits.

Essai de Phase 1 d'escalade et d'expansion de dose (« Étude 102 »)

Nous avons mené un essai clinique de Phase 1 d'escalade et d'expansion de dose, évaluant NBTXR3, activé par radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT), chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou (cavité buccale ou de l'oropharynx) localement avancé non éligibles au cisplatine ou intolérants au cétuximab.

Le principal objectif de la partie escalade de dose était d'évaluer la sécurité de NBTXR3 et de déterminer la dose recommandée pour la Phase 2 (DRP2) pour NBTXR3 activé par radiothérapie. Les critères d'évaluation principaux de la partie expansion étaient de confirmer le profil de tolérance favorable de la dose recommandée et d'obtenir des preuves préliminaires de son efficacité en évaluant le taux de réponse objectif 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 parties 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 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 prévu d'analyser l'OS.

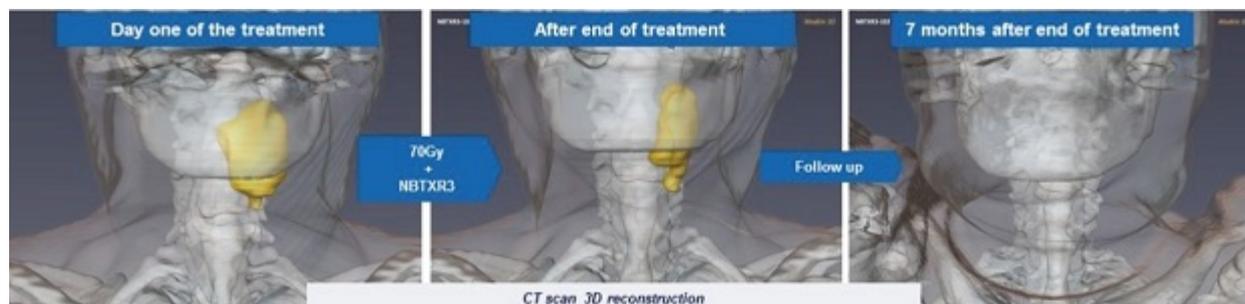
Étude 102 : partie escalade

Durant la partie escalade de dose de l'Étude 102, des doses croissantes de NBTXR3, calculées en pourcentage (%) du volume tumoral (5 %, 10 %, 15 % et 22 %), ont été administrées aux patients. Au total, 19 patients ont reçu une

injection de NBTXR3, suivie d'une radiothérapie IMRT (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.

Chez chaque patient, la tumeur primaire a été injectée avec NBTXR3, tandis que les adénopathies (ganglions lymphatiques pathologiques) n'ont pas été injectés. Les lésions injectées avec NBTXR3 et les lésions non injectées ont été traitées avec la même dose de radiothérapie IMRT.

Le graphique suivant illustre la diminution de la tumeur au fil du temps après traitement chez un patient 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.



Neuf des 16 patients (56 %) évaluable ayant reçu la dose prévue de NBTXR3 et de radiothérapie, avaient 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 (31 %) et un taux de réponse objective a été observé, selon l'évaluation de l'investigateur, chez 11 des 16 patients (68 %). Sur les 7 patients ayant reçu les deux doses les plus élevées de NBTXR3 activé par radiothérapie et toujours en vie à date du cut-off (12 mois), 5 patients étaient toujours en vie 24 mois après le traitement. Sur les 13 patients ayant participé à l'étude et ayant reçu les doses les plus élevées 10 %, 15 % et 22 %, 9 patients ont obtenu une réponse complète de la lésion injectée (69 %).

Les résultats préliminaires d'efficacité et de sécurité ont montré que NBTXR3 était bien toléré et que la dose recommandée était équivalente à 22 % du volume tumoral. Ces résultats ont également montré 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 sans dispersion dans les tissus sains environnants.

Étude 102 : partie expansion

La partie expansion de l'Étude 102 s'est achevée en février 2023 et les résultats finaux de sécurité et d'efficacité ont été présentés lors de la 65^{ème} réunion annuelle de l'American Society for Radiation Oncology (ASTRO) en octobre 2023. Au total, 56 patients ont été traités avec la dose recommandée de 22 % du volume tumoral établie dans la partie escalade.

Les principales caractéristiques de la population à leur entrée dans l'étude étaient : un âge avancé (61 % âgés de \geq 70 ans) et une comorbidité élevée tel que mesuré par l'indice de comorbidité de Charlson ajusté à l'âge (ACCI) puisque 67 % avaient des scores de comorbidité ACCI \geq 4. Les principales caractéristiques des tumeurs étaient les suivantes : localisation de la tumeur dans la cavité buccale chez 45 % des patients (associé à un plus mauvais pronostic) et cancer oropharyngé avec statut HPV-16 positif (considéré comme un facteur de bon pronostic dans ce cancer) chez seulement 26 % des patients.

La durée médiane du suivi était de 18,2 mois.

Résultats de sécurité

Les 56 patients traités ont reçu au moins 90 % du volume injecté prévu de NBTXR3 et 89 % ont complété leur traitement par radiothérapie (RT). Les événements indésirables survenant durant le traitement (*treatment-emergent adverse events*, TEAE) de grade \geq 3 liés à NBTXR3 ou à la procédure d'injection représentaient 1,3 % de l'ensemble des TEAE. Cinq patients ont interrompu leur RT en raison de TEAE dont un cas (une septicémie) était potentiellement lié à la RT et NBTXR3. Dix décès de patients sont survenus dans les 180 jours suivant leur recrutement, dont 1 décès (septicémie) potentiellement lié à la RT et NBTXR3. Parmi ces 10 patients décédés, 8 (80%) sont entrés dans l'étude avec un indice de comorbidité élevé (ACCI \geq 4) qui est reconnu pour impacter la survie.

L'ensemble des données indiquent que l'injection de NBTXR3 suivie de son activation par RT est faisable et bien tolérée chez les patients âgés atteints de cancer de la tête et du cou localement avancé.

Événements Indésirables Survenant durant le Traitement (TEAE)

Évènements indésirables survenant durant le traitement (TEAE)	Ensemble des patients N = 56
TEAE grade ≥ 3, n (%)	43 (76,8)
TEAE lié à NBTXR3, n (%)	9 (16,1)
TEAE grade ≥ 3 lié à NBTXR3, n (%)	6 (11)
Stomatite*	2 (3,6)
Douleur tumorale	1 (1,8)
Diminution du taux de lymphocytes	1 (1,8)
Sepsis*	1 (1,8)
Hémorragie tumorale*†	1 (1,8)
TEAE lié à l'injection, n (%)	8 (14,3)
TEAE grade ≥ 3 lié à l'injection, n (%)	3 (5,4)
Douleur tumorale	1 (1,8)
Hypertension	1 (1,8)
Gonflement de la langue**	1 (1,8)
Diminution de la saturation en oxygène**	1 (1,8)

* Évènements indésirables liés à NBTXR3 et la RT
** Évènements indésirables déclarés chez un patient

† 45 jours après la RT en raison d'une lésion des deux artères linguales formant un anévrisme avec des hémorragies ultérieures.
PEG : gastrostomie percutanée endoscopique

Présenté à la 65^{ème} conférence annuelle ASTRO par Christophe Le Tourneau, MD, PhD : Abstract #55260

Résultats d'efficacité

Sur les 56 patients traités, 44 patients ont été évaluables pour une réponse tumorale objective ("Population évaluable").

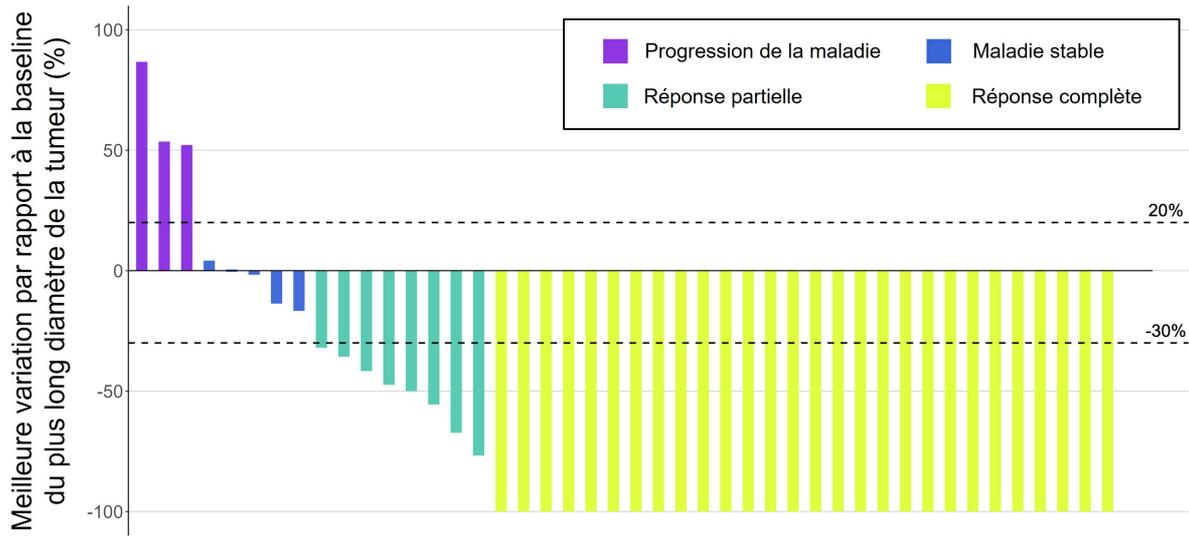
La Population évaluable est définie comme le groupe de patients ayant eu au moins une évaluation post-traitement, au moins 80 % de la dose prévue de NBTXR3 et au moins 60 Gy de RT. Douze patients n'étaient pas évaluables : 4 parce qu'ils n'avaient pas reçu les 60 Gy d'IMRT attendus à minima et 8 parce qu'ils n'avaient pas eu d'évaluation post-traitement. Il convient de noter que parmi ces 8 patients, une réponse objective a été signalée chez 6 d'entre eux, sur la base de l'évaluation radiologique effectuée pendant la période de traitement (à 50 Gy).

Pour chaque patient, la réponse au traitement a été mesurée pour la lésion injectée avec NBTXR3 ("lésion injectée") selon RECIST 1.1, mais aussi pour l'ensemble des lésions comprenant les lésions injectées et non injectées avec NBTXR3 ("ensemble des lésions"). Dans les lésions injectées, le taux de réponse global (ORR) était de 81,8 % (36/44) avec un taux de réponse complète (CRR) de 63,6 % (28/44). Pour l'ensemble des lésions, le taux de réponse global était de 79,5 % (35/44) avec un taux de réponse complète de 52,3 % (23/44).

La durée médiane de réponse dans les lésions injectées avec NBTXR3 n'a pas été atteinte à la fin de l'étude, alors que la durée médiane de réponse était de 12,4 mois dans l'ensemble des lésions, ce qui suggère une activité antitumorale durable liée à NBTXR3 activée par RT. En effet, il a été démontré que chez les patients traités avec des schémas de soins standard tels que la chimioradiothérapie, la récurrence régionale se produit généralement au niveau de la tumeur et que la récurrence régionale au niveau des ganglions est un cas isolé⁶, ce profil de récurrence étant l'inverse de celui observé dans l'Étude 102. Cette modification du profil de récurrence observée dans l'Étude 102 peut être dû à la présence et à l'effet de NBTXR3 dans la tumeur injectée, car les lésions injectées et non injectées (c'est-à-dire les adénopathies) sont traitées avec la même dose de radiothérapie.

Diagramme de la meilleure réponse globale du patient selon l'évaluation de l'investigateur Mesure de la variation du diamètre tumoral selon les critères RECIST 1.1 (n = 44)

⁶ Leeman et al. *Jama Oncology* 2017



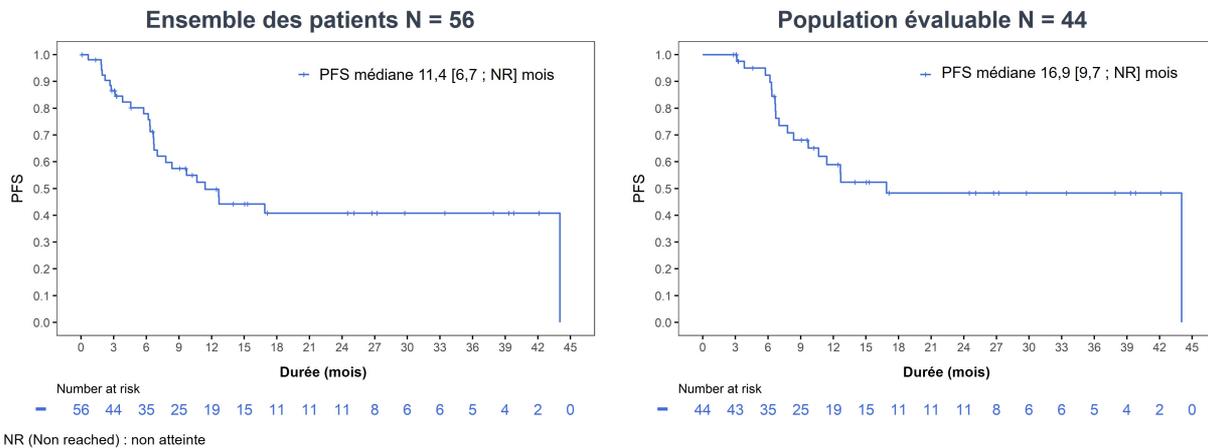
Présenté à la 65^{ème} conférence annuelle ASTRO par Christophe Le Tourneau, MD, PhD: Abstract #55260

D'après l'évaluation d'une revue indépendante et centralisée des images évaluant la réponse au traitement, la médiane de survie sans progression (mPFS) était de 16,9 mois dans la Population évaluable lors de l'analyse finale. La médiane de survie globale (mOS) dans la Population évaluable était de 23,1 mois.

Pour l'ensemble des patients traités, la mPFS (11,4 mois) et la mOS (18,1 mois) étaient prolongées par rapport aux données historiques (PFS ~ 9 mois ; OS ~ 12 mois) malgré les facteurs associés à un mauvais pronostic observés dans cette population (i.e, âge ≥ 70 ans, ACCI ≥ 4, cancer oropharyngé avec statut HPV-16 négatif, et tumeur de la cavité buccale)

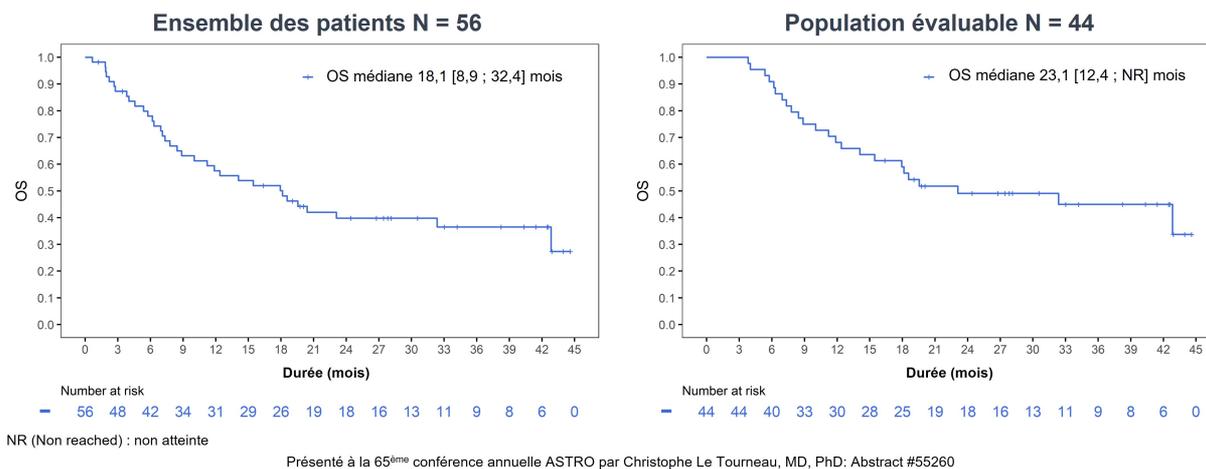
La différence entre la mPFS et la mOS observée entre l'ensemble des patients traités par rapport à la Population évaluable peut être due au score ACCI élevé dans la population non évaluable (sur les 12 patients non évaluables pour la réponse tumorale objective, 9 présentaient des comorbidités sévères (ACCI ≥ 4)).

Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression (PFS) basé sur la revue d'un comité indépendant
 Mesurée selon les critères RECIST 1.1 (n = 44)



Présenté à la 65^{ème} conférence annuelle ASTRO par Christophe Le Tourneau, MD, PhD: Abstract #55260

Courbe de Kaplan Meier de la survie globale (OS) (n = 44)



1.3.5.2. Cancer du poumon (essais cliniques sponsorisés par Janssen et MD Anderson)

Contexte et opportunités

Selon l'OMS, le cancer du poumon est actuellement la cause la plus fréquente de décès par cancer dans le monde. L'OMS estime qu'il est à l'origine de plus de 1,8 million de décès en 2022 et qu'environ 2,2 millions de nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués cette même année à travers le monde. L'American Cancer Society estime que 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, est estimé à 28 %.

Essai de Phase 2 - Janssen

Dans le cadre de l'accord de licence et de collaboration annoncé le 10 juillet 2023, Janssen Pharmaceutica NV, une entité du groupe Johnson & Johnson, sera entièrement responsable d'une première étude de Phase 2 évaluant NBTXR3 chez des patients atteints d'un cancer du poumon de stade III.

Essai de Phase 1 - MD Anderson ("Étude 2020-0123")

Cet essai est une étude prospective de Phase 1, ouverte, à deux cohortes, sur la réirradiation chez des patients atteints de CPNPC locorégional récurrent inopérable. Cette étude vise à déterminer si les patients atteints de CPNPC peuvent être traités une seconde fois par radiothérapie, ce qui n'est généralement pas le cas en raison des difficultés liées à la réutilisation de la radiothérapie. Les patients sont traités avec une dose de radiation inférieure à la normale, avec NBTXR3.

Cet essai se compose en deux parties : (i) une analyse préalable de la tolérance à la radiothérapie et la détermination de la DRP2 par escalade de dose, et (ii) une expansion de dose à la DRP2 avec un suivi de la toxicité.

La population de patients comprend 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 DRP2. La cohorte 1 évalue la tolérance de la radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) en monothérapie. Si les données de sécurité sont satisfaisantes, la cohorte 2 testera ce schéma avec NBTXR3 activé par radiothérapie. Autrement, une dose plus faible de radiothérapie pourra être utilisée.

Le recrutement des patients est en cours et sa période de recrutement prévue est de trois ans maximum. Les niveaux de dose à explorer sont 22 % et 33 % du volume tumoral initial.

1.3.5.3. Essais cliniques en Immuno-oncologie ("I-O")

Contexte et opportunités

Ces dernières années, le potentiel des traitements d'I-O pour traiter les patients atteints de cancer a fait l'objet d'une attention particulière, notamment la potentielle utilisation 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 du patient 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 checkpoints⁷.

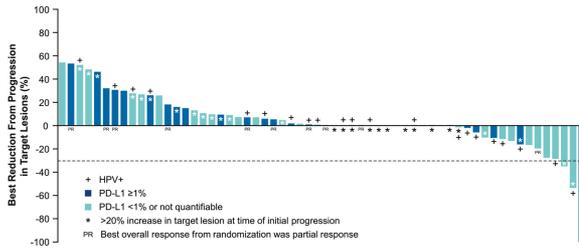
Récemment, l'intérêt s'est porté sur la possibilité d'obtenir un meilleur taux de réponse dans tous les cancers en utilisant diverses thérapies en combinaison avec l'I-O. Les graphiques ci-dessous présentent des données issues d'une sélection non exhaustive de publications scientifiques relatives à des 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.

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") aux PD-1

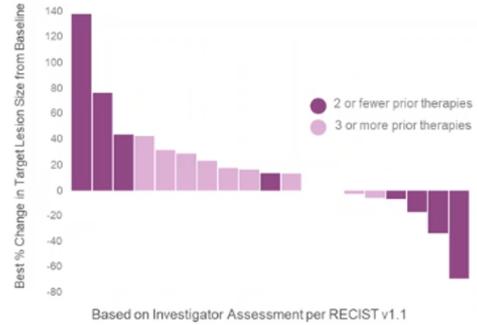
⁷ Burtess B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, Jr., et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 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. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1856-67.; and 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. *J Clin Oncol*. 2019;37(28):2518-27.

Nivolumab
 CHECKMATE 141 – Anti-PD-1 NR



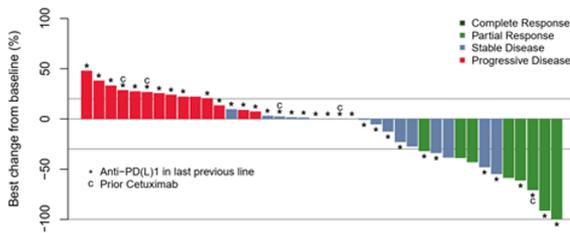
Source: Haddad R. et al., Treatment beyond progression with nivolumab in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) in the phase 3 checkmate 141 study: A biomarker analysis and updated clinical outcomes, European Society for Medical Oncology, September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

Eganelisib + Nivolumab
 MARIO 1 – ICI NR



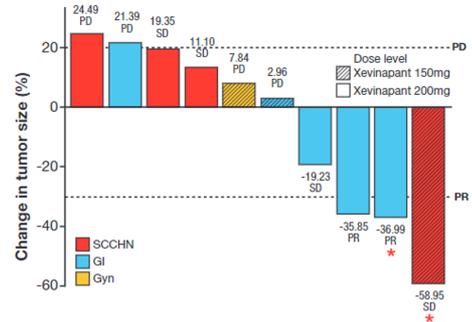
Source: Cohen E. et al., 352 Updated clinical data from the squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) expansion cohort of an ongoing Ph1/b Study of eganelisib (formerly IPI-549) in combination with nivolumab, Journal for ImmunoTherapy of Cancer, December 10, 2020

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)

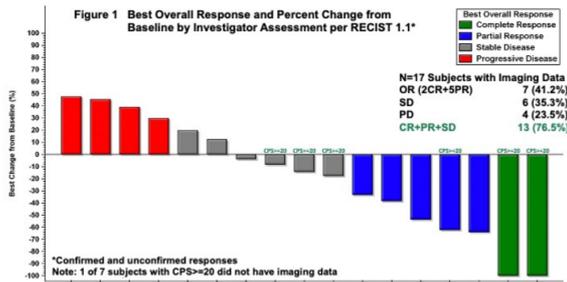
Xevinapant + Anti-PD-1
 HNSCC GI Gym Previous Anti-PD-1



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

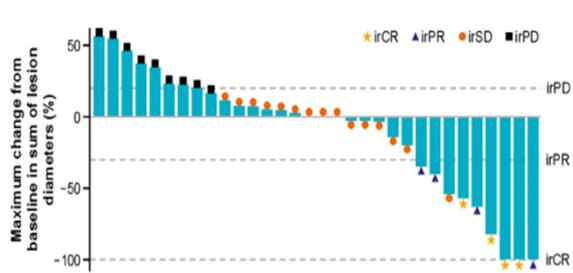
Essais sur des patients n'ayant jamais reçu de PD-1 (naïfs)

PDS0101 + Pembrolizumab
 VERSATILE-002 – 2L Naïve



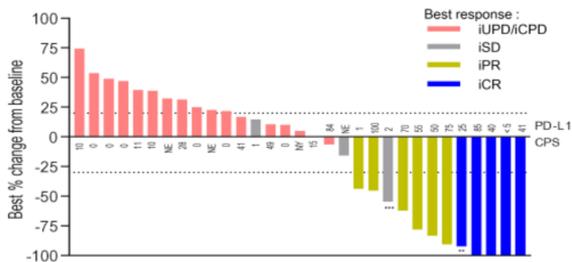
Source: Weiss J. et al., PDS0101 a novel type I interferon and CD8 T cell activating immunotherapy in combination with pembrolizumab in subjects with recurrent/metastatic HPV16-positive head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), American Society of Clinical Oncology annual meeting, June 3-7, 2022,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

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



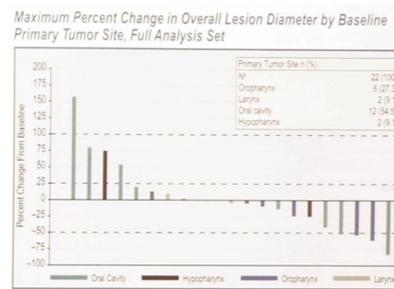
Source: Angevin E. et al., Updated analysis of the inducible T-cell co-stimulatory receptor (ICOS) agonist, GSK3359609 (GSK609), combination with pembrolizumab (PE) in patients (pts) with anti-PD-1/L1 treatment-naïve head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), Journal of Clinical Oncology, May 25, 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 présentées uniquement pour illustrer l'opportunité de marché actuelle découlant de l'application existante des traitements d'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 au traitements d'I-O, soit n'en ayant jamais reçu. 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, en re-sensibilisant les patients qui ont déjà répondu aux traitements d'I-O et en améliorant la réponse chez ceux qui sont supposés bénéficier du traitement d'I-O. Cette combinaison de traitements expérimentaux est actuellement étudiée dans de nombreux contextes.

Nos résultats précliniques et nos premiers essais cliniques suggèrent que NBTXR3 activé par radiothérapie peut stimuler une réponse immunitaire, rendant ainsi « chaudes » des tumeurs « froides », c'est-à-dire 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.

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 issu 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 des métastases à distance, 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) dans les tumeurs traitées et non traitées, induite par NBTXR3 activé par radiothérapies.

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+ (Treg, lymphocytes T régulateurs qui agissent pour supprimer la réponse immunitaire) dans les tumeurs par rapport à la radiothérapie seule, 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 l'association de NBTXR3 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 la tête et du cou R/M résistant à une immunothérapie antérieure. 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. Dans cette étude, deux principaux types de patients sont traités : 1) des patients résistants aux inhibiteurs de checkpoint qui poursuivent leur traitement sous anti-PD-1 et qui sont en plus traités avec NBTXR3 activé par radiothérapie et 2) des patients n'ayant jamais reçu de traitement par inhibiteur de checkpoint. Dans le cadre de notre collaboration avec MD Anderson, nous évaluons également NBTXR3 en association avec des inhibiteurs de checkpoints (anti-PD-1 ou anti-PD-L1) dans plusieurs indications cancéreuses. Deux essais sont actuellement en cours. Le premier est un essai de Phase 2 évaluant 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 aux anti-PD-1. Le deuxième essai est un 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 de toute tumeur primitive. Le premier patient de cette étude de Phase 1/2 a reçu une injection de NBTXR3 en juillet 2023.

1.3.5.4. Programme d'I-O - CETEC R/M, métastases des tissus mous ou pulmonaires ou hépatiques 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 compose d'une partie escalade de dose suivie d'une partie expansion de dose. La partie escalade de dose de l'essai inclue trois populations de patients :

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

- des patients atteints de CETEC avec RLR ou R/M, résistants à une thérapie anti-PD-1/L1 antérieure, avec au moins une lésion située dans la région de la tête et du cou, ou des tissus mous, ou des poumons ou du foie, pouvant faire l'objet d'une injection intratumorale et d'une irradiation.
- des patients atteints de CETEC avec RLR ou R/M n'ayant jamais reçu de thérapie anti-PD-1/L1 et éligible à une thérapie anti-PD-1 avec au moins une lésion située dans la région de la tête et du cou, ou des tissus mous, ou des poumons ou du foie pouvant faire l'objet d'une injection intratumorale et d'une irradiation.
- des patients présentant des métastases de tout cancer primaire, résistants 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, ou les poumons ou le foie pouvant faire l'objet d'une injection en intratumorale et d'une irradiation.

L'objectif principal de l'essai est de déterminer le profil de sécurité et la DRP2 de NBTXR3 activé par radiothérapie en association avec un anti-PD-1. Les critères secondaires incluent une évaluation de l'efficacité. L'essai est en cours et devrait inclure un total d'environ 145 patients évaluable aux États-Unis.

Dans cette étude, les patients pouvaient avoir des lésions tumorales localisées sur différentes parties du corps. Certaines lésions spécifiques ont été sélectionnées pour l'injection de NBTXR3 et la radiothérapie. Les lésions non injectées avec NBTXR3 n'étaient pas destinées à être traitées par radiothérapie mais ont pu l'être de par leur proximité avec une lésion injectée et ainsi leur présence dans le champ de radiation. Tous les patients ont reçu un traitement avec des anti-PD-1 après leur radiothérapie. Dans ces données, il est ainsi nécessaire de faire la distinction entre la réponse spécifique aux "lésions injectées" et la "réponse globale", cette dernière étant une mesure de la réponse considérant l'ensemble des lésions cancéreuses du patient, c'est-à-dire à la fois les lésions injectées avec NBTXR3 puis irradiées et celles non injectées avec NBTXR3 et non irradiées.

Parties escalade de dose de l'Étude 1100

À la date de cut-off, le 22 août 2022, l'étude comptabilisait 28 patients évaluable pour la tolérance et 21 patients évaluable pour les premiers signes d'efficacité ; parmi eux, 16 patients étaient atteints de CETEC RLR ou R/M. Dix de ces 16 patients étaient résistants à un traitement anti-PD-1 antérieur, 6 patients étaient naïfs aux anti-PD-1. Huit patients étaient HPV+ (positif au virus du papillome humain — Human Papilloma Virus, HPV), 7 patients étaient HPV- (et 1 patient avait un statut HPV inconnu).

Treize patients avaient une maladie métastatique ; parmi eux, 9 patients étaient résistants à un traitement anti-PD-1 antérieur et 4 patients étaient naïfs aux traitements d'I-O. 46,2 % (6/13) des patients atteints de CETEC métastatique étaient HPV-. 100 % (6/6) des patients atteints de CETEC métastatique et HPV-, et 84,6 % (11/13) de tous les patients atteints de CETEC métastatique avaient moins de 2 sites métastatiques impliqués.

La DRP2 de RT-NBTXR3 en combinaison avec pembrolizumab ou nivolumab a été établie à 33 % du volume tumorale dans chacune des trois cohortes de la partie escalade de dose (partie de l'étude terminée).

Résultats de sécurité (n = 28)

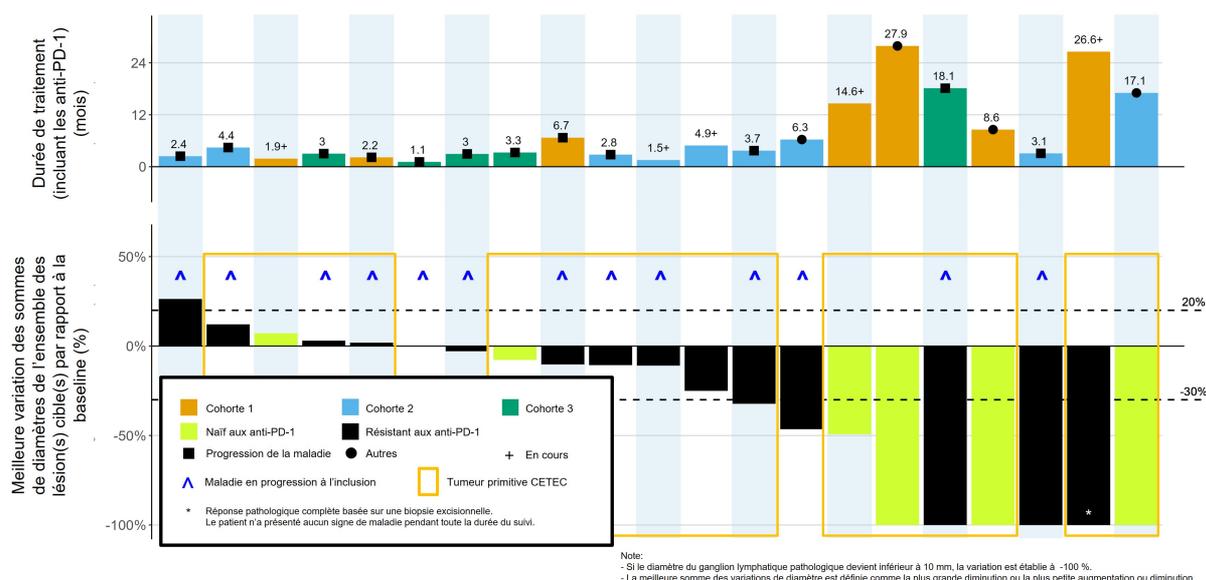
Le traitement a été bien toléré, quel que soit le site d'injection. Le profil de sécurité était conforme aux attentes de la radiothérapie corporelle stéréotaxique (SBRT, un type de RT qui utilise un équipement spécial pour positionner le patient et délivrer précisément des radiations à une tumeur) suivie par des inhibiteurs de checkpoints immunitaires anti-PD-1. Un patient de la cohorte 1 (CETEC) au premier niveau de dose (22% du volume tumoral) a présenté deux toxicités limitant la dose (DLT). Aucun autre DLT n'a été observé au cours de l'étude. Les événements indésirables les plus fréquents observés lors de l'augmentation de la dose étaient la fatigue légère, la constipation, la dyspnée (essoufflement) et l'anémie ; la fréquence et la gravité étaient similaires entre les cohortes. Aucune relation entre la dose et l'apparition ou la gravité de la toxicité n'a été observée dans aucune des trois cohortes et aucune augmentation de la toxicité liée aux anti-PD-1 ou à la radiothérapie n'a été observée chez les patients traités à la DRP2 dans aucune des cohortes.

Résultats préliminaires d'efficacité - Ensemble des données (n = 21)

L'ensemble des données présentées en novembre 2022 lors de la 37^{ème} réunion annuelle de la Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) suggère un contrôle local et une activité anticancéreuse systémique

indépendamment de l'exposition antérieure aux anti-PD-1. Une réduction objective des lésions cibles (certaines lésions mesurables sélectionnées par les investigateurs selon les critères RECIST 1.1) par rapport aux valeurs initiales a été observée chez 71,4 % des patients évaluable (15/21), 67,0 % (10/15) chez les patients résistants aux anti-PD-1 et 83,0 % (5/6) chez les patients naïfs aux anti-PD-1. Dans ce groupe, 42,9 % (9/21) ont présenté une réduction objective supérieure à 30 %. Sur les 15 patients résistants aux anti-PD-1 évaluable, 86,7 % (13) présentaient une maladie progressive au moment de leur entrée dans l'étude. Parmi ces patients en progression, 30,8 % (4/13) ont présenté une réduction mesurable d'au moins 30 % ou plus, 15,4 % (2/13) ont présenté une réduction complète des lésions cibles, et un seul patient a présenté une augmentation de plus de 20 % des lésions cibles mesurables. Ainsi, certains patients de l'étude étaient résistants au traitement à l'entrée, mais ont répondu au traitement avec NBTXR3 activé par RT suivi d'un traitement d'I-O et ont eu des réponses à la fois dans les lésions injectées avec NBTXR3 et dans les lésions non injectées. En raison de ces données et d'autres données précliniques, il existe potentiellement un signal indiquant que le régime de traitement contenant NBTXR3 suivi d'un traitement d'I-O a joué un rôle dans la génération de réponses chez des patients précédemment résistants. Cependant, il s'agit ici de données préliminaires qui nécessitent des études supplémentaires pour en établir plus fermement la signification. La partie expansion de dose de l'étude est en cours aux États-Unis.

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



Résultats préliminaires d'efficacité - Population CETEC (CETEC RLR ou R/M) (n = 16)

En juin 2023, des résultats actualisés de la partie escalade de l'étude ont été présentés à l'ASCO 2023, avec comme donnée principale les premiers signes d'efficacité chez les patients atteints de CETEC RLR ou R/M (population CETEC).

Des réponses tumorales globales ont été observées chez 31,3 % (5/16) des patients atteints de CETEC RLR ou R/M, avec une durée moyenne de réponse (DOR) pour ces 5 patients de 14,8 mois (écart-type de $\pm 7,64$), à la date du *cut-off* (4 patients étaient encore répondeurs à la date du *cut-off*). Un contrôle de la maladie a été observé chez 75,0 % (12/16).

Parmi les patients métastatiques, des réponses tumorales globales ont été observées chez 23,1 % (3/13) avec une DOR moyenne pour ces 3 patients de 12,1 (écart-type de $\pm 5,83$) mois (2 étaient encore répondeurs à la date du *cut-off*). Un contrôle de la maladie a été observé chez 69,2 % (9/13) des patients atteints d'une maladie métastatique. La maladie a progressé chez 25,0 % (4/16) des patients, tous atteints d'une maladie métastatique. Toutes les progressions observées étaient liées à l'apparition d'une nouvelle lésion (non traitée).

Des signes précoces d'efficacité prometteurs ont été observés chez des patients atteints de CETEC traités avec NBTXR3 activé par RT et suivi par un anti-PD-1, y compris des réponses chez des patients résistants aux anti-PD-1 et présentant une maladie métastatique, dont beaucoup étaient HPV- (un facteur pronostic défavorable comparé au statut HPV+). Un contrôle de la maladie a été observé chez les patients métastatiques, soulignant le potentiel de NBTXR3 dans cette population difficile à traiter.

Évaluation de la meilleure réponse observée (RECIST 1.1) en fonction du statut HPV chez les patients atteints de CETEC métastatique dans la population CETEC évaluable pour l'efficacité

CETEC Métastatique (N = 13)							
		HPV + (N = 7)		HPV - (N = 6)		All (N = 13)	
		Lésion(s) injectée(s)	Réponse globale	Lésion(s) injectée(s)	Réponse globale	Lésion(s) injectée(s)	Réponse globale
Meilleure réponse observée	Réponse complète (CR)	2 (28.57%)	1 (14.28%)	0	1 (16.67%)	2 (15.38%)	2 (15.38%)
	Réponse partielle (PR)	0	1 (14.28%)	0	0	0	1 (7.69%)
	Maladie stable (SD)	4 (57.14%)	3 (42.85%)	2 (33.33%)	3 (50%)	6 (46.15%)	6 (46.15%)
	Progression de la maladie	0	2 (28.57%)	0	2 (33.33%)	0	4 (30.77%)
	Taux de réponse globale ORR = CR + PR [95% IC]	2 (28.57%) [0.04 - 0.71]	2 (28.57%) [0.04 - 0.71]	0	1 (16.67%) [0.00 - 0.64]	2 (15.38%) [0.02 - 0.45]	3 (23.08%) [0.05 - 0.54]
	Taux de contrôle de la maladie DCR = CR + PR + SD [95% IC]	6 (85.71%) [0.42 - 0.99]	5 (71.42%) [0.29 - 0.96]	2 (33.33%) [0.04 - 0.78]	4 (66.67%) [0.22 - 0.96]	8 (61.54%) [0.32 - 0.86]	9 (69.23%) [0.39 - 0.91]
	Non déclarés	1 (14.28%)	0	4 (66.67%)	0	5 (38.46%)	0
Durée de réponse (mois)*	Moyenne (écart-type)						12.1 (5.83)

Évaluation de la réponse globale (RECIST 1.1) en fonction du traitement anti-PD-1 antérieur dans la population CETEC évaluable pour l'efficacité

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel

Chapitre 1. PRÉSENTATION DE NANBIOTIX ET DE SES ACTIVITÉS

		CETEC Local (N=3)						CETEC Métastatique (N=13)					
		Naïfs aux anti-PD-1 (N=2)		Non répondeurs aux anti-PD-1 (N=1)		Tous (N=3)		Naïfs aux anti-PD-1 (N=4)		Non répondeurs aux anti-PD-1 (N=9)		Tous (N=13)	
		Lésion(s) injectée(s)	Réponse globale	Lésion(s) injectée(s)	Réponse globale	Lésion(s) injectée(s)	Réponse globale	Lésion(s) injectée(s)	Réponse globale	Lésion(s) injectée(s)	Réponse globale	Lésion(s) injectée(s)	Réponse globale
Meilleure réponse observée	Réponse complète (CR)	1 (50%)	1 (50%)	0	0	1 (33.33%)	1 (33.33%)	1 (25%)	1 (25%)	1 (11.11%)	1 (11.11%)	2 (15.38%)	2 (15.38%)
	Réponse partielle (PR)	1 (50%)	1 (50%)	0	0	1 (33.33%)	1 (33.33%)	0	1 (25%)	0	0	0	1 (7.69%)
	Maladie stable (SD)	0	0	1 (100%)	1 (100%)	1 (33.33%)	1 (33.33%)	0	1 (25%)	6 (66.67%)	5 (55.56%)	6 (46.15%)	6 (46.15%)
	Progression de la maladie	0	0	0	0	0	0	0	1 (25%)	0	3 (33.33%)	0	4 (30.77%)
	Taux de réponse globale ORR = CR + PR [95% IC]	2 (100%)	2 (100%)	0	0	2 (66.67%)	2 (66.67%)	1 (25%) [0.01 - 0.81]	2 (50%) [0.07 - 0.93]	1 (11.11%) [0.00 - 0.48]	1 (11.11%) [0.00 - 0.48]	2 (15.38%) [0.02 - 0.45]	3 (23.08%) [0.05 - 0.54]
	Taux de contrôle de la maladie DCR = CR + PR + SD [95% IC]	2 (100%)	2 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	1 (25%) [0.01 - 0.81]	3 (75%) [0.19 - 0.99]	7 (77.78%) [0.40 - 0.97]	6 (66.67%) [0.30 - 0.93]	8 (61.54%) [0.32 - 0.86]	9 (69.23%) [0.39 - 0.91]
	Non déclarés	0	0	0	0	0	0	3 (75%)	0	2 (22.22%)	0	5 (38.46%)	0

		Tous (N=16)					
		Naïfs aux anti-PD-1 (N=6)		Non répondeurs aux anti-PD-1 (N=10)		Tous (N=16)	
		Lésion(s) injectée(s)	Réponse globale	Lésion(s) injectée(s)	Réponse globale	Lésion(s) injectée(s)	Réponse globale
Meilleure réponse observée	Réponse complète (CR)	2 (33.33%)	2 (33.33%)	1 (10%)	1 (10%)	3 (18.75%)	3 (18.75%)
	Réponse partielle (PR)	1 (16.67%)	2 (33.33%)	0	0	1 (6.25%)	2 (12.50%)
	Maladie stable (SD)	0	1 (16.67%)	7 (70%)	6 (60%)	7 (43.75%)	7 (43.75%)
	Progression de la maladie	0	1 (16.67%)	0	3 (30%)	0	4 (25%)
	Taux de réponse globale ORR = CR + PR [95% IC]	3 (50%) [0.12 - 0.88]	4 (66.67%) [0.22 - 0.96]	1 (10%) [0.00 - 0.45]	1 (10%) [0.00 - 0.45]	4 (25%) [0.07 - 0.52]	5 (31.25%) [0.11 - 0.59]
	Taux de contrôle de la maladie DCR = CR + PR + SD [95% IC]	3 (50%) [0.12 - 0.88]	5 (83.33%) [0.36 - 0.99]	8 (80%) [0.44 - 0.97]	7 (70%) [0.35 - 0.93]	11 (68.75%) [0.41 - 0.89]	12 (75%) [0.48 - 0.93]
	Non déclarés	3 (50%)	0	2 (20%)	0	5 (31.25%)	0

Remarque : Le nombre dans chaque catégorie est le nombre de meilleures réponses observées, qui correspond au nombre de patients ayant la réponse concernée

1.3.5.5. 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. Selon l'OMS, en 2022, 510 992 patients ont été diagnostiqués avec un cancer du pancréas et environ 467 409 patients en sont décédés. Le taux de survie relative à cinq ans pour le cancer du pancréas, tous les stades confondus, est estimé à 13 % par l'American Cancer Society.

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.

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 d'ACCP à la limite

de la résecabilité 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 d'ACCP 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 résecabilité 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 - MD Anderson ("Étude 2019-1001")

Cet essai mené par MD Anderson est une étude prospective de Phase 1, ouverte, à un bras, qui comprend deux parties : (i) la partie escalade de dose pour déterminer la DRP2 et (ii) la partie expansion avec la DRP2. Les objectifs de cette étude sont la détermination de la toxicité limitant la dose, de la dose maximale tolérée et de la DRP2.

La population de patients comprend des adultes (≥ 18 ans) atteints d'ACCP à la limite de la résecabilité ou d'ACCP-LA, 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. Dans la partie escalade de dose, 1 patient a été injecté au premier niveau de dose (33 % du volume tumoral) et 9 patients au deuxième niveau de dose (42 % du volume tumoral). Jusqu'à 12 patients supplémentaires seront injectés à la DRP2 dans la partie d'expansion.

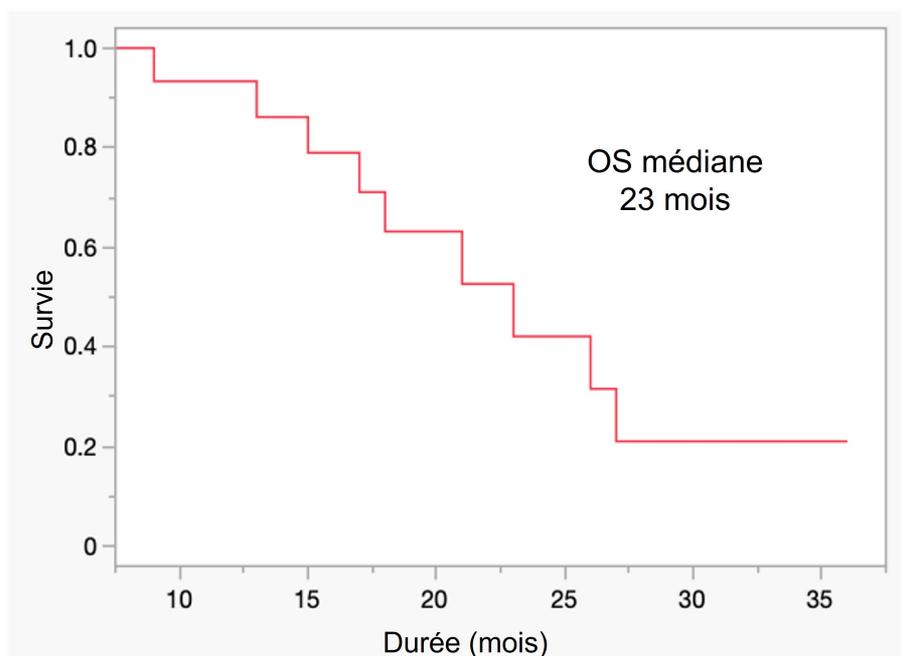
Au premier trimestre 2022, des chercheurs du MD Anderson ont publié un cas clinique dans une revue à Comité de Lecture, décrivant les données préliminaires de la première administration chez l'homme de NBTXR3 pour le traitement du cancer du pancréas non éligible à la chirurgie. Les données de ce cas clinique, montraient la faisabilité et l'absence de toxicité limitant la dose. À la fin de la partie escalade de dose, au quatrième trimestre 2022, la DRP2 pour NBTXR3 dans le cancer du pancréas a été fixée à 42 % du volume tumoral. La partie expansion de dose en cours recrute actuellement des patients atteints de cancers à la limite de résecabilité et des patients atteints de formes non résecables.

En septembre 2023, des données préliminaires ont été présentées lors de la réunion spéciale sur le cancer du pancréas de l'American Association for Cancer Research (AACR). NBTXR3 a été administré avant la radiothérapie par une injection intra-tumorale guidée par échographie endoscopique. Tous les patients ont reçu une faible dose de radiothérapie à modulation d'intensité (IMRT ; 45 Gy) en 15 fractions et ont été suivis jusqu'à un an. Il est important de noter que tous les patients de l'étude avaient déjà reçu une chimiothérapie de quatre mois et ne présentaient aucun signe radiographique de métastases au moment de la sélection. Le patient au premier niveau de dose et les 14 patients au deuxième niveau de dose n'ont pas eu de complications liées à l'injection. Un patient du deuxième niveau de dose a présenté une toxicité limitant la dose liée à la RT (élévation de la fonction hépatique de grade 3).

À la date du cutoff, 13 patients étaient évaluable pour l'efficacité. On a observé une stabilité de la maladie (SD) chez 11 patients, 1 patient présentait une progression de la tumeur injectée (PD) et 1 patient une réponse pathologique complète après la chirurgie. L'ensemble de ces résultats représente un taux de contrôle local de la maladie de 92,3 % (12/13) et une survie globale médiane observée de 21 mois, chez les patients évaluable. Il est à noter que le patient ayant obtenu une réponse pathologique complète était entré dans l'étude avec une tumeur non résecable.

Des résultats actualisés ont été présentés lors du congrès annuel 2023 de la Société européenne d'oncologie médicale (European Society for Medical Oncology, ESMO). Les données ont montré une médiane de survie globale de 23 mois observée chez les 15 patients traités par chimiothérapie cytotoxique suivie de NBTXR3 activé par radiothérapie. Il est intéressant de noter qu'une analyse d'une base de données issues du même centre clinique que cette étude de Phase 1 (centre du MD Anderson) portant sur 243 patients traités dans ce centre et atteints d'ACCP-LA a montré une médiane de survie globale de 19,2 mois chez 144 patients ayant reçu une radiothérapie avec ou sans chimiothérapie concomitante après une chimiothérapie d'induction (80 % ont reçu une RT avec une chimiothérapie concomitante). De plus, les données préliminaires présentées à l'ESMO ont montré une normalisation du biomarqueur CA19-9, un indicateur indirect d'une meilleure survie, chez 42 % des patients ayant présentés des taux élevés de ce biomarqueur au moment du diagnostic (n=12). Comparativement, l'analyse de la base de données sus-mentionnée a montrée quant à elle une normalisation du CA19-9 chez environ 17 % des patients traités par le traitement standard et présentant des niveaux élevés de ce dernier au moment du diagnostic (n=183).

Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (OS) (n = 15)



La partie recherche de dose de l'étude est terminée, atteignant l'objectif principal de l'essai, établissant la DRP2 à 42 % du volume tumoral et suggérant une tolérance acceptable et des signes précoces d'efficacité anti-tumorale prometteurs. La partie expansion est en cours.

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

Contexte et opportunités

Le cancer de l'œsophage est une tumeur maligne de mauvais pronostic dont l'incidence et la mortalité sont élevées. Le nombre de cas et de décès dus au cancer de l'œsophage a augmenté rapidement au cours des dernières décennies. Selon l'OMS, en 2022, 511 054 nouveaux cas de cette maladie ont été diagnostiqués et le cancer de l'œsophage a été à l'origine de 445 391 décès. L'American Cancer Society estime le taux relatif de survie à cinq ans pour le cancer de l'œsophage, tous stades confondus, à 22 %.

Essai de Phase 1 - MD Anderson ("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 DRP2 de NBTXR3 activé par radiothérapie avec chimiothérapie concomitante, et (ii) la partie expansion à la DRP2 afin d'évaluer la toxicité.

La population de patients comprend 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 DRP2. Jusqu'à 24 patients seront recrutés, dont un maximum de 12 patients pour la partie concernant la détermination de la DRP2. Douze patients supplémentaires seront recrutés pour la partie expansion.

Le premier patient de cet essai a été traité avec NBTXR3 en janvier 2021 et le recrutement est toujours en cours. Les objectifs de cette étude sont la détermination de la toxicité limitant la dose, de la dose maximale tolérée et de la DRP2.

1.3.5.7. Cancer hépatique

Contexte et opportunités

Selon l'OMS, le cancer du foie est la troisième cause de décès par cancer dans le monde avec 758 725 patients décédés des suites de cette maladie en 2022. Cette même année, 866 136 personnes ont été diagnostiqués d'un cancer hépatique. L'American Cancer Society estime le taux de survie à cinq ans pour les patients atteints de cancer du foie localisé à environ 37 % ; lorsque le cancer s'est propagé à d'autres organes ou tissus, ce taux de survie tombe à environ 4 %.

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 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 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. La partie escalade de dose de l'essai de Phase 1 a été menée sur six sites en Europe. Lors de cette partie, 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 le profil de sécurité, la DRP2 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 événement indésirable grave (EIG) de sténose des voies biliaires a été identifié comme étant potentiellement lié à NBTXR3 et aucune toxicité limitant la dose n'a été observée. La DRP2 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 91 % chez les patients évaluable atteints de CHC et un taux de réponse objective de la lésion cible de 71 % 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.

1.3.5.8. 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 sur n'importe quelles zones, dans environ 60 % des cas ils surviennent au niveau des membres (bras et jambes). L'American Cancer Society estime qu'en 2024, aux États-Unis, un STM sera diagnostiqué chez environ 13 590 patients, et environ 5 200 patients décéderont des suites de ce cancer. Le taux de survie à cinq ans des patients atteints d'un STM est estimé à 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 et, par conséquent,

détruire plus de cellules tumorales ce qui aura pour effet de rendre la tumeur plus éligible à la résection chirurgicale, améliorant ainsi les résultats pour ces 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. Cet essai, également appelé Act.In.Sarc, avait pour but de mesurer l'activité antitumorale de NBTXR3 activé par radiothérapie préopératoire, par rapport à la radiothérapie seule, chez les patients atteints de STM localement avancés. L'essai a été mené dans plus de 30 sites dans le monde, dont 23 sites en Europe et sept sites dans la région Asie-Pacifique.

Le critère d'évaluation principal de l'essai de Phase 2/3 était l'augmentation du taux de réponse pathologique complète (moins de 5 % de cellules cancéreuses viables résiduelles dans la tumeur réséquée) 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), ainsi que d'évaluer 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, avec 16,1 % des patients du groupe NBTXR3 ayant obtenu une réponse pathologique complète, contre 7,9 % des patients du bras contrôle. La différence était statistiquement significative, avec une p-value de 0,0448.

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 groupe NBTXR3 (17,1 %) que dans le bras contrôle (3,9 %).

Les patients du groupe NBTXR3 étaient plus susceptibles d'obtenir une réponse pathologique (non limitée à une réponse pathologique 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.

Les données de suivi à long terme issues des patients recrutés dans l'essai Act.In.Sarc, ont confirmé 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.

1.3.6. Le Conseil Scientifique

Le conseil scientifique est un conseil multidisciplinaire consultatif indépendant qui comprend douze membres des États-Unis, d'Europe et du Royaume-Uni. Ces experts conseillent la Société dans le développement du candidat thérapeutique principal NBTXR3. Le conseil scientifique intègre des compétences de haut niveau en rapport avec les activités de Nanobiotix, notamment dans les domaines de la médecine, de la chirurgie et de la radio-oncologie.

Les membres du conseil scientifique consultatif de Nanobiotix sont :

- Sylvie Bonvalot, MD, PhD, HDR ; chirurgien oncologue, chef du service de chirurgie des sarcomes à l'Institut Curie, Paris, France

- Jared Marc Weiss, MD ; oncologue médical, professeur de médecine-oncologie au Lineberger Comprehensive Cancer Center de l'université de Caroline du Nord, Chapel Hill, Caroline du Nord, États-Unis d'Amérique (USA)
- Robert L. Ferris, MD, PhD, FACS ; chirurgien oncologue, directeur de l'UPMC Hillman Cancer Center, professeur d'oncologie, vice-chancelier associé pour la recherche sur le cancer et professeur d'oto-rhinolaryngologie, d'immunologie et de radio-oncologie à l'université de Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvanie, États-Unis.
- Nancy Y. Lee, MD, FASTRO ; radio-oncologue, vice-présidente du département de radio-oncologie ; chef du service de radio-oncologie de la tête et du cou ; chef du service de protonthérapie au Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York, États-Unis.
- Silvia Chiara Formenti, MD, FASTRO ; radio-oncologue, présidente du département de radio-oncologie de la Weill Cornell Medicine, directrice associée du Meyer Cancer Center et radio-oncologue en chef au NewYork-Presbyterian Hospital, New York, New York, États-Unis.
- Kevin Harrington, FRCP, FRCR, FRSB, PhD, oncologue clinicien, chef de la division de radiothérapie et d'imagerie à l'Institute of Cancer Research (ICR)/Royal Marsden Hospital (RMH), Royaume-Uni.
- Christophe Le Tourneau, MD, PhD ; oncologue médical, chef du département de développement de médicaments (D3i) à l'Institut Curie et professeur de médecine à l'Université Paris-Saclay, Paris, France
- Hisham Mehanna, PhD, BMedSc, MBChB, FRCS ; chirurgien oncologue, vice-chancelier adjoint, titulaire de la chaire de chirurgie de la tête et du cou et directeur de l'Institut d'études et de formation sur la tête et le cou à l'université de Birmingham, Royaume-Uni.
- Thierry De Baère, MD ; radiologue interventionnel, chef de l'unité de radiologie interventionnelle au Centre de cancérologie Gustave Roussy et à l'Université Paris-Saclay à Paris, France, et chef du service de radiologie interventionnelle au Centre de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif, France.
- Stéphane Champiat, MD, MS, PhD ; oncologue médical, chef de l'unité hospitalière du département de développement des médicaments du Campus de cancérologie Gustave Roussy, Paris, France
- Jean Bourhis, MD, PhD ; radio-oncologue, professeur, chef du service de radio-oncologie à l'hôpital universitaire de Lausanne, Lausanne, Suisse

1.3.7. La 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, le Nanoprimer a été conçu avec des propriétés physico-chimiques spécifiques qui lui permettent d'occuper transitoirement les cellules hépatiques responsables de la clairance thérapeutique. En empêchant la clairance hépatique, le 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 de 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 le Nanoprimer avec différentes familles d'agents thérapeutiques tels que les petites molécules et les acides nucléiques. Ces données ont été publiées dans diverses revues scientifiques.

Comme le 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, incluant, mais sans s'y limiter, des accords de partenariat et de collaboration, et/ou des opportunités de licence.

1.3.8. La plateforme Oocuity

Nanobiotix poursuit ses travaux sur sa plateforme de neurobiologie, dans laquelle l'utilisation de nanoparticules de différents matériaux est explorée pour le traitement de certaines maladies neurologiques. Ces travaux se basent sur la capacité des nanoparticules à interagir avec les réseaux neuronaux et les influencer par le biais de leurs propriétés électriques. Ainsi, les nanoparticules peuvent être en mesure de moduler les réseaux neuronaux défectueux, en ramenant l'activité neuronale à un état "normal". En particulier, la réduction de l'hyperexcitabilité neuronale associée à la douleur neuropathique est étudiée dans des essais in vitro et dans des modèles de souris avec un certain nombre de nanoparticules candidates.

1.3.9. Fabrication

Nous sous-traitons la production de NBTXR3 à des partenaires de fabrication de haute précision. Nos contrats avec ces organisations de fabrication sous contrat prévoient généralement que le partenaire de fabrication ne peut pas transférer ses droits ou sous-traiter l'un des services couverts. Les partenaires de fabrication sont tenus de s'acquitter de leurs obligations conformément aux normes professionnelles internationales, y compris les lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication publiées par le conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain (International Council for Harmonization, ICH).

En novembre 2017, nous avons ouvert une installation pour étendre nos capacités de fabrication, augmenter la capacité de production de NBTXR3 pour nos besoins d'essais cliniques et préparer une commercialisation potentielle. Cette installation est située dans le BioPark de Villejuif, un centre de recherche scientifique et d'innovation situé juste à l'extérieur de Paris. Nous prévoyons que l'installation augmentera sa capacité de production dès 2024 dans le but de produire NBTXR3 pour nos essais cliniques en cours et notre phase commerciale initiale. Par ailleurs, sur la base de l'accord de licence exclusif conclu avec celui-ci, notre partenaire Janssen Pharmaceutica NV pourrait également devenir un fabricant de NBTXR3 et contribuer ainsi aux essais cliniques en cours prévus, puis à la phase commerciale.

1.3.10. Commercialisation

En avril 2019, nous avons achevé le processus réglementaire pour le marquage CE de NBTXR3 dans le sarcome des tissus mous. Nous n'avons pas développé d'infrastructure commerciale aux États-Unis ou au sein de l'UE. De surcroît, en juillet 2023, nous avons signé l'Accord Janssen attribuant les droits exclusifs de commercialisation de NBTXR3 à Janssen.

1.3.11. Concurrence

Le développement de traitements contre le cancer fait l'objet d'une évolution technologique rapide. De nombreuses entreprises, institutions de recherche universitaires, agences gouvernementales et institutions de recherche publiques et privées poursuivent le développement de médicaments, d'appareils et d'autres thérapies qui ciblent les mêmes conditions que nous, y compris dans certains cas dans les mêmes populations de patients que nous ciblons.

Environ 60 % des patients atteints de cancer ont recours à une radiothérapie à un moment ou à un autre de leur traitement⁸. Les recherches actuelles en radiothérapie portent principalement sur (1) des méthodes visant à augmenter la sensibilité des tumeurs aux rayonnements et (2) des méthodes visant à protéger les tissus sains des rayonnements. De plus, de nombreux chercheurs pensent que la radiothérapie peut renforcer la réponse immunitaire de l'organisme, rendant ainsi sensible au traitement une tumeur qui était auparavant insensible.

Parmi les entreprises qui développent des traitements visant à accroître la sensibilité des tumeurs aux rayonnements et à d'autres sources d'énergie, nous pouvons citer MagForce AG, Merck & Co, NH TherAguix, Nanospectra Biosciences, Inc, RiMO Therapeutics et Coordination Pharmaceuticals, Inc. Comme nous, ces sociétés poursuivent diverses technologies qui impliquent l'administration d'une substance à une tumeur qui détruit les cellules tumorales sans causer de dommages supplémentaires aux tissus sains environnants. Tout produit candidat que nous ou eux développons et commercialisons peut être en concurrence avec des thérapies existantes, ainsi

⁸ 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*, IAEA, Vienna (2017)

qu'avec de nouvelles thérapies qui pourraient être disponibles à l'avenir, y compris des thérapies ayant un mode d'action similaire à celui de NBTXR3.

Nombre de nos concurrents, seuls ou avec leurs partenaires de collaboration, peuvent disposer de ressources financières et d'une expertise en matière de recherche et de développement, de tests précliniques, d'essais cliniques, de fabrication et de commercialisation nettement plus importantes que les nôtres, permettant par exemple un développement ou une commercialisation plus rapide de leurs produits candidats par rapport à nos prévisions. Les collaborations, fusions et acquisitions futures peuvent entraîner une plus grande concentration des ressources entre un plus petit nombre de concurrents. Ces sociétés sont également en concurrence avec nous en ce qui concerne le recrutement et la fidélisation de personnel qualifié en recherche et développement et en gestion, l'établissement de sites d'essais cliniques et l'enregistrement des patients pour les essais cliniques, ainsi que l'acquisition de technologies complémentaires à nos programmes ou nécessaires à ceux-ci. Des sociétés plus petites ou en phase de démarrage peuvent également s'avérer être des concurrents importants, notamment par le biais d'accords de collaboration avec des sociétés mieux établies.

Les principaux facteurs concurrentiels affectant le succès de NBTXR3 et de tout autre produit candidat que nous développons, s'il est approuvé, seront probablement leur efficacité, leur sécurité, leur commodité, leur prix et la possibilité d'être remboursé par le gouvernement et d'autres tiers payeurs. Nous devons également protéger notre technologie exclusive utilisée dans le développement de nos produits candidats. Nos opportunités commerciales pourraient être réduites si nos concurrents développaient et commercialisaient des produits plus efficaces ou présentant un profil de sécurité plus favorable que les produits que nous pourrions développer. Nos concurrents peuvent également satisfaire plus rapidement que nous aux exigences réglementaires préalables à la mise sur le marché de leurs produits, ce qui pourrait avoir un impact sur nos stratégies réglementaires et de commercialisation.

1.3.12. Recherche et développement et brevets

1.3.12.1. Recherche et développement

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

Au sein de l'effectif 2023, 35 salariés sont titulaires d'un doctorat en médecine, pharmacie ou science. La fonction R&D demeure largement dominante puisqu'elle représente 75 % des salariés.

1.3.12.2. Publications

La nanomédecine est un domaine de recherche très innovant. Pionnier et acteur majeur de ce secteur, Nanobiotix a développé des technologies reconnues par la communauté scientifique et médicale internationale. Les travaux majeurs de nos chercheurs et les résultats de nos essais cliniques sont régulièrement publiés et présentés lors de manifestations scientifiques internationales (liste non exhaustive) :

- A new radio-enhancer, PEP503 (NBTXR3), in combination with concurrent chemoradiation in locally advanced or unresectable rectal cancer: The dose-finding part of a Phase 1/II trial. Wang J-Y, Huang C-W, Huang M-Y, Hu H-M, Hsu W-H, Shih H-Y, et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(3_suppl):66-.
- Abstract PO-040: Integration of anti-TIGIT and anti-Lag3 with NBTXR3-mediated immunoradiation therapy improves abscopal effect and induces long-term memory against cancer. Hu Y, Paris S, Barsoumian H, Sezen D, He KW, Wasley M, et al. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(8 Supplement):PO-040-PO-.
- Radiation enhancing hafnium oxide nanoparticles (NBTXR3) for the treatment of cisplatin-ineligible locally advanced HNSCC patients: a phase I dose expansion study. Tourneau CL, Calugaru V, Moreno V, Calvo E, Liem X, Salas S, et al. *Oral Oncology*. 2021;118:11.
- NBTXR3 activated by SBRT combined with nivolumab or pembrolizumab in patients with advanced cancers: phase I trial. Shen C, Frakes J, Niu J, Rosenberg A, Weiss J, Caudell J, et al. *Oral Oncology*. 2021;118:10.
- A phase I study of radiation enhancing functionalized hafnium oxide nanoparticles in cisplatin-ineligible patients with locally advanced HNSCC. Le Tourneau C, Calugaru V, Borcoman E, Takacs-Nagy Z, Liem X, Papai Z, et al. *AHNS*. 2021.
- A phase I study evaluating NBTXR3 activated by radiotherapy in combination with nivolumab or pembrolizumab in patients with advanced cancers. Shen C, Frakes J, Niu J, Weiss J, Caudell J, Jameson K, et al. *AHNS*. 2021.
- Phase I study of functionalized hafnium oxide nanoparticles (NBTXR3) activated by radiotherapy in cisplatin-ineligible locally advanced HNSCC patients. Le Tourneau C, Calugaru V, Takacs-Nagy Z, Liem X, Papai Z, Fijuth J, et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):6051-.
- Long-term evaluation of the novel radioenhancer NBTXR3 plus radiotherapy in patients with locally advanced soft tissue sarcoma treated in the phase II/III Act.In.Sarc trial. Bonvalot S, Rutkowski P, Thariat J, Carrère S, Ducassou A, Marie S, et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):11544-.
- A phase I trial evaluating NBTXR3 activated by radiotherapy in combination with nivolumab or pembrolizumab in patients with advanced cancers. *Journal of Clinical Oncology*. Shen C, Frakes JM, Niu J, Rosenberg A, Weiss J, Caudell JJ, et al. 2021;39(15_suppl):2590-.
- Overcoming resistance to anti-PD-1 with tumor agnostic NBTXR3: From bench to bed side. *Journal of Clinical Oncology*. Seiwert TY, Shen C, Frakes JM, Niu J, Weiss J, Caudell JJ, et al. 2021;39(15_suppl):2591-.
- NBTXR3 Activated by SBRT Combined with Nivolumab or Pembrolizumab in Patients With Advanced Cancers: Phase I Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. Shen C, Frakes J, Niu J, Rosenberg A, Weiss J, Caudell J, et al. *MA03.032021*;16(10):S893.
- Study of Novel Radioenhancer NBTXR3 Plus Radiotherapy in Patients With Locally Advanced Soft Tissue Sarcoma: Results of the Long-Term Evaluation in the Phase II/III Act.In.Sarc Trial. Bonvalot S, Rutkowski P, Thariat JO, Carrere S, Ducassou A, Sunyach MP, et al. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2021;111(3):S40-S1.

- Phase I Study of Novel Radioenhancer NBTXR3 Activated by Radiotherapy in Cisplatin-Ineligible Locally Advanced HNSCC Patients. Le Tourneau C, Calugaru V, Takacs-Nagy Z, Liem X, Papai Z, Fijuth J, et al. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2021;111(3):e392.
- NBTXR3 Activated by Radiotherapy in Combination With Nivolumab or Pembrolizumab in Patients With Advanced Cancers: A Phase I Trial. Shen C, Frakes JM, Niu J, Rosenberg AJ, Weiss J, Caudell JJ, et al. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2021;111(3):e361-e2.
- Overcoming Resistance to Anti-PD-1 With Tumor Agnostic NBTXR3: From Bench to Bedside. Seiwert TY, Shen C, Frakes JM, Hu Y, Niu J, Weiss J, et al. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2021;111(3):S68-S9.
- 740 Radiotherapy-activated NBTXR3 nanoparticles Increase CD8+ T cell infiltration and diversity in tumors, and modulate the immunopeptidome of cancer cells. Darmon A, Zhang P, Silva JD, Paris S. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2021;9(Suppl 2):A771.
- 575 Dual blockade of LAG3 and TIGIT improves the treatment efficacy of a nanoparticle-mediated immunoradiation in anti-PD1 resistant lung cancer in mice. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. Hu Y, Welsh J, Paris S, Bertolet G, Barsoumian H, Schuda L, et al. 2021;9(Suppl 2):A604.
- SIOG2021-0035 - A phase I dose expansion study of NBTXR3, radiation enhancing hafnium oxide nanoparticles, for the treatment of cisplatin-ineligible locally advanced HNSCC patients. Le Tourneau C, Calugaru V, Moreno V, Calvo E, Liem X, Salas S, et al. *Journal of Geriatric Oncology*. 2021;12(8, Supplement 1):S9-S10.
- NBTXR3, a first-in-class radioenhancer for pancreatic ductal adenocarcinoma: report of first patient experience. *Clinical and Translational Radiation Oncology*. Bagley AF, Ludmir EB, Maitra A, Minsky BD, Li Smith G, Das P, et al. 2022.
- A radioenhancing nanoparticle mediated immunoradiation improves survival and generates long-term antitumor immune memory in an anti-PD1-resistant murine lung cancer model. Hu Y, Paris S, Barsoumian H, Abana CO, He K, Sezen D, et al. *Journal of nanobiotechnology*. 2021;19(1):416.
- Radiation Therapy Enhanced by NBTXR3 Nanoparticles Overcomes Anti-PD1 Resistance and Evokes Abscopal Effects. Hu Y, Paris S, Barsoumian H, Abana CO, He K, Wasley M, et al. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2021.
- NBTXR3 Radiotherapy-Activated Functionalized Hafnium Oxide Nanoparticles Show Efficient Antitumor Effects Across a Large Panel of Human Cancer Models. Zhang P, Marill J, Darmon A, Mohamed Anesary N, Lu B, Paris S. *Int J Nanomedicine*. 2021;16:2761-73.
- Phase I dose-escalation study of NBTXR3 activated by intensity-modulated radiation therapy in elderly patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx. *European Journal of Cancer*. Hoffmann C, Calugaru V, Borcoman E, Moreno V, Calvo E, Liem X, et al. 2021;146:135-44.
- Results from the phase I dose-escalation study of the radiation enhancer NBTXR3 for the treatment of HCC and liver metastases. Baere TD, Pracht M, Rolland Y, Durand-Labrunie J, Jaksic N, Nguyen F, et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(3_suppl):319-.
- NBTXR3 nanoparticle with immunoradiation improves survival and generates long-term anti-tumor memory in an anti-PD1 resistant murine lung cancer model. Hu Y, Welsh J, Paris S, Barsoumian H, Abana C, Gandhi S, et al. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2020;8(Suppl 3):A117-A8.
- Modulation of TCR repertoire by radiotherapy-activated NBTXR3 nanoparticles. Darmon A, Zhang P, Paris S. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2020;8(Suppl 3):A349-A.
- Overcoming resistance to anti-PD-1 with tumor agnostic NBTXR3: from bench to bed side. Welsh J, Shen C, Frakes J, Niu J, Weiss J, Caudell J, et al. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2020;8(Suppl 3):A241-A.
- Phase I study of intratumoral NBTXR3 in combination with anti-PD-1 in patients with advanced cancers. Shen C, Frakes J, Niu J, Weiss J, Caudell J, Jameson K, et al. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2020;8(Suppl 3):A249-A.
- PH-0159: NANORAY-103: Phase I/II trial of NBTXR3 activated by SBRT in patients with HCC and liver metastases. De Baère T, Pracht M, Rolland Y, Durand-Labrunie J, Nguyen F, Bronowicki J, et al. *Radiotherapy and Oncology*. 2020;152:S74-S5.
- NBTXR3 Radiation Enhancing Hafnium Oxide Nanoparticles Activated By Radiotherapy In Combination With Anti-PD-1 Therapy: A Phase I Study. Shen C, Frakes JM, Weiss J, Caudell J, Hackman T, Akulian J, et al. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2020;108(3):e851.

- Phase I/II Study Of Radiation Enhancing Hafnium Oxide Nanoparticles NBTXR3 Activated by SBRT in HCC and Liver Metastases Patients. De Baere T, Pracht M, Rolland Y, Durand-Labrunie J, Jaksic N, Nguyen TVF, et al. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2020;108(3):e577-e8.
- NBTXR3 Radiation Enhancing Hafnium Oxide Nanoparticles Activated By Radiotherapy In Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced HNSCC: A Phase I Trial. Le Tourneau C, Calugaru V, Borcoman E, Moreno V, Calvo E, Liem X, et al. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2020;108(3):e792.
- NBTXR3 radiation enhancing hafnium oxide nanoparticles: RP2D for the treatment of HCC and liver metastases. de Baere T, Pracht M, Rolland Y, Durand-Labrunie J, Jaksic N, Nguyen F, et al. *Annals of Oncology*. 2020;31:S693.
- Phase I study of NBTXR3 activated by radiotherapy in patients with advanced cancers treated with an anti-PD-1 therapy. Shen C, Frakes J, Weiss J, Caudell JJ, Hackman TG, Akulian JA, et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):TPS3173-TPS.
- Phase I trial of hafnium oxide nanoparticles activated by radiotherapy in cisplatin-ineligible locally advanced HNSCC patients. Tourneau CL, Calugaru V, Borcoman E, Moreno V, Calvo E, Liem X, et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):6573-.
- Hafnium oxide nanoparticles (NBTXR3) activated by radiotherapy for the treatment of frail and/or elderly patients with locally advanced HNSCC: a phase I/II study. Le Tourneau C, Calugaru V, Borcoman E, Moreno V, Calvo E, Liem X, et al. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2020;106(5):1142-3.
- NANORAY-1100: A phase I study of NBTXR3 activated by radiotherapy in patients with advanced cancers treated with anti-PD-1 therapy. Shen CJ, Jameson KL, Weiss J, Hackman T, Dixon R, Akulian JA, et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(5_suppl):TPS86-TPS.
- Treatment of hepatocellular carcinoma and liver metastases with hafnium oxide nanoparticles activated by SBRT: A phase I/II trial. Jaksic N, Pracht M, Rolland Y, Baere TD, Durand-Labrunie J, Nguyen F, et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(4_suppl):537-.
- a Phase I Study of NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients with Advanced Cancers Treated with an Anti-PD-1 Therapy. Shen C, Jameson K, Weiss J, Hackman T, Corum D, Akulian JA, et al. *Annals of Oncology*. 2019;30:xi46.
- Hafnium oxide nanoparticles activated by radiotherapy induce an anti-tumor immune response. Thariat J, Lae M, Carrere S, Papai Z, Ducassou A, Rochaix P, et al. *RSNA*. 2019.
- NBTXR3 for the treatment of locally advanced HNSCC in frail and/or elderly patients: a phase I/II study. Le Tourneau C, Calugaru V, Garcia VM, Mirabel X, Doger B, Calvo E, et al. *RSNA*. 2019.
- Combination of a radiation-enhancing nanoparticle, radiotherapy, and immune checkpoint inhibitors for treating metastasized lung cancer in mice. Hu Y, Zhang P, Darmon A, Cortez MA, Paris S, Welsh J. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2019;7(Suppl 1:P508):283.
- Phase I study of hafnium oxide nanoparticles activated by Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) as a new therapeutic option for elderly or frail HNSCC patients. Le Tourneau C, Garcia VM, Doger B, Urban A, Bernois K, Liem X, et al. *Journal of Geriatric Oncology*. 2019;10(6):S32.
- The radio-enhancer hafnium oxide nanoparticle, NBTXR3 activated by radiation therapy in patients with locally advanced soft tissue sarcoma: a phase II/III trial. Bonvalot S, Rutkowski PL, Thariat J, Carrere S, Ducassou A, Sunyach MP, et al. *CTOS*. 2019.
- Phase I/II trial of NBTXR3 activated by SBRT in patients with hepatocellular carcinoma or liver metastasis. Pracht M, Chajon E, Rolland Y, de Baere T, Nguyen F, Bronowicki JP, et al. *Annals of Oncology*. 2019;30:v291.
- Hafnium Oxide Nanoparticles Activated By Radiotherapy: Potential for Local Treatment of a Wide Variety of Solid Tumors. Dicker AP, Shen C, De Baere T, Hoffmann C, Welsh JW, Rolland Y, et al. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2019;105(1):S241.
- NBTXR3 Activated By Radiotherapy Generates an Anti-Tumor Immune Response. Thariat JO, Laé M, Carrere S, Papai Z, Ducassou A, Rochaix P, et al. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2019;105(1):E651-E2.
- Hafnium Oxide Nanoparticles Activated by SBRT for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma and Liver Metastasis: A Phase I/II Trial. Rodriguez EC, Pracht M, Rolland Y, De Baere T, Nguyen TVF, Bronowicki JP, et al. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2019;105(1):S110-S1.

- NBTXR3 for the Treatment of Elderly Frail Patients with Locally Advanced HNSCC. Le Tourneau C, Calugaru V, Garcia VM, Mirabel X, Doger B, Calvo E, et al. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2019;105(1):S54-S5.
- Enhancement of anti-PD1 and anti-CTLA4 efficacy by NBTXR3 exposed to radiotherapy. Yun Hu, Ping Zhang, Audrey Darmon, Maria Angelica Cortez, Sebastien Paris, James Welsh. Poster presentation, AACR 2019;
- Phase I/II trial of hafnium oxide nanoparticles activated by SBRT in the treatment of liver cancers. E. Chajon, M. Pracht, T. De Baere, T.V.F Nguyen, J. P. Bronowicki, V. Vendrely, A. S. Braumann, V.V. Croisé-Laurent, E. Rio, Y. Rolland, S. Le Sourd, P. Gustin, C. Perret, F. Mornex, D. Peiffert, P. Merle, and E. Deutsch. Oral Presentation ESTRO 2019;
- First randomized study of Hafnium nanoparticles activated by radiotherapy in soft tissue sarcoma. S. Bonvalot, P.L. Rutkowski, J. Thariat, S. Carrere, M.-P. Sunyach, E. Saada-Bouzid, P. Agoston, A. Hong, A. Mervoyer, M. Rastrelli, C. Le Pechoux, V. Moreno, R. Li, B. Tiangco, A. Casado Herraiez, A. Gronchi, L. Mangel, P. Hohenberger, M. Delannes, Z. Papai. Oral Presentation ESTRO 2019;
- Hafnium oxide nanoparticles NBTXR3 activated by radiotherapy as a new therapeutic option for elderly/frail HNSCC patients. Christophe Le Tourneau, Victor Moreno, Sebastien Salas, Xavier Mirabel, Emiliano Calvo, Bernard Doger, Carmen Florescu, Juliette Thariat, Jacek Fijuth, Tomasz Rutkowski, Nicolas Magné, Xavier Liem, Nicolas Fakhry, Stéphanie Wong-Hee-Kam, Valentin Calugaru, Caroline Hoffmann. Poster, ASCO 2019;
- NBTXR3, a first-in-class radio-enhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma (Act.In.Sarc): a multicentre, Phase II/ III, randomised, controlled trial. Sylvie Bonvalot, Piotr L Rutkowski, Juliette Thariat, Sébastien Carrère, Anne Ducassou, Marie-Pierre Sunyach, Peter Agoston, Angela Hong, Augustin Mervoyer, Marco Rastrelli, Victor Moreno, Rubi K Li, Béatrice Tiangco, Antonio Casado Herraiez, Alessandro Gronchi, László Mangel, Teresa Sy-Ortin, Peter Hohenberger, Thierry de Baère, Axel Le Cesne, Sylvie Helfre, Esma Saada-Bouzid, Aneta Borkowska, Rodica Anghel, Ann Co, Michael Gebhart, Guy Kantor, Angel Montero, Herbert H Loong, Ramona Vergés, Lore Lapeire, Sorin Dema, Gabriel Kacso, Lyn Austen, Laurence Moureau-Zabotto, Vincent Servois, Eva Wardelmann, Philippe Terrier, Alexander J Lazar, Judith V M G Bovée, Cécile Le Péchoux, Zsuzanna Papai. Lancet Oncology;
- NBTXR3 for the treatment of elderly frail patients with locally advanced HNSCC. Christophe Le Tourneau, Valentin Calugaru, Victor Moreno Garcia, Xavier Mirabel, Bernard Doger, Emiliano Calvo, Jacek Fijuth, Tomasz Rutkowski, Nicolas Magné, Miren Sanz Taberna, Jorge Contreras, Irene Brana, Zsuzsanna Papai, Zoltán Takacsi-Nagy, Xavier Liem, Sébastien Salas, Stéphanie Wong, Carmen Florescu, Juliette Thariat, and Caroline Hoffmann. Oral presentation, ASTRO 2019;
- Hafnium Oxide Nanoparticles Activated by SBRT for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma and Liver Metastasis: A Phase I/ II Trial. E. Chajon Rodriguez, M. Pracht, Y. Rolland, T. De Baere, T.V.F. Nguyen, J.P. Bronowicki, V. Vendrely, A. Sa Cunha, A.S. Baumann, V. Croisé-Laurent, E. Rio, S. Le Sourd, P. Gustin, C. Perret, D. Peiffert, and E. Deutsch. Oral presentation, ASTRO 2019;
- Phase I/II trial of NBTXR3 activated by SBRT in patients with hepatocellular carcinoma or liver metastasis. M. Pracht, E. Chajon, Y. Rolland, T. de Baere, F. Nguyen, J-P. Bronowicki, V. Vendrely, A. Sa Cunha, A-S. Baumann, V. Croisé-Laurent, E. Rio, P. Said, S. Le Sourd, P. Gustin, C. Perret, D. Peiffert, E. Deutsch. Poster, ESMO 2019 ;
- Combination of a radiation-enhancing nanoparticle, radiotherapy, and immune checkpoint inhibitors for treating metastasized lung cancer in mice. Yun Hu, James Welsh, Sébastien Paris, Angelica Cortez. Poster, SITC 2019 ;
- DNA damage enhancement by radiotherapy-activated hafnium oxide nanoparticles improves cGAS-STING pathway activation in human colorectal cancer cells. Julie Marill, Naemunnisa Mohamed Anesary, Sébastien Paris. Radiotherapy and Oncology;
- Hafnium oxide nanoparticles activated by radiotherapy triggers an abscopal effect dependent on CD8 T cells. Audrey Darmon, Ping Zhang, Sébastien Paris. Poster presentation, OncoRad 2018;
- Phase I/ II trial: NBTXR3 activated by SABR for patients with advanced HNSCC or NSCLC in combination with an anti-PD1 treatment. Seiwert T, Le Tourneau C, Paris S, Bonvalot S. Poster presentation, OncoRad 2018;
- NBTXR3, hafnium oxide nanoparticles in the treatment of liver cancer: a Phase I/ II trial. Enrique Chajon, Marc Pracht, Thierry De Baere, France Nguyen, Jean-Pierre Bronowicki, Véronique Vendrely, Anne-Sophie Baumann, Valérie Croisé-Laurent, Emmanuel Rio, Yan Rolland, Samuel Le Sourd, Pierre Gustin,

- Christophe Perret, Françoise Mornex, Didier Peiffert, Philippe Merle, Eric Deutsch. Online abstract, ASCO 2018;
- Hafnium oxide nanoparticles and radiotherapy for solid tumors: a promising new treatment strategy. Le Tourneau C, Le Pechoux C, Kantor G, Carrere S, Bonvalot S, Le Prise E, Nguyen F, Baumann A.S, Vendrely V, Bronowicki J.P, Moreno-Garcia V, Delannes M, Thariat J, Papai Z, Ruthowski P, Tiangco B, Rastrelli M, Agoston P, Sunyach M.P, Rubi Li K, Mervoyer A, Sy-Ortin T, Hong A, Anghel R, Gronchi A. Poster presentation, ESTRO 2018;
 - Activation of the cGAS-STING pathway by NBTXR3 nanoparticles exposed to radiotherapy. Marill J, Darmon A, Zhang P, Paris S. Poster presentation, AACR 2018;
 - Hafnium oxide nanoparticles as a promising emergent treatment for head and neck cancer. C. Le Tourneau, V. Calugaru, T. Jouffroy, J. Rodriguez, C. Hoffmann, B. Dodger, V. Moreno, Laurent Levy, E. Calvo. Poster presentation, Multidisciplinary Head and Neck Symposium 2018;
 - A Phase I/II trial of NBTXR3 nanoparticles activated by SBRT in the treatment of liver cancers. Chajon E, Pracht M, De Baere T, Nguyen F, Bronowicki J-P, Vendrely V, Baumann A-S, Croisé-Laurent V, Deutsch E. Poster presentation, ASCO GI 2018;
 - Hafnium Oxide Nanoparticles and Radiotherapy to Convert Immunologically “Cold” Tumor into “Hot” Tumor. Tetreau R, Chateau MC and Bonvalot S. Oral Presentation Immuno-Oncology Summit 2018;
 - Transforming immunologically “Cold” tumor into “Hot” tumor with hafnium oxide nanoparticles and radiation therapy. S. Paris, A. Darmon, P. Zhang, M. Bergère and L. Levy. Poster presentation SITC 2017;
 - Antitumor immunity in patients with locally soft tissue sarcoma treated with hafnium oxide nanoparticles and radiation therapy. J. Galon, M. Laé, J. Thariat, S. Carrere, Z. Papai, M. Delannes, P. Rochoix, L. Mangel, F. Hermitte, Z. Sapi, T. Tornoczky, V. Servois, I. Birtwisle Peyrottes, R. Tetreau, M-C. Château, S. Paris, H. Brisse, and S. Bonvalot. Poster presentation SITC 2017;
 - A Phase I dose-escalation study of intratumoral injection of NBTXR3 in combination with IMRT in patients with locally advanced HNSCC. Le Tourneau C, Moreno V, Calugaru V, Jouffroy T, Rodriguez J, Hoff man C, Dodger B, Dimitriu M, Levy L and Calvo E. Oral Presentation THNO 2017;
 - Hafnium oxide nanoparticles as an emergent promising treatment for solid tumors. Dimitriu M, Pottier A, Le Tourneau C, Sargos P, Le Pechoux C, Kantor G, De T, Baere, Le Cesne A, Moreno V, Garcia, Calvo E and Bonvalot S. Oral Presentation Journées annuelles Cancéropole Grand Sud Ouest 2017;
 - First human study testing a new concept of radio enhancement using nanoparticles (NBTXR3) activated by radiation therapy in patients with locally advanced soft tissue sarcomas (STS). Bonvalot S, Le Pechoux C, Debaere T, Kantor G, Buy X, Stoeckle E, Sargos P, Terrier P, Coindre J-M, Lassau N, Ait Sarkouh R, Dimitriu M, Borghi E, Levy L, Deutsch E et Soria J-C. Clinical Cancer Research, 6 October 2016, 10.1158/1078-0432.CCR-16-1297;
 - Hafnium oxide nanoparticles, a radiation-enhancer for in situ cancer vaccine. Paris S., Pottier A., Levy L., et Lu B. Poster presentation, conference SITC 2016;
 - Metals as radio-enhancers in oncology: The industry perspective. Pottier A, Borghi E, Levy L. Biochem Biophys Res Commun. 2015;
 - The future of nanosized radiation-enhancers. Pottier A, Borghi E, Levy L. Br J Radiol 2015 ; 88 : 20150171 ;
 - A Phase I/II study evaluating the impact of NBTXR3 nanoparticles activated by pre-operative radiotherapy in locally advanced soft tissue sarcoma. Le Pechoux C, Kantor G, Deutsch E, Sargos P, Levy A, de Baere TJ, Buy X, Martinetti F, Stoeckle E, Terrier P, Le Cesne A, Italiano A, Dimitriu M, Levy L, Soria JC, Bonvalot S. Poster #PD0045, ESTRO 2015;
 - The impact of NBTXR3 nanoparticles combined with radiotherapy in advanced soft tissue sarcoma (STS): a Phase I/ II study. Bonvalot S. Scientific presentation CTOS 2014;
 - Hafnium oxide nanoparticles: toward an in vitro predictive biological effect? Marill J, Mohamed Anesary N, Zhang P, Vivet S, Borghi E, Levy L. Radiation Oncology 2014, 9: 150;
 - New Use of Metals as Nanosized Radio-enhancers: Hafnium Oxide for Local Treatment of Cancer. Pottier A, Borghi E, Levy L. Anticancer Research 2014, 34: 443-454;
 - Phase I study OF NBTXR3 nanoparticles, in patients with advanced soft tissue sarcoma (STS). Bonvalot S, Le Pechoux C, de Baere TJ, Buy X, Sargos P, Stoeckle E, Terrier P, Lassau N, Le Cesne A, Italiano A, Antoine M, Lezghed N, Goberna A, Dimitriu M, Levy L, Soria JC, Deutsch E. Poster #10563, ASCO 2014;

- MRI contrast variation of thermosensitive magnetoliposomes triggered by focused ultrasound: a tool for image-guided local drug delivery. Lorenzato C, Cernicanu A, Meyre ME, Germain M, Pottier A, Levy L, de Senneville BD, Bos C, Moonen C, Smirnov P. *Contrast Media Mol Imaging* 2013; 8 (2):185-92;
- Nanoscale radiotherapy with hafnium oxide nanoparticles. Maggiorella L, Barouch G, Devaux C, Pottier A, Deutsch E, Bourhis J, Borghi E, Levy L. *Future Oncology*, 2012 Sep; 8 (9):1167-1181 ;
- One pot synthesis of new hybrid versatile nanocarrier exhibiting efficient stability in biological environment for use in photodynamic therapy. Thienot E, Germain M, Piejos K, Simon V, Darmon A, Marill J, Borghi E, Levy L, Hochepeid JF, Pottier A. *J Photochem Photobiol B* 2010 2; 100 (1):1-9;
- Overview of the main methods used to combine proteins with nanosystems: absorption, bioconjugation, and encapsulation. Di Marco M, Shamsuddin S, Razak KA, Aziz AA, Devaux C, Borghi E, Levy L, Sadun C. *Int J Nanomedicine* 2010; 5:37-49;
- Pp IX silica nanoparticles demonstrate differential interactions with in vitro tumor cell lines and in vivo mouse models of human cancers. Simon V, Devaux C, Darmon A, Donnet T, Thiénot E, Germain M, Honnorat J, Duval A, Pottier A, Borghi E, Levy L, Marill J. *Photochem Photobiol* 2010; 86 (1):213-22.
- NBTXR3, a first-in-class radioenhancer for pancreatic ductal adenocarcinoma: report of first patient experience. Bagley AF, Ludmir EB, Maitra A, Minsky BD, Li Smith G, Das P, et al. *Clinical and Translational Radiation Oncology*. 2022.
- Final Safety and HRQoL Results of the Phase 2/3 Act.In.Sarc Study With Preoperative NBTXR3 Plus Radiation Therapy Versus Radiation Therapy in Locally Advanced Soft-Tissue Sarcoma. Bonvalot S, Rutkowski PL, Thariat J, Carrère S, Ducassou A, Sunyach MP, et al. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2022.
- Radiotherapy-activated NBTXR3 nanoparticles modulate cancer cell immunogenicity and TCR repertoire. Darmon A, Zhang P, Marill J, Mohamed Anesary N, Da Silva J, Paris S. *Cancer Cell Int*. 2022;22(1):208-.
- Imaging Features of Intratumoral Injection of NBTXR3 for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Lymph Node Metastases. Ginat DT, Juloori A, Vivar OI, Farber LA, Gooi Z, Rosenberg AJ. *Diagnostics*. 2022;12(9):2156.
- Nanoparticle therapy for head and neck cancers. Hoffmann C, Shen C, Le Tourneau C. *Current opinion in oncology*. 2022.
- Combining a nanoparticle-mediated immunoradiotherapy with dual blockade of LAG3 and TIGIT improves the treatment efficacy in anti-PD1 resistant lung cancer. Hu Y, Paris S, Bertolet G, Barsoumian HB, He K, Sezen D, et al. *Journal of nanobiotechnology*. 2022;20(1):417.
- NBTXR3 improves the efficacy of immunoradiotherapy combining nonfucosylated anti-CTLA4 in an anti-PD1 resistant lung cancer model. Hu Y, Paris S, Bertolet G, Barsoumian HB, Wang Q, Da Silva J, et al. *Front Immunol*. 2022;13:1022011.
- Trial in Progress: 2019-1001 A Phase I Study of NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Locally Advanced or Borderline Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (LAPC or BRPC). Fuentes G, Rodriguez MJ, Matthew G, De Gracia B, Katz MHG, Ikoma N, et al. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2022;114(3):e202.
- Abstract 5516: Nanoparticle-enhanced radiotherapy combined with triple blockade of PD1, LAG3, and TIGIT enhances anti-tumor immune activation. Hu Y, Bertolet G, Paris S, Barsoumian H, SILVA JD, Gandhi S, et al. *Cancer Research*. 2022;82(12_Supplement):5516-.
- 869 NBTXR3-enhanced proton beam immunoradiotherapy reshapes tumor immune microenvironment and improves abscopal effect in an anti-PD1-resistant lung cancer. Hu Y, Paris S, Sahoo N, Bertolet G, Wang Q, Wang Q, et al. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2022;10(Suppl 2):A906-A.
- Phase 1b/ 2 study of a radio-enhancer, PEP503 (NBTXR3), in combination with concurrent chemoradiation in locally advanced or unresectable rectal cancer. Huang C-W, Wang J-Y, Chen C-P, Wei P-L, Hu H-M, Hsu W-H, et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16_suppl):3603-.
- International Guidelines for Intratumoral and Intranodal Injection of NBTXR3 Nanoparticles in Head and Neck Cancers. Liem X, De Baere T, Seiwert TY, Shen C, Papai Z, Moreno V, et al. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2022;114(3, Supplement):e310.
- 682 Changing the radiation and immune-oncology paradigm with the radioenhancer NBTXR3: overcoming resistance to anti-PD-1 blockade from the bench to the clinic. Rosenberg A, Frakes J, Niu J, Weiss J, Caudell J, Said P, et al. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2022;10(Suppl 2):A712-A.

- 3-Dimensional Volumetric Distribution and Dispersion Analysis of the Radioenhancer NBTXR3 in Various Solid Malignancies. Shen C, Ducassou A, Bonvalot S, Chajon E, Farber LA, Vivar OI, et al. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2022;114(3, Supplement):S12-S3.
- 684 NBTXR3 activated by radiotherapy in combination with nivolumab or pembrolizumab in patients with advanced cancers: results from an ongoing dose escalation phase I trial (Study 1100). Shen C, Frakes J, Niu J, Weiss J, Caudell J, Seiwert T, et al. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2022;10(Suppl 2):A714-A.
- 1122 Radiotherapy-activated NBTXR3 nanoparticles induce interferon beta secretion by cancer cells. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. Silva JD, Paris S. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2022;10(Suppl 2):A1166-A.
- NANORAY-312: A phase III pivotal study of NBTXR3 activated by investigator's choice of radiotherapy alone or radiotherapy in combination with cetuximab for platinum-based chemotherapy-ineligible elderly patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. Tourneau CL, Hoffmann C, Takacs-Nagy Z, Liem X, Salas S, Debard A, et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16_suppl):TPS6110-TPS.
- PEP503 (NBTXR3), a radioenhancer, in combination with concurrent chemoradiation (CCRT) in locally advanced or recurrent head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): Dose-finding of a phase 1b/2 trial. Wang C-H, Chao KSC, Chen P-T, Yeh K-Y, Chen Y-C, Chen Y-L, et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16_suppl):e18041-e.
- NANORAY-312: A Phase III Pivotal Study of NBTXR3 Activated by Investigator's Choice of Radiotherapy Alone or Radiotherapy in Combination with Cetuximab for Platinum-Based Chemotherapy-Ineligible Elderly Patients with Locally Advanced HNSCC. Yom SS, Takacs-Nagy Z, Liem X, Salas S, Debard A, Finzi L, et al. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2022;114(3, Supplement):e313.
- Nanoparticle-enhanced proton beam immunoradiotherapy drives immune activation and durable tumor rejection. Hu Y, Paris S, Sahoo N, Bertolet G, Wang Q, Wang Q, et al. *JCI insight*. 2023;8(12).
- A phase Ib/II trial of PEP503 (NBTXR3, radioenhancer) with radiotherapy and chemotherapy in patients with rectal cancer. Huang CW, Hu HM, Hsu WH, Chen CY, Huang MY, Chen CP, et al. *Nanomedicine (London, England)*. 2023;18(6):511-24.
- Abstract 2414: Early biological impacts of radiotherapy-activated NBTXR3 nanoparticles. Silva JD, Bienassis C, Paris S. *Cancer Research*. 2023;83(7_Supplement):2414-.
- Abstract 2415: NBTXR3 radio-enhancing nanoparticle achieves a more robust antitumor immune response when combined with proton radiotherapy than photon radiotherapy. Hu Y, Paris S, Sahoo N, Wang Q, Wang Q, Barsoumian HB, et al. *Cancer Research*. 2023;83(7_Supplement):2415-.
- Abstract PR05: Changing the radiation and immune-oncology paradigm in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) with the radioenhancer NBTXR3: From bench to bedside. Shen CJ, Tourneau CL, Takacs-Nagy Z, Liem X, Frakes J, Niu J, et al. *Clinical Cancer Research*. 2023;29(18_Supplement):PR05-PR.
- Efficacy from the ongoing phase I trial Study 1100 with NBTXR3 activated by radiotherapy in combination with nivolumab or pembrolizumab in patients with locoregionally recurrent or metastatic HNSCC. Shen C, Frakes JM, Niu J, Weiss J, Caudell JJ, Seiwert TY, et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16_suppl):6038-.
- Novel Radioenhancer NBTXR3 Activated by Radiotherapy in Cisplatin-Ineligible Locally Advanced HNSCC Patients: Final Results of a Phase I Trial. Le Tourneau C, Takacs-Nagy Z, Finzi L, Liem X, Calugaru V, Moreno V, et al. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2023;117(2):S99.
- Assessment of the Spatial Bio-Distribution of NBTXR3 for Locally Advanced or Borderline-Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (LAPC or BRPC) Patients Undergoing Radiation Therapy. Perles LA, Niedzielski J, Sawakuchi G, Martin R, Schueler E, Taniguchi CM, et al. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2023;117(2):e332-e3.
- 1631P Phase I study of endoscopic ultrasound (EUS)-guided NBTXR3 delivery activated by radiotherapy (RT) for locally advanced or borderline resectable pancreatic cancer (LAPC or BRPC). Fuentes G, Rodriguez MJ, Al-Sharfeen A, Katz MH, Ikoma N, Tzeng CWD, et al. *Annals of Oncology*. 2023;34:S903.
- 887P Antitumor activity of the radioenhancer NBTXR3 on injected lesions to estimate overall survival: Exploratory analyses from a phase I in cisplatin-ineligible locally advanced HNSCC patients. Le Tourneau C, Takacs-Nagy Z, Liem X, Calugaru V, Moreno Garcia V, Calvo E, et al. *Annals of Oncology*. 2023;34:S568-S9.

1.3.12.3. Propriété intellectuelle

Nous sommes des innovateurs 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 500 brevets délivrés et demandes de brevets appartenant à plus de 25 familles de brevets 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 :

Technology	Nombre de familles de brevets	Date d'expiration de chaque famille de brevets	Pays dans lesquels les brevets sont délivrés
NanoXray Technology ⁽¹⁾	12	2025	États-Unis (divisionnaire ⁽²⁾)
		2031	États-Unis (parent ⁽²⁾)
†		2029	Australie, Brésil, Canada, Chine, Algérie, Eurasie (9 pays), Europe (parent + 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 (parent et divisionnaire - (5 pays chacun), Israël, Inde, Japon, Mexique, États-Unis (parent + divisionnaire), Hong Kong, **.
		2032	Europe (6 pays), Japon
		2035	États-Unis
		2032	Australie, Canada, Chine, Eurasie (1 pays), Europe (10 pays), Israël, Inde, Japon, Corée du Sud, Mexique, Nouvelle-Zélande, Singapour, Ukraine, Afrique du Sud, **.
		2035	États-Unis
††		2034	Australie, Canada Chine, Europe (36 pays), Indonésie, Japon, Mexique, Nouvelle-Zélande (parent + divisionnaire), Israël, Ukraine, États-Unis (parent + divisionnaire), Eurasie (1 pays), Hong Kong, Afrique du Sud, Singapour, Corée du Sud (parent + divisionnaire), **.
		2034	Canada, Chine, Europe (9 pays), Inde, Israël, Japon, Mexique, Singapour, Hong Kong, Corée du Sud, **.
		2034	Japon, États-Unis , Europe (validé dans 7 pays)
		2034	États-Unis, Japon, **

Technology	Nombre de familles de brevets	Date d'expiration de chaque famille de brevets	Pays dans lesquels les brevets sont délivrés
†††		2036	Indonésie, Israël, Australie (parent + divisionnaire) États-Unis, Inde, Ukraine, Eurasie (3 pays validés), Nouvelle-Zélande, **.
		2041	**
		2041	**
Autres technologies	13	2034	Australie, Canada, Eurasie (1 pays), Israël, Inde, Indonésie, Mexique, Corée du Sud, Japon, Nouvelle- Zélande, Ukraine, États-Unis (divisionnaire), Singapour, Afrique du Sud, **, #.
		2035	États-Unis (parent),#
		2035	Europe (23 pays), Japon, États-Unis (parent), #
		2036	États-Unis (divisionnaire) #
		2035	Japon, Europe (validé dans 23 pays), États-Unis, **, #
		2035	Japon, États-Unis (parent et divisionnaire), **, #
		2035	Australie, Canada, Inde, Japon, Mexique, Nouvelle- Zélande, Ukraine, États-Unis, Singapour, Israël, **, #.
		2037	Eurasie (pays à valider), Israël, Inde, États-Unis (parent et divisionnaire), Mexique, Nouvelle-Zélande, **
		2037	Mexique, Singapour **
		2038	États-Unis
		2037	Indonésie, Israël, Mexique, Singapour, **
		2038	États-Unis,
		2038	Mexique, Russie, Afrique du Sud,
2039	États-Unis, **		
2037	États-Unis ,		
2038	Mexique, Russie, Afrique du Sud,**		
		2043	**
		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 immunoncologie 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 assurent 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.

1.3.13. Nos accords importants

1.3.13.1. Accord Janssen et Accord de licence pour l'Asie

Le 7 juillet 2023, la Société a conclu un accord de licence globale, de co-développement et de commercialisation avec Janssen Pharmaceutica NV ("Janssen"), une entité de Janssen Pharmaceutical du groupe Johnson & Johnson, pour le potentiel premier radioenhancer de sa catégorie NBTXR3, à l'échelle mondiale, à l'exclusion du territoire dévolu par la Licence Asie (tel que défini dans la section 1.5.3.1 ci-dessous). En décembre 2023, l'accord de licence stratégique avec Lian Oncology Limited en vertu duquel LianBio détenait des droits exclusifs de développement et de commercialisation concernant certains produits candidats y compris NBTXR3 dans le territoire de licence asiatique (la « Licence Asie »), a été transféré à Janssen. À la suite de ce transfert, Janssen disposera également des droits de développement et de commercialisation sur le produit candidat NBTXR3 sur le territoire dévolu par la Licence Asie (le "Territoire Asie").

Accord Janssen

En vertu de l'Accord Janssen, la Société a accordé à Janssen une licence exclusive assortie de redevances pour le développement, la fabrication, la commercialisation et d'autres formes d'exploitation de NBTXR3, un radioenhancer expérimental qui pourrait être le premier de sa catégorie, et de tout produit contenant de NBTXR3 comme ingrédient actif. L'Accord Janssen couvre toutes les utilisations du NBTXR3, y compris les utilisations diagnostiques, prophylactiques et thérapeutiques, à l'échelle mondiale, à l'exclusion du Territoire Asie (le "Territoire de l'Accord Janssen"). Sous réserve de certaines conditions, l'Accord Janssen accorde à Janssen le droit d'octroyer des sous-licences à ses filiales et/ou à des tiers à plusieurs niveaux.

Gouvernance : Comité Stratégique Conjoint

Conformément à l'Accord Janssen, les parties ont créé un comité stratégique conjoint (le "CSC"), qui sert de forum de communication entre les parties en ce qui concerne la stratégie de développement, de fabrication et de commercialisation de NBTXR3. Le CSC comprend un nombre égal de représentants de chaque partie, chacun ayant suffisamment d'ancienneté pour prendre des décisions spécifiquement identifiées dans l'Accord Janssen comme relevant de la responsabilité du CSC (le "domaine du CSC"). Ces décisions sont prises à l'unanimité, les représentants de chaque partie au sein du comité disposant collectivement d'une voix. En cas d'absence de consensus, l'une ou l'autre des parties peut soumettre l'affaire du CSC à des cadres dirigeants de chacune des parties pour une résolution de la question du CSC en cause. Si ces membres de la direction ne parviennent pas à un consensus sur la question du CSC dans un délai déterminé, Janssen aura le pouvoir de décision finale sur cette question du CSC.

Exploitation de NBTXR3 et des produits contenant NBTXR3

Sur le Territoire de l'Accord Janssen, Janssen a le droit exclusif de développer, de fabriquer, de commercialiser et d'exploiter NBTXR3 et les produits contenant NBTXR3 comme principe actif, étant cependant convenu que (a) la Société peut mener ses études en cours, y compris son étude pivot en cours dans le cancer de la tête et du cou, les études en cours conformément à l'Accord MD Anderson et toute autre étude en cours ayant commencée avant la date de l'Accord Janssen, ainsi que certaines nouvelles études de preuve de concept ou études pivots ; et (b) la Société peut fabriquer NBTXR3 ou le principe actif de NBTXR3 sur le territoire de Janssen, comme décrit ci-dessous. Compte tenu de ce qui précède, Janssen est seule habilitée à prendre des décisions sur toutes les questions à l'exception de celles spécifiquement stipulées dans l'Accord Janssen.

Janssen peut, à sa discrétion, mener toute étude clinique portant sur un produit contenant NBTXR3 sur le Territoire de l'Accord Janssen et informera périodiquement le comité stratégique conjoint de ses projets et de l'état d'avancement de ces études cliniques.

En considération des droits octroyés à Janssen, sous réserve de certaines exceptions, la Société rendra accessible auprès de Janssen l'accès à toutes les technologies sous licence identifiées, déploiera des efforts diligents pour fournir à Janssen une assistance technique afin de soutenir ses efforts de développement de cette dernière, et transférera à Janssen les technologies entrant dans l'Accord Janssen et toute autres information associée qui est en possession ou sous le contrôle de la Société, à la demande de Janssen.

La Société conservera et maintiendra les IND octroyés par la FDA aux USA et leurs équivalents applicables dans d'autres pays concernant l'étude en cours de la Société dans le cancer de la tête et du cou, et agira en tant que promoteur de cette étude, sous réserve de l'exercice à tout moment par Janssen de la faculté octroyée d'assumer la responsabilité de l'étude. Janssen peut également demander, à tout moment, de réaliser des activités de support envers cette étude en cours dans le cancer de la tête et du cou, en coordination avec la Société. En ce qui concerne les études menées conformément à l'Accord MD Anderson et les autres études en cours menées par la Société, MD Anderson ou la Société, selon le cas, continueront à les conduire à leurs frais et dépenses ou selon les modalités prévues dans l'Accord MD Anderson.

La Société peut, à l'occasion, proposer au CSC de nouvelles études cliniques de "preuve de concept" à mener par la Société. Janssen peut s'opposer au lancement de toute nouvelle étude proposée par la Société ou à la poursuite de toute étude en cours menée par la Société, y compris toute étude en cours menée par le MD Anderson, ou à toute étude de preuve de concept ou étude pivot proposée.

À l'exception de certains engagements de sous-traitance autorisés, la Société ne conclura pas, sans le consentement préalable de Janssen, (i) d'accords avec un organisme de recherche sous contrat ou tout autre tiers pour mener des activités en rapport avec une étude en cours ou une nouvelle étude menée par la Société ou (ii) d'engagement auprès d'un sous-traitant pour mener ses activités dans le cadre de l'Accord Janssen.

Outre certains droits d'audit concernant les sites où sont menées les études de la Société, cette dernière fournira à Janssen, sur une base continue, toutes les données et tous les résultats de chaque étude nouvelle ou en cours menée par la Société, ainsi que toutes les données fournies à la Société après l'achèvement de ces études. Ces données et résultats constitueront des droits de savoir-faire sous licence dans le cadre de l'Accord Janssen. Le consentement de Janssen est requis pour toute publication de données par la Société. En outre, la Société et ses filiales n'ont pas le droit d'exiger de Janssen d'obtenir une autorisation de mise sur le marché ou une prolongation d'utilisation pour tout produit contenant NBTXR3 comme principe actif sur la base de données provenant d'une étude nouvelle ou en cours menée par la Société, et n'ont pas non plus le droit d'exiger de Janssen qu'elle le fasse.

Janssen a l'autorité exclusive sur toutes les questions réglementaires concernant NBTXR3 et les produits contenant NBTXR3 comme principe actif dans le Territoire de l'Accord Janssen et, à la demande de Janssen, la Société cédera à Janssen tous les droits, titres et intérêts relatifs à l'ensemble de la documentation réglementaire. À la demande de Janssen, la Société fournira une assistance réglementaire.

Janssen a le pouvoir exclusif de fabriquer NBTXR3 et les produits contenant NBTXR3 comme principe actif sur le Territoire de l'Accord Janssen, à l'exception des activités de fabrication octroyées à la Société sur le Territoire de l'Accord Janssen pour réaliser les engagements d'approvisionnement clinique et commercial de la Société envers Janssen, ainsi que pour mener les études cliniques nouvelles et en cours menées par la Société, et pour le développement et la commercialisation du produit en dehors du Territoire de l'Accord Janssen.

Pendant une période suivant l'entrée en vigueur de l'Accord Janssen et selon des modalités à définir dans un ou plusieurs accords d'approvisionnement distincts, la Société fabriquera et fournira à Janssen NBTXR3 ou le principe actif de NBTXR3, y compris toutes les améliorations apportées à la fabrication.

Conformément à l'Accord Janssen, les parties négocieront également, à la demande de Janssen, un accord d'approvisionnement clinique pour la fourniture de NBTXR3, du principe actif de NBTXR3, ou des deux, par la Société à Janssen à des fins de commercialisation.

La Société s'est engagée à garantir le respect de toute loi applicable, y compris les bonnes pratiques de fabrication, dans le cadre des activités de fabrication, et a accordé à Janssen des droits d'audit en ce qui concerne les installations et les systèmes utilisés dans le cadre de la fabrication.

Janssen peut, elle-même ou par l'intermédiaire de ses sociétés affiliées ou de sous-traitants, fabriquer NBTXR3 et/ou le principe actif de NBTXR3. Janssen peut à tout moment satisfaire l'ensemble de ses besoins d'approvisionnement auprès de ces sources d'approvisionnement alternatives plutôt qu'auprès de la Société. À la demande de Janssen, dans le cadre d'une telle prise en charge de la fabrication, la Société procédera à un transfert de technologie des procédés de fabrication à Janssen ou à l'entité qu'elle aura désignée.

Exploitation en dehors du Territoire de l'Accord Janssen

En décembre 2023, les droits exclusifs de développement et de commercialisation du NBTXR3 dans le Territoire Asie ont été transférés par LianBio à Janssen. En conséquence, (i) conformément aux termes de l'Accord Janssen, Janssen s'est vu accorder les droits mondiaux de développement et de commercialisation du NBTXR3, à l'exclusion du Territoire Asie, et (ii) à la suite du transfert de la Licence Asie par LianBio à Janssen, effectif à compter du 22 décembre 2023, Janssen détiendra les droits de développement et de commercialisation dévolus par la Licence Asie sur NBTXR3 dans le Territoire Asie.

Conditions financières

En contrepartie de la conclusion de l'Accord Janssen, la Société a reçu de Janssen un paiement initial non remboursable de 30 millions de dollars en août 2023.

La Société est éligible à des paiements basés sur le succès pouvant aller jusqu'à 1,8 milliard de dollars au total, liés à des étapes potentielles de développement, d'obtention d'autorisations auprès des autorités de santé et d'atteinte de seuils de chiffre d'affaires suite à la commercialisation. L'Accord Janssen comprend également un cadre pour des paiements d'étapes réglementaires et de développement potentiels supplémentaires pouvant atteindre 650 millions de dollars au total pour cinq nouvelles indications qui peuvent être développées par Janssen à sa seule discrétion, et jusqu'à 220 millions de dollars au total par indication qui peut être développée par la Société sous réserve d'obtention d'un accord de Janssen. Au 31 décembre 2023, la Société a atteint une étape opérationnelle sur l'étude NANORAY-312, résultant en un premier paiement d'étape de 20 millions de dollars auprès de Janssen, prévu pour être perçu au début du mois de mai 2024.

Dans le cadre d'une commercialisation, la Société recevra également des redevances échelonnées à deux chiffres sur les ventes nettes de NBTXR3 dans le Territoire de l'Accord Janssen, qui sont susceptibles d'être ajustées à la baisse sur la base de la présence, pays par pays, de la concurrence et d'éléments déclencheurs liées à la propriété intellectuelle.

Les redevances seront payables produit par produit et pays par pays jusqu'à la plus tardive des dates suivantes : (i) l'expiration de la dernière demande de redevance concernant le produit sous licence dans le pays en question, (ii) l'expiration de l'exclusivité réglementaire portant sur le produit sous licence dans le pays en question, ou (iii) la date anniversaire des douze ans suivant la première vente commerciale du produit sous licence dans le pays en question. À l'expiration de la période de redevance relative à un produit sous licence dans un pays donné, Janssen se verra accorder un droit de licence entièrement payé, libre de redevance, perpétuel et irrévocable dans ce pays.

Licence attribuée

La Société concède à Janssen, en son nom et au nom de ses sociétés affiliées, une licence exclusive (en ce inclus la Société et ses affiliées), assujettie à redevances, avec le droit d'accorder des sous-licences à des tierces parties, portant sur la propriété intellectuelle pour exploiter NBTXR3 et les produits contenant NBTXR3 en tant que principe actif sur le territoire contractuel licencié à Janssen. Janssen accorde à son tour à la Société plusieurs sous-licences non exclusives, y compris des sous-licences ne pouvant faire l'objet de sous-licence auprès de tierce partie et non transférables pour réaliser des études nouvelles ou en cours menées par la Société, ainsi que pour permettre à la Société de remplir ses obligations de fabrication au titre de l'Accord Janssen et de développer ainsi que commercialiser en dehors du territoire contractuel licencié à Janssen.

Propriété intellectuelle

La Société et Janssen restent propriétaires de leurs technologies préexistantes respectives. Toute technologie mise au point dans le cadre de l'exécution des obligations découlant de l'Accord Janssen et réalisée uniquement par la Société ou Janssen, selon le cas, sera la propriété de ladite Société en tant qu'inventeur. Dans la mesure où une technologie est inventée conjointement par Janssen et la Société, cette invention sera la propriété conjointe de Janssen et de la Société.

Janssen aura le droit exclusif et le pouvoir discrétionnaire de déterminer quels brevets, le cas échéant, seront étendus à tout produit contenant NBTXR3 comme principe actif.

Janssen aura le droit prioritaire, mais non l'obligation, de se défendre (à ses propres frais) contre toute réclamation ou affirmation selon laquelle NBTXR3 ou tout produit contenant NBTXR3 comme principe actif enfreint ou porte atteinte aux brevets ou droits de savoir-faire d'un tiers. La Société a le droit, à ses frais, d'être représentée auprès de Janssen dans les actions conduites par cette dernière ou de faire son affaire de résoudre en ce qui la concerne toute situation d'allégation de contrefaçon indépendamment de Janssen, mais la Société n'a pas le droit de contrôler

ou d'interférer dans les efforts de Janssen agissant pour sa défense ou la conclusion de tout accord en matière de contrefaçon.

Janssen a la faculté, sans y être pour autant obligé, de commercialiser tout produit contenant NBTXR3 comme principe actif dans le territoire attribué à Janssen sous une marque de produit détenue par la Société, sous réserve de la mise en place d'un accord de marque. Si Janssen choisit de ne pas utiliser la marque de produit de la Société, Janssen aura le droit unique et exclusif de développer, de mener des recherches d'autorisation et de sélectionner les marques utilisées pour cette commercialisation dans le territoire licencié à Janssen, qui peut varier selon les pays ou à l'intérieur d'un pays. Janssen détiendra tous les droits mondiaux sur les marques de produits Janssen et le droit, à sa discrétion et à ses frais, de défendre et de faire respecter ces marques de produits Janssen.

Responsabilité

Confidentialité et publicité ; indemnisation ; assurance

La Société et Janssen ont accepté les obligations de confidentialité habituelles en ce qui concerne les informations confidentielles ou exclusives divulguées dans le cadre de leur exécution respective de l'Accord Janssen, sous réserve des exclusions habituelles. La Société et Janssen ont convenu des indemnisations usuelles en cas de réclamation relatives à leurs obligations respectives au titre de l'Accord Janssen. La Société et Janssen ont accepté de maintenir une police d'assurance responsabilité usuelle pendant la durée de l'Accord Janssen afin de couvrir leur responsabilité respective à l'égard des produits et de leurs obligations au titre de l'Accord Janssen.

Règlement des litiges

L'Accord Janssen prévoit un mécanisme de règlement des différends pour tout litige, controverse ou réclamation découlant de l'Accord Janssen ou s'y rapportant, avec en premier lieu une procédure de médiation confidentielle avant toute initiation d'une procédure judiciaire. L'incapacité du CSC à parvenir à un consensus sur une question relevant de sa compétence n'est pas soumise à ce mécanisme de résolution des litiges. Nonobstant ce qui précède, certains litiges relatifs aux droits de brevet (et/ou aux activités y afférentes) seront tranchés conformément aux lois applicables du pays ou de la juridiction dans lequel le droit de brevet concerné est en cours ou a été délivré.

Durée et résiliation

Résiliation

Sous réserve des cas de résiliation anticipée, l'Accord Janssen restera en vigueur tant que des redevances seront payables conformément aux termes et conditions de l'Accord Janssen. L'Accord Janssen peut être résilié par anticipation par une partie si l'autre partie commet un manquement contractuel non résolu ou en cas de survenance de certains événements d'insolvabilité ou de faillite. Par ailleurs, Janssen peut, moyennant un préavis notifié à la Société, résilier l'Accord Janssen sans motif.

1.3.13.2. Accord de Licence Asie

Le 11 mai 2021, la Société a conclu un accord stratégique de licence, de développement et de commercialisation (l'"Accord LianBio") avec Lian Oncology Limited, une société immatriculée à Hong Kong, pour le développement et la commercialisation de NBTXR3, en tant que produit activé par radiothérapie dans le domaine de l'oncologie, dans des territoires d'Asie - la République populaire de Chine, Macao, Hong Kong, la Thaïlande, Taïwan, la Corée du Sud et Singapour (collectivement, le "Territoire Asie"). La Société a octroyé à LianBio une licence exclusive, en contrepartie de redevances, qui inclut, sous certaines conditions, le droit pour LianBio d'octroyer des sous-licences à ses affiliés et/ou à des tiers sous-traitants impliqués dans le développement de NBTXR3.

Le 22 décembre 2023, la Société a annoncé que LianBio a conclu un accord avec Janssen Pharmaceutica NV, par lequel LianBio a transféré à Janssen l'Accord LianBio, incluant les droits exclusifs de développement et de commercialisation du produit candidat NBTXR3 dans le Territoire Asie.

L'accord Janssen et l'accord de licence pour l'Asie consolident l'alliance mondiale pour le développement et l'enregistrement du radioenhancer avec Nanobiotix. L'accord de licence pour l'Asie comprend toutes les conditions économiques précédemment convenues entre Nanobiotix et LianBio, y compris le droit de Nanobiotix de recevoir jusqu'à 205 millions de dollars de paiements d'étape potentiels pour le développement et la commercialisation (à l'exclusion de 20 millions de dollars déjà versés à Nanobiotix par LianBio) ainsi que des redevances échelonnées à deux chiffres basées sur les ventes nettes de NBTXR3 dans le territoire de licence pour l'Asie.

Engagements des parties

En vertu de la Licence Asie, Janssen est responsable du développement et de la commercialisation du NBTXR3 sur l'ensemble du Territoire Asie, à l'exception de certains essais en cours que la Société conduit. La Société est responsable de la fabrication de NBTXR3 et en sera le fournisseur exclusif à LianBio.

Conformément à la Licence Asie, Janssen devra recruter un pourcentage déterminé du nombre total mondial de patients dans l'étude mondiale de Phase 3 de la Société évaluant NBTXR3 pour les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé (NANORAY-312) et dans chacun des quatre autres éventuels

essais pivotaux globaux, spécifiques, pouvant porter sur des indications et des combinaisons thérapeutiques. Pour NANORAY-312, Janssen devrait recruter environ 100 patients sur la base des prévisions actuelles de la Société en matière de recrutement mondial. Si Janssen ne respecte pas ses engagements en matière de recrutement pour ces essais, Janssen devra prendre en charge certains coûts supplémentaires encourus par la Société pour palier à cette situation. Dans le cas contraire, Janssen financera l'ensemble des coûts de développement et d'exploitation. Janssen financera toutes les dépenses de développement et de commercialisation dans le Territoire, et la Société financera toutes les dépenses de développement et de commercialisation dans toutes les autres zones géographiques.

Pour tous les essais n'ayant pas la qualité d'essais d'enregistrements (c'est-à-dire les essais de Phase 1 ou de Phase 2) entrepris pour soutenir le développement et l'approbation de NBTXR3, la Société et Janssen ont convenu de s'accorder réciproquement des droits d'accès à toutes les données cliniques d'efficacité et de sécurité. Pour les essais d'enregistrement supplémentaires, la Société et Janssen ont convenu de s'accorder réciproquement des droits d'accès à toutes les données cliniques de sécurité et la faculté d'octroyer un droit de référencer les données d'efficacité, sous réserve de certains engagements de partage des coûts opérationnels et/ou de recrutements.

Conformément à la Licence Asie, Janssen a le contrôle exclusif de la commercialisation sur le Territoire et est responsable de tous les coûts et dépenses liés à cette commercialisation. Janssen, ou ses sociétés affiliées et/ou titulaires de sous-licences, est seule responsable de toutes les communications, de tous les dépôts auprès des autorités réglementaires, ainsi que de toutes les approbations demandées auprès de ces autorités, afin d'obtenir toutes les autorisations de mise sur le marché relatives à NBTXR3 dans le Territoire Asie.

En contrepartie de la conclusion de la Licence Asie, la Société a reçu de LianBio un paiement initial non remboursable de 20,0 millions de dollars en juin 2021.

Responsabilité

Conformément à la Licence Asie, le plan de développement et de réglementation spécifique au Territoire Asie et la commercialisation sur le Territoire Asie seront menés conformément aux plans spécifiques au Territoire Asie, qui seront soumis à des mises à jour périodiques et à l'examen d'un comité de pilotage conjoint.

La Société détient le droit prioritaire d'engager, maintenir et défendre, à ses frais, tous ses brevets sous licence dans le Territoire Asie. Dans le cas où la Société choisirait de ne pas engager ou maintenir un tel brevet ou de ne pas défendre un brevet sur le Territoire Asie, la Société devra en informer Janssen, et Janssen aura le droit, mais non l'obligation, d'assumer cet engagement, ce maintien ou cette défense à ses propres frais. Janssen aura le premier droit de faire respecter, à ses frais, la propriété intellectuelle de la Société contre toute violation sur le Territoire Asie, sauf si la Société fait respecter cette propriété intellectuelle à l'intérieur et à l'extérieur du Territoire Asie à l'encontre d'une telle violation. Dans le cas où Janssen choisit de ne pas faire respecter la propriété intellectuelle de la Société contre la contrefaçon sur le Territoire, elle a accepté d'en informer la Société, et la Société aura le droit de faire respecter cette propriété intellectuelle à ses frais.

La Société et Janssen ont accepté les obligations de confidentialité habituelles en ce qui concerne les secrets industriels et les informations confidentielles ou exclusives divulguées dans le cadre de leur exécution respective de la Licence Asie, sous réserve des exceptions habituelles. La Société et Janssen ont accepté de s'indemniser mutuellement pour les réclamations liées à leurs obligations respectives dans le cadre de la Licence Asie. Janssen a accepté de souscrire une police d'assurance responsabilité civile habituelle pendant la durée de la Licence Asie.

Janssen s'est engagée à mener et à veiller à ce que toutes ses sociétés affiliées, ses sous-licenciés et ses sous-traitants mènent leurs activités dans le cadre de la Licence Asie, conformément aux lois applicables et, dans la mesure où elles s'appliquent à certaines activités de développement, aux exigences de la FDA et de l'UE en matière d'appareils médicaux.

Résolution des litiges

La Licence Asie prévoit un mécanisme de résolution des litiges concernant l'interprétation des droits ou des obligations et toute violation contractuelle présumée. Le mécanisme de résolution des litiges prévoit que ces questions soient soumises au comité de pilotage conjoint et, à défaut d'une résolution, aux directeurs généraux respectifs de la Société et de Janssen afin qu'ils négocient de bonne foi. Si la question ne peut être résolue, la Licence Asie prévoit l'arbitrage, à l'exception de certains litiges relatifs au domaine de la propriété intellectuelle qui ne seront pas soumis à un arbitrage mais pourront être portés devant les tribunaux compétents.

Propriété intellectuelle

La Société et Janssen conservent la propriété de leur propriété intellectuelle préexistante respective. Les autres inventions et découvertes relatives à NBTXR3 faites dans le cadre de l'exécution des obligations découlant de la Licence Asie et réalisées uniquement par la Société ou Janssen, selon le cas, seront la propriété des inventeurs respectifs. Dans la mesure où une invention ou une découverte relative à NBTXR3 est réalisée conjointement par Janssen et la Société, cette invention et tout brevet y afférent seront la propriété conjointe de Janssen et de la Société. Les droits de dépôt, de poursuite et d'application de ces brevets détenus conjointement seront déterminés d'un commun accord par le comité de pilotage conjoint.

Cessation d'activité

Sauf résiliation anticipée, la Licence Asie restera en vigueur tant que des redevances seront payables en vertu de cette dernière. La Licence Asie peut être résiliée plus tôt par l'une des parties si l'autre partie commet une violation substantielle non corrigée. Dans tous les cas où Janssen dispose d'un droit de résiliation fondé sur une violation substantielle de la part de la Société, Janssen peut choisir, en lieu et place de la résiliation, de poursuivre la Licence Asie, sous réserve d'une réduction à la baisse de tous les paiements d'étape et de redevances.

Sous réserve du droit applicable en matière d'insolvabilité, chacune des parties peut résilier la Licence Asie en cas de survenance de certains événements d'insolvabilité ou de faillite concernant l'autre partie. Janssen a la faculté de résilier la Licence Asie à la suite d'un changement de contrôle de la Société, sous réserve d'une période de préavis déterminée. La société peut résilier l'accord dans certaines circonstances en cas de changement de contrôle de Janssen. La Société peut également résilier la Licence Asie dans le cas où Janssen ou ses sociétés affiliées introduisent ou se joignent à une contestation de la validité ou du caractère exécutoire des brevets de la société, sous réserve de certaines exceptions limitées.

La résiliation de la Licence Asie mettra fin à tous les droits, licences et sous-licences prévus par l'accord, sous réserve de l'accord de la Société, dans certains cas, de négocier de bonne foi avec les sous-licenciés au sujet d'une éventuelle licence directe.

Conformément à la Licence Asie, la Société et LianBio ont conclu un accord de fourniture clinique et un accord de qualité connexe afin que la société fournisse à LianBio et que LianBio achète exclusivement à la société toute la quantité nécessaire de NBTXR3 pour fabriquer et/ou faire fabriquer le produit destiné aux études cliniques menées sur le Territoire Asie.

1.3.13.3. Accord de souscription d'actions avec Johnson & Johnson Innovations-JJDC

Dans le cadre de l'Accord Janssen, la Société a conclu, le 7 juillet 2023, un accord de souscription de titres Nanobiotix (*Securities Purchase Agreement* ou "SPA") avec Johnson & Johnson Innovations-JJDC, Inc. ("JJDC"). Conformément à cet accord et suivant l'approbation par les actionnaires de Nanobiotix le 1er septembre 2023 du montant et du prix de souscription réservé à JJDC, la Société a émis 959 637 actions ordinaires sous la forme d'American Depositary Shares restreintes, au profit de JJDC en contrepartie d'une souscription pour un montant brut de 5 millions de dollars.

L'émission d'actions de cette tranche initiale a été réalisée sur la base de l'exemption prévue par la section 4(a)(2) du Securities Act de 1933, tel qu'amendé (le "Securities Act"). Les American Depositary Shares restreintes ont été émises conformément au Deposit Agreement, daté du 15 décembre 2020 (le "Contrat de Dépôt"), conclu entre la Société, l'établissement bancaire Citibank en tant que dépositaire (le "Dépositaire"), et tous les détenteurs et bénéficiaires effectifs des American Depositary Shares ("ADS") émises en vertu du Contrat de Dépôt complété, en conformité avec ses termes et conditions par (i) une lettre d'accord, datée du 19 juillet 2023 et signée entre la Société et le Dépositaire, établissant des procédures pour permettre à certains détenteurs d'actions ordinaires de la Société constituant des titres assujettis à des restrictions au sens du Securities Act de détenir ces actions ordinaires restreintes en tant qu'ADS restreintes (la "Lettre d'accord Omnibus sur les ADS restreintes") ; et (ii) une lettre d'accord, datée du 19 juillet 2023 et signée entre la Société et le Dépositaire, régissant l'émission et la livraison des ADS restreintes à l'Investisseur (la "Lettre d'accord sur les titres PIPE").

Par conséquent, Nanobiotix a émis 4 664 179 actions ordinaires sous la forme d'American Depositary Shares restreintes, au profit de JJDC, en contrepartie d'une souscription à hauteur de 25 millions de dollars brut dans le cadre d'un financement concomitant de la Société auprès d'investisseurs qualifiés. Plus de détails sont disponibles dans les communiqués de presse dédiés datés du 7 novembre et du 4 décembre, librement accessibles sur le site web de la Société.

L'accord comprend les déclarations et garanties habituelles émises en la matière et prévoit une indemnisation de JJDC en réparation de certaines pertes.

1.3.13.4. Centre de cancérologie M.D. Anderson de l'Université du Texas

Le 21 décembre 2018, la Société a conclu un accord de collaboration stratégique avec le MD Anderson Cancer Center de l'Université du Texas ("MD Anderson"), un centre mondial de recherche, d'éducation, de prévention et de soins pour les patients atteints de cancer. Cet accord a été modifié en janvier 2020, puis amendé en juin 2021.

Engagements des parties

Selon les termes de l'accord de collaboration, MD Anderson s'engage à mener plusieurs essais cliniques de Phase 1 et de Phase 2 avec NBTXR3 dans diverses indications cancéreuses à convenir entre la Société et MD Anderson, selon un calendrier et des seuils de recrutement prédéfinis. La Société projette un recrutement par MD Anderson d'environ 312 patients dans le cadre des essais cliniques couverts par l'accord. À cet effet, MD Anderson déclare impliquer le personnel, dédier l'équipement et les locaux nécessaires à chaque essai. Aucune exclusivité n'ayant été accordée dans le cadre du partenariat, MD Anderson peut conduire des essais cliniques similaires avec des tiers, le

cas échéant, de manière concomitante. Pour plus d'informations sur les essais cliniques menés dans le cadre de la collaboration avec MD Anderson, voir le paragraphe intitulé 'Pipeline de Développement de NBTXR3' ci-dessus.

La Société, quant à elle, s'engage à fournir les quantités nécessaires de NBTXR3 pour chacun des essais cliniques et à financer leur réalisation dans le cadre convenu comme suit: la Société s'engage à verser un montant minimum d'environ 11 millions de dollars US pour la réalisation de l'ensemble des essais jusqu'au terme de la collaboration. A ce titre un premier paiement de 0,96 million de dollars a été versé lors de la conclusion de l'accord et un autre paiement de 0,96 million de dollars le 3 février 2020. Des paiements supplémentaires seront versés semestriellement au cours de la collaboration sur la base des patients recrutés au cours de la période concernée, le solde étant payable lors du recrutement du dernier patient pour l'ensemble des études. La Société est également tenue de verser un paiement d'étape unique supplémentaire (i) à l'obtention d'une première approbation réglementaire de la FDA pour NBTXR3 et (ii) au recrutement d'un certain nombre de patients aux États-Unis. Le montant de ce paiement d'étape unique par la Société augmentera de manière significative chaque année jusqu'à ce qu'il soit payable lorsque les conditions préalables seront remplies. Le montant de ce paiement d'étape varie entre 2,2 millions de dollars (pour la première année couverte-2020) et un maximum de 16,4 millions de dollars (si les conditions sont remplies en 2030).

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

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

Propriété intellectuelle

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

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

Les autres inventions et découvertes réalisées dans le cadre d'un essai clinique (les « **Autres Inventions** ») sont la propriété de leur(s) inventeur(s), de MD Anderson et/ou de la Société, selon le cas. MD Anderson accorde à titre gratuit à la Société une licence non exclusive sur toute Autre Invention dont elle serait propriétaire ainsi qu'une option exclusive afin de négocier une licence exclusive rémunérée sur cette Autre Invention (l'« **Option** »). Si la Société n'exerçait pas l'Option ou si les parties n'étaient pas en mesure de trouver un accord sur les termes de la licence, à chaque fois dans un délai imparti, MD Anderson serait alors libre de concéder à tout tiers une licence sur l'Autre Invention en question.

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

Responsabilité

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

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

Durée et résiliation

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

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

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

En vertu de cet accord, la collaboration est mise en œuvre sous la supervision d'un comité de pilotage, composé de trois représentants de chaque partie, et prévoit une procédure de résolution des litiges par un vice-président principal du MD Anderson et le président du Directoire de la Société.

1.3.13.5. PharmaEngine

En août 2012, la Société a conclu un accord de licence et de collaboration avec PharmaEngine, une société basée à Taïwan, pour le développement et la commercialisation de NBTXR3 (sous le nom de code PEP503) dans plusieurs pays de la région Asie-Pacifique.

En mars 2021, à la suite de désaccords sur un certain nombre de questions concernant le développement de NBTXR3 dans la région Asie-Pacifique, la Société et PharmaEngine ont mutuellement convenu de mettre fin à l'accord et, en conséquence, le 4 mars 2021, la Société et PharmaEngine ont conclu un accord de résiliation et de renonciation. La Société a accepté de verser à PharmaEngine des indemnités de résiliation pouvant aller jusqu'à un montant maximal de 12,5 millions de dollars au total. A ce titre, PharmaEngine a perçu un paiement de 2,5 millions de dollars de la part de la Société suite à l'annonce de sa collaboration avec LianBio pour la région Asie-Pacifique. Egalement, au cours du semestre clos le 30 juin 2021, PharmaEngine a également reçu 4,0 millions de dollars de la Société dans le cadre de la réalisation de diverses étapes administratives liées à la cessation de la collaboration. Au cours du second semestre 2022, PharmaEngine a reçu un paiement supplémentaire de 1,0 million de dollars suite à la réception et à la validation de certains rapports d'études cliniques. Aucun versement n'a eu lieu sur la période 2023.

PharmaEngine est éligible à recevoir un paiement final de 5 millions de dollars dans le cas d'une deuxième approbation réglementaire d'un produit contenant NBTXR3 dans n'importe quelle juridiction du monde pour n'importe quelle indication. PharmaEngine a le droit de recevoir de la Société une redevance échelonnée d'un pourcentage à un chiffre, basée sur les ventes nettes de NBTXR3 dans la région Asie-Pacifique, pour une période de 10 ans commençant à la première date de vente correspondante dans la région. Au 31 décembre 2023, ces paiements futurs n'ont pas été provisionnés car les événements déclencheurs ne se sont pas produits.

Dans le cadre de l'accord de résiliation, PharmaEngine a cédé à la Société les droits de développement, de fabrication, de commercialisation et d'exploitation de NBTXR3 dans la région Asie-Pacifique, ainsi que toutes les données de développement, les documents réglementaires et toutes les approbations réglementaires qui sont au nom de PharmaEngine ou de ses affiliés.

La Société et PharmaEngine ont également convenu d'une décharge mutuelle de toutes les réclamations contre l'autre partie et ses affiliés respectifs.

1.3.13.6. Contrat de financement de la BEI et accord sur les redevances

En juillet 2018, nous avons conclu avec la BEI un contrat de financement et un accord de redevances. Le prêt de la BEI comprend trois tranches de décaissement potentielles, chacune pouvant être tirée en l'absence d'un cas de défaut ou d'un cas de remboursement anticipé, sous réserve que nous atteignons des critères documentaires et/ou de performance spécifiés et que nous fassions les déclarations et garanties habituelles.

Comme indiqué ci-dessus, le tirage de la première tranche de 16,0 millions d'euros a été effectué en octobre 2018 et celui de la deuxième tranche de 14,0 millions d'euros en mars 2019. Les conditions du prêt de la BEI prévoient une troisième tranche finale de 10,0 millions d'euros sous réserve de satisfaire à certains critères de performance applicables avant le 26 juillet 2021. Ces derniers n'ayant pas été remplis au 31 juillet 2021, la Société n'a pas demandé la dernière tranche du prêt de la BEI qui n'est plus disponible.

Le 18 octobre 2022, la Société et la BEI ont amendé le contrat de financement et l'accord de redevances décrits ci-dessus (tous ensemble, les " amendements ") afin de réaligner l'encours de la dette de la Société sur les calendriers perspectifs de développement et de commercialisation de NBTXR3.

Selon le contrat de financement tel qu'amendé, la date de remboursement final du principal restant dû au titre des deux tranches tirées est fixée à la survenance de la première des deux dates suivantes : (i) le 30 juin 2029 et (ii) la troisième date de paiement des redevances (soit le 30 juin du troisième exercice financier commençant après la commercialisation du NBTRX3, défini comme le premier exercice financier au cours duquel le Groupe réalise pour la première fois un chiffre d'affaires net supérieur à 5 000 000 euros (la "Commercialisation")) pour la première tranche et la deuxième date de paiement des redevances (soit le 30 juin du deuxième exercice financier commençant après la Commercialisation) pour la deuxième tranche.

Avant le remboursement à l'échéance (ou le remboursement anticipé), les intérêts sur la première tranche courent au taux de 6 % par an, ces intérêts étant capitalisés et ajoutés au capital restant dû. Les intérêts sur la deuxième tranche sont payables semestriellement à terme échu à un taux fixe de 5 %. Les intérêts portant sur les montants impayés sont déterminés par un taux annuel égal au taux applicable majoré de 2 % ou à l'EURIBOR majoré de 2 %, selon le taux le plus élevé.

Conformément aux termes et conditions des amendements, un montant de 5,4 millions d'euros d'intérêts courus en tant que paiement en nature ("PIK") sur la première tranche a été remboursé par anticipation en octobre 2023 (voir détails ci-dessous). Pour le futur, le principal restant dû sur la 2ème tranche s'élevant à 9,3 millions d'euros continuera de produire des intérêts au taux inchangé de 5% par an et payable deux fois par an jusqu'à la date d'échéance, et le montant principal de la première tranche s'élevant à 16,0 millions d'euros continuera de produire des intérêts capitalisés au taux inchangé de 6 % par an, ces intérêts étant ainsi ajoutés annuellement au capital restant dû jusqu'à la date d'échéance.

La Société pourrait rembourser, en totalité ou en partie, toute tranche, ainsi que les intérêts courus, moyennant un préavis de 30 jours, sous réserve du paiement d'une commission de remboursement anticipé habituelle.

Par ailleurs, la BEI peut exiger un remboursement par anticipation des montants restants dus au titre du prêt BEI dans le cadre de certains événements, notamment une réduction substantielle du coût prévu de notre programme de développement NBTXR3 de telle sorte que le montant total du crédit octroyé franchira à la hausse un certain seuil en proportion de ce coût ainsi réduit, un remboursement anticipé de certains financements ne provenant pas de la BEI, un changement de contrôle de la Société, le fait que le Dr Laurent Levy cesse d'être notre principal dirigeant exécutif ou de détenir un nombre déterminé d'actions, ou certaines cessions d'actifs liés à notre programme de développement NBTXR3, dans chaque cas, sous réserve du paiement d'une commission de remboursement anticipé.

La BEI peut également exiger un remboursement immédiat, majoré des intérêts courus et d'une commission de remboursement anticipé habituelle, en cas de défaillance de notre part ou de celle de nos filiales, y compris en cas de non-paiement des montants dus au titre du prêt de la BEI, en cas de constatation d'un défaut important dans une déclaration ou une garantie faite antérieurement, tout défaut croisé impliquant la déchéance du terme ou l'annulation d'un montant au moins égal à 100 000 euros ou en vertu de tout autre prêt de la BEI, en cas de faillite ou d'insolvabilité, la survenance d'un changement défavorable important, ou tout manquement à une autre disposition du contrat de financement qui n'aurait pas été corrigé pendant 20 jours ouvrables.

Les frais de remboursement anticipé, le cas échéant, sont calculés en pourcentage du montant remboursé par anticipation, ce pourcentage diminuant au fil du temps.

Les conditions du prêt de la BEI nous imposent, ainsi qu'à nos filiales, des restrictions susceptibles d'avoir un impact sur le fonctionnement de nos activités, notamment des restrictions concernant (i) la cession de toute partie de nos activités ou de nos actifs en dehors des transactions courantes dans des conditions de concurrence normale, (ii) la restructuration ou la modification substantielle de la nature de nos activités, (iii) la conclusion de certaines opérations de fusion ou de consolidation, (iv) la cession de nos participations dans nos filiales importantes, (v) la poursuite d'acquisitions ou d'investissements, (vi) la contraction de toute dette supérieure à 1,0 million d'euros au total, (vii) fournir des garanties concernant des passifs ou d'autres obligations, (viii) s'engager dans certaines activités de couverture, (ix) accorder des sûretés sur nos actifs, (x) payer des dividendes ou racheter nos actions, ou (xi) prendre des décisions concernant la gestion de nos actifs. Conformément à ces restrictions, nous avons obtenu le consentement de la BEI pour le prêt HSBC PGE (tel que défini ci-dessous) et le prêt Bpifrance PGE, qui représentaient un endettement total de 10 millions d'euros.

Conformément aux termes initiaux des conditions stipulées par l'amendement, la Société était soumise à un covenant financier obligeant à respecter un niveau de trésorerie minimum équivalent au montant du principal restant dû à la BEI. Ce covenant financier a été supprimé définitivement le 13 octobre 2023 (voir ci-dessous).

Chacune de nos filiales dont le chiffre d'affaires brut, le total des actifs ou l'EBITDA représente au moins 5 % de notre chiffre d'affaires brut, total des actifs ou EBITDA consolidé est tenue de garantir nos emprunts au titre du prêt de la BEI.

En vertu de l'accord sur les redevances, nous nous sommes également engagés à verser à la BEI des redevances calculées sur une base annuelle pour une période de six exercices financiers à compter de la première année de commercialisation et payables le 30 juin de chaque année après la clôture de l'exercice financier concerné. Le

montant des redevances à payer est calculé sur la base de taux de redevance à un chiffre, qui varient en fonction du nombre de tranches qui ont été tirées et qui sont indexés sur notre chiffre d'affaires annuel.

Si nous choisissons de rembourser par anticipation une tranche du prêt BEI, si la BEI exige le remboursement anticipé du prêt BEI dans le cadre d'un cas de défaut ou d'un autre cas de remboursement anticipé en vertu du contrat de financement, ou si un changement de contrôle se produit après l'échéance du prêt BEI, la BEI est en droit d'exiger le paiement d'un montant égal au plus élevé des montants suivants : (i) la valeur actuelle nette de toutes les redevances futures, telle que déterminée par un expert indépendant, (ii) le montant nécessaire à la BEI pour réaliser un taux de rendement interne de 20 % sur le prêt BEI, et (iii) 35,0 millions d'euros. Les intérêts sur les montants en retard de paiement seraient alors calculés à un taux annuel égal à 2 %.

Dans le cadre de la restructuration mise en œuvre par les accords modifiés, nous avons accepté de verser à la BEI un paiement d'étape supplémentaire de 20 millions d'euros au plus tard le 30 juin 2029. Un calendrier de paiement accéléré pour ce paiement d'étape supplémentaire serait déclenché, prévoyant le remboursement en deux versements égaux dus respectivement un an et deux ans après la commercialisation. En outre, si nous obtenions des capitaux non dilutifs grâce à la conclusion d'un accord de développement commercial, ce calendrier de paiement accéléré pour le paiement d'étape supplémentaire sera déclenché en reflétant un montant de paiement au prorata ne dépassant pas 10 % de tout paiement initial ou d'étape reçu par Nanobiotix.

Dans le cadre de l'accord de modification en 2022, la Société s'était initialement engagée à maintenir un solde minimum de trésorerie et d'équivalents de trésorerie égal au principal restant dû à la BEI.

La BEI a finalement accepté de supprimer cette clause financière prévoyant le maintien d'un niveau minimum de trésorerie, avec une date effective au 13 octobre 2023, sous réserve de respect des conditions suivantes : (i) le remboursement à la BEI des intérêts courus en tant que paiement en nature ("PIK") pour environ 5,4 millions d'euros conformément aux termes de l'amendement du prêt BEI pour le montant d'intérêts courus accumulés jusqu'au 12 octobre 2023 ("condition de paiement du PIK"), (ii) l'introduction d'un mécanisme supplémentaire pour le paiement anticipé du paiement d'étape supplémentaire des 20 millions d'euros conformément à l'amendement du prêt de la BEI, avec un mécanisme de remboursement anticipé égal à un pourcentage bas et progressif à appliquer aux futures opérations de financement par capitaux propres ou par dette jusqu'à un montant total de 100 millions d'euros, sur une base cumulative, pourcentage qui sera augmenté à un chiffre moyen pour les financements supérieurs à 100 millions d'euros (le « mécanisme de remboursement anticipé d'étape »).

La condition de paiement du PIK a été satisfaite le 12 octobre 2023, autorisant la suppression définitive de la clause financière.

La condition du mécanisme de remboursement anticipé d'étape a été satisfaite lors des augmentations de capital souscrites en novembre et décembre 2023, générant un versement de 0,8 millions d'euros à la BEI (19,2 millions d'euros sont encore dus au 31 décembre 2023).

Les autres obligations stipulées dans le contrat de 2018 restent inchangées.

1.3.13.7. Prêts garantis par l'État

Le 5 juin 2020, la Société a reçu l'approbation initiale de HSBC France et de Bpifrance pour deux prêts garantis par l'État de 5 millions d'euros chacun, soit un montant total de 10 millions d'euros. En conséquence, la Société a conclu deux accords avec HSBC France et Bpifrance Financement, respectivement, prévoyant chacun un prêt garanti par l'État de 5 millions d'euros.

Le prêt HSBC PGE est garanti à 90 % par l'État français et avait une durée initiale de 12 mois pendant laquelle il ne portait pas intérêt. A l'issue de cette période initiale, nous avons (i) payé une commission de garantie égale à 0,25% du montant principal de 5 millions d'euros et (ii) choisi d'amortir le montant principal du prêt sur une période de cinq ans au cours de laquelle le prêt HSBC PGE portera intérêt à un taux de 0,50% par an pour les deux premières années d'amortissement et de 1% par an pour les troisièmes, quatrième et cinquième années d'amortissement. Le prêt HSBC PGE doit être remboursé en cas de survenance des cas de défaut habituels.

Le prêt de Bpifrance PGE a une durée de six ans et est garanti à 90 % par l'État français. Le prêt Bpifrance PGE ne porte pas d'intérêt pendant les 12 premiers mois mais, après cette période de 12 mois et pour les cinq années suivantes, il porte un taux d'intérêt de 2,25 % par an, y compris une commission annuelle de garantie de l'État de 1,61 % par an. Le principal et les intérêts du prêt de Bpifrance PGE sont remboursés en 20 versements trimestriels du 31 octobre 2021 au 26 juillet 2026. Le prêt de Bpifrance PGE doit être remboursé en cas de survenance des cas de défaut habituels.

1.3.13.8. Avances et prêts de Bpifrance

Sauf impossibilité de commercialiser NBTXR3, la Société s'est engagée à rembourser le montant total de notre avance de 2,1 millions d'euros au titre du programme d'Innovation Stratégique Industrielle (ISI) en 16 échéances trimestrielles commençant le 31 décembre 2022 et se terminant en septembre 2026.

La Société s'est engagée à rembourser le prêt à l'innovation sans intérêt de 2,0 millions d'euros de 2016 en 16 versements trimestriels de 125 milliers d'euros chacun, à compter de septembre 2018. Ainsi, un remboursement de 0,3 million d'euros en 2018 et 0,5 million d'euros en 2019 ont été effectués. En raison du COVID -19, Bpifrance a permis de différer deux versements trimestriels autrement dus en 2020, qui seront dus, sans frais ni pénalités, à l'issue de la période de remboursement initiale. Le prêt innovation 2016 a été intégralement remboursé au 31 décembre 2022.

L'accord de financement de Curadigm avec Bpifrance, d'une valeur de 1,0 million d'euros au titre du programme Deep Tech (appelé « Deep Tech Grant »), vise à soutenir le développement de sa technologie Nanoprimer. Cet accord se compose de deux parties :

- Une avance conditionnelle de 500 K€, dont 350 K€ décaissés dès la signature de l'accord et les 150 K€ restants ont été débloqués en janvier 2023 suite à l'achèvement d'un projet lié à la thérapie nanomédicale en octobre 2022.
- Une subvention de 500 milliers d'euros, dont 350 milliers d'euros versés au début de l'accord et les 150 milliers d'euros restants décaissés en janvier 2023, également après l'achèvement du projet de thérapie nanomédicale en octobre 2022.

Curadigm a initialement reçu 350 K€ de l'avance conditionnelle et de la subvention chacun en juin 2020. Les dernières tranches de 150 K€ de l'avance conditionnelle et de la subvention ont été mises à disposition par Bpifrance en janvier 2023, postérieurement à l'achèvement du projet en octobre 2022. Les 150 milliers d'euros de subvention reçue ont été comptabilisés en produit sur l'exercice clos le 31 décembre 2023. Le remboursement de l'avance conditionnelle a débuté le 31 mars 2023 et devrait se poursuivre trimestriellement jusqu'au 31 décembre 2027.

1.3.13.9. Equity Line PACEO

Une convention Equity Line (PACEO) a été conclue avec Kepler Cheuvreux via le président du Directoire, agissant sous l'autorité du Directoire lors d'une réunion tenue le 18 mai 2022, agissant conformément à la 21^{ème} résolution de l'assemblée générale des actionnaires du 28 avril 2021..

Conformément aux termes dudit accord signé le 18 mai 2022, Kepler Cheuvreux, agissant en tant que souscripteur des bons de souscription d'actions, s'est engagé à exercer jusqu'à 5 200 000 actions, sur une durée maximale de 24 mois se terminant le 18 mai 2024. Le 22 décembre 2023, l'accord a été prolongé de 120 jours courant jusqu'au 15 septembre 2024 en raison de la période liée à l'augmentation de capital lancée en octobre 2023.

Dès l'instant où Nanobiotix décide de mettre en œuvre cette Equity Line, les actions seront émises sur la base du plus bas des cours moyens pondérés par les volumes quotidiens des deux jours de bourse précédant chaque émission, diminué d'une décote maximale de 5,0 %. (voir section 5.1.4.5 de l'URD - Equity Line Agreement avec Kepler Cheuvreux).

1.3.14. Nos accords de recherche

Nous avons établi des collaborations stratégiques avec un certain nombre d'hôpitaux, de cliniques et de centres de traitement du cancer en France et à l'étranger. Ces accords prévoient que nous pouvons négocier certains droits commerciaux avec ces collaborateurs en ce qui concerne les inventions conjointes ou les inventions faites par nos collaborateurs qui découlent des résultats de la collaboration.

En vertu des accords de recherche préclinique conclus dans le cadre de ces collaborations, nous conservons la propriété exclusive de toutes les inventions dont nous sommes les seuls auteurs. Toute invention réalisée uniquement par une institution de recherche serait la propriété de l'institution de recherche concernée, mais serait soumise à l'option d'obtenir une licence exclusive, qui serait gratuite à des fins de recherche et qui donnerait lieu à des redevances pour les activités commerciales. Les inventions réalisées conjointement par nous et une institution de recherche seraient détenues conjointement. Au 31 décembre 2023, aucune invention relevant de ces programmes n'a été réalisée uniquement par une institution de recherche ou conjointement par nous et une institution de recherche.

Nous avons conclu un accord avec l'Institut Gustave Roussy, l'un des plus grands instituts de recherche sur le cancer au monde et le plus grand centre de lutte contre le cancer en France, pour la recherche en radiobiologie et le développement préclinique de NBTXR3. En vertu de cet accord, nous menons des études dans le laboratoire de radiobiologie de l'Institut Gustave Roussy afin d'évaluer l'activité antitumorale des nanoparticules activées par des radiations ionisantes. Nous conservons tous les droits sur les produits de nos études ; cependant, l'Institut Gustave Roussy peut utiliser gratuitement les résultats uniquement pour les besoins de sa propre recherche académique.

Nous avons également conclu un partenariat avec le MD Anderson Cancer Center de l'Université du Texas, à Houston (Texas), pour mener des recherches précliniques immunothérapeutiques sur le cancer du poumon, en combinant NBTXR3 et des inhibiteurs de checkpoints immunitaires. Cette collaboration de recherche est distincte de notre collaboration d'essai clinique avec MD Anderson et a pour but de nous permettre de générer des données précliniques en utilisant NBTXR3 activé par radiothérapie plus l'anti-PD-1 nivolumab (version murine d'Opdivo) ou d'autres inhibiteurs de checkpoints immunitaires, tels que l'anti-CTLA-4, l'anti-TIGIT et l'anti-LAG3.

1.3.15. Marques, demandes de marque et noms de domaine

Nous possédons plusieurs enregistrements et demandes d'enregistrement de marques, ainsi que des marques de commerce et de service non enregistrées. "Nanobiotix", "NBTXR3", le logo Nanobiotix et les autres marques commerciales ou marques de service de Nanobiotix S.A. figurant dans le document d'enregistrement universel sont la propriété de Nanobiotix ou de ses filiales. Pour des raisons de commodité uniquement, les marques de commerce, les marques de service et les noms commerciaux mentionnés dans ce document d'enregistrement universel sont énumérés sans les symboles ® et ™, mais ces références ne doivent pas être interprétées comme une indication que leurs propriétaires respectifs ne feront pas valoir, dans toute la mesure prévue par la législation applicable, leurs droits à cet égard. Toutes les autres marques, noms commerciaux et marques de service figurant dans le document d'enregistrement universel sont la propriété de leurs détenteurs respectifs. Nous n'avons pas l'intention d'utiliser ou d'afficher les marques et les noms commerciaux d'autres sociétés afin d'impliquer une quelconque relation avec d'autres sociétés, ou une approbation ou un parrainage de notre part.

Dans le cadre de sa stratégie de dépôt de marques, la Société les enregistre au niveau national ou international. Les enregistrements de marques sont généralement accordés pour une période de dix ans et sont renouvelables indéfiniment. Dans certains pays, la preuve de l'usage est exigée pour le maintien des droits. Dans d'autres pays, les enregistrements restent valables à moins qu'un tiers intéressé ne souhaite intenter une action en déchéance pour défaut d'utilisation de la marque.

La Société détient différentes marques dont les principales et les plus importantes :

Nanobiotix

La Société détient un certain nombre de noms de domaine et d'extensions différentes, dont les principaux et les plus importants sont : www.nanobiotix.com ; .fr .net ; .org ; .eu ; .biz ; www.hensify.com

1.3.16. Réglementation publique, autorisation et certification des produits

NBTXR3 et tous les autres produits candidats thérapeutiques que nous développons doivent être approuvés par toutes les autorités sanitaires compétentes dans le monde avant de pouvoir être légalement commercialisés dans le pays concerné et, dans le cas où NBTXR3 ou tout autre candidat thérapeutique serait classé comme dispositif médical, doivent achever la procédure d'évaluation de la conformité auprès de l'organisme notifié compétent avant de pouvoir être légalement commercialisés dans le pays concerné. Un tableau est présenté ci-dessous synthétisant le statut juridique actuel de NBTXR3 dans les pays impliqués dans le développement clinique. Enfin, les activités du groupe peuvent être qualifiées d'activités sensibles et entrent donc dans le champ d'application du régime de contrôle des investissements étrangers en France.

Statut de classification de NBTXR3 dans le monde

Pays	Statut de classification NBTXR3
Brésil	Dispositif médical
Canada	Médicament
Chine	Médicament
Union Européenne	Dispositif médical
Géorgie	Médicament
Inde	Médicament
Israël	Dispositif médical
Japon	Médicament
Philippines	Dispositif médical
Serbie	Dispositif médical
Corée du Sud	Médicament
Suisse	Dispositif médical
Taïwan	Médicament
Royaume Uni	Dispositif médical
Etats-Unis	Médicament

Cette classification peut être sujette à modification par l'autorité sanitaire compétente jusqu'au dépôt par la Société ou par son licencié d'une demande d'autorisation de mise sur le marché.

Aperçu du développement de médicaments

Avant de tester sur l'homme tout composé ayant une valeur thérapeutique potentielle, le candidat-médicament passe par une phase d'essais précliniques. Les essais précliniques comprennent des évaluations en laboratoire de la chimie, de la toxicité et de la formulation du produit, ainsi que des études animales visant à évaluer la sécurité et l'activité potentielles du candidat-médicament. La conduite des essais précliniques doit être conforme aux réglementations et exigences fédérales, dont les réglementations en matière de bonnes pratiques de laboratoire (BPL). Le promoteur des données doit soumettre les résultats des essais précliniques, ainsi que les informations relatives à la fabrication, les données analytiques, toute donnée ou littérature clinique disponible et une proposition de protocole d'clinique.

Les essais cliniques sont menés dans le cadre de protocoles détaillant, entre autres, les objectifs de l'essai clinique, les procédures de dosage, les critères de sélection et d'exclusion des sujets, ainsi que les paramètres à utiliser pour contrôler la sécurité des sujets et évaluer l'efficacité. Chaque protocole, et toute modification ultérieure du protocole, doit être soumis aux autorités sanitaires conformément aux exigences locales. De plus, chaque essai clinique doit être examiné et approuvé par un comité d'éthique indépendant (independant ethic committee ou «IEC») ou par un comité d'examen de l'établissement indépendant (institutional review board ou «IRB»), au sein ou au service de chaque institution dans laquelle l'essai clinique sera mené.

Un IEC ou un IRB est chargé de protéger le bien-être et les droits des participants aux essais et examine des questions telles que la question de savoir si les risques pour les personnes participant aux essais cliniques sont minimisés et raisonnables par rapport aux avantages attendus. L'IEC ou l'IRB approuve également le formulaire de consentement éclairé qui doit être fourni à chaque sujet d'essai clinique ou à son représentant légal et doit surveiller l'essai clinique jusqu'à ce qu'il soit terminé. Il existe également des exigences régissant la déclaration des essais cliniques en cours et des résultats des essais cliniques terminés aux registres publics.

Les essais cliniques sur l'homme se déroulent généralement en trois phases séquentielles qui peuvent se chevaucher ou être combinées :

- *Phase 1.* Le médicament est d'abord administré à des sujets humains sains et testé en termes de sécurité, de tolérance au dosage, d'absorption, de métabolisme, de distribution et d'excrétion, d'effets secondaires associés à l'augmentation des doses et, si possible, pour obtenir des preuves précoces d'efficacité. Dans le cas de certains produits destinés à traiter des maladies graves ou potentiellement mortelles, en particulier lorsque le produit est trop toxique pour être administré à des volontaires sains, les premiers essais sur l'homme sont souvent effectués sur des patients.
- *Phase 2.* Le médicament est évalué sur une population limitée de patients afin d'identifier d'éventuels effets indésirables et risques de sécurité, d'évaluer de manière préliminaire l'efficacité du produit pour des maladies ou conditions spécifiques ciblées et de déterminer la tolérance au dosage, le dosage optimal et le calendrier d'administration.

- *Phase 3.* Les essais cliniques sont entrepris pour évaluer plus en détail le dosage, l'efficacité clinique et la sécurité dans une population élargie de patients sur des sites d'essais cliniques géographiquement dispersés. Ces essais cliniques sont destinés à établir le rapport bénéfice/risque global du produit et à fournir une base adéquate pour l'approbation du produit. En général, deux essais cliniques de phase 3 adéquats et bien contrôlés sont nécessaires pour approuver une demande d'autorisation de mise sur le marché. Les essais cliniques de phase 3 impliquent généralement plusieurs centaines à plusieurs milliers de participants.

Des études post-approbation, ou essais cliniques de phase 4, peuvent être menées après l'autorisation initiale de mise sur le marché. Ces études permettent d'acquérir une expérience supplémentaire dans le traitement des patients dans l'indication thérapeutique prévue.

1.3.16.1. Réglementation aux États-Unis

Le Code of Federal Rules (CFR) est la codification des règles générales et permanentes publiées au Federal Register par les départements et agences exécutifs du gouvernement fédéral. Il est divisé en 50 titres qui représentent de grands domaines soumis à la réglementation fédérale. (titre 21 : drogues). Chaque volume du CFR est mis à jour une fois par année civile et est publié sur une base trimestrielle. Aux États-Unis, la FDA réglemente les médicaments en vertu de la loi fédérale sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques et de ses règlements d'application.

Nouveau médicament expérimental (Investigational New Drug ou IND) – [21 CFR 312]

Aux États-Unis, une investigation clinique doit être couverte par une IND (*Investigational New Drug*). Un sponsor doit soumettre une IND pour tous les essais conduits sous juridiction américaine (sites américains). Une IND est une demande d'autorisation de la FDA pour administrer un produit médicamenteux expérimental à des humains. L'IND entre en vigueur 30 jours après sa réception par la FDA, à moins que la FDA ne soulève des commentaires ou des questions concernant les essais cliniques proposés et mette l'IND en attente clinique au cours de cette période de 30 jours ou émette un avis plus tôt indiquant que l'essai clinique peut se poursuivre. En cas de suspension clinique, le promoteur de l'IND et la FDA doivent résoudre tous les problèmes en suspens avant que l'essai clinique ne puisse commencer. La FDA peut également imposer une suspension clinique d'un candidat-médicament à tout moment avant ou pendant les essais cliniques en raison de problèmes de sécurité ou de non-conformité. En conséquence, nous ne pouvons pas être sûrs que la soumission d'une IND amènera la FDA à autoriser le début des essais cliniques, ou que, une fois commencés, il n'y aura pas de problèmes qui nous amèneraient, ou à la FDA, à suspendre ou à mettre fin à un tel essai. L'IND doit être contresigné par un fonctionnaire autorisé qui réside aux États-Unis si le sponsor ne réside pas aux États-Unis.

Les rapports annuels des IND doivent être soumis chaque année à la FDA et des rapports écrits sur la sécurité des IND doivent être soumis à la FDA et aux chercheurs en cas d'événements indésirables graves et inattendus ou de toute constatation tirée de tests sur des animaux de laboratoire qui suggère un risque important pour les sujets humains. Les essais cliniques de Phase 1, de Phase 2 et de Phase 3 peuvent ne pas être menés à bien dans les délais impartis, voire ne pas être menés du tout. La FDA, l'IRB ou le promoteur peuvent suspendre ou mettre fin à un essai clinique à tout moment pour divers motifs, y compris lorsque les sujets de recherche ou les patients sont exposés à un risque important pour leur santé. De même, un IRB peut suspendre ou annuler l'approbation d'un essai clinique s'il n'est pas mené conformément aux exigences de l'IRB ou si le médicament a été associé à des dommages graves et inattendus pour les patients. En outre, certains essais cliniques sont supervisés par un groupe indépendant d'experts qualifiés organisé par le promoteur de l'essai clinique, connu sous le nom de comité de surveillance de la sécurité des données. Ce groupe autorise la poursuite ou non d'un essai à certains points de contrôle en fonction des données de l'étude. Nous pouvons également suspendre ou mettre fin à un essai clinique en fonction de l'évolution de nos objectifs commerciaux et/ou du climat concurrentiel.

Parallèlement aux essais cliniques, les entreprises réalisent généralement d'autres études sur les animaux et doivent également obtenir des informations supplémentaires sur la chimie et les caractéristiques physiques du médicament, ainsi que finaliser un processus de fabrication du produit en quantités commerciales conformément aux exigences des bonnes pratiques de fabrication. Le processus de fabrication doit permettre de produire régulièrement des lots de qualité du médicament candidat et, entre autres, doit inclure des méthodes développées pour tester l'identité, le dosage, la qualité et la pureté du médicament final. En outre, un conditionnement approprié doit être sélectionné et testé, et des études de stabilité doivent être menées pour démontrer que le médicament candidat ne subit pas de dégradation importante au cours de sa durée de conservation.

Demande d'autorisation d'un nouveau médicament (New Drug Application ou NDA) – [21 CFR 314]

Une NDA est une demande d'autorisation de mise sur le marché pour un nouveau médicament. Le processus d'obtention des autorisations réglementaires et la conformité avec les lois et réglementations fédérales, étatiques et

locales appropriées exigent de consacrer beaucoup de temps et de ressources financières. Le non-respect des exigences américaines applicables à tout moment au cours du processus de développement du produit, du processus d'approbation ou après l'approbation peut exposer un demandeur à des sanctions administratives et/ou judiciaires. Les sanctions de la FDA peuvent inclure, entre autres, le refus d'approuver des demandes en cours, le retrait d'une approbation, une suspension clinique, des lettres d'avertissement, des rappels ou des retraits de produits du marché, des saisies de produits, une suspension totale ou partielle de la production ou de la distribution, des injonctions, des amendes, des refus de contrats gouvernementaux, des restitutions, des dégorgements ou des sanctions civiles ou pénales. Toute mesure d'application prise par une agence ou un tribunal pourrait avoir un effet négatif important sur la Société.

La procédure requise par la FDA avant qu'un médicament puisse être commercialisé aux États-Unis comprend généralement les éléments suivants :

- Réalisation d'essais précliniques approfondis en laboratoire, d'études précliniques sur les animaux et d'études de formulation conformément aux réglementations applicables, y compris les règles de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) ;
- Soumission à la FDA d'une demande d'autorisation d'investigation clinique d'un nouveau médicament (IND), qui doit être effective avant que les essais cliniques sur l'homme ne puissent commencer ;
- Réalisation d'essais cliniques adéquats et bien contrôlés chez l'homme, conformément à la réglementation applicable, y compris les bonnes pratiques cliniques (BPC) en vigueur, afin d'établir la sécurité et l'efficacité du candidat-médicament pour l'indication proposée ;
- Soumission à la FDA d'une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché (NDA) pour un nouveau produit pharmaceutique ;
- La décision de la FDA, dans les 60 jours suivant la réception d'une NDA, d'accepter la NDA soumise pour dépôt et d'entamer ensuite un examen approfondi de la demande ;
- L'inspection par la FDA du ou des sites de fabrication où le médicament est produit, afin d'évaluer la conformité aux réglementations cGMP (*current Good Manufacturing Practices*, ou BPF) et de s'assurer que les installations, les méthodes et les contrôles sont adéquats pour préserver l'identité, la force, la qualité et la pureté du médicament ;
- L'inspection potentielle par la FDA des sites d'essais précliniques et/ou cliniques qui ont généré les données à l'appui de la NDA ; et
- L'examen et l'approbation de la NDA par la FDA avant toute commercialisation ou vente du médicament aux États-Unis.

Processus d'examen et d'approbation de la FDA

Les résultats du développement du produit, des études précliniques et des essais cliniques, ainsi que les descriptions du processus de fabrication, les tests analytiques effectués sur le médicament, l'étiquetage proposé et d'autres informations pertinentes sont soumis à la FDA dans le cadre d'une NDA. Les données peuvent provenir d'essais cliniques réalisés par l'entreprise et destinés à tester la sécurité et l'efficacité d'un produit, ou d'autres sources, y compris des études effectuées par des chercheurs. Pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché, les données soumises doivent être suffisantes en qualité et en quantité pour établir l'innocuité et l'efficacité du médicament expérimental.

En outre, en vertu du Pediatric Research Equity Act (PREA), une NDA ou un supplément à une NDA doit contenir des données permettant d'évaluer la sécurité et l'efficacité du médicament pour les indications revendiquées dans toutes les sous-populations pédiatriques concernées et de justifier le dosage et l'administration pour chaque sous-population pédiatrique pour laquelle le produit est sûr et efficace. La FDA peut accorder des reports pour la soumission des données ou des dérogations totales ou partielles.

La FDA examine l'exhaustivité de chaque NDA soumise avant de l'accepter pour évaluation et peut demander des informations supplémentaires dans les 60 jours suivant sa réception. Une fois la demande acceptée, la FDA entame un examen approfondi de la NDA. Conformément aux objectifs et aux politiques convenus par la FDA dans le cadre du Prescription Drug User Fee Act (PDUFA), la FDA dispose de dix mois à compter de la date de dépôt de 60 jours pour achever l'examen initial d'une NDA standard et répondre au demandeur, et de six mois à compter de la date de dépôt de 60 jours dans le cas d'une NDA prioritaire. La FDA ne respecte pas toujours les délais fixés par la PDUFA pour les NDA standard et prioritaires, et le processus d'examen peut être prolongé de manière significative par des demandes d'informations supplémentaires ou de clarifications de la part de la FDA.

La FDA examine chaque NDA afin de déterminer, entre autres, si le produit proposé est sûr et efficace pour l'usage auquel il est destiné, et si le produit est fabriqué conformément aux bonnes pratiques de fabrication (cGMP) afin d'assurer et de préserver l'identité, du dosage, la qualité et la pureté du produit. Pour les nouveaux produits

pharmaceutiques ou les produits pharmaceutiques ayant des problèmes de sécurité ou d'efficacité, la FDA peut décider de faire appel à un comité consultatif, composé d'académiques, de cliniciens, de représentants de groupes de défense des consommateurs, de représentants de l'industrie, de représentants des patients et des soignants. Ils fournissent des conseils indépendants qui contribueront à la qualité de la prise de décision réglementaire de l'agence et donneront de la crédibilité au processus d'examen du produit, y compris une recommandation sur l'opportunité d'approuver la demande et sur les conditions à respecter. La FDA n'est pas liée par les recommandations du comité consultatif, mais les examine attentivement lorsqu'elle prend des décisions.

Avant d'approuver une NDA, la FDA inspectera les sites dans lesquels le produit est fabriqué. La FDA n'approuvera le produit que si elle détermine que les processus et les installations de fabrication sont conformes aux exigences des BPF et qu'ils permettent d'assurer une production régulière du produit dans le respect des spécifications requises. En outre, avant d'approuver une NDA, la FDA peut inspecter un ou plusieurs sites cliniques pour s'assurer qu'ils sont conformes aux exigences des BPC.

Une fois que la FDA a évalué la demande, le processus de fabrication et les sites de fabrication, elle peut émettre :

- une lettre d'approbation autorisant la commercialisation du médicament avec des informations de prescription particulières pour des indications spécifiques.
- une lettre de réponse complète indiquant que le cycle d'examen de la demande est terminé et que la demande n'est pas prête à être approuvée. Une lettre de réponse complète décrit généralement toutes les lacunes spécifiques de la NDA identifiées par la FDA. Une lettre de réponse complète peut exiger des données cliniques supplémentaires et/ou un (des) essai(s) clinique(s) pivot(s) supplémentaire(s) de Phase 3, et/ou d'autres exigences importantes et longues liées aux essais cliniques, aux études précliniques ou à la fabrication. Si une lettre de réponse complète est émise, le demandeur peut soit soumettre à nouveau la NDA en tenant compte de toutes les lacunes identifiées dans la lettre, soit retirer sa demande. Même si ces données et informations sont soumises, la FDA peut finalement décider que la NDA ne satisfait pas aux critères d'approbation. Les données obtenues lors des essais cliniques ne sont pas toujours concluantes et la FDA peut interpréter les données différemment du Sponsor.

Lorsqu'un produit reçoit une approbation, des indications, des populations de patients et des dosages spécifiques, ou les recommandations d'utilisation peuvent être limitées, ce qui pourrait restreindre la valeur commerciale du produit.

En outre, la FDA peut exiger que certaines contre-indications, mises en garde ou précautions soient incluses dans l'étiquetage du produit ou peut conditionner l'approbation de la NDA à d'autres modifications de l'étiquetage proposé, au développement de méthodes de contrôles et de spécifications adéquats ou à l'engagement de mener une ou plusieurs études ou essais cliniques après la mise sur le marché. Par exemple, la FDA peut exiger des tests de Phase 4, qui impliquent des essais cliniques conçus pour évaluer plus avant la sécurité et l'efficacité d'un médicament, et peut exiger des tests et des programmes de surveillance pour contrôler la sécurité des produits approuvés qui ont été mis sur le marché.

La FDA peut également déterminer qu'une stratégie d'évaluation et de réduction des risques (risk evaluation and mitigation strategy ou REMS) est nécessaire pour garantir une utilisation sûre du médicament. Si la FDA conclut qu'une REMS est nécessaire, le promoteur de la NDA doit soumettre une proposition de REMS, et la FDA n'approuvera pas la NDA sans une REMS approuvée. En fonction de l'évaluation des risques d'un médicament par la FDA, un REMS peut inclure des guides de médication, des plans de communication avec les médecins ou des éléments visant à garantir une utilisation sûre, tels que des exigences de distribution restreinte, des registres de patients et d'autres outils de minimisation des risques. Après l'approbation d'une NDA assortie d'un REMS, le promoteur est responsable de la commercialisation du médicament conformément au REMS et doit soumettre à la FDA des évaluations périodiques du REMS.

Différents types de processus de soumission

La FDA est autorisée à désigner certains produits pour un développement ou un examen accéléré s'ils sont destinés à répondre à un besoin médical non satisfait dans le traitement d'une maladie ou d'une affection grave ou potentiellement mortelle. Ces programmes comprennent la désignation "fast track", la désignation "breakthrough therapy", la désignation "priority review" et l'"accelerated approval pathway".

Désignation "fast track" : la FDA doit déterminer qu'un produit candidat est destiné à traiter une maladie ou une affection grave ou mettant la vie en danger et qu'il a le potentiel de répondre à des besoins médicaux non satisfaits pour l'affection en question. La désignation accélérée permet des interactions plus fréquentes avec l'équipe d'examen de la FDA afin d'accélérer le développement et l'examen du produit candidat. La FDA peut également accepter d'examiner des sections de la NDA d'un produit candidat bénéficiant de la procédure accélérée sur une base continue avant que la demande complète ne soit soumise.

Désignation "breakthrough therapy": pour être éligible, le produit candidat doit être destiné à traiter une maladie ou une affection grave ou potentiellement mortelle et nécessite des preuves cliniques préliminaires indiquant que le

produit candidat, seul ou en association avec un ou plusieurs autres médicaments ou produits biologiques, peut démontrer une amélioration substantielle par rapport à thérapies existantes sur un ou plusieurs critères d'évaluation cliniquement significatifs. La désignation comprend toutes les caractéristiques du programme fast track, ainsi qu'une interaction et des conseils plus intensifs de la FDA dès la Phase 1 et un engagement organisationnel pour accélérer le développement et l'examen du produit candidat, y compris l'implication de cadres supérieurs.

Désignation "priority review": la FDA peut désigner une NDA pour un examen prioritaire si le produit candidat traite une maladie grave et, s'il est approuvé, apporterait une amélioration significative en termes de sécurité ou d'efficacité. La FDA détermine au moment du dépôt de la demande de mise sur le marché, au cas par cas, si le produit candidat représente une amélioration significative par rapport aux autres thérapies disponibles. Une amélioration significative peut être illustrée, entre autres, par la preuve d'une efficacité accrue, l'élimination ou la réduction substantielle d'une réaction médicamenteuse limitant le traitement, l'amélioration documentée de l'observance du traitement par le patient qui peut conduire à une forte amélioration des résultats, ou la preuve de la sécurité et de l'efficacité dans une nouvelle sous-population. La désignation d'un examen prioritaire a pour but d'orienter l'attention et les ressources vers l'évaluation de ces demandes et de raccourcir le délai d'action de la FDA pour une demande de mise sur le marché de dix à six mois à compter de la date de dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (NDA) pour une nouvelle molécule.

Même si un produit est qualifié pour un ou plusieurs de ces programmes, la FDA peut décider ultérieurement que le produit ne remplit plus les conditions de qualification ou que le délai d'examen ou d'approbation par la FDA n'est pas raccourci. En outre, la désignation "fast track", l'examen prioritaire et la désignation "breakthrough therapy" ne modifient pas les normes d'approbation et peuvent ne pas accélérer le processus de développement ou d'approbation.

Voie d'approbation accélérée

Un médicament peut également faire l'objet d'une approbation accélérée s'il est conçu pour traiter une maladie ou une affection grave ou potentiellement mortelle et s'il apporte un avantage thérapeutique significatif par rapport aux traitements existants. Ces produits candidats peuvent être approuvés s'il est établi qu'ils ont un effet sur un critère susceptible de prédire un bénéfice clinique ou sur un critère clinique intermédiaire qui peut être mesuré avant la morbidité ou la mortalité irréversible (irreversible morbidity or mortality ou IMM) et qui est raisonnablement susceptible de prédire un effet sur l'IMM ou un autre bénéfice clinique, en tenant compte de la gravité, de la rareté ou de la prévalence de la maladie ou de l'affection et de la disponibilité ou de l'absence de traitements alternatifs. Comme condition d'approbation, la FDA peut exiger que le sponsor d'un médicament bénéficiant d'une approbation accélérée réalise des essais cliniques post-commercialisation adéquats et bien contrôlés afin de vérifier et de décrire l'effet prévu sur l'IMM ou un autre critère d'évaluation clinique. Si une étude post-approbation est requise, la FDA doit spécifier les conditions, qui peuvent inclure des objectifs de recrutement, un protocole d'étude et des étapes, y compris la date cible de fin d'étude. Si ces conditions ne sont pas remplies, la FDA peut estimer que le sponsor n'a pas mené l'étude post-approbation requise. La FDA peut exiger qu'une ou plusieurs études post-approbation soient en cours avant l'approbation ou dans un délai précis après l'approbation. La FDA peut retirer l'approbation d'un médicament ou d'une indication approuvée dans le cadre d'une approbation accélérée si, par exemple, l'essai de confirmation ne remplit pas les conditions spécifiées, y compris la conduite de toute étude post-approbation requise.

Les médicaments bénéficiant d'une autorisation accélérée doivent répondre aux mêmes normes statutaires de sécurité et d'efficacité que ceux bénéficiant d'une autorisation traditionnelle. En outre, tout le matériel promotionnel des produits approuvés dans le cadre du programme d'approbation accélérée est soumis à l'examen préalable de la FDA.

Exigences post-approbation

Tout médicament recevant l'approbation de la FDA est soumis à une réglementation permanente de la FDA, qui comprend, entre autres, des exigences en matière de tenue de registres, de notification des effets indésirables du produit, de fourniture d'informations actualisées sur la sécurité et l'efficacité, des exigences en matière d'échantillonnage et de distribution des produits et de respect des exigences en matière de promotion et de publicité, qui comprennent, entre autres, des normes pour la publicité directe auprès des consommateurs, des restrictions sur la promotion des médicaments pour des utilisations ou dans des populations de patients qui ne sont pas conformes à l'étiquetage approuvé du médicament ("utilisation non indiquée sur l'étiquette"), des limitations sur les activités scientifiques et éducatives parrainées par l'industrie, et des exigences pour les activités promotionnelles sur Internet. Bien que les médecins puissent prescrire des médicaments pour des utilisations non indiquées sur l'étiquette, les fabricants ne peuvent pas commercialiser ou promouvoir ces utilisations non indiquées sur l'étiquette.

En outre, les procédures de contrôle de la qualité et de la fabrication doivent rester conformes aux exigences de fabrication applicables après l'approbation. Nous dépendons, et prévoyons de continuer à dépendre, de tiers pour la production de quantités cliniques et commerciales de nos produits conformément aux réglementations cGMP. Les réglementations cGMP exigent, entre autres, le contrôle et l'assurance de la qualité ainsi que la tenue des registres

et de la documentation correspondants et l'obligation d'examiner et de corriger tout écart par rapport aux cGMP. Les fabricants de médicaments et les autres entités impliquées dans la fabrication et la distribution de médicaments approuvés sont tenus d'enregistrer leurs établissements auprès de la FDA et de certaines agences d'État, et sont soumis à des inspections périodiques inopinées de la FDA et de certaines agences d'État pour s'assurer qu'ils respectent les BPFs et d'autres réglementations. La découverte de problèmes concernant un produit après son approbation peut entraîner des restrictions pour un produit, un fabricant ou le titulaire d'une application, y compris, entre autres, le rappel ou le retrait du produit du marché. En outre, les modifications du processus de fabrication sont strictement réglementées et, en fonction de l'importance du changement, peuvent nécessiter l'approbation préalable de la FDA avant d'être mises en œuvre. D'autres types de modifications apportées au produit approuvé, comme l'ajout de nouvelles indications et d'allégations supplémentaires sur l'étiquetage, sont également soumis à l'examen et à l'approbation de la FDA.

La FDA peut également exiger des tests de Phase 4 et une surveillance pour contrôler les effets d'un produit approuvé ou imposer des conditions à une approbation qui pourraient restreindre la distribution ou l'utilisation du produit. La découverte de problèmes précédemment inconnus concernant un produit ou le non-respect des exigences applicables de la FDA peut avoir des conséquences négatives, notamment une publicité négative, une application judiciaire ou administrative, des lettres d'avertissement de la FDA, une publicité ou des communications correctives obligatoires, et des sanctions civiles ou pénales, entre autres. Des données nouvelles sur la sécurité ou l'efficacité peuvent nécessiter des modifications de l'étiquetage approuvé d'un produit, y compris l'ajout de nouveaux avertissements, mises en garde et contre-indications, et peuvent également nécessiter la mise en œuvre d'autres mesures de gestion des risques, telles qu'un REMS (système de gestion des risques). En outre, de nouvelles exigences gouvernementales, y compris celles résultant d'une nouvelle législation, peuvent être établies, ou les politiques de la FDA peuvent changer, ce qui pourrait retarder ou empêcher l'approbation réglementaire de nos produits en cours de développement.

Couverture et remboursement

La capacité d'un fabricant de produit pharmaceutique à commercialiser avec succès un médicament approuvé dépend en partie de la manière selon laquelle la couverture et le remboursement adéquat de ce médicament et des traitements connexes seront assurés par des organismes payeurs tiers, y compris les autorités gouvernementales chargées de l'administration de la santé, les assureurs privés, les organismes de maintien de la santé et d'autres organisations. Les tiers payeurs déterminent les médicaments et les traitements qu'ils couvriront et fixent les taux de remboursement. En supposant qu'un tiers payeur couvre un produit donné, les taux de remboursement qui en résultent peuvent ne pas être adéquats ou exiger une participation trop importante des patients. Il est peu probable que les patients utilisent un médicament ou acceptent un traitement utilisant un médicament, à moins qu'une couverture soit fournie et que le remboursement soit adéquat pour couvrir la totalité ou une partie importante du coût du médicament et du traitement associé. Par conséquent, la couverture et le remboursement adéquat sont essentiels pour un nouveau médicament. Les décisions en matière de couverture peuvent dépendre de normes cliniques et économiques qui défavorisent les nouveaux médicaments lorsque des alternatives thérapeutiques mieux établies ou moins coûteuses sont déjà disponibles ou le deviendront par la suite.

Les tiers payeurs développent des méthodes de plus en plus sophistiquées pour contrôler les coûts des soins de santé, notamment en limitant la couverture et le montant du remboursement des médicaments et des traitements connexes. En outre, le gouvernement américain, les assemblées législatives des États et les gouvernements étrangers ont continué à mettre en œuvre des programmes de maîtrise des coûts, y compris des contrôles de prix, des restrictions de remboursement et des exigences de substitution par des produits génériques. En outre, il n'existe pas de politique uniforme en matière de couverture et de remboursement des produits pharmaceutiques parmi les tiers payeurs aux États-Unis.

Par conséquent, la couverture et le remboursement des médicaments peuvent varier considérablement d'un payeur à l'autre et d'un produit à l'autre. En conséquence, le processus de détermination de la couverture est souvent un processus long et coûteux qui exige des fabricants de produits pharmaceutiques qu'ils fournissent une justification scientifique et clinique de l'utilisation de leurs produits à chaque payeur séparément, sans aucune garantie que la couverture et le remboursement adéquat seront appliqués de manière cohérente ou obtenus dans un premier temps.

Lois et réglementations sur les soins de santé

Les prestataires de soins de santé, les médecins et d'autres acteurs joueront un rôle primordial dans la recommandation et l'incorporation dans les régimes de traitement des produits pharmaceutiques, s'ils sont approuvés. Les activités commerciales d'un fabricant de produit pharmaceutique aux États-Unis et ses accords avec les chercheurs cliniques, les prestataires de soins de santé, les consultants, les tiers payeurs et les patients l'exposent à des lois fédérales et étatiques largement applicables en matière de fraude et d'abus et à d'autres lois sur les soins de santé. Ces lois peuvent avoir un impact, entre autres, sur la recherche, les ventes proposées, les programmes de marketing et d'éducation pour les produits candidats qui obtiennent une autorisation de mise sur le

marché. Les restrictions prévues par les lois et réglementations fédérales, étatiques et étrangères applicables en matière de soins de santé comprennent, sans s'y limiter, les éléments suivants :

- la loi fédérale américaine Anti-Kickback Statute, qui interdit, entre autres, aux personnes ou aux entités de solliciter, d'offrir, de recevoir ou de fournir sciemment et délibérément une compensation, y compris un kickback, un pot-de-vin ou une ristourne, directement ou indirectement, en espèces ou en nature, afin d'inciter ou de récompenser, ou en échange de l'orientation d'une personne vers un article, un bien, une installation ou un service, ou l'achat, la location, la commande ou la recommandation d'un article, d'un bien, d'une installation ou d'un service, pour lequel un paiement peut être effectué dans le cadre des programmes fédéraux de soins de santé, tels que Medicare et Medicaid ;
- Les lois fédérales américaines civiles et pénales sur les fausses réclamations et les sanctions pécuniaires civiles, y compris la loi civile sur les fausses réclamations (False Claims Act), qui peut être appliquée par des particuliers dans le cadre d'actions civiles de dénonciation (whistleblower), interdisent aux particuliers ou aux entités, entre autres, de présenter ou de faire présenter sciemment des demandes de paiement qui sont fausses ou frauduleuses ou de faire une fausse déclaration pour éviter, réduire ou dissimuler une obligation de payer de l'argent au gouvernement fédéral ;
- HIPAA, qui a créé des lois pénales fédérales supplémentaires interdisant, entre autres, l'exécution ou la tentative d'exécution d'un plan visant à frauder tout programme de prestations de soins de santé ou la falsification, la dissimulation ou la couverture d'un fait matériel en connaissance de cause et volontairement, ou encore les fausses déclarations relatives à des questions de soins de santé ;
- HIPAA, telle que modifiée par la loi sur les technologies de l'information pour la santé économique et clinique (Health Information Technology for Economic and Clinical Health Act), et ses règlements d'application, qui imposent certaines exigences aux entités couvertes, y compris certains prestataires de soins de santé, plans de santé et centres d'échange de soins de santé, ainsi qu'à leurs associés commerciaux, aux personnes et aux entités qui exercent des fonctions ou des activités impliquant des informations de santé individuellement identifiables au nom des entités couvertes, y compris des conditions contractuelles obligatoires, en ce qui concerne la protection de la vie privée, la sécurité et la transmission d'informations de santé individuellement identifiables ;
- les exigences fédérales américaines en matière de transparence en vertu du Physician Payments Sunshine Act, promulgué dans le cadre de l'Affordable Care Act (ACA), qui exige des fabricants de médicaments, d'appareils, de produits biologiques et de fournitures médicales couverts pour lesquels un paiement est disponible dans le cadre de Medicare, Medicaid ou du Children's Health Insurance Program, avec des exceptions spécifiques, qu'ils suivent et rapportent annuellement au CMS les paiements et autres transferts de valeur fournis aux médecins et aux hôpitaux universitaires, ainsi que certaines participations et certains investissements détenus par des médecins ou des membres de leur famille immédiate ; et
- les lois et réglementations analogues en vigueur dans les États ou à l'étranger, telles que les lois anti-corruption et les lois sur les fausses déclarations, qui peuvent s'appliquer aux articles ou services remboursés par un tiers payeur, y compris les assureurs commerciaux, les lois sur la commercialisation et/ou la transparence applicables aux fabricants, dont le champ d'application peut être plus large que celui des exigences fédérales, les lois des États qui exigent que les sociétés biopharmaceutiques se conforment aux directives de conformité volontaire de l'industrie biopharmaceutique et aux orientations de conformité pertinentes promulguées par le gouvernement fédéral, les lois locales et des États qui exigent l'enregistrement des représentants pharmaceutiques, et les lois des États qui régissent la confidentialité et la sécurité des informations sur la santé dans certaines circonstances, dont beaucoup diffèrent les unes des autres de manière significative et peuvent ne pas avoir le même effet que l'HIPAA, compliquant ainsi les efforts de mise en conformité.

Il est coûteux de s'assurer que les accords commerciaux conclus avec des tiers sont conformes aux lois et réglementations applicables en matière de soins de santé. Il est possible que les autorités gouvernementales concluent que les pratiques commerciales ne sont pas conformes aux lois, réglementations ou jurisprudences actuelles ou futures relatives à la fraude et à l'abus ou à d'autres lois et réglementations en matière de soins de santé. Si les activités d'un fabricant de produits pharmaceutiques sont jugées contraires à l'une de ces lois ou à toute autre réglementation gouvernementale susceptible de s'appliquer à lui, il peut faire l'objet d'importantes sanctions civiles, pénales et administratives, de dommages-intérêts, d'amendes, de restitutions, d'emprisonnements individuels, d'une éventuelle exclusion des programmes de soins de santé financés par le gouvernement, tels que Medicare et Medicaid, à des obligations de déclaration et de surveillance supplémentaires si nous sommes soumis à un accord d'intégrité d'entreprise ou à un accord similaire pour résoudre les allégations de non-respect de ces lois, à des dommages contractuels, à une atteinte à la réputation, à une diminution des bénéfices et des revenus futurs, et à une réduction des activités.

Réforme des soins de santé

Aux États-Unis, l'ACA a un impact significatif sur la fourniture et le paiement des soins de santé. Diverses dispositions de l'ACA ont été conçues pour élargir l'éligibilité à Medicaid, subventionner les primes d'assurance, inciter les entreprises à fournir des prestations de soins de santé, interdire les refus de couverture en raison de conditions préexistantes, établir des bourses d'assurance santé et fournir un soutien supplémentaire à la recherche médicale. En ce qui concerne les produits thérapeutiques en particulier, l'ACA a, entre autres, élargi et augmenté les rabais accordés par l'industrie pour les médicaments couverts par les programmes Medicaid et a apporté des modifications aux exigences de couverture dans le cadre de l'assurance-médicaments Medicare.

Depuis sa promulgation, certains aspects de l'ACA ont fait l'objet de contestations judiciaires et législatives, et le pouvoir exécutif s'est efforcé d'abroger ou de remplacer certains aspects de l'ACA. Plus récemment, le pouvoir exécutif a cherché à renforcer l'ACA par le biais d'un décret.

Bien que le Congrès n'ait pas adopté de loi d'abrogation complète, deux projets de loi affectant la mise en œuvre de certaines taxes dans le cadre de l'ACA ont été promulgués. La loi sur les réductions d'impôts et les emplois (Tax Cuts and Jobs Act) comprenait une disposition qui abrogeait, à compter du 1er janvier 2019, le paiement de responsabilité partagée basé sur l'impôt imposé par l'ACA à certaines personnes qui ne maintiennent pas une couverture santé qualifiée pendant tout ou partie d'une année, communément appelé le "mandat individuel". Le Further Consolidated Appropriations Act, 2020, promulgué le 19 décembre 2019, a abrogé certaines taxes imposées par l'ACA, y compris la taxe dite "Cadillac" sur certains régimes d'assurance parrainés par l'employeur à coût élevé, la taxe d'accise sur les appareils médicaux et, à partir de 2021, la taxe annuelle imposée à certains prestataires d'assurance maladie sur la base de leur part de marché. Le BBA a notamment modifié l'ACA, à compter du 1er janvier 2019, pour faire passer de 50 % à 70 % la remise au point de vente due par les fabricants de produits pharmaceutiques qui participent à Medicare Part D et pour combler le déficit de couverture dans la plupart des régimes d'assurance-médicaments Medicare, communément appelé le "donut hole". En juillet 2018, la CMS a publié une règle finale autorisant d'autres collectes et paiements à et de certains plans de santé qualifiés ACA et émetteurs d'assurance santé dans le cadre du programme d'ajustement des risques ACA en réponse à l'issue d'un litige devant une cour de district fédérale concernant la méthode utilisée par la CMS pour déterminer cet ajustement des risques.

En outre, la loi sur le contrôle budgétaire de 2011 et l'ATRA ont institué, entre autres, des réductions obligatoires des paiements de Medicare à certains prestataires.

En outre, la manière dont les fabricants fixent les prix de leurs produits commercialisés a fait l'objet d'une attention accrue de la part des pouvoirs publics, ce qui a donné lieu à plusieurs enquêtes récentes du Congrès américain ainsi qu'à des propositions et à l'adoption de lois fédérales et étatiques visant, entre autres, à rendre plus transparente la fixation des prix des médicaments, à examiner la relation entre la fixation des prix et les programmes des fabricants à l'intention des patients, à réduire les coûts des médicaments dans le cadre de Medicare et à réformer les méthodes de remboursement des produits pharmaceutiques dans le cadre des programmes gouvernementaux.

En août 2022, les États-Unis ont adopté l'Inflation Reduction Act (IRA), qui comprend deux politiques conçues pour avoir un impact direct sur les prix des médicaments. L'IRA oblige le gouvernement fédéral à négocier les prix de certains médicaments très coûteux couverts par Medicare et oblige les fabricants de médicaments à verser des remises à Medicare s'ils augmentent les prix plus rapidement que l'inflation des médicaments utilisés par les bénéficiaires de Medicare.

En outre, en mai 2018, le Right to Try Act a été promulguée. Cette loi, entre autres, fournit un cadre fédéral pour certains patients qui ont été diagnostiqués avec des maladies ou des conditions mettant leur vie en danger, qui ont essayé toutes les options de traitement approuvées et qui ne sont pas en mesure de participer à un essai clinique, afin d'accéder à certaines options de traitement expérimentales pour accéder à certains nouveaux médicaments expérimentaux qui ont terminé un essai clinique de Phase 1 et qui font l'objet d'une enquête pour obtenir l'approbation de la FDA. Dans certaines circonstances, les patients éligibles peuvent obtenir un traitement sans participer à des essais cliniques et sans obtenir l'autorisation de la FDA dans le cadre du programme d'accès élargi de la FDA. Il n'y a aucune obligation pour un fabricant pharmaceutique de mettre ses produits à la disposition des patients éligibles suite à la loi Right to Try Act.

Nous ne pouvons pas prédire le contenu final, le calendrier ou l'effet de toute modification de l'ACA ou d'autres efforts de réforme au niveau fédéral ou étatique, et il n'y a aucune garantie que de telles réformes des soins de santé n'affecteront pas négativement nos activités futures et nos résultats financiers.

1.3.16.2. Réglementation dans l'UE

Historique de NBTXR3 dans l'UE

Afin de déterminer si un produit constitue un dispositif médical (DM) ou un médicament, il faut se référer aux définitions de médicament et de DM fournies par la réglementation européenne.

Entre 2006 et 2009, Nanobiotix a consulté des agences européennes (France, Irlande, Espagne et Royaume-Uni) pour obtenir conseil et confirmation sur le statut de NBTXR3. Sur la base des connaissances de l'époque, les agences ont convenu que le produit devait être classifié en tant que dispositif médical. Par la suite, des essais cliniques précoces et avancés ont été soumis et autorisés dans plusieurs pays de l'Union européenne en tant qu'investigations cliniques pour un DM en vertu de la directive sur les dispositifs médicaux (directive 93/42/CEE, la « MDD ») ou du règlement sur les dispositifs médicaux (règlement (UE) 2017/745, le « MDR »).

Nanobiotix a obtenu le marquage CE en tant que Dispositif Médical de l'organisme notifié GMED en date du 2 avril 2019 pour l'indication « Traitement préopératoire des patients atteints d'un sarcome des tissus mous localement avancé des extrémités, des ceintures et de la paroi du tronc, qui ont une indication de radiothérapie ». (nom de marque Hensify®), mais le produit n'a été commercialisé dans aucun pays au monde.

Réglementation sur les dispositifs médicaux dans l'UE

Un cadre réglementaire en évolution

Le 26 mai 2021, après une période de transition de quatre ans, le règlement UE « MDR » (Medical Devices Regulation) est devenu pleinement applicable et a introduit des modifications substantielles au régime réglementaire antérieur applicable aux dispositifs médicaux (y compris en particulier la directive 93/42/CEE, la directive DM).

En vertu des dispositions transitoires du MDR, jusqu'au 26 mai 2021, les procédures de certification sous-jacentes au marquage CE des dispositifs médicaux pouvaient être effectuées, au choix du fabricant, soit conformément au MDR, soit conformément à la directive DM (MDD). Lorsqu'un fabricant choisissait d'effectuer la certification conformément à la MDD - comme nous l'avons fait pour notre produit NBTXR3 destiné au traitement du STS - les certificats correspondants restaient valables jusqu'à leur date d'expiration et au plus tard jusqu'au 26 mai 2024 (pour les certificats délivrés à partir du 25 mai 2017, permettant ainsi la vente de produits jusqu'à cette date s'ils continuent à être conformes à la MDD et à condition qu'aucune modification significative ne soit apportée à la conception ou à la destination de ces dispositifs).

Cependant, le 15 mars 2023, le Parlement européen et le Conseil ont adopté un amendement au MDR qui prolonge la validité des certificats délivrés en vertu de la MDD, sous certaines conditions, jusqu'au 31 décembre 2027 pour les dispositifs médicaux de classe à haut risque (classe III et certains dispositifs de classe IIb) et jusqu'au 31 décembre 2028 pour certains dispositifs médicaux de classe à plus faible risque. Cette modification sera applicable après sa publication au Journal officiel de l'Union européenne.

Les fabricants des dispositifs certifiés conformément à la MDD doivent se conformer à un certain nombre d'exigences énoncées à l'article 120 (par exemple, celles relatives à la surveillance et à la vigilance après la mise sur le marché).

En vertu du MDR, tous les dispositifs incorporant des nanomatériaux ou constitués de nanomatériaux sont classés dans la classe III s'ils présentent un risque élevé ou moyen d'exposition interne. Le MDR a introduit des exigences plus élevées en matière de données cliniques pour ces dispositifs de classe III.

Le MDR a également introduit un contrôle accru des évaluations de conformité effectuées par les organismes notifiés pour les dispositifs médicaux. Pour certains dispositifs à haut risque, les organismes notifiés doivent soumettre leur rapport d'évaluation clinique à la Commission européenne pour évaluation par un groupe d'experts indépendants, sauf pour les produits qui sont exemptés en vertu de l'article 54(2) du MDR.

En outre, en vertu du MDR, les fabricants de dispositifs de classe III sont soumis à une nouvelle obligation de rapport annuel sur la sécurité, appelé rapport périodique de mise à jour de la sécurité (Periodic Safety Update Report ou «PSUR»), qui vise à saisir les résultats et les conclusions des analyses des données de surveillance post-commercialisation recueillies dans le cadre du plan de surveillance post-commercialisation du fabricant.

Des orientations et une législation supplémentaires précisant les exigences et les obligations applicables en vertu du MDR sont attendues. Nous sommes en cours d'évaluation de l'impact du MDR et des lois et directives associées sur notre activité et de nous préparer à nous y conformer. En raison de ces nouvelles exigences réglementaires, les procédures d'évaluation de la conformité dans l'UE pourraient connaître des retards.

Exigences en matière de marquage CE

En tant que fabricants de dispositifs médicaux dans l'UE, nous sommes tenus, en vertu du MDR, d'apposer un marquage CE sur nos produits pour pouvoir les vendre dans les États membres de l'UE. Le marquage CE est un symbole qui indique la conformité aux exigences réglementaires applicables.

Dans l'UE, les dispositifs médicaux sont classés en quatre catégories différentes (I, IIa, IIb et III) en fonction de leur risque inhérent. Le MDR comprend des règles spécifiques sur la classification des dispositifs médicaux. Les dispositifs de classe III tels que notre NBTXR3 sont soumis à une évaluation de conformité par un organisme notifié désigné pour l'évaluation de ces types de dispositifs.

Processus de développement de l'UE

Pour les dispositifs de classe III, tels que NBTXR3, et pour les dispositifs implantables, il est nécessaire, sauf exception, de réaliser une étude clinique pour démontrer que le produit est conforme aux exigences réglementaires applicables, y compris en matière de sécurité et de performance.

Toute investigation clinique doit être conforme à toutes les exigences légales, éthiques et réglementaires pertinentes. Les investigations cliniques doivent tenir compte des principes scientifiques qui sous-tendent la collecte des données cliniques et être menées conformément aux principes des bonnes pratiques cliniques. Cela signifie, par exemple, que tous les sujets de recherche doivent avoir donné leur consentement éclairé préalable à leur participation à une investigation clinique.

Une investigation clinique ne peut être effectuée que si les autorités nationales compétentes l'ont approuvée et si le(s) comité(s) d'éthique concerné(s) n'a (n'ont) pas émis d'avis négatif à son sujet.

Le MDR exige spécifiquement que, sous certaines conditions, les événements indésirables graves, les déficiences des dispositifs et les mises à jour correspondantes soient enregistrés et notifiés à toutes les autorités compétentes des États membres de l'UE dans lesquels l'investigation clinique est effectuée. La fin d'une investigation clinique doit également être notifiée à ces autorités et être suivie d'un rapport d'investigation clinique, quel que soit le résultat de l'investigation.

Le MDR spécifie les conditions requises pour la collecte de données provenant d'investigations cliniques relatives aux dispositifs médicaux. Ces exigences comprennent des règles sur le consentement éclairé et la protection des personnes vulnérables (par exemple, les personnes âgées de moins de 18 ans, les femmes enceintes et les personnes handicapées).

La conduite d'une investigation clinique est soumise aux lois nationales des États membres de l'UE. En France, par exemple, des règles spécifiques régissent la protection des patients (y compris, par exemple, en ce qui concerne le consentement et l'assurance).

Suivi

Le MDR a introduit un système d'enregistrement des dispositifs et de leurs fabricants, importateurs et représentants autorisés, et permet aux États membres de l'UE de maintenir ou d'introduire des obligations d'enregistrement pour les distributeurs s'ils le souhaitent. En outre, afin de permettre l'identification et de garantir la traçabilité des dispositifs tout au long de la chaîne d'approvisionnement, le MDR exige la mise en place d'un système d'identification unique des dispositifs (Unique Device Identification ou «UDI»).

Organismes notifiés et procédures d'évaluation de la conformité

Pour démontrer qu'ils respectent les exigences réglementaires applicables, les fabricants de dispositifs médicaux doivent suivre une procédure d'évaluation de la conformité qui varie en fonction du type de dispositif médical et de sa classification des risques. À l'exception de certains dispositifs de classe I, une procédure d'évaluation de la conformité requiert généralement l'intervention d'un organisme indépendant accrédité pour effectuer des évaluations de la conformité, connu sous le nom d'"organisme notifié". Dans le cadre de la procédure d'évaluation de la conformité que nous avons choisi de suivre pour nos produits, l'organisme notifié vérifie et examine la documentation technique et le système de qualité appliqué à la conception, à la fabrication et à l'inspection finale de nos produits. Si nous menons à bien la procédure applicable, l'organisme notifié délivre un certificat de conformité CE. Ces certificats permettent à un fabricant d'apposer la marque CE sur ses dispositifs médicaux après avoir également préparé et signé une "déclaration de conformité UE" indiquant que le produit répond aux exigences réglementaires applicables. Le certificat de conformité est valable pour une durée maximale de cinq ans. Bien que nous ayons achevé les procédures réglementaires applicables à notre produit NBTXR3 pour le traitement du sarcome des tissus mous (STS) en vertu de la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, nous ne pouvons pas garantir que nous parviendrons à obtenir la certification appropriée en vertu de la MDR une fois que le certificat délivré en vertu de la MDD pour NBTXR3 aura expiré, ou que tous nos produits candidats connaîtront le même succès.

Le certificat de conformité peut être suspendu ou retiré, par exemple lorsqu'un organisme notifié constate que les exigences réglementaires pertinentes ne sont pas respectées et que le fabricant n'a pas mis en œuvre les mesures correctives appropriées dans le délai fixé par l'organisme notifié. Il peut en être de même pour tout nouveau produit que nous pourrions développer à l'avenir.

Le MDR a renforcé les règles relatives à la désignation, à l'organisation et à la surveillance des organismes notifiés. Ceux-ci doivent respecter les mêmes normes de qualité élevées dans toute l'UE et disposer en permanence du personnel administratif, technique et scientifique nécessaire à l'accomplissement de leurs tâches. Les organismes notifiés doivent effectuer des inspections dans les locaux des fabricants, dont certaines sont inopinées.

Vigilance après la mise sur le marché

Une fois marqués CE et mis sur le marché de l'Espace économique européen (EEE), les dispositifs médicaux sont soumis à des exigences de vigilance. Conformément à ces exigences, les fabricants doivent signaler les incidents aux autorités compétentes et sont tenus de prendre les "mesures correctives de sécurité sur le terrain" appropriées pour prévenir ou réduire le risque d'incidents graves associés aux dispositifs mis à disposition sur le marché. Ces mesures doivent également être communiquées aux utilisateurs par le biais d'avis de sécurité sur le terrain. Les fabricants doivent également signaler les augmentations statistiquement significatives de la fréquence de certains incidents au moyen de rapports sur les tendances.

Outre les obligations de déclaration des fabricants concernant les incidents graves et les tendances en matière d'incidents, le MDR a introduit l'obligation pour les États membres de l'UE d'encourager et de permettre aux professionnels de la santé, aux utilisateurs et aux patients de signaler les incidents suspects au niveau national.

Tarification et remboursement

Les ventes de nos produits dans l'EEE seront largement influencées par le résultat de nos négociations en matière de prix et de remboursement avec les autorités nationales de chacun des États membres de l'EEE, telles que les caisses de sécurité sociale. Ces organismes payeurs tiers limitent de plus en plus la couverture et le remboursement des produits et services médicaux. En outre, les gouvernements de l'EEE ont continué à mettre en œuvre des programmes de contrôle des coûts, y compris des contrôles de prix, des restrictions de remboursement et des exigences de substitution par des produits moins chers. L'adoption de contrôles des prix et de mesures de maîtrise des coûts, ainsi que l'adoption de politiques plus restrictives dans les juridictions où des contrôles et des mesures existent déjà, pourraient limiter davantage notre chiffre d'affaires net et nos résultats. La diminution du remboursement de nos produits par des tiers ou une issue négative de nos négociations sur le remboursement pourrait réduire l'utilisation de nos produits par les médecins une fois qu'ils auront été approuvés et avoir un effet négatif important sur nos ventes, nos résultats d'exploitation et notre situation financière.

Marketing, publicité et transparence

Dans l'UE, la commercialisation et la publicité des dispositifs médicaux sont soumises à des règles légales et volontaires d'autorégulation au niveau européen et national, notamment en ce qui concerne l'interdiction stricte de la publicité trompeuse et déloyale pour les dispositifs médicaux. En outre, en vertu des règles volontaires d'autorégulation en vigueur dans l'UE, les interactions entre les fabricants de dispositifs médicaux et les professionnels et organismes de santé - y compris, en particulier, tout transfert de valeur - ne peuvent être utilisées de manière abusive pour influencer les décisions d'achat au moyen d'avantages indus ou inappropriés et ne peuvent être subordonnées à des transactions de vente, à l'utilisation ou à la recommandation d'un produit spécifique. Des exigences supplémentaires peuvent s'appliquer en fonction de la juridiction concernée.

Enfin, des exigences de transparence croissantes sont imposées par la législation nationale et/ou les codes de conduite d'autorégulation. En vertu de ces exigences, les fabricants de produits de santé peuvent être tenus de divulguer publiquement toute information relative à l'utilisation de ces produits.

En raison des exigences susmentionnées, les fabricants de dispositifs médicaux sont soumis à une surveillance accrue de leurs activités promotionnelles ainsi que de leurs autres interactions avec les professionnels et les organismes de santé. Toute infraction aux règles applicables peut entraîner des sanctions graves, y compris des sanctions pénales, civiles ou administratives selon la juridiction concernée.

Règles de protection des données

Le règlement 2016/679, connu sous le nom de règlement général sur la protection des données, ou RGPD, ainsi que les législations nationales des États membres de l'UE, s'appliquent à la collecte et au traitement des données à caractère personnel, y compris les informations relatives à la santé, par des entreprises situées dans l'UE ou, dans certaines circonstances, par des entreprises situées en dehors de l'UE et traitant des informations à caractère personnel de personnes situées dans l'UE.

Ces lois imposent des obligations strictes au traitement des données à caractère personnel, y compris les informations relatives à la santé, notamment en ce qui concerne leur collecte, leur utilisation, leur divulgation et leur transfert.

Par ailleurs, dans certains pays, notamment en France, la réalisation d'essais cliniques est soumise au respect de dispositions spécifiques de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, telle que modifiée, et notamment de son chapitre IX relatif aux traitements de données à caractère personnel dans le domaine de la santé. Ces dispositions requièrent, entre autres, le dépôt d'engagements de conformité à des "méthodologies types" adoptées par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), ou, à défaut, l'obtention d'une autorisation spécifique de la CNIL.

Les méthodologies standard les plus courantes visant le traitement des données dans le cadre de la recherche sont les suivantes :

- Décision n° 2018-154 du 3 mai 2018 portant homologation d'une méthodologie type de traitement de données à caractère personnel dans le cadre de recherches dans le domaine de la santé, ne nécessitant pas le consentement exprès de la personne impliquée (méthodologie MR-003) ;
- Décision n° 2018-153 du 3 mai 2018 relative à l'approbation d'une méthodologie standard pour le traitement des données à caractère personnel effectué dans le cadre de la recherche dans le domaine des essais cliniques, qui requiert le consentement exprès de la personne concernée (méthodologie standard MR-001) ;
- Décision n° 2018-155 du 3 mai 2018 portant homologation d'une méthodologie standard pour les traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre de recherches dans le domaine non humain ou d'études et d'évaluations dans le domaine de la santé présentant un grand intérêt pour le public (méthodologie standard MR-004).

Dans certains cas spécifiques, les entités traitant des données de santé à caractère personnel peuvent avoir à se conformer à l'article L1111-8 du Code de la santé publique français qui impose certaines certifications pour les fournisseurs de services d'hébergement.

Régime de contrôle des investissements étrangers en France

Au cours des dernières années, le gouvernement français a renforcé son régime de contrôle des investissements étrangers. Ainsi, à la date du Document d'Enregistrement Universel, tout investissement :

- i. par (a) tout citoyen non français, (b) tout citoyen français ne résidant pas fiscalement en France, (c) toute entité non française ou (d) toute entité française contrôlée par l'une des personnes ou entités susmentionnées ;
- ii. qui aura pour conséquence que l'investisseur concerné (a) prendra le contrôle d'une entité immatriculée en France, (b) acquerra tout ou partie d'une branche d'activité d'une entité immatriculée en France, ou (c) pour les investisseurs hors UE ou hors EEE franchira, directement ou indirectement, seul ou de concert, un seuil de 25 % des droits de vote d'une entité immatriculée en France ; et
- iii. où cette entité enregistrée en France développe des activités dans certaines industries stratégiques (secteurs sensibles ou activités sensibles) liées à (a) des activités susceptibles de porter atteinte aux intérêts de la défense nationale, de participer à l'exercice de l'autorité publique ou de porter atteinte à l'ordre public et à la sécurité publique (y compris les armes, les biens à double usage, les systèmes informatiques, la cryptologie, les dispositifs de capture de date, les jeux d'argent, les agents toxiques ou le stockage de données), (b) les activités liées aux infrastructures, biens ou services essentiels (notamment l'énergie, l'eau, les transports, l'espace, les télécommunications, la santé publique, les produits agricoles ou les médias), et (c) les activités de recherche et de développement liées aux technologies critiques (notamment la biotechnologie, la cybersécurité, l'intelligence artificielle, la robotique, la fabrication additive, les semi-conducteurs, les technologies quantiques ou le stockage de l'énergie....) ou de biens à double usage, est soumise à l'autorisation préalable du ministère français de l'économie, autorisation qui peut être conditionnée à certains engagements.

Par ailleurs, dans le cadre de l'article L151-3 du Code monétaire et financier, dans le contexte de la pandémie de COVID-19 en cours, le décret n°2020 892 du 22 juillet 2020, modifié par le décret n°2020-1729 du 28 décembre 2020, par le décret n°2021-1758 du 22 décembre 2021 et par le décret n°2022-1622 du 23 décembre 2022, a créé un nouveau seuil de 10 % des droits de vote applicables jusqu'à la fin de l'année 2020, par le décret n°2021-1758 du 22 décembre 2021 et par le décret n°2022-1622 du 23 décembre 2022, a créé un nouveau seuil de 10% des droits de vote applicable jusqu'au 31 décembre 2023 pour les investissements non européens (i) dans une entité de droit français et (ii) dont les actions sont admises à la négociation sur un marché réglementé, remplaçant le seuil de 25 % susmentionné pour certaines activités.

Le 5 novembre 2020, le ministère français de l'Économie nous a informés que nos activités sont soumises au régime de contrôle des investissements étrangers décrit ci-dessus. Par conséquent, les investissements dans notre société répondant aux critères ci-dessus sont soumis à l'autorisation préalable du ministère français de l'économie.

Une procédure accélérée s'appliquera à tout investisseur non européen dépassant ce seuil de 10 % qui devra en informer le ministre de l'économie qui disposera alors de 10 jours pour décider si la transaction doit ou non faire l'objet d'un examen plus approfondi.

Si un investissement nécessitant l'autorisation préalable du ministre français de l'Économie est réalisé sans que cette autorisation ait été accordée, le ministre français de l'économie pourrait ordonner à l'investisseur concerné de néanmoins (i) présenter une demande d'autorisation, (ii) faire rétablir à ses frais la situation antérieure ou (iii) modifier l'investissement.

En l'absence d'une telle autorisation, l'investissement concerné sera considéré comme nul et non avenu. L'investisseur concerné peut être déclaré pénalement responsable et peut être sanctionné par une amende ne dépassant pas le plus élevé des montants suivants :

- (i) deux fois le montant de l'investissement concerné,
- (ii) 10 % du chiffre d'affaires annuel hors taxes de la société cible ou
- (iii) 5 millions d'euros (pour une société) ou 1 million d'euros (pour une personne physique).

1.3.16.3. Réglementation en Asie

République populaire de Chine

Une approbation de mise en marché est requise pour le développement et la commercialisation de NBTXR3. Des données détaillées issues de tests et d'études précliniques en laboratoire, conformes aux exigences de la législation chinoise, sont nécessaires pour obtenir l'autorisation de l'Administration nationale des produits médicaux (NMPA) de procéder à des essais cliniques sur un nouveau produit pharmaceutique. Si les essais cliniques démontrent de manière suffisante que le produit est sûr et efficace, la NMPA délivre l'autorisation de mise sur le marché du produit. Comme aux États-Unis et dans l'UE, la procédure d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché est longue, bien que le gouvernement chinois ait récemment fait des efforts pour réduire les délais et rationaliser les procédures d'autorisation de mise sur le marché.

Après avoir obtenu l'approbation de mise sur le marché, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener des études post-commercialisation pour surveiller de près l'utilisation du produit dans le but de signaler à la NMPA la démonstration de son innocuité et son efficacité. En outre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit surveiller de près tout événement indésirable ou tout problème de qualité du produit et divulguer tout événement ou problème de ce type à la NMPA, ainsi qu'éventuellement à d'autres agences gouvernementales et au public. Une entité étrangère doit nommer un agent national pour demander une autorisation de mise sur le marché en Chine, et le titulaire de l'approbation et son agent national seront conjointement responsables des obligations susmentionnées.

Japon

Le ministère de la santé, du travail et de la protection sociale (MHLW) réglemente les médicaments et les dispositifs médicaux en vertu de la loi sur les produits pharmaceutiques et les dispositifs médicaux (PMD Act) et de ses règlements d'application. Le MHLW délègue une partie de la surveillance à l'Agence des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux (PMDA), une institution administrative indépendante.

Pour commercialiser un médicament ou un dispositif médical au Japon, une autorisation de mise sur le marché doit être obtenue au préalable. Les entreprises étrangères qui prévoient d'importer des médicaments ou des dispositifs médicaux au Japon doivent être enregistrées auprès du MHLW dans le cadre d'une procédure distincte.

La procédure d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché comprend des tests précliniques, des essais cliniques et l'examen de la conformité de la demande d'autorisation de mise sur le marché par le PMDA.

Une fois l'autorisation de mise sur le marché obtenue, les médicaments et les dispositifs médicaux sont soumis à des réglementations permanentes en vertu de la loi PMD. Par exemple, un nouveau médicament est soumis à un réexamen périodique par le MHLW et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit continuer à collecter des données cliniques pendant la période de réexamen spécifiée. En outre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit signaler au MHLW toute nouvelle information concernant l'efficacité et la sécurité de son produit, y compris les événements indésirables.

Taiwan

En vertu de la loi sur les affaires pharmaceutiques (PAA), l'autorité compétente au niveau du gouvernement central est le ministère taiwanais de la santé et de la protection sociale (MOHW). La Taiwan Food and Drug Administration (TFDA), qui dépend du MOHW, est chargée de l'administration, de l'inspection et du contrôle des produits pharmaceutiques (y compris les médicaments et les dispositifs médicaux).

Les entreprises qui prévoient d'importer ou de fabriquer des médicaments à Taiwan doivent obtenir au préalable une licence du MOHW et se conformer aux autres lois et réglementations en vigueur à Taiwan. La vente de médicaments à Taiwan est également soumise aux lois et réglementations en vigueur.

Le processus de développement et de commercialisation des médicaments à Taiwan comprend principalement des tests précliniques, des essais cliniques, la fabrication et la surveillance post-commercialisation. Ce processus est soumis à l'examen et/ou à l'approbation de la TFDA, comme l'approbation d'un IND (qui doit être approuvée par la

TFDA avant que les essais cliniques sur l'homme puissent commencer) et l'approbation NDA. En outre, selon l'AAP, sauf avis contraire du ministère de la santé et des affaires sociales, aux fins de la fabrication de produits pharmaceutiques, les installations de l'usine, l'équipement, l'organisation et le personnel, la production, le contrôle de la qualité, le stockage, la logistique, le traitement des réclamations des clients et d'autres questions nécessitant une conformité doivent être conformes aux règlements sur les bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques ; la fabrication ne peut commencer qu'après que le ministère de la santé et des affaires sociales a terminé son inspection et accordé son approbation et que la licence de fabrication de produits pharmaceutiques a été obtenue.

Après leur commercialisation, les produits pharmaceutiques sont toujours soumis aux réglementations applicables. Par exemple, en ce qui concerne la surveillance post-commercialisation, un fabricant ou un importateur d'un nouveau médicament défini dans le cadre de l'AAP doit recueillir des informations sur la sécurité de l'utilisation des médicaments disponibles à la fois dans le pays et à l'étranger au cours de la période de surveillance de la sécurité ; en plus de faire un rapport conformément aux règlements régissant la déclaration des effets indésirables graves des médicaments, ce fabricant ou cet importateur doit également déposer un rapport périodique de mise à jour de la sécurité auprès du ministère de la santé et de l'action sociale dans les délais spécifiés.

1.4. ANALYSE ET PERSPECTIVES OPÉRATIONNELLES ET FINANCIÈRES

Les lecteurs sont invités à lire les informations suivantes sur la situation financière et les résultats du groupe en liaison avec les comptes consolidés établis selon les normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2021, 2022 et 2023, (i) au chapitre 4 du document d'enregistrement universel le 8 avril 2022 sous le numéro D. 22-0267, (ii) au chapitre 4 du document d'enregistrement universel le 24 avril 2023 sous le numéro D. 23-0332 et (iii) au chapitre 4 du document d'enregistrement universel.

1.4.1. Analyse du compte de résultat

1.4.1.1. Produits des activités ordinaires

Les produits des activités ordinaires de l'entreprise et les autres produits sont les suivants :

(en milliers d'euros)	2023	2022	2021
Services	29 750	—	5
Autres ventes	308	—	5
Total du chiffres d'affaires	30 058	—	10
Crédit d'impôt recherche	3 939	4 091	2 490
Subventions	229	135	126
Autres	1 981	550	21
Total des autres produits	6 150	4 776	2 638
Total des produits des activités ordinaires	36 207	4 776	2 647

Chiffres d'affaires

En 2023, la Société a comptabilisé du chiffre d'affaires conformément aux règles d'application des normes IFRS15 et d'allocation du prix de transaction sur les différentes obligations de performance identifiées, suite à la signature de l'Accord Janssen. Ainsi, le paiement initial de 30 millions de dollars déjà versé par Janssen à la Société en août 2023 et les 20 millions de dollars provenant de la première étape due par Janssen à la Société au 31 décembre 2023 ont été pris en compte dans le prix de transaction estimé à la date de clôture, conformément à la norme IFRS 15.

Le chiffre d'affaires de la Société de 30,1 millions d'euros en 2023 comprend principalement (i) le chiffre d'affaires « Services » lié au transfert de la licence à Janssen et aux services de R&D rendus au prorata de l'achèvement des études en cours, pour un montant total de 29,6 millions d'euros ; (ii) le revenu de "Services" lié à la refacturation du transfert de technologie pour 0,1 million d'euros ; (iii) et le montant de 0,3 million d'euros d'« Autres ventes » liées à l'approvisionnement de Janssen en produits cliniques (voir Note 4.1.6.15 - *produits des activités ordinaires*).

Aucun produit n'avait été comptabilisé en 2022.

Les revenus de l'exercice clos le 31 décembre 2021 provenaient de refacturations liées aux coûts externes d'organisation de recherche clinique dans le cadre du soutien au développement fourni par la Société à PharmaEngine dans le cadre de l'accord de licence et de collaboration, qui a finalement été résilié en mars 2021.

Autres produits

Le total des autres produits a augmenté de manière significative pour atteindre 6,2 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2023, contre 4,8 millions d'euros et 2,6 millions d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2022 et 2021, respectivement. L'augmentation en 2023 par rapport à 2022 provient principalement des refacturations à LianBio des coûts externes relatifs aux développements cliniques de l'étude 312, dans le cadre du soutien fourni par la Société à LianBio contractualisé dans l'accord de collaboration clinique globale (« GTCA ») signé en juin 2023. L'augmentation de 2022 par rapport à 2021 s'expliquait principalement par la hausse du crédit d'impôt recherche.

Crédit d'impôt recherche

L'administration fiscale française accorde un *Crédit d'Impôt Recherche* aux entreprises afin de les encourager à conduire des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient des dépenses de recherche répondant aux critères requis en France (ou, depuis le 1er janvier 2005, dans d'autres pays de l'Union européenne

ou de l'Espace économique européen ayant signé avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur le revenu dû au titre de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées et au cours des trois exercices suivants. Si l'impôt dû n'est pas suffisant pour couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois ans, la différence est remboursée en espèces à l'entreprise par les autorités fiscales françaises.

Les principales caractéristiques du crédit d'impôt recherche sont les suivantes :

- les crédits d'impôt recherche se traduisent par une rentrée d'argent de l'administration fiscale, soit par une compensation avec le paiement de l'impôt sur les sociétés, soit par un paiement direct à notre profit pour la partie non utilisée ;
- notre assujettissement à l'impôt sur le revenu ne limite pas le montant du crédit d'impôt recherche, étant donné qu'une entreprise qui ne paie pas d'impôt sur le revenu peut demander le paiement direct en espèces du crédit d'impôt recherche ; et
- le crédit d'impôt recherche n'est pas inclus dans la détermination de l'impôt sur le revenu.

Nous demandons le crédit d'impôt recherche pour les dépenses de recherche encourues au cours de chaque exercice et nous comptabilisons les montants demandés au cours du même exercice. Nous avons conclu que le crédit d'impôt recherche répondait à la définition d'une subvention publique au sens de la norme IAS 20, Comptabilisation des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique, et, en conséquence, il a été classé en "Autres produits" au sein du résultat d'exploitation dans nos états des résultats consolidés.

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis sa création.

Le crédit d'impôt recherche est stable entre 2023 et 2022, et était passé de 2,5 millions d'euros en 2021 à 4,1 millions d'euros de 2021 en 2022, en raison principalement d'une augmentation des dépenses de recherche et développement, et de la prise en compte de dépenses supplémentaires éligibles du contrat organismes de recherche pour les essais cliniques, principalement liés à l'étude 312.

Subventions

Depuis sa création, la Société a reçu diverses subventions et autres aides du gouvernement français et des autorités publiques françaises, notamment par l'intermédiaire de Bpifrance (anciennement OSEO Innovation). Ces fonds sont destinés à financer ses activités ou des projets spécifiques. Les subventions sont comptabilisées en produits au fur et à mesure de l'engagement des charges associées, indépendamment des flux de trésorerie reçus.

Les subventions comprennent le Bpifrance Deep Tech Grant reçu par Curadigm SAS dont 229 milliers d'euros ont été comptabilisés en autres produits sur l'exercice clos le 31 décembre 2023, 135 milliers d'euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2022 et 126 milliers d'euros ont été comptabilisés en autres produits comptabilisés pour l'exercice clos le 31 décembre 2021.

Autres

La ligne Autres comprend principalement des produits pour des prestations d'approvisionnement, dans le cadre de l'accord d'approvisionnement clinique signé en mai 2022 et de l'accord de collaboration d'essai global (le " GTCA ") avec LianBio pour un montant total de 2,0 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre. 2023 contre 0,5 million d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2022. Voir note 4.1.6.4.1 et note 4.1.6.15 pour plus de détails.

1.4.1.2. Charges opérationnelles

1.4.1.2.1. Frais de recherche et de développement

Nos dépenses d'exploitation sont principalement engagées pour la recherche et le développement ainsi que pour les frais de vente, généraux et administratifs, pour la plupart en France.

Les activités de recherche et de développement sont au cœur de notre activité. Depuis notre création, la plupart de nos ressources ont été allouées à la recherche et au développement. Ces dépenses comprennent:

- les dépenses liées à la sous-traitance, à la collaboration et aux consultants, qui consistent principalement dans le coût des sous-traitants tiers, tels que les organismes de recherche sous contrat qui mènent nos études non cliniques et nos essais cliniques ;
- les coûts liés au personnel pour les employés exerçant des fonctions de recherche et de développement ;
- les dépenses liées aux études précliniques et aux essais cliniques pour le NBTXR3 ;
- les coûts de fabrication pour la production de NBTXR3 afin de soutenir le développement clinique ;

- certains frais de propriété intellectuelle ;
- les dépenses liées aux affaires réglementaires ; et
- les dépenses liées à la mise en œuvre de notre système de qualité assurance.

Les coûts de développement des produits candidats aux derniers stades de développement clinique sont généralement plus élevés que ceux des premiers stades, principalement en raison de l'augmentation de la taille et de la durée des essais cliniques aux derniers stades. Nous prévoyons que nos frais de recherche et de développement continueront à augmenter dans un avenir prévisible à mesure que nous avançons dans le développement clinique du NBTXR3.

Nous ne pouvons pas déterminer avec certitude la durée et les coûts d'achèvement des essais cliniques actuels ou prévus de nos produits candidats, ni si, quand ou dans quelle mesure nous générerons des revenus à partir de la commercialisation et de la vente de l'un de nos produits candidats qui obtiendra l'approbation réglementaire, y compris via des accords de licence comme c'est le cas pour NBTXR3. Il se peut que nous ne parvenions pas à obtenir l'approbation réglementaire pour un produit candidat donné. La durée, les coûts et le calendrier des essais cliniques et du développement de nos produits candidats dépendront de divers facteurs, notamment :

- la portée, le rythme de progression et les dépenses de nos études précliniques, essais cliniques et autres activités de recherche et de développement en cours et prévues ;
- et des résultats préliminaires ;
- les conditions et le calendrier des approbations réglementaires ;
- les dépenses liées au dépôt de demandes de brevet, au maintien et à l'application des brevets et autres droits de propriété intellectuelle et à la défense contre les réclamations ou les infractions soulevées par des tiers ; et
- la capacité à mettre sur le marché, à commercialiser et à faire accepter par le marché le NBTXR3 ou tout autre produit candidat que nous pourrions développer à l'avenir.

Un changement dans le résultat de l'une de ces variables en ce qui concerne le développement du NBTXR3 ou de tout autre produit candidat que nous développons pourrait signifier un changement significatif dans les coûts et le calendrier associés au développement du NBTXR3 ou de ces autres produits candidats. Par exemple, si la FDA ou une autre autorité réglementaire comparable devait nous demander de mener des études précliniques et des essais cliniques au-delà de ceux que nous prévoyons actuellement pour l'achèvement du développement clinique, ou si nous subissons des retards importants dans l'inscription à des essais cliniques, nous pourrions être obligés de dépenser des ressources financières et du temps supplémentaires importants pour le développement clinique.

Tous ces frais de recherche et développement (R&D) engagés à ce jour ont été comptabilisés en charges, l'entreprise considérant que la faisabilité technique de ses projets de développement ne sera démontrée qu'au moment de l'obtention des autorisations nécessaires à la commercialisation de ses produits, moment où la quasi-totalité des frais de développement aura été engagée.

Les frais de recherche et de développement se répartissent comme suit :

	2023	2022	2021
	12 mois	12 mois	12 mois
(en milliers d'euros)	Audité	Audité	Audité
Achats, sous-traitance et autres dépenses	(26 380)	(20 415)	(19 562)
Frais de personnel (y compris les paiements fondés sur des actions)	(10 721)	(10 868)	(9 605)
Dotations aux amortissements et aux provisions	(1 295)	(1 353)	(1 211)
Total des coûts de R&D	(38 396)	(32 636)	(30 378)

Le montant total des dépenses engagées au titre des activités de recherche et développement a augmenté de 5,8 millions d'euros, soit 17,6 %, passant de 32,6 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2022 à 38,4 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2023. Cette augmentation nette est principalement due à :

- Les achats, sous-traitance et autres dépenses qui ont augmenté de 5,9 millions d'euros soit 29,2 % pour l'exercice clos le 31 décembre 2023 par rapport à la même période en 2022. Cela reflète l'augmentation des activités de développement clinique, notamment portées par notre essai clinique mondial de phase 3 pour les patients âgés atteints de cancer de la tête et du cou inéligibles à une chimiothérapie à base de

platine (cisplatine) (NANORAY-312)) et par la poursuite de l'essai multicohorte de phase 1 sur NBTXR3 (étude 1100) ; et

- une diminution de 0,1 million d'euros, soit 1,4 %, des coûts salariaux, principalement due aux ajustements du coût de la vie et à l'augmentation des dépenses de primes plus élevées.

Le montant total des dépenses engagées au titre des activités de recherche et développement a augmenté de 2,3 millions d'euros, soit 7,4 %, passant de 30,4 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 à 32,6 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2022. Cette augmentation nette est principalement due à :

- Les achats, sous-traitance et autres dépenses qui ont augmenté de 0,9 million d'euros, soit 4,4 % pour l'exercice clos le 31 décembre 2022, par rapport à la même période de 2021. Cela reflète l'augmentation des activités de développement clinique, notamment portées par notre phase mondiale. 3 essais cliniques 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); et
- une augmentation de 1,3 million d'euros, soit 13 % des charges salariales, qui s'explique principalement par l'ajustement du coût de la vie et la hausse des primes.

1.4.1.2.2. Frais commerciaux, généraux et administratifs (SG&A)

Les frais généraux et administratifs comprennent principalement les frais de personnel administratif, les frais généraux liés à notre siège social à Paris et les frais tels que les activités comptables, juridiques, de ressources humaines, de communication et de relations investisseurs. Les frais de SG&A se répartissent comme suit :

	2023 12 mois Audité	2022 12 mois Audité	2021 12 mois Audité
<i>(en milliers d'euros)</i>			
Honoraires, loyers et autres dépenses	(9 889)	(7 792)	(9 638)
Frais de personnel (y compris les paiements fondés sur des actions)	(11 772)	(9 688)	(9 379)
Dotations aux amortissements et aux provisions	(387)	(378)	(417)
Total des frais de vente et d'administration	(22 049)	(17 857)	(19 434)

Nos frais généraux ont augmenté de 4,2 millions d'euros, soit 23 %, passant de 17,9 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2022 à 22 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2023. Cette hausse est principalement due à :

- une hausse des achats, honoraires et autres charges de 2,1 million d'euros, soit 27 %. Cette variation reflète principalement le paiement de 1,4 million d'euros d'honoraires versés à un conseiller financier, conformément à un contrat de prestations de services en vigueur depuis 2018, qui a été résilié par la suite, par des frais juridiques de 0,5 million d'euros liés à la signature du Contrat Janssen et l'abandon de créance JJDC de 0,3 M€ liés.
- une augmentation de 2,1 millions d'euros ou 21,7 % des charges salariales principalement due aux ajustements du coût de la vie et à la hausse des montants de primes variables.

Nos frais généraux avaient diminué de 1,6 million d'euros, soit 8,1 %, passant de 19,4 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 à 17,9 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2022. Cette baisse était principalement due à :

- une diminution des achats, honoraires et autres dépenses de 1,8 million d'euros, soit 19 %. Cette variation reflète les actions de la société visant à réduire la dépendance à l'égard du soutien externe pour les activités de base, ainsi que la rationalisation et les économies réalisées par rapport aux services fournis.
- une augmentation de 0,3 million d'euros, soit 3,3 %, des coûts salariaux, principalement due au recrutement d'un directeur juridique en 2022.

1.4.1.3. Résultat net

1.4.1.3.1. Produits et charges d'exploitation

Le résultat d'exploitation net a favorablement diminué de 19,9 millions d'euros, soit 42,7%, passant d'une perte de 46,7 millions d'euros pour l'exercice clos au 31 décembre 2022 à une perte de 26,8 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2023. Cette diminution est principalement liée aux revenus générés en 2023 s'élevant à 29,6 millions d'euros dans le cadre de l'accord Janssen signé en 2023 (voir la section " Chiffre d'affaires " ci-dessus) alors qu'aucun revenu n'avait été enregistré en 2022. Cette diminution de la perte d'exploitation est également partiellement due à une augmentation de 1,4 million d'euros des autres revenus correspondant à l'accord de

transfert signé le 22 décembre 2023 (voir Note 4.1.6.15 - produits des activités ordinaires). Étant donné que ces coûts non récurrents ont été directement déclenchés par les accords de règlement et qu'ils étaient significatifs, leur impact est présenté séparément afin de ne pas fausser la performance opérationnelle récurrente de la société. Ces variations favorables sont partiellement compensées par une augmentation des dépenses d'exploitation totales de 10,0 millions d'euros due à des dépenses de R&D plus élevées (augmentation de 5,8 millions d'euros) conformément à nos priorités de développement d'essais cliniques, ainsi qu'à l'internalisation de fonctions clés, et à des frais généraux et administratifs plus élevés (augmentation de 4,2 millions d'euros), comme expliqué ci-dessus.

Au 31 décembre 2023, nos effectifs s'élevaient à 102 employés, ce qui est stable par rapport à la même période en 2022.

Notre perte d'exploitation a diminué de 5,9 millions d'euros, soit 11,2 %, passant de 52,6 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 à 46,7 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2022. Cette diminution est principalement liée à une augmentation de 2,1 millions d'euros des autres produits et à une diminution des charges d'exploitation de 3,7 millions d'euros entraînée par une diminution du paiement effectué en vertu de l'accord de résiliation de PharmaEngine en 2022 (1,0 million d'euros) par rapport à 2021 (5,4 millions d'euros) ainsi que par nos efforts sur nos priorités de développement d'essais cliniques, parallèlement à l'internalisation de fonctions clés.

Au 31 décembre 2022, nos effectifs s'élevaient à 102 employés, soit 2 postes de plus que les 100 employés pour la même période en 2021.

1.4.1.3.2. Produits et charges financières

Le résultat financier net augmente de 2,5 millions d'euros, passant d'une perte de 10,3 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2022 à une perte de 12,8 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2023. Cette augmentation de la perte s'explique principalement par l'identification de dérivés liés aux augmentations de capital de JJDC (première tranche) entraînant une perte de juste valeur de 4,2 millions d'euros, une hausse des charges d'intérêts de 1,9 million d'euros, une hausse des pertes de change de 1,7 million d'euros et une baisse des gains de change de 2,5 millions d'euros, partiellement compensées par un impact favorable de 6,9 millions d'euros lié à l'impact négatif ponctuel d'IFRS9 sur la restructuration des prêts de la BEI en 2022 et des produits d'intérêts en hausse de 1,0 million d'euros en 2023 par rapport à 2022.

Précédemment, le résultat financier net avait diminué de 15,9 millions d'euros, passant d'un revenu de 5,6 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 à une perte de 10,3 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2022. Cette diminution était principalement attribuable à la restructuration du financement de la BEI avec un impact négatif ponctuel lié à l'évaluation IFRS9 de 6,9 millions d'euros, des coûts d'intérêts plus élevés sur le prêt de la BEI de 4,9 millions d'euros, et des gains de change plus faibles de 2,0 millions d'euros.

1.4.1.3.3. Impôt sur les Sociétés

En raison des pertes subies au cours de la période considérée, la Société n'a pas enregistré de charge fiscale significative. Selon la législation en vigueur, la Société dispose de déficits fiscaux reportables en France pour un montant total de 367 millions d'euros, contre 331 millions d'euros au 31 décembre 2022. Pour les exercices clos à compter du 31 décembre 2013, les déficits reportables sont plafonnés à 1 million d'euros, auxquels s'ajoutent 50 % des bénéfices excédant ce montant.

1.4.1.3.4. Résultat net et résultat net par action

La perte par action (nombre moyen pondéré d'actions au cours de l'année) s'élève à 1,08 € en 2023, 1,64 € en 2022 et 1,35 € en 2021.

1.4.2. Analyse du bilan

1.4.2.1. Actifs non courants

(en milliers d'euros)	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Immobilisations incorporelles	8	1
Immobilisations corporelles	6 251	7 120
Actifs financiers	299	291
Total des actifs non courants	6 558	7 412

Depuis le 1er janvier 2019, la société a adopté la norme IFRS 16 - Contrats de location, augmentant ainsi ses actifs corporels non courants. Les droits d'utilisation liés à ces contrats concernent principalement les baux du siège social à Paris et du site de fabrication à Villejuif en France.

La diminution de 0,9 million d'euros des immobilisations corporelles nettes, qui passent de 7,1 millions d'euros au 31 décembre 2022 à 6,3 millions d'euros au 31 décembre 2023, correspond principalement à l'amortissement de la période 2023 sur le droit d'utilisation des bâtiments.

1.4.2.2. Actifs courants

<i>(en milliers d'euros)</i>	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Crédit d'impôt recherche à recevoir	3 939	4 091
Créances fiscales hors IS	1 171	1 055
Charges constatées d'avance	2 560	2 981
Autres créances	1 418	2 741
Autres actifs courants	9 088	10 868

Au 31 décembre 2023, les 2,6 millions d'euros de charges constatées d'avance concernent principalement:

- les dépenses de recherche liées à l'accord MD Anderson pour 1,2 million d'euros, contre 1,5 million d'euros au 31 décembre 2022 (voir Note 4.1.6.4.5 - Accord de collaboration avec MD Anderson),
- des factures reçues à hauteur de 1,1 million d'euros pour des prestations de tiers couvrant une période au-delà de la date de clôture, liées principalement à des dépenses informatiques, d'assurance et liées aux contrats administratifs annuels,
- aux factures d'achats de produits cliniques non encore consommés à ce jour pour 0,2 million d'euros.

La diminution des autres créances de 1,3 million d'euros s'explique principalement par la baisse des acomptes versés aux fournisseurs, qui s'élèvent à 1,1 million d'euros au 31 décembre 2023 contre 2,6 millions d'euros au 31 décembre 2022. La variation des acomptes est en cohérence avec l'imputation des facturations reçues pour l'exercice 2023.

1.4.2.3. Actifs sur contrats - Part courante

<i>(en milliers d'euros)</i>	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Actifs sur contrats - Part courante	2 062	—
Actifs sur contrats - Part courante	2 062	—

Le solde actuel des actifs sur contrat, s'élevant à 2,1 millions d'euros au 31 décembre 2023, est associé au chiffre d'affaires reconnu suite à la réalisation d'un premier jalon de développement dans le cadre de l'accord Janssen, conformément à la norme IFRS 15.

1.4.2.4. Trésorerie et équivalents de trésorerie

<i>(en milliers d'euros)</i>	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Trésorerie et comptes bancaires	75 283	38 576
Dépôts à terme	—	2 813
Trésorerie et équivalents de trésorerie	75 283	41 388

Au 31 décembre 2023, la trésorerie nette a augmenté de 33,9 millions d'euros par rapport au 31 décembre 2022.

En outre, la Société n'est plus tenue de maintenir un solde minimum de trésorerie et équivalents de trésorerie suite à la suppression totale du covenant précédemment convenu avec la BEI, entré en vigueur en octobre 2023.

<i>(en milliers d'euros)</i>	2023	2022
Flux de trésorerie provenant des activités opérationnelles	(12 476)	(37 103)
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement	(349)	138
Flux de trésorerie provenant des activités de financement	46 771	(5 651)
Impact des variations des taux de change sur la trésorerie	(51)	83
Flux de trésorerie net	33 895	(42 533)

(voir note 1.4.4 Flux de trésorerie, financement du capital)

1.4.2.5. Capitaux propres

Les capitaux propres de la Société au 31 décembre 2023 s'élèvent à (1,9) millions d'euros contre (27,0) millions d'euros au 31 décembre 2022. La variation favorable s'explique principalement par les opérations d'augmentation de capital intervenues entre septembre et décembre 2023 dont les produits nets se sont élevés à 57,4 millions d'euros, partiellement compensées par une perte nette de 39,7 millions d'euros en 2023, et la variation liée à la perte de la juste valeur dans le cadre des prises de participation de JJDC qui s'élève à 4,2 millions d'euros.

1.4.2.6. Passifs non-courants

<i>(en milliers d'euros)</i>	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Provisions - part non courante	323	270
Dettes financières - part non courante	45 543	48 608
Total des passifs non courants	45 866	48 878

Au 31 décembre 2023, les passifs non courants totalisent 45,9 millions d'euros, comprenant principalement la part à long terme des passifs financiers liés aux prêts et avances accordés à la Société, dont la valorisation au cout amorti de la dette BEI s'élevant à 35,8 millions d'euros, les prêts garantis par l'Etat pour 4,0 millions, et la dette de location conformément à IFRS16 pour 3,9 millions d'euros.

Au 31 décembre 2022, les passifs non courants s'élevaient à 48,9 millions d'euros, comprenant principalement les passifs financiers liés aux prêts et avances accordés à la Société, incluant la valeur nominale du prêt de la BEI s'élevant à 35,3 millions d'euros.

L'analyse des échéances de remboursement des montants restants dûs 31 décembre 2023 sont présentés dans les états financiers consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2023, préparés selon les normes IFRS, à la section 4.1.6.12 du document d'enregistrement universel.

1.4.2.7. Passifs courants

<i>(en milliers d'euros)</i>	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Provisions - part courante	760	327
Dettes financières - part courante	5 022	4 560
Fournisseurs et comptes rattachés	18 237	9 621
Autres passifs courants	7 627	6 855
Produits constatés d'avance	128	55
Passifs de contrats - part courante	18 100	16 518
Total des passifs courants	49 873	37 936

Les dettes financières part courante augmentent de 0,5 million d'euros au 31 décembre 2023 et sont principalement constituées par les prêts garantis par l'Etat pour 2,6 millions d'euros et la dette de location conformément à IFRS16 pour 1,2 million d'euros.

Les fournisseurs et comptes rattachés augmentent de 8,6 millions d'euros au 31 décembre 2023 principalement dû au franchissement d'étapes de développement clinique et à l'augmentation des factures non parvenues sur les essais cliniques.

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel

Chapitre 1. PRÉSENTATION DE NANBIOTIX ET DE SES ACTIVITÉS

Les autres passifs courants incluent principalement les dettes sociales et fiscales. Les dettes sociales sont constituées principalement des charges sociales, à savoir la cotisation patronale à verser sur les actions gratuites, les provisions pour primes, les provisions congés payés et les charges sociales y afférentes.

Les autres passifs courants ont augmenté de 0,8 million d'euros, passant de 6,9 millions d'euros au 31 décembre 2022 à 7,6 millions d'euros au 31 décembre 2023, principalement en raison de l'augmentation des provisions pour bonus pour 1,1 million d'euros, partiellement compensée par la diminution des charges sociales à payer chez Nanobiotix SA pour 0,4 million d'euros.

Les passifs de contrat part courante augmentent de 1,6 million d'euros passant de 16,6 millions d'euros au 31 décembre 2022 à 18,1 millions d'euros au 31 décembre 2023, en raison de la réévaluation de la juste valeur du nouveau passif contractuel relatif au contrat LianBio. suite à l'accord de transfert. Le paiement initial reçu en 2021 de LianBio s'élevait à 16,5 millions d'euros.

Le détail des passifs courants est présenté dans les états financiers consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2023, à la section 4.1.6.13 du document d'enregistrement universel.

En application des articles L. 441-6-1 et D. 441-4 du Code de commerce, la répartition des dettes fournisseurs de l'entreprise à la date de clôture des deux derniers exercices en fonction de leurs échéances respectives est présentée ci-dessous.

2023

Factures impayées reçues à la fin de l'exercice :

	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					89
Montant total des factures concernées (TTC)	€1 256k	€4k	€21k	€—k	€1 281k
Pourcentage du montant total des achats de l'exercice (TTC)	3,23 %	0,01 %	0,05 %	— %	3,29 %
(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				

Factures impayées émises à la fin de l'exercice :

	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 (TVA incluse)	—	—	—	—	—
(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				

2022

Factures impayées reçues à la fin de l'exercice :

	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)	€462k	€32k	€71k	€55k	€621k
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				

Factures impayées émises à la fin de l'exercice :

	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					0
Montant total des factures concernées (TTC)	—	—	—	—	—
Pourcentage du montant total des achats de l'exercice (TTC)					
Pourcentage du montant total des achats 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				

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

1.4.3.1. Information sur les tendances

Pour connaître les principales évolutions depuis le 31 décembre 2023, voir le paragraphe 1.1.3. du présent document d'enregistrement universel.

1.4.3.2. Tendances connues, incertitude, demande d'engagement ou événement raisonnablement susceptible d'influer sur les perspectives de la Société

Pour plus de détails sur l'impact du conflit en cours entre l'Ukraine et la Russie sur le Groupe, voir le paragraphe 1.5.1.7 du Document d'Enregistrement Universel, respectivement.

1.4.3.3. Prévisions ou estimations du bénéfice

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

1.4.3.4. Changement significatif de la situation financière ou commerciale

Il n'y a pas eu, à la connaissance de la Société, de changement significatif de la situation financière ou commerciale de la Société depuis le 31 décembre 2023.

1.4.4. Trésorerie, financement de capitaux

Informations sur les capitaux, les liquidités et les sources de financement du groupe.

Au 31 décembre 2023, le montant de la trésorerie et des équivalents de trésorerie détenus par la Société était de 75,3 millions d'euros, contre 41,4 millions d'euros au 31 décembre 2022. La trésorerie et les équivalents de trésorerie comprennent les disponibilités et les instruments financiers courants de la Société (principalement composés de dépôts bancaires à court terme rémunérés). Ces disponibilités et titres de placement sont utilisés pour financer les activités de la Société, notamment ses frais de recherche et développement.

Au 31 mars 2024, Nanobiotix disposait de 58.9 millions d'euros de trésorerie et d'équivalents de trésorerie, ce qui permet d'assurer sa continuité d'exploitation et de couvrir ses coûts opérationnels au-delà d'une période de 12 mois à partir de la publication de ces comptes 2023.

De même, Nanobiotix n'est plus soumis depuis octobre 2023 au respect du covenant bancaire avec la BEI qui l'obligeait à maintenir un niveau de trésorerie minimum.

Par ailleurs la Société continue d'explorer des options supplémentaires de financement, par le biais de la ligne de crédit mise en place depuis 2022 avec Kepler Cheuvreux prolongée jusqu'en Septembre 2024, par le biais de financements en contrepartie de l'attribution de redevances ou de produits, par le biais de nouveaux partenariats ou

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel

Chapitre 1. PRÉSENTATION DE NANBIOTIX ET DE SES ACTIVITÉS

collaborations, par le biais d'offres publiques ou privées de capital ou de dettes, d'aides ou de subventions, et par la mise en œuvre d'un pilotage attentif de son niveau de trésorerie et d'actions d'économies de coûts pour réduire ou reporter les dépenses discrétionnaires.

Financement par le capital

Voir le chapitre 4 du document d'enregistrement universel.

Financement par avances remboursables

Voir le paragraphe 1.4.2.4. du document d'enregistrement universel.

Financement par le crédit d'impôt recherche

Voir la note 8.2 des états financiers consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2023, préparés selon les normes IFRS, à la section 4.1. du document d'enregistrement universel.

Engagement hors bilan

Voir la note 22 des états financiers consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2023, préparés selon les normes IFRS, à la section 4.1. du document d'enregistrement universel.

Source et montant des flux de trésorerie

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

<i>(en milliers d'euros)</i>	2023	2022
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	(12 476)	(37 103)
Flux nets de trésorerie liés aux activités d'investissement	(349)	138
Flux net de trésorerie liés aux activités de financement	46 771	(5 651)
Incidence de la variation des taux de change	(51)	83
Variation de trésorerie	33 895	(42 533)

Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

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

<i>(en milliers d'euros)</i>	2023	2022
Résultat net	(39 700)	(57 041)
Elimination des éléments sans incidence sur la trésorerie		
Dotations aux amortissements	1 513	1 500
Provisions	506	305
Charges liées aux paiements fondés sur des actions	3 222	3 174
Coût de l'endettement financier net	2 714	2 042
Perte sur cession	(24)	3
Effet de la réévaluation à la juste valeur et charges d'intérêts	4 982	10 649
Autres produits et charges sans incidence sur la trésorerie	4 277	(36)
(Augmentation)/Diminution des clients et comptes rattachés	(22 390)	(39 403)
Variation du fonds de roulement d'exploitation	9 920	2 300
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	(12 476)	(37 103)

Les flux de trésorerie nets utilisés dans les activités opérationnelles s'élèvent à 12,5 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2023, contre 37,1 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2022.

Les flux de trésorerie nets utilisés dans les activités opérationnelles pour l'exercice clos le 31 décembre 2023 (12,5 millions d'euros), ont évolué favorablement de 24,6 millions d'euros par rapport à la trésorerie nette utilisée dans les activités opérationnelles en 2022 (37,1 millions d'euros), principalement en raison de l'encaissement de produits d'exploitation directement liés au paiement initial de 27,5 millions d'euros versés par Janssen suite à la signature de l'accord de licence de juillet 2023 et au versement de 1,7 millions d'euros par LianBio en application des accords d'approvisionnement et de collaboration signés en 2022 et 2023. Ces flux de trésorerie nets opérationnels

favorables s'expliquent également par un montant de crédit d'impôt recherche plus élevé de 1,6 million d'euros remboursé en 2023 par rapport au montant remboursé en 2022.

L'impact défavorable lié à l'augmentation de 9,7 millions d'euros des charges opérationnelles en 2023 par rapport à 2022 est partiellement compensé par la variation favorable du besoin en fonds de roulement de 6,3 millions d'euros (hors éléments exceptionnels) en 2023 par rapport à 2022, principalement due à une gestion de trésorerie plus stricte au niveau des paiements fournisseurs.

Les flux de trésorerie nets utilisés dans les activités opérationnelles pour l'exercice clos le 31 décembre 2022 (37,1 millions d'euros), avaient évolué défavorablement de 7,2 millions d'euros par rapport à la trésorerie nette utilisée dans les activités opérationnelles en 2021 (29,9 millions d'euros), principalement en raison d'un impact de 2,0 millions d'euros venant de l'amélioration des flux de trésorerie opérationnels reflétant un suivi strict des dépenses opérationnelles des études cliniques et une réduction des dépenses SG&A, entièrement compensé par une variation négative du besoin en fonds de roulement de 9,2 millions d'euros par rapport à 2021, où il y avait eu l'impact favorable ponctuel de l'acompte LianBio reçu pour 16,5 millions d'euros. Sans cet impact ponctuel, la variation du fonds de roulement aurait été favorable de 7,3 millions d'euros en 2022 par rapport à 2021.

Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement

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

<i>(en milliers d'euros)</i>	2023	2022
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	(9)	(1)
Acquisitions d'immobilisations corporelles	(328)	(92)
(Augmentation)/ Diminution des immobilisations financières	(12)	230
Flux nets de trésorerie liés aux activités d'investissement	(349)	138

Nos flux de trésorerie nets utilisés dans les activités d'investissement s'élèvent à une sortie de 0,3 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2023, composée principalement d'acquisitions d'immobilisations corporelles (mise en route d'un irradiateur et acompte versé pour l'achat d'un nouveau réacteur).

Nos flux de trésorerie nets reçus des activités d'investissement s'élevaient à 138 milliers d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2022, composée d'un effet de trésorerie positif de 230 milliers d'euros sur les actifs financiers non courants correspondant à un remboursement de dépôt reçu du bailleur des bureaux parisiens pour 133 milliers d'euros et à la fin de notre contrat de liquidité avec Gilbert Dupont pour 97 milliers d'euros, compensé par une sortie de 92 milliers d'euros pour l'acquisition d'immobilisations.

Flux de trésorerie liés aux activités de financement

Les flux nets liés aux activités de financement concernent principalement :

<i>(en milliers d'euros)</i>	2023	2022
Augmentation de capital	60 154	—
Souscription BSA	—	—
Frais d'augmentation de capital	(2 790)	—
Souscription d'emprunt et avance remboursable	150	—
Remboursement des emprunts	(2 971)	(3 642)
Remboursement dette locative	(794)	(1 093)
Intérêts financiers payés	(6 978)	(915)
Flux net de trésorerie liés aux activités de financement	46 771	(5 651)

Les flux nets de trésorerie reçus des activités de financement pour la période close le 31 décembre 2023 (46,8 millions d'euros) ont augmenté significativement de 52,4 millions d'euros par rapport à 2022 (flux de trésorerie nets utilisés de 5,7 millions d'euros). Cette évolution s'explique principalement par le produit net des augmentations de capital de 57,4 millions d'euros après déduction des frais de transaction, se rapportant principalement :

- un montant brut de 30 millions de dollars (équivalent à 28,3 millions d'euros) de Johnson & Johnson Innovation – JJDC, Inc. (« JJDC »), composé de 5 millions de dollars (équivalent à 4,7 millions d'euros) reçus au 13 septembre 2023 et 25 millions de dollars (équivalent à 23,6 millions d'euros) reçus en deux étapes en novembre et en décembre 2023, et
- un montant brut de 31,8 millions d'euros provenant de l'offre globale réservée à des catégories déterminées d'investisseurs privés et publics

- un coût de transaction pour un montant de (2,8) millions d'euros directement imputable à l'augmentation de capital

Cet impact favorable sur le produit net des augmentations de capital a été partiellement compensé par une hausse des charges d'intérêts financiers payées en 2023 (7,0 millions d'euros) par rapport à 2022 (0,9 million d'euros), qui est principalement due aux intérêts PIK payés à la BEI en octobre 2023 pour 5,4 M€.

Les flux de trésorerie nets utilisés dans les activités de financement étaient de (5,7) millions d'euros et (5,2) millions d'euros pour les périodes closes les 31 décembre 2022 et 2021, respectivement, et étaient principalement composés de remboursements d'emprunts bancaires, de paiements de charges d'intérêts payés et de remboursements de dettes locatives.

Informations sur les conditions des avances remboursables et la structure de financement

Les principales conditions des avances remboursables accordées à la Société au 31 décembre 2023 sont décrites au paragraphe 1.4.2. du Document d'Enregistrement Universel.

Restriction à l'utilisation des capitaux

(en milliers d'euros)	2023	2022
Actions propres - compte de trésorerie	—	—
Dépôts versés	299	291
TOTAL	299	291

Sources de financement nécessaires pour l'avenir

Comme indiqué aux paragraphes 1.5.1.5 et 1.5.1.6 et dans la note 4.1.6.2 du Document d'Enregistrement Universel, des événements et des conditions indiquent qu'il existe une incertitude susceptible de jeter un doute sur la capacité de la Société à disposer d'une trésorerie suffisante pour couvrir ses besoins d'exploitation au delà d'un période couvrant les 12 prochains mois suivant la date du Document d'Enregistrement Universel.

1.4.5. Présentation des comptes et affectation du résultat

Facteurs importants, y compris des événements inhabituels ou peu fréquents ou de nouveaux développements, affectant de manière significative le résultat opérationnel de l'émetteur, en indiquant la mesure dans laquelle celui-ci est affecté.

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

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

Par ailleurs, la Société octroie régulièrement des instruments financiers donnant accès à son capital à ses salariés, mandataires sociaux ou non, ainsi qu'à certains partenaires commerciaux. Les résultats de la Société sont affectés par la charge correspondante, enregistrée dans les états financiers établis selon le référentiel IFRS préparés selon les normes IFRS.

La Société n'a constaté aucun événement inhabituel ou peu fréquent susceptible d'affecter son résultat opérationnel.

Lorsque les états financiers montrent des changements importants dans les ventes nettes ou les revenus nets, expliquez les raisons de ces changements.

Néant.

Mentionner toutes mesures ou facteurs de nature administrative, économique, budgétaire, monétaire ou politique qui ont ou pourraient avoir une incidence significative, directement ou indirectement, sur les opérations de l'émetteur.

Nous renvoyons aux facteurs de risques, notamment ceux mis en exergue dans le tableau et le résumé dans la section 1.5 du présent document d'enregistrement universel.

1.4.6. Informations sur les dividendes

Dividendes versés au cours des trois dernières années

Néant.

Politique de distribution des dividendes

Il n'est pas prévu pour l'instant de mettre en place une politique de versement de dividendes, compte tenu du stade de développement de la société.

1.4.7. Dépenses non déductibles fiscalement

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

Nous indiquons que les comptes sociaux de l'exercice écoulé ne font apparaître aucune dépense somptuaire et non déductible fiscalement, telle que visée par la section 4 de l'article 39 du code général des impôts.

1.4.8. Résultats des cinq dernières années de Nanobiotix SA

Nature des indications (K€)	2019	2020	2021	2022	2023
I. Situation financière en fin d'exercice					
a) Capital social	672	1 033	1 045	1 046	1 414
b) Nombre d'actions ordinaires en circulation (en nombre d'actions)	21 631 514	24 385 827	34 733 418	34 851 868	36 928 161
c) Nombre d'options convertibles en actions (en nombre d'actions)	2 338 013	2 414 654	2 972 860	3 513 246	4 172 089
II. Résultat global des opérations effectives					
a) Chiffre d'affaires hors taxes	444	231	125	624	32 152
b) Bénéfice (perte) avant impôt, amortissements et provisions	(44 772)	(36 734)	(46 788)	(45 617)	(28 916)
c) Crédit d'impôt recherche	2 373	1 858	2 273	3 884	3 762
d) Bénéfices (perte) après impôts, amortissement et provisions	(43 574)	(35 720)	(45 146)	(42 667)	(30 370)
e) Montant des bénéfices distribués	—	—	—	—	—
III. Résultat des opérations réduit à une seule action :					
a) Bénéfice (perte) avant impôt, mais avant amortissements et provisions	(2,07)	(1,51)	(1,35)	(1,31)	(0,61)
b) Bénéfice (perte) après impôt, amortissements et provisions	(2,01)	(1,46)	(1,30)	(1,22)	(0,64)
c) Dividende versé à chaque action	—	—	—	—	—
IV. Personnel :					
a) Nombre de salariés	85	71	75	77	81
b) Montant de la masse salariale	8 307	7 375	7 826	7 877	9 284
c) Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux (Sécurité sociale, œuvres sociales, etc.)	3 439	3 551	4 091	4 045	4 732

1.5. FACTEURS DE RISQUES

Notre activité et notre industrie sont soumises à des risques importants. Toute personne, investisseur ou non, est invitée à prendre en considération l'ensemble des informations présentées dans le présent document d'enregistrement universel, y compris les facteurs de risque suivants. Nos activités, notre situation financière ou nos résultats d'exploitation pourraient être considérablement touchés par la survenance de l'un de ces risques. Nous vous attirons toutefois l'attention sur le fait que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date du présent document d'enregistrement universel comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives, peuvent ou pourraient exister.

Synthèse des facteurs de risque associés à notre activité

Notre activité et notre industrie sont soumises à de nombreux risques décrits dans la section « Facteurs de risques » et ailleurs dans le présent document d'enregistrement universel. Vous êtes invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent document de référence, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre avant de décider d'acquiescer ou de souscrire des actions de la Société.

Les principaux facteurs de risques liés au Groupe et à son activité sont regroupés en catégories listées ci-dessous.

Les facteurs de risque les plus importants ont été identifiés et évalués en tenant compte de la probabilité de leur survenance et de leur éventuel effet négatif sur la Société, dans chaque cas en tenant également compte des actions correctives et des mesures de gestion des risques mises en place. La survenance de nouveaux événements, qu'ils soient internes ou externes à la Société, est donc susceptible de modifier ce classement à l'avenir.

	Risque	Probabilité	Impact
1.5.1.	Risques liés aux activités du Groupe		
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 ces fonds 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.	Élevé	Élevé
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.	Élevé	Moyen
1.5.1.6.	Nous sommes limités dans notre capacité à lever des fonds supplémentaires, ce qui peut rendre difficile le financement de nos opérations.	Moyen	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 développement et peuvent ne pas aboutir. À chaque stade de développement, il existe généralement un taux d'attrition extrêmement élevé dû à l'échec des produits candidats qui passent aux stades de développement suivants.	Élevé	Élevé
1.5.2.3.	Le Groupe peut rencontrer des retards importants dans le déroulement de ses essais cliniques, notamment les essais cliniques avec 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.	Élevé	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.	Moyen	Élevé

	Risque	Probabilité	Impact
1.5.2.8.	La difficulté à recruter des patients pourrait retarder ou empêcher les études cliniques portant sur NBTXR3.	Moyen	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.	Élevé	Élevé
1.5.3.	Risques liés à la dépendance du Groupe à l'égard de tiers		
1.5.3.2.	Le Groupe est confronté à des risques accrus de dépendance à l'égard de Janssen dans le cadre du développement et de la commercialisation de NBTXR3, en raison de l'importance de sa collaboration avec Janssen et, plus spécifiquement, des paiements d'étapes associés, ces derniers étant susceptibles de constituer une part significative des revenus du Groupe à court et moyen termes	Élevé	Élevé
1.5.3.3.	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.	Moyen	Élevé
1.5.3.4.	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.	Élevé	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.	Élevé	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.	Moyen	Élevé
1.5.4.4.	Nous avons identifié une faiblesse dite matérielle au sens de la conformité SOX dans notre contrôle interne sur l'information financière au 31 décembre 2022, portant en ce qui concerne l'exercice 2023, sur les domaines complexes faisant appel au jugement.	Moyen	Élevé
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.	Moyen	Élevé
1.5.5.	Risques liés à l'obtention des autorisations réglementaires pour des produits candidats du Groupe		
1.5.5.1.	Le paysage réglementaire qui régit les produits candidats du Groupe est incertain car ces produits sont soumis à la fois aux réglementations sur les médicaments et sur les dispositifs médicaux, en fonction du pays concerné. Des changements ou évolutions dans ces exigences réglementaires pourraient entraîner des retards ou l'interruption du développement des produits candidats du Groupe ou des coûts inattendus pour obtenir les approbations réglementaires ou le marquage CE.	Élevé	Élevé

	Risque	Probabilité	Impact
1.5.5.2.	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.	Élevé	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.	Moyen	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.	Élevé	Élevé
1.5.6.2.	Si le Groupe ne parvient pas à protéger la confidentialité de ses secrets industriels, ses activités et sa position concurrentielle en seront affaiblies.	Moyen	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.	Moyen	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.	Élevé	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.	Élevé	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 de certains actionnaires et de la direction du Groupe, lesquels auront la possibilité d'exercer une influence importante sur le Groupe.	Moyen	Élevé

Risques liés aux activités du Groupe (voir 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.
- 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.

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

- En raison de l'importance de l'accord de licence de développement et commercialisation conclu avec Janssen, nous sommes confrontés à un risque accru en ce qui concerne notre dépendance à l'égard de Janssen dans le cadre du développement et de la commercialisation de NBTXR3.
- Les parties tierces auprès de qui nous dépendons en ce qui concerne la mise en œuvre, la supervision et la surveillance des essais cliniques peuvent ne pas réaliser les prestations de manière satisfaisante et entraver ainsi 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 préalablement relevé une déficience majeure dans notre contrôle interne à l'égard de l'information financière. Si nous ne sommes pas en mesure de remédier à cette faiblesse 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 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 industriels.
- Si le Groupe ne parvient pas à protéger la confidentialité de ses secrets industriels, 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.
- Même si on ne peut apporter une certitude à cet égard, nous ne pensons pas être qualifiable de « société d'investissement étrangère passive » ou PFIC au sens de l'impôt fédéral sur le revenu américain pour l'exercice fiscal se terminant au 31 décembre 2023. Cependant, nous ne pouvons pas assurer que la Société ne soit pas qualifiée en tant que PFIC pour l'exercice fiscal se terminant le 31 décembre 2024 ou tout exercice fiscal futur, ce qui pourrait entraîner des conséquences fiscales fédérales américaines défavorables pour les détenteurs américains de titres de la Société.
- 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. Le Groupe entend suivre certaines pratiques de son pays d'origine en 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.

1.5.1 Risques liés à nos activités

1.5.1.1 Nous sommes une société de biotechnologie au stade clinique, pionnière dans les approches thérapeutiques disruptives basées sur la physique, ce qui rend difficile l'évaluation de nos activités actuelles et de nos perspectives d'avenir et peut augmenter le risque de votre investissement.

Nous sommes une société de biotechnologie au stade clinique, pionnière dans les approches thérapeutiques disruptives basées sur la physique, qui se concentre sur le développement de produits candidats de première classe utilisant sa nanotechnologie exclusive pour transformer le traitement du cancer en augmentant l'efficacité de la radiothérapie. L'investissement dans le développement des biotechnologies est une entreprise très spéculative. Le développement de produits biotechnologiques implique d'importantes dépenses initiales en capital, et il existe un risque important que tout produit candidat potentiel ne parvienne pas à démontrer une efficacité adéquate ou un niveau de sécurité acceptable, à obtenir les approbations réglementaires requises ou à devenir commercialement viable. Bien qu'il y ait eu des avancées significatives dans le domaine des nanotechnologies, nos produits candidats sont nouveaux et n'ont pas encore fait leurs preuves (sauf NBTXR3 dans le sarcome des tissus mous, STM) ; notre produit candidat le plus avancé NBTXR3 est en cours de développement clinique, et nous n'avons pas encore généré de revenus à partir de la vente de produits à ce jour, y compris pour le STM.

L'historique de nos activités à ce jour peut rendre difficile l'évaluation de nos activités actuelles et de nos perspectives d'avenir. Nous avons rencontré, et continuerons à rencontrer, des risques et des difficultés fréquemment rencontrés par les entreprises en croissance dans des secteurs en évolution rapide, tels que l'industrie de la biotechnologie. Par conséquent, la capacité à prédire nos futurs résultats d'exploitation ou nos perspectives commerciales est plus limitée que si disposions un portefeuille de produits approuvés sur le marché.

Nous pourrions ne pas être en mesure de mettre en œuvre ou d'exécuter pleinement notre stratégie commerciale ou de réaliser, en tout ou en partie, ou dans les délais prévus, les avantages escomptés de nos stratégies. Vous devez considérer nos activités et nos perspectives à la lumière des risques et des difficultés auxquels nous sommes confrontés en tant qu'entreprise axée sur le développement de produits dans le domaine des approches thérapeutiques fondées sur la physique et sur l'avancement des essais cliniques.

1.5.1.2 Nous avons subi des pertes importantes depuis notre création et nous prévoyons de continuer à subir des pertes importantes dans un avenir prévisible.

Nous consacrons la majeure partie de nos ressources financières à la recherche et au développement de notre NBTXR3, y compris à l'avancement de nos essais cliniques. Nous finançons nos opérations courantes principalement par des prêts tels que ceux de la Banque européenne d'investissement, ainsi qu'en obtenant des financements publics, des remboursements de crédits d'impôt recherche, et des jalons sur notre technologie sous licence dans le cadre de relations stratégiques de licence telles que celle conclue avec Janssen.

Même si nous ou Janssen, agissant en tant que titulaire stratégique de la licence portant sur NBTXR3, achevons avec succès les études cliniques et obtenons l'autorisation réglementaire pour commercialiser notre produit candidat principal, NBTXR3, tout revenu futur dépendra de la taille des marchés sur lesquels la vente des produits candidats est approuvée ainsi que de la part de marché conquise par ces produits candidats, de l'acceptation par le marché de ces produits candidats et des niveaux de remboursement par des tiers payeurs.

Nous prévoyons de continuer à engager des dépenses importantes et à subir des pertes d'exploitation dans un avenir prévisible. Nous nous attendons à ce que nos pertes et notre utilisation de trésorerie augmentent considérablement à court terme, alors que nous menons nos études cliniques pour soumettre une NDA et/ou des dépôts équivalents à l'étranger pour des produits candidats supplémentaires, que nous menons des activités de recherche et de développement pour les produits candidats, que nous investissons dans le déploiement et l'expansion de nos capacités de production, et que nous nous efforçons d'améliorer la qualité de nos produits et de nos services. Nous avons également besoin d'une infrastructure pour commercialiser les produits pour lesquels nous obtenons une autorisation de mise sur le marché.

Les pertes nettes que nous subissons peuvent fluctuer de manière significative d'une année à l'autre et d'un trimestre à l'autre, de sorte qu'une comparaison d'une période à l'autre de nos résultats d'exploitation peut ne pas être une bonne indication de notre performance future. Au cours d'une ou plusieurs périodes données, notre résultat d'exploitation pourrait être inférieur aux attentes des analystes financiers ou des investisseurs, ce qui pourrait entraîner une baisse du prix de nos actions ordinaires, y compris de nos ADS.

1.5.1.3 Nous sommes confrontés à une concurrence considérable de la part d'entreprises dont beaucoup disposent de ressources et d'expériences bien supérieures aux nôtres.

L'industrie de la biotechnologie, et celle de l'oncologie en particulier, se caractérise par une concurrence intense et une innovation rapide. Nous sommes confrontés à la concurrence de sociétés biotechnologiques et pharmaceutiques nouvelles et établies, d'instituts de recherche universitaires, d'agences gouvernementales et d'instituts de recherche publics et privés. Nombre de nos concurrents, seuls ou avec des partenaires stratégiques, disposent de ressources financières, techniques et autres nettement plus importantes, telles qu'un personnel de recherche et de développement plus nombreux, une plus grande expertise dans la fabrication de produits pharmaceutiques à grande échelle et/ou des équipes de marketing et de vente bien établies. En outre, des sociétés plus petites ou en phase de démarrage peuvent nous concurrencer par le biais d'accords de collaboration avec des sociétés mieux établies. Nos concurrents, seuls ou avec des partenaires, peuvent réussir à développer, acquérir ou licencier des composés, des médicaments, des produits biologiques ou des dispositifs médicaux plus efficaces, plus sûrs, plus facilement commercialisables ou moins coûteux que nos produits candidats. En outre, les concurrents peuvent développer des technologies exclusives ou obtenir une protection par brevet dont nous pourrions avoir besoin pour le développement de nos technologies et de nos produits. Nos concurrents sont également en concurrence avec nous en ce qui concerne le recrutement et la fidélisation de personnel scientifique et de gestion qualifié.

Même si nous ou Janssen, agissant en tant que titulaire de licence stratégique, obtenons l'approbation réglementaire de nos produits candidats, la disponibilité et le prix des produits de nos concurrents peuvent limiter la demande ou le prix que nous sommes en mesure de facturer pour nos produits candidats. Nous pourrions ne pas être en mesure de mettre en œuvre notre plan de développement si l'acceptation de nos produits candidats est inhibée par la concurrence sur les prix ou la réticence des médecins à passer des méthodes de traitement existantes à nos produits candidats, ou si les médecins se tournent vers d'autres nouveaux médicaments, dispositifs médicaux ou produits biologiques ou choisissent de réserver nos produits candidats à une utilisation dans des circonstances limitées.

1.5.1.4 Nous sommes soumis à divers risques liés aux crises de santé publique qui pourraient avoir des effets négatifs importants sur nos activités, notre situation financière, nos liquidités et nos résultats d'exploitation.

Toute épidémie de maladie contagieuse ou tout autre développement négatif en matière de santé publique pourrait avoir un impact négatif important sur nos activités, notre situation financière, nos liquidités et nos résultats d'exploitation. Comme cela s'est produit avec la pandémie mondiale de COVID-19, une épidémie régionale ou une pandémie mondiale pourrait perturber les économies et les marchés financiers nationaux et mondiaux, ainsi que les chaînes d'approvisionnement en matières premières, et pourrait avoir un impact négatif sur nos essais cliniques, y compris en ce qui concerne le recrutement des patients. Dans le cas de la pandémie de COVID-19, l'impact le plus important sur nos activités a été les retards dans les processus de développement et d'examen des protocoles pour le lancement des essais cliniques, les retards dans les essais cliniques résultant des perturbations dans le recrutement des patients, l'augmentation des retraits de patients des essais cliniques et les restrictions plus strictes imposées aux patients participant aux essais cliniques.

Même si nous pensons que les systèmes de santé et les patients du monde entier se sont largement adaptés aux effets du COVID-19, l'avancement de nos essais cliniques repose sur des produits candidats administrés par des médecins et sur le suivi des patients en personne, qui pourrait être négativement affecté par toute nouvelle pandémie, épidémie ou menace de santé publique présentant des risques similaires pour nos activités, nos résultats d'exploitation, notre situation financière et nos perspectives.

1.5.1.5 Nous avons un historique de pertes et avons besoin de fonds supplémentaires pour exécuter notre plan de développement clinique et répondre à nos besoins opérationnels continus.

Nous avons subi des pertes depuis la création de 316,5 millions d'euros, dont des pertes nettes de 39,7 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2023. Au 31 décembre 2023, nous disposons de trésorerie et équivalents de trésorerie de 75,3 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. En outre, nous pouvons rencontrer des difficultés imprévues, des complications, des retards de développement et d'autres facteurs inconnus qui nécessitent des dépenses supplémentaires. En raison de ces dépenses, nous prévoyons de continuer à subir des pertes importantes à court terme. En outre, les instruments d'emprunt de la société contiennent des clauses qui exigent le maintien d'un solde minimum de trésorerie et d'équivalents de trésorerie, ce qui limite la disponibilité des ressources de trésorerie pour répondre aux besoins opérationnels.

La Société n'a pas encore établi une source de revenus suffisante pour couvrir ses coûts d'exploitation, et a donc financé sa croissance par des augmentations de capital successives, des accords de collaboration et de licence, des emprunts et la réception du crédit d'impôt recherche disponible en France.

L'impossibilité de lever des fonds supplémentaires peut avoir un effet négatif important sur nos activités, nos résultats d'exploitation et notre situation financière. Si nous ne devenons pas régulièrement rentables, notre déficit cumulé augmentera et nos liquidités diminueront encore, et nous aurons besoin de nouveaux financements pour poursuivre nos activités. Ces financements pourraient ne pas être accessibles à des conditions acceptables, voire ne pas l'être du tout.

1.5.1.6 Notre capacité à lever des capitaux supplémentaires peut être limitée, ce qui peut rendre difficile le financement de nos opérations.

Conformément à la loi française, notre assemblée générale extraordinaire peut décider d'augmenter notre capital social par un vote à la majorité d'au moins deux tiers des actionnaires présents ou représentés par un mandataire. Elle peut également déléguer à notre Directoire le pouvoir de procéder à une telle augmentation. En conséquence, nous pourrions ne pas être en mesure d'émettre du capital social supplémentaire si nous ne parvenons pas à obtenir la majorité requise lors de nos assemblées d'actionnaires extraordinaires.

Si nous levons des capitaux supplémentaires par la cession ou l'émission d'actions ou de titres convertibles supplémentaires, y compris par le biais du programme d'equity line mise en place avec Kepler Cheuvreux, les participations actuelles détenues dans le capital et le droit de vote de la Société peuvent être dilués, et les termes de ces titres supplémentaires peuvent inclure des droits de préférence ou de liquidation qui affecteraient défavorablement les droits des actionnaires. Le financement par l'emprunt, à le supposer est disponible, entraînerait une augmentation des obligations de paiement récurrente et une partie de nos flux de trésorerie d'exploitation, le cas échéant, serait consacrée au paiement du principal et des intérêts de cette dette. En outre, le financement par l'emprunt peut impliquer des accords comprenant des clauses restrictives qui imposent des restrictions d'exploitation, telles que des restrictions à l'encontre de la souscription à des dettes supplémentaires, la réalisation

de certaines dépenses d'investissement ou la déclaration de dividendes. En outre, dans la mesure où nous levons des fonds supplémentaires par le biais d'accords avec des partenaires de recherche et de développement ou autrement, nous pouvons être tenus de renoncer à certaines de nos technologies, produits candidats ou flux de revenus, de concéder des licences sur nos technologies ou produits candidats à des conditions défavorables, ou d'accepter d'autres conditions qui nous sont défavorables.

Enfin, nous ne pouvons pas garantir que des financements futurs seront disponibles en quantités suffisantes ou à des conditions acceptables pour nous, si tant est qu'ils le soient. Même si nous pensons disposer de fonds suffisants pour nos plans d'exploitation actuels ou futurs, nous pouvons rechercher des capitaux supplémentaires si les conditions du marché sont favorables ou à la lumière de considérations stratégiques spécifiques.

Le Groupe a conclu des contrats de prêts avec la Banque Européenne d'Investissement, Bpifrance Financement et HSBC France (pour une description de ces contrats, voir la section 1.3.14 du Document d'Enregistrement Universel). Un défaut de paiement ou un manquement à certains covenants de tout ou partie de ces emprunts, y compris en raison d'une demande de remboursement anticipé par la Banque Européenne d'Investissement, pourrait avoir pour conséquence l'exigibilité d'autres emprunts contractés par le Groupe et avoir un effet défavorable sur la réputation et la situation financière du Groupe.

Si nous ne parvenons pas à obtenir un financement en temps voulu, nous pourrions être obligés de réduire, de retarder ou d'interrompre de manière significative un ou plusieurs de nos programmes de recherche et de développement de notre produit candidat, autre que NBTXR3 pour lequel les droits de développement et de commercialisation ont été accordés à Janssen.

1.5.1.7 Nous sommes soumis à divers risques liés aux crises géopolitiques qui pourraient avoir des effets négatifs importants sur nos activités, notre situation financière, nos liquidités et nos résultats d'exploitation.

Les crises géopolitiques peuvent avoir des répercussions négatives sur les écosystèmes de soins de santé mondiaux ou régionaux, y compris sur l'infrastructure des essais cliniques. Étant donné la nature mondiale de certains de nos essais cliniques, nous pourrions être affectés par de tels développements. Par exemple, à la suite de l'invasion russe de l'Ukraine en 2022, nous avons dû identifier des sites alternatifs dans d'autres pays pour remplacer les sites initialement identifiés en Russie et en Ukraine. Bien que ces sites initialement identifiés n'aient pas été actifs, certains frais de préparation et de démarrage des essais et certaines dépenses que nous avons encourues n'ont pas pu être recouvrés.

1.5.2. Risques liés à la découverte, au développement et à la commercialisation de nos produits candidats

1.5.2.1. Nos programmes de développement de produits candidats sont à différentes phases de développement et peuvent échouer.

Nos produits candidats sont à différents stades de développement. À chaque stade de développement, il y a généralement un taux d'attrition extrêmement élevé dû à l'échec des produits candidats qui passent aux stades de développement suivants.

Étant donné que certains de nos produits candidats en sont aux premiers stades de la découverte ou du développement préclinique, rien ne garantit que nos activités de recherche et de développement débouchent sur le développement clinique de ces produits candidats. Les produits candidats dans ces phases de développement sont testés dans des études réalisées sur des modèles animaux, et les résultats de ces études précliniques peuvent ne pas être suffisamment convaincants pour justifier un avancement ultérieur. En outre, même si les résultats des études réalisées sur des modèles animaux sont positifs, ils ne permettent pas nécessairement de prédire les résultats positifs des études cliniques.

Même lorsque les produits candidats progressent vers et à travers les études cliniques, ces produits candidats peuvent ne pas montrer la sécurité et l'efficacité souhaitées dans le développement clinique malgré des données cliniques préliminaires positives et/ou des résultats dans les études réalisées sur des modèles animaux. Bien que nous soyons une société en phase avancée de développement clinique, la sécurité, la spécificité et les avantages cliniques de NBTXR3 n'ont pas encore été pleinement démontrés dans toutes les indications, et nous ne pouvons pas assurer que les résultats des essais cliniques actuels et futurs démontreront la valeur et l'efficacité de notre plateforme. Les résultats des études cliniques sont soumis à une variété de facteurs, et il n'y a aucune garantie qu'un produit candidat actuel ou futur avancera jusqu'à l'approbation réglementaire, sera approuvé par les agences réglementaires applicables ou sera commercialisé avec succès.

Bien qu'il existe un grand nombre de médicaments, de produits biologiques et de dispositifs médicaux en cours de développement dans le monde, seul un très faible pourcentage d'entre eux obtiennent une approbation réglementaire, un nombre encore plus faible est approuvé pour la commercialisation, et seul un petit nombre d'entre eux est largement adopté par les médecins et les patients. En conséquence, malgré les ressources importantes consacrées à leur développement, nos produits candidats pourraient ne jamais connaître de succès commercial, et le temps, les efforts et les ressources financières que nous consacrons aux programmes de développement que nous poursuivons pourraient avoir une incidence négative sur notre capacité à développer et à commercialiser nos produits candidats.

1.5.2.2. Les données initiales, intermédiaires et préliminaires de nos essais cliniques que nous annonçons ou publions de temps à autre peuvent changer au fur et à mesure que d'autres données sur les patients deviennent disponibles et sont soumises à des procédures d'audit et de vérification qui pourraient entraîner des changements importants dans les données finales.

De temps à autre, nous, ou nos partenaires stratégiques de développement et de commercialisation tels que MD Anderson et Janssen, pouvons publier des données initiales, provisoires ou préliminaires provenant d'études cliniques. Les données provisoires et préliminaires des essais cliniques sont soumises au risque qu'un ou plusieurs des résultats cliniques puissent changer de manière significative au fur et à mesure que le recrutement des patients se poursuit et que davantage de données sur les patients deviennent disponibles. Par exemple, bien que nous et nos partenaires de développement stratégique ayons publié des données préliminaires issues d'études cliniques passées et en cours, ces données étant préliminaires par nature, elles n'ont pas établi de signification statistique et ne doivent pas être considérées comme prédictives du succès final des essais cliniques respectifs. Il est possible que ces résultats ne se maintiennent pas ou ne se répètent pas dans les essais cliniques en cours ou à venir pour nos produits candidats, en particulier NBTXR3. Il convient d'être particulièrement prudent dans l'interprétation des résultats préliminaires et des résultats relatifs à un petit nombre de patients ou à des études de cas présentées individuellement - ces résultats ne doivent pas être considérés comme prédictifs des résultats futurs.

Les données préliminaires restent également soumises à des procédures d'audit et de vérification qui peuvent avoir pour conséquence que les données finales soient matériellement différentes des données préliminaires que nous avons précédemment publiées (selon, entre autres, les nouveaux critères d'évaluation de la réponse applicables dans les tumeurs solides). Par conséquent, les données initiales, provisoires et préliminaires doivent être considérées avec prudence jusqu'à ce que les données finales soient disponibles. Des différences défavorables entre les données initiales, préliminaires ou provisoires et les données finales pourraient nuire de manière significative à nos perspectives commerciales.

1.5.2.3. Nous pouvons rencontrer des retards importants dans nos essais cliniques, y compris les études cliniques du NBTXR3, ou nous pouvons ne pas réussir à démontrer la sécurité et l'efficacité à la satisfaction des autorités réglementaires compétentes.

Les essais cliniques sont des processus longs, coûteux et imprévisibles qui peuvent être soumis à des retards importants. Nous ne pouvons pas garantir que les essais cliniques se dérouleront comme prévu ou qu'ils seront achevés dans les délais prévus. Il faudra plusieurs années pour achever le développement clinique nécessaire à l'obtention de données adéquates pour déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché ou pour commercialiser un produit candidat, et un échec peut survenir à n'importe quel stade.

Les résultats provisoires ou préliminaires positifs des essais cliniques ne prédisent pas nécessairement des résultats finaux positifs, et le succès des premiers essais cliniques ne garantit pas que les essais cliniques ultérieurs seront positifs. Les produits candidats à des stades plus avancés des essais cliniques, tels que NBTXR3, peuvent encore ne pas présenter le profil de sécurité et d'efficacité souhaité, malgré le fait qu'ils aient été testés dans le cadre d'un essai clinique. Un certain nombre de sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie ont subi des revers importants - manque d'efficacité, durabilité insuffisante de l'efficacité ou problèmes de sécurité non satisfaisants dans des essais cliniques avancés, même après des résultats prometteurs dans des essais antérieurs.

Nous ne pouvons pas être certains que nos produits candidats ne seront pas confrontés à des échecs similaires. Une issue défavorable dans un ou plusieurs essais cliniques constituerait un revers majeur pour nos produits candidats et pour nous-mêmes et pourrait nous obliger ou obliger nos licenciés ou partenaires stratégiques de développement et de commercialisation à retarder, réduire ou redéfinir l'étendue, ou éliminer un ou plusieurs programmes de développement de produits candidats, ce qui pourrait avoir un effet négatif important sur nos activités, notre situation financière et nos perspectives.

En outre, un certain nombre d'événements, notamment les suivants, pourraient retarder les essais cliniques, avoir un impact négatif sur la capacité à obtenir l'approbation réglementaire, à commercialiser et à vendre un produit candidat particulier, ou entraîner la suspension ou l'arrêt d'un essai clinique :

- les conditions imposées par la FDA ou, le cas échéant, l'EMA, ou toute autre autorité réglementaire concernant la portée ou la conception des essais cliniques ;
- l'incapacité à produire suffisamment de données précliniques, toxicologiques ou autres données *in vivo* ou *in vitro* pour soutenir le lancement d'études cliniques ;
- des retards dans l'obtention, ou l'incapacité d'obtenir, l'approbation des agences réglementaires pour la conduite des essais cliniques ou les approbations requises de la part des comités d'examen institutionnels (IRB), ou d'autres entités d'examen sur les sites cliniques sélectionnés pour la participation à nos essais cliniques ;
- l'identification de défauts dans la conception d'un essai clinique ;
- les changements dans les exigences réglementaires et les orientations qui nécessitent des modifications des protocoles d'essais cliniques ;
- les recommandations des comités indépendants de contrôle des données visant à modifier ou à interrompre les études en cours en raison de problèmes de sécurité imprévus ou d'un manque d'efficacité ;
- des retards dans le développement, la caractérisation ou le contrôle suffisants des processus de fabrication adaptés aux essais cliniques ;
- un approvisionnement insuffisant ou une qualité déficiente des produits candidats ou d'autres matériaux nécessaires à la conduite des essais cliniques, y compris en raison de problèmes de fabrication dans nos installations de fabrication internes ou dans les installations de nos partenaires externes ;
- un taux de recrutement et de rétention des sujets dans les essais cliniques inférieur aux prévisions pour diverses raisons, notamment la taille de la population de patients, la sélection des sites, la nature du protocole d'essai, la disponibilité de traitements approuvés pour la maladie concernée et la concurrence d'autres programmes d'essais cliniques pour des indications similaires et la concurrence de produits approuvés ;
- des retards dans la conclusion d'accords sur des conditions acceptables avec des organismes de recherche sous contrat (CRO) et des sites d'étude clinique potentiels, et dans l'obtention de l'approbation requise de l'IRB sur chaque site d'étude clinique ;
- la mise en attente de nos essais cliniques ou de ceux de nos licenciés stratégiques ;
- des interprétations défavorables des données intermédiaires par la FDA ou des autorités réglementaires étrangères similaires ;

- les décisions de la FDA ou d'autorités réglementaires étrangères similaires selon lesquelles un protocole d'essai clinique n'est pas conçu pour atteindre les objectifs fixés ;
- l'incapacité à mener l'essai clinique conformément aux exigences réglementaires ou à nos protocoles cliniques ;
- des problèmes de sécurité graves et inattendus, y compris des effets secondaires connexes observés chez des patients participant à des essais cliniques ;
- l'incapacité de notre part ou de la part de nos contractants tiers chargés du développement stratégique à remplir leurs obligations contractuelles dans les délais impartis ; ou
- l'absence de démonstration de l'efficacité de nos produits candidats ou l'incapacité à le faire.

1.5.2.4. Nos produits candidats sont basés sur une nouvelle technologie, ce qui rend difficile la prévision du temps et du coût du développement du produit candidat et de l'obtention de l'approbation réglementaire.

La nanotechnologie qui sous-tend les produits candidats du groupe, en particulier l'utilisation de radioenhancer (amplificateurs de rayonnements) nanométriques comme méthode de traitement du cancer, est une technologie relativement nouvelle. Nous avons concentré nos efforts de recherche, de développement et de fabrication sur notre produit candidat NBTXR3 basé sur la nanotechnologie, et notre succès futur dépend de la réussite du développement de cette approche thérapeutique utilisant un mode d'action physique. Rien ne garantit que les problèmes de développement que nous rencontrerons à l'avenir n'entraîneront pas des retards importants ou des coûts imprévus, ou que ces problèmes de développement pourront être surmontés. Nous pouvons également rencontrer des retards dans le développement d'un processus de fabrication durable et évolutif, ou dans la mise en œuvre effective d'un tel processus dans notre usine de fabrication, ce qui pourrait nous empêcher de mener à bien nos études cliniques ou de commercialiser nos produits en temps voulu ou de manière rentable, voire de les commercialiser. Nos attentes concernant l'évolutivité et le coût de fabrication peuvent changer de manière significative au fur et à mesure que nous progressons dans le développement de NBTXR3.

En outre, les exigences des études cliniques de la FDA, EMA, PMD, le cas échéant et autres organismes de réglementation locaux en matière d'études cliniques et les critères utilisés par ces régulateurs pour déterminer la sécurité et l'efficacité d'un produit candidat sont déterminés en fonction du type, de la complexité, de la nouveauté, de l'utilisation prévue et du marché des produits potentiels. Le processus d'approbation réglementaire pour les nouveaux produits candidats tels que le nôtre peut être plus complexe et par conséquent plus coûteux et peut prendre plus de temps que pour d'autres produits candidats pharmaceutiques ou autres, mieux connus ou ayant fait l'objet d'études approfondies, comme le corrobore la double classification de NBTXR3, considéré comme un médicament par la FDA et comme un dispositif médical soit par les autorités sanitaires compétentes, soit par un organisme notifié dans l'UE. Les approbations par une agence réglementaire ne sont pas nécessairement une indication de ce qu'une autre agence réglementaire pourrait exiger pour l'approbation ou de ce que ces agences réglementaires pourraient exiger pour l'approbation de nos produits candidats, en particulier NBTXR3.

1.5.2.5. Notre activité dépend fortement du succès de notre principal produit candidat NBTXR3, et nous ne pouvons pas être certains que nous, directement ou par l'intermédiaire de tout partenaire avec lequel nous pourrions conclure un accord de développement, serons en mesure d'obtenir l'approbation réglementaire pour NBTXR3, ou de le commercialiser avec succès.

Notre activité et notre succès futur dépendent de notre capacité à développer, à obtenir l'approbation réglementaire et à commercialiser NBTXR3 avec succès. Les résultats préliminaires obtenus à ce jour peuvent ne pas présager des résultats de nos études cliniques en cours ou prévues. L'échec de NBTXR3 pourrait entraver notre capacité à développer nos futurs produits candidats et influencer de manière significative l'opinion des médecins et des autorités réglementaires à l'égard de nos produits basés sur les nanotechnologies. Si des événements indésirables graves sont observés lors de l'administration de notre NBTXR3, notre capacité à développer d'autres thérapies utilisant des produits basés sur les nanotechnologies pourrait en être considérablement affectée.

NBTXR3 nécessitera un développement clinique supplémentaire substantiel, des tests, un examen réglementaire et une approbation dans plusieurs juridictions, un investissement substantiel, la mise en œuvre et l'expansion de nos capacités de fabrication commerciale, et des efforts de marketing importants avant que nous puissions générer des revenus à partir de la vente de produits. Avant d'obtenir les autorisations réglementaires pour la vente commerciale de tout produit candidat, nous devons démontrer, à l'aide de preuves substantielles recueillies lors d'essais cliniques contrôlés et à la satisfaction des autorités réglementaires (y compris la FDA aux États-Unis et l'autorité compétente ou l'organisme notifié dans l'UE), que le produit candidat est sûr et efficace pour une utilisation dans chaque indication cible. À l'issue de ce processus réglementaire étendu, la fabrication et la commercialisation de nos produits candidats, y compris NBTXR3, seront soumises à un examen et à une réglementation étendue et

rigoureuse de la part de nombreuses autorités gouvernementales aux États-Unis et dans d'autres pays où nous avons l'intention de poursuivre la commercialisation.

Le respect de ces exigences réglementaires et d'autres est coûteux, long, incertain et sujet à des retards imprévus. Le processus peut prendre de nombreuses années et peut inclure des études et une surveillance post-commercialisation, ce qui nécessitera la dépense de ressources substantielles au-delà de nos liquidités existantes. Rien ne garantit que l'un de nos produits candidats, y compris NBTXR3, franchira avec succès les processus d'approbation réglementaire susmentionnés. Nous ne nous attendons pas à ce que l'un des produits candidats, y compris le NBTXR3, que nous ou nos partenaires stratégiques de développement et de commercialisation développons, soit disponible sur le marché avant quelques années, et il se peut que certains d'entre eux ou tous ne soient jamais disponibles sur le marché.

1.5.2.6. Tout problème survenant dans le processus de fabrication très complexe de nos produits candidats pourrait avoir un effet négatif sur nos activités, notre situation financière ou nos perspectives.

Nos produits nanotechnologiques sont soumis à un processus de fabrication complexe et très réglementé. Ce processus fait l'objet de contrôles et de procédures stricts afin de garantir une variabilité minimale d'un lot à l'autre. Par conséquent, notre processus de fabrication est soumis à de multiples risques.

Nous pouvons rencontrer des difficultés dans la production, en particulier dans l'expansion de nos capacités et la validation de la production initiale et dans la garantie de l'absence de contamination. Ces problèmes incluent des difficultés liées aux coûts et aux rendements de production, au contrôle qualité, y compris la stabilité du produit, aux tests d'assurance qualité, à une mauvaise installation ou fonctionnement de l'équipement, à une erreur de l'opérateur, à un manque de personnel qualifié, à des problèmes informatiques et autres problèmes techniques, à un manque de matière première ou à un démarrage difficile, ainsi que le respect des réglementations fédérales, étatiques et étrangères strictement appliquées.

Des écarts, même mineurs, par rapport aux processus de fabrication normaux pourraient entraîner une réduction des rendements de production, des défauts de produits et d'autres perturbations de l'approvisionnement. Si des contaminations microbiennes, virales ou autres sont découvertes dans notre approvisionnement en produits candidats ou dans les installations de fabrication dans lesquelles les produits candidats sont fabriqués, cet approvisionnement peut devoir être rejeté et la fabrication peut être arrêtée ou ces installations de fabrication peuvent devoir être fermées pendant une période prolongée afin d'enquêter sur la contamination et d'y remédier.

Bien que nous fassions actuellement appel à des organisations de fabrication sous contrat (CMO) pour fabriquer le NBTXR3, nous avons achevé la construction d'une usine de fabrication interne à Villejuif, en France. Cette usine est maintenant opérationnelle et dédiée à la fabrication de substances médicamenteuses pour nos produits expérimentaux. Nous avons une expérience limitée dans l'exploitation d'une infrastructure de fabrication de produits pharmaceutiques cliniques ou commerciaux, et nous ne parviendrons peut-être jamais à exploiter efficacement ces capacités de fabrication internes. En plus de tous les défis mentionnés ci-dessus concernant la fabrication, nous pouvons être confrontés à des problèmes potentiels liés à l'expansion de nos capacités de production au niveau requis pour les essais cliniques avancés ou la commercialisation, y compris, entre autres, les dépassements de coûts, l'adaptation du processus, la reproductibilité du processus, les problèmes de stabilité, la cohérence des lots et la disponibilité en temps voulu des réactifs ou des matières premières. En outre, l'application de nouvelles directives ou de nouveaux paramètres réglementaires, tels que ceux liés aux tests pour la libération des lots, peut également avoir un effet négatif sur notre capacité à fabriquer NBTXR3.

Même si nous déployons et développons avec succès nos capacités de fabrication internes, nous pouvons être affectés par des dépassements de coûts, des retards imprévus, des pannes d'équipement, des pénuries de main-d'œuvre, des problèmes informatiques et autres problèmes techniques, des catastrophes naturelles, des pannes d'électricité, des questions réglementaires et de nombreux autres facteurs qui pourraient nous empêcher de réaliser les avantages escomptés de nos capacités de fabrication internes et avoir un effet négatif important sur nos activités. Nous pourrions finalement ne pas être en mesure de réduire le coût des marchandises pour NBTXR3 à des niveaux qui permettraient un retour sur investissement attractif si et quand ces produits candidats seront commercialisés. En outre, il se peut que nous n'obtenions jamais les autorisations réglementaires nécessaires pour fabriquer nos produits commerciaux dans notre usine de fabrication interne.

1.5.2.7. Toute modification des processus de fabrication peut donner lieu à des autorisations réglementaires supplémentaires.

Le processus de fabrication de tout produit que nous pourrions développer, ou notre licencié Janssen en ce qui concerne NBTXR3, est soumis à l'approbation de la FDA et de toute autre autorité réglementaire ou organisme notifié pour les juridictions dans lesquelles nous ou nos partenaires stratégiques de développement et de commercialisation chercheront à obtenir une autorisation de mise sur le marché pour la commercialisation, ainsi qu'à des exigences de conformité permanentes. Si le processus de fabrication est modifié au cours du développement du

produit ou après la commercialisation d'un produit, la FDA ou les autorités réglementaires étrangères pourraient nous demander de mener des essais complémentaires, ce qui pourrait retarder ou empêcher notre capacité à obtenir l'autorisation de mise sur le marché. Si nous, notre licencié stratégique Janssen, ou nos CMO, ne sommes pas en mesure de produire NBTXR3 de manière fiable ou des produits selon des spécifications acceptables pour la FDA ou d'autres autorités réglementaires, nous pourrions ne pas obtenir ou conserver les approbations dont nous avons besoin pour poursuivre le développement, mener des essais cliniques et commercialiser ces produits dans les territoires concernés.

1.5.2.8. La difficulté à recruter des patients pourrait retarder ou empêcher les études cliniques sur NBTXR3.

L'identification et la qualification des patients pour participer aux études cliniques sont essentielles au succès du produit candidat concerné. Le calendrier des études cliniques dépend, en partie, de la vitesse de recrutement des patients pour participer aux tests de ces produits candidats tels que NBTXR3, ainsi que de l'achèvement des périodes de suivi requises. Nous ou ceux qui évaluent NBTXR3 en vertu de licences accordées par nous, pourrions ne pas être en mesure d'identifier, de recruter et de recruter un nombre suffisant de patients ou de patients présentant les caractéristiques requises ou souhaitées pour atteindre les objectifs de l'étude. Si les patients ne peuvent ou ne veulent pas participer à ces études, le calendrier de recrutement des patients, la conduite des études et l'obtention de l'approbation réglementaire des produits potentiels peuvent être retardés. Ces retards pourraient entraîner une augmentation des coûts, des retards dans l'avancement de NBTXR3, des retards dans les tests d'efficacité de notre technologie, l'impossibilité d'atteindre les objectifs de l'étude ou l'arrêt total des études cliniques.

En outre, la concurrence entre les essais cliniques dans les mêmes domaines thérapeutiques peut réduire le nombre et le type de patients disponibles pour participer à nos essais cliniques ou aux essais cliniques menés par nos partenaires. Le nombre d'investigateurs cliniques qualifiés étant limité, nous prévoyons de mener certains essais cliniques sur les mêmes sites que nos concurrents, ce qui pourrait réduire le nombre de patients disponibles pour nos essais cliniques sur ces sites. Certains de nos concurrents peuvent avoir plus de succès que nous dans le recrutement de patients en raison d'une variété de facteurs. En outre, en raison de la nature nouvelle de NBTXR3, les patients potentiels et leurs médecins pourraient être moins enclins à s'inscrire à nos essais cliniques qu'aux essais cliniques portant sur des thérapies plus conventionnelles.

Le recrutement des patients est influencée par une série de facteurs, notamment :

- la gravité de la maladie étudiée ;
- l'incidence et la prévalence de la maladie étudiée ;
- la conception du protocole de l'essai clinique ;
- la taille et la nature de la population de patients ;
- les critères d'éligibilité de l'essai en question ;
- les risques et avantages perçus du produit candidat à l'essai, y compris par rapport à d'autres thérapies disponibles ;
- la proximité et la disponibilité des sites d'essais cliniques pour les patients potentiels ;
- la disponibilité de thérapies concurrentes et d'essais cliniques ;
- les pratiques des médecins en matière d'orientation des patients ;
- notre capacité à suivre les patients de manière adéquate pendant et après le traitement, et
- la capacité des sites cliniques à disposer de ressources suffisantes et à éviter les retards.

Si nous, ou nos partenaires de développement stratégique, ne sommes pas en mesure de recruter un nombre suffisant de patients pour mener les études cliniques comme prévu, il pourrait être nécessaire de retarder, de limiter ou d'interrompre ces études cliniques, ce qui pourrait avoir des conséquences importantes sur la santé et la sécurité des patients.

Les retards dans le recrutement des patients peuvent entraîner une augmentation des coûts ou affecter le calendrier ou les résultats des essais cliniques prévus (qu'il s'agisse des résultats intérimaires ou finaux). Même si nous parvenons à recruter un nombre suffisant de patients dans nos essais cliniques, les retards dans le recrutement des patients peuvent entraîner une augmentation des coûts ou affecter le calendrier ou les résultats des essais cliniques prévus, ce qui pourrait empêcher l'achèvement de ces essais et affecter négativement notre capacité à faire progresser le développement des produits candidats que nous développons ou nos capacités financières.

De plus, un taux de recrutement de patients dans les études cliniques NBTXR3 en cours qui pourrait être inférieur aux prévisions pourrait retarder les délais d'analyse intermédiaire ou finale que nous annonçons ou publions de temps à autre, ce qui pourrait avoir un effet défavorable important sur notre activité et notre situation financière.

1.5.2.9. Nos produits candidats peuvent provoquer des effets secondaires indésirables susceptibles d'interrompre leur développement clinique, de retarder ou d'empêcher leur approbation réglementaire, de limiter leur potentiel commercial ou d'entraîner d'autres conséquences négatives importantes.

Des effets secondaires indésirables ou inacceptables provoqués par nos produits candidats pourraient nous amener ou amener les autorités réglementaires à interrompre, retarder, suspendre ou arrêter les essais cliniques, pourraient entraîner un retard ou un refus d'approbation réglementaire par la FDA, l'EMA le cas échéant, la PMDA ou d'autres autorités réglementaires étrangères comparables, ou pourraient conduire à une indication plus restrictive pour nos produits candidats.

Nos produits candidats n'ont fait l'objet que d'une application clinique limitée et les résultats de nos essais cliniques pourraient révéler une incidence et une gravité élevées et inacceptables d'effets secondaires ou de caractéristiques inattendues. En outre, au fur et à mesure que davantage de patients sont inclus dans nos essais cliniques et ceux de nos partenaires de développement stratégique, des effets secondaires auparavant moins courants peuvent également apparaître.

Tout effet secondaire indésirable pourrait nous amener, ainsi que nos partenaires de développement stratégique ou les autorités réglementaires, à interrompre, retarder, arrêter ou mettre fin aux essais cliniques et pourrait entraîner une indication plus restrictive ou le retard ou le refus de l'approbation réglementaire par la FDA, l'EMA le cas échéant, la PMDA ou d'autres autorités réglementaires. Les effets secondaires liés au traitement pourraient également avoir un effet négatif sur le recrutement des patients ou sur la capacité des sujets recrutés à terminer l'essai, ou encore donner lieu à des réclamations potentielles en matière de responsabilité du fait des produits.

Bien que nous fournissions une formation au personnel médical impliqué dans les essais cliniques avec NBTXR3, l'incapacité du personnel médical à reconnaître ou à gérer les effets secondaires potentiels de NBTXR3 pourrait exacerber les résultats indésirables et potentiellement entraîner le décès des patients.

L'un ou l'autre de ces événements pourrait empêcher nos produits candidats, y compris NBTXR3, d'atteindre ou de maintenir l'autorisation de mise sur le marché et pourrait augmenter le coût du développement et de la commercialisation, ce qui pourrait nuire considérablement à nos activités, à notre situation financière et à nos perspectives.

1.5.2.10. Si nos produits candidats n'atteignent pas les étapes de développement et de commercialisation prévues dans les délais annoncés ou attendus, la poursuite du développement ou de la commercialisation de nos produits candidats pourrait être retardée et nos activités pourraient en pâtir.

Nous estimons parfois, ou pourrions estimer à l'avenir, à des fins de planification, le calendrier de réalisation de divers objectifs scientifiques, cliniques, de fabrication, réglementaires et autres en matière de développement de produits. Ces étapes peuvent inclure nos attentes concernant le début ou l'achèvement d'études scientifiques, d'essais cliniques, la soumission de dossiers réglementaires et l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ou d'objectifs de commercialisation.

La réalisation d'un grand nombre de ces étapes peut échapper à notre contrôle. Toutes ces étapes sont basées sur une série d'hypothèses, y compris des hypothèses concernant les ressources en capital et les contraintes, l'avancement des activités de développement et l'obtention d'approbations ou d'actions réglementaires clés, qui peuvent faire varier considérablement le calendrier de réalisation des étapes par rapport à nos estimations.

Si nous, ou nos partenaires stratégiques de développement et de commercialisation, ne parvenons pas à atteindre les étapes annoncées dans les délais prévus, la commercialisation des produits candidats, en particulier NBTXR3, pourrait être retardée, notre crédibilité pourrait être mise à mal, et notre activité et nos résultats d'exploitation pourraient en pâtir.

1.5.2.11. Même si nous ou nos partenaires stratégiques de développement et de commercialisation achevons avec succès les essais cliniques du NBTXR3, ce dernier pourrait ne pas être commercialisé avec succès pour d'autres raisons.

Même si nous ou nos licenciés stratégiques achevons avec succès les essais cliniques avec NBTXR3, ce dernier pourrait ne pas être commercialisé pour d'autres raisons, notamment :

- ne pas recevoir les autorisations réglementaires nécessaires pour les commercialiser en tant que médicament ou dispositif médical ;
- être soumis à des droits de propriété détenus par d'autres ;
- le non-respect des exigences en matière de bonnes pratiques de fabrication ;

- être difficiles ou coûteux à fabriquer à l'échelle commerciale ;
- avoir des effets secondaires indésirables qui rendent leur utilisation moins souhaitable ;
- être inférieurs aux médicaments ou thérapies approuvés existants ;
- l'incapacité à concurrencer efficacement les produits ou traitements existants ou nouveaux commercialisés par des concurrents ; ou
- ne pas démontrer que les avantages à long terme sont suffisants pour compenser les risques associés.

En outre, pour les produits candidats développés par un partenaire de développement stratégique ou un autre partenaire de collaboration conformément à un accord de licence ou de commercialisation, nous dépendrons entièrement de cette partie pour la commercialisation et les ventes de ce produit. Ces parties peuvent ne pas consacrer suffisamment de temps ou de ressources au marketing et à la commercialisation, ou peuvent décider de ne pas poursuivre le marketing et la commercialisation du tout, ce qui pourrait empêcher les produits concernés d'atteindre les étapes ou les ventes qui déclencheraient des paiements à Nanobiotix.

1.5.2.12. Même si NBTXR3 est commercialisé, il peut ne pas être adopté par les médecins, les patients ou d'autres membres de la communauté médicale.

Même si NBTXR3 reçoit une autorisation de mise sur le marché, la communauté médicale peut ne pas adopter de tels produits comme étant suffisamment sûrs et efficaces pour l'utilisation indiquée. En outre, les médecins peuvent choisir de restreindre l'utilisation du produit si, sur la base de l'expérience, des données cliniques, des profils d'effets secondaires et d'autres facteurs, ils ne sont pas convaincus que le produit soit préférable à d'autres médicaments ou traitements.

D'autres facteurs peuvent influencer l'adoption de NBTXR3 sur le marché :

- les indications cliniques pour lesquelles NBTXR3 est approuvé ;
- les avantages et les risques potentiels et perçus de NBTXR3 par rapport à d'autres traitements ;
- la prévalence et la gravité des effets secondaires ;
- la démonstration de l'efficacité clinique et de la sécurité du produit ;
- l'étiquetage approuvé du produit et les éventuelles limitations ou mises en garde requises ;
- le moment de la mise sur le marché du produit candidat et des produits concurrents ;
- l'efficacité de la sensibilisation de la communauté médicale au produit ;
- la couverture et les politiques de remboursement des gouvernements et des tiers payeurs commerciaux concernant le produit ; et
- le prix du produit sur le marché par rapport aux traitements concurrents.

Nous ne pouvons pas prédire le degré d'acceptation par le marché de tout produit candidat qui reçoit une autorisation de mise sur le marché. Si NBTXR3 est approuvé mais ne parvient pas à être adopté par la communauté médicale, nous ne serons pas en mesure de générer des revenus significatifs. Même si nos produits sont adoptés par le marché, nous pourrions ne pas être en mesure de maintenir cette acceptation au fil du temps si de nouveaux produits ou de nouvelles technologies sont introduits qui sont plus favorablement accueillis que nos produits, qui sont plus rentables ou qui rendent nos produits obsolètes.

1.5.2.13. La couverture et le remboursement peuvent être limités ou indisponibles dans certains segments du marché pour nos produits candidats, y compris NBTXR3, ce qui pourrait rendre difficile la vente rentable de nos produits candidats, y compris NBTXR3.

Le succès des ventes de NBTXR3, s'il est approuvé, dépend en partie de la disponibilité d'une couverture et d'un remboursement adéquats de la part des tiers payeurs. Les patients qui reçoivent un traitement médical pour leur maladie comptent généralement sur les tiers payeurs pour rembourser tout ou une partie des coûts associés à leur traitement. Une couverture et un remboursement adéquats de la part des programmes gouvernementaux de soins de santé, tels que Medicare et Medicaid aux États-Unis, et des tiers payeurs commerciaux, tels que les assureurs privés de santé et les organisations de maintien de la santé, sont essentiels à l'acceptation des nouveaux produits.

La couverture et le remboursement peuvent dépendre d'un certain nombre de facteurs, y compris la détermination de la nature d'un produit :

- une prestation couverte en vertu des politiques ou régimes applicables ;
- sûrs, efficaces et médicalement nécessaires ;

- appropriée pour le patient en question ;
- rentable ; et
- ni expérimental, ni de recherche.

Les politiques de couverture et de remboursement varient, et l'obtention de la couverture et de l'approbation du remboursement d'un produit par un gouvernement ou un autre tiers payeur est un processus long et coûteux qui pourrait nous obliger, nous ou nos partenaires stratégiques de développement et de commercialisation, à fournir, pour chaque payeur, des données scientifiques, cliniques et de rentabilité pour l'utilisation de nos produits, sans aucune garantie que la couverture ou un remboursement adéquat sera obtenu.

Même si la couverture d'un produit est obtenue, les taux de remboursement peuvent être insuffisants pour atteindre la rentabilité ou peuvent exiger des co-paiements que les patients jugent inacceptables.

Si la couverture n'est pas disponible ou si les taux de remboursement sont inadéquats, les patients pourraient ne pas utiliser nos produits. Comme le NBTXR3 représente une nouvelle approche thérapeutique, son coût peut être plus élevé que celui des thérapies conventionnelles et il peut nécessiter des évaluations de suivi à long terme, ce qui peut augmenter le risque que la couverture et/ou les taux de remboursement ne soient pas suffisants pour nous permettre d'atteindre la rentabilité.

1.5.2.14. Notre rentabilité future, si elle existe, dépend en partie de la capacité de Janssen, notre licencié stratégique de développement et de commercialisation de NBTXR3, à pénétrer les marchés mondiaux, au sein desquels nous ou Janssen serions soumis à des exigences réglementaires supplémentaires et à d'autres risques et incertitudes.

Notre rentabilité future, le cas échéant, dépendra en partie de la capacité de notre licencié stratégique de développement et de commercialisation, Janssen à commercialiser NBTXR3 que nous développons sur les marchés du monde entier.

La commercialisation de nos produits candidats sur différents marchés pourrait nous exposer à des risques et incertitudes supplémentaires, notamment :

- obtenir, pays par pays, l'autorisation de mise sur le marché applicable auprès de l'autorité réglementaire compétente ;
- la charge de se conformer à des exigences réglementaires, fiscales, comptables et juridiques complexes et changeantes dans chaque juridiction que nous poursuivons ;
- les différentes pratiques et coutumes médicales qui affectent l'acceptation sur le marché ;
- les exigences en matière de licences d'importation ou d'exportation ;
- les exigences spécifiques au pays en matière de fabrication ;
- les barrières linguistiques pour la formation technique, les professionnels de la santé et les documents destinés aux patients ;
- une protection réduite des droits de propriété intellectuelle dans certains pays étrangers ;
- les fluctuations des taux de change ;
- l'imposition éventuelle de contrôles gouvernementaux ; et
- la capacité des patients à obtenir le remboursement des produits sur les différents marchés.

1.5.3. Risques liés à notre dépendance à l'égard de tiers

1.5.3.1. En raison de l'importance de notre licence stratégique avec Janssen, nous sommes confrontés à un risque accru lié à notre dépendance à l'égard de Janssen dans le cadre du développement et de la commercialisation de NBTXR3

Nous sommes exposés à de nombreux risques résultant de nos relations stratégiques de développement et de commercialisation et de notre dépendance à l'égard de partenaires tiers dans ces relations.

En juillet 2023, nous avons conclu un accord de licence mondiale, de développement et de commercialisation avec Janssen ("Accord Janssen") pour le potentiel premier radioenhancer de sa catégorie NBTXR3, à l'échelle mondiale, à l'exclusion du territoire dévolu par la Licence Asie (tel que défini ci-dessous). En décembre 2023, notre accord de licence stratégique avec Lian Oncology Limited (« LianBio »), en vertu duquel LianBio détenait des droits exclusifs de développement et de commercialisation concernant certains produits candidats y compris NBTXR3 dans le territoire de licence asiatique (la « Licence Asie »), a été transféré à Janssen. À la suite de ce transfert, Janssen

disposera également des droits de développement et de commercialisation sur le produit candidat NBTXR3 sur le territoire dévolus par la Licence Asie (le "Territoire Asie").

En raison de l'importance de notre nouvelle collaboration avec Janssen et de la portée envisagée de l'implication de Janssen dans le développement et la commercialisation de NBTXR3, ces risques sont particulièrement aigus en ce qui concerne notre dépendance à l'égard de Janssen pour le développement et la commercialisation de NBTXR3. De plus, les paiements futurs envisagés par l'Accord Janssen et la Licence Asie devraient contribuer à une grande partie de nos revenus dans un avenir prévisible. En conséquence, la priorisation et l'engagement de ressources de Janssen dans le développement et la commercialisation de NBTXR3, la conception et l'exécution efficaces des études cliniques par Janssen, ainsi que la fourniture par Janssen de données de qualité et d'autres informations en temps opportun concernant ces études seront essentielles à notre performance opérationnelle et financière.

De plus, les droits importants accordés à Janssen en vertu de l'accord Janssen et la Licence Asie limitent notre capacité à entreprendre des études supplémentaires dans de nouvelles indications et à conclure des collaborations ou des partenariats supplémentaires avec des tiers dans le domaine de l'oncologie, ce qui amplifie encore notre dépendance à l'égard de Janssen. Dans le cadre de notre collaboration avec Janssen, nous nous sommes engagés à assurer la fabrication et la fourniture de NBTXR3 pour les besoins cliniques et commerciaux de Janssen, sous réserve de la négociation des accords d'approvisionnement et du droit de Janssen d'assumer la responsabilité de la fabrication. De telles obligations augmentent les risques associés à nos efforts pour établir des capacités de fabrication à l'échelle clinique et commerciale. Dans la mesure où nous rencontrons des difficultés à gérer ce développement et cette expansion de nos capacités de fabrication, cela pourrait perturber nos opérations et nous empêcher de réaliser les avantages financiers de notre stratégie de fabrication.

De plus, nous sommes confrontés au risque de perturbations importantes dans le développement et la commercialisation de NBTXR3 si Janssen mettait fin à cet accord ou la Licence Asie, ce dont elle a la faculté de faire sans motif sous réserve d'un préavis. Dans de telles circonstances, nous pourrions également perdre l'opportunité de générer les revenus futurs que nous espérons générer dans le cadre de l'accord Janssen, engager des coûts imprévus et subir des dommages à la réputation de nos produits, de nos produits candidats et de notre entreprise en général.

Par conséquent, compte tenu de l'importance de l'accord Janssen et de la Licence Asie pour nous, chacun des risques décrits dans la section entière « Risque lié à notre dépendance à l'égard de tiers » relatif aux relations stratégiques et à la dépendance à l'égard de partenaires tiers doit être compris comme s'appliquant avec une importance particulière dans notre relation avec Janssen.

1.5.3.2. Les tiers sur lesquels nous nous appuyons pour mener à bien certains aspects de nos programmes de développement peuvent ne pas fonctionner de manière satisfaisante.

Nous ne menons pas, et ne prévoyons pas à l'avenir, de mener de manière indépendante tous les aspects de nos programmes de développement. Par exemple, les termes de la Licence Asie incluent un engagement du titulaire de la licence à contribuer à l'inscription dans le Territoire Asie pour un certain nombre d'études d'enregistrement mondiales pour NBTXR3 (voir la section 1.3.14. du document d'enregistrement universel). Nous collaborons également avec MD Anderson sur le développement de NBTXR3 dans diverses indications (par exemple les cancers de la tête et du cou, du pancréas, de l'œsophage et du poumon, etc.) Nous dépendons, et continuerons à dépendre, de tiers pour certains aspects de la fabrication, du contrôle de la qualité, du développement de protocoles, de l'approvisionnement en matériel, de la recherche et du développement préclinique, des activités translationnelles, des essais cliniques, de la conduite d'essais cliniques et des activités de distribution. En ce qui concerne les essais cliniques que nous sponsorisons, nous nous appuyons sur des CROs, des institutions médicales et des investigateurs cliniques pour mener nos études cliniques. Cette dépendance à l'égard de tiers réduit notre contrôle sur ces activités, mais ne nous dispense pas de notre responsabilité de veiller au respect de toutes les réglementations et de tous les protocoles d'étude et d'essai requis.

Si ces tiers ne s'acquittent pas avec succès de leurs obligations contractuelles, ne respectent pas les délais prévus ou ne mènent pas leurs activités conformément aux exigences réglementaires et à nos plans et protocoles d'étude et d'essai, ou s'il y a des désaccords entre nous et ces tiers, nous pourrions ne pas être en mesure d'achever, ou être retardés dans l'achèvement, des études précliniques et des essais cliniques nécessaires pour soutenir les futures demandes d'autorisation et l'approbation des produits candidats que nous développons.

La dépendance à l'égard de ces tiers comporte des risques supplémentaires auxquels nous ne serions pas soumis si nous menions nous-mêmes les activités susmentionnées, notamment :

- que nous ne soyons pas en mesure de négocier des accords avec des tiers à des conditions raisonnables ou que la résiliation ou le non-renouvellement d'un accord intervienne d'une manière ou à un moment qui soit coûteux ou préjudiciable pour nous ;
- que ces tiers peuvent avoir une expérience limitée de nos produits ou de produits comparables et peuvent avoir besoin d'un soutien important de notre part pour mettre en œuvre et maintenir l'infrastructure et les processus nécessaires pour fabriquer, tester ou distribuer nos produits candidats ;

- que ces tiers peuvent ne pas fonctionner comme convenu ou en conformité avec les lois et exigences applicables, ou qu'ils peuvent ne pas consacrer suffisamment de ressources à nos produits ;
- que nous pourrions ne pas avoir suffisamment de droits ou d'accès à la propriété intellectuelle ou au savoir-faire concernant les améliorations ou les développements réalisés par nos prestataires de services tiers dans le cadre de leur prestation de services à notre égard ;
- que les régulateurs s'opposent ou refusent l'exécution de tâches spécifiques par certains tiers ou refusent les données fournies par ces tiers ; et
- que ces tiers peuvent connaître des perturbations commerciales, telles qu'une faillite ou une acquisition, ou des défaillances ou des déficiences dans leurs chaînes d'approvisionnement, qui perturbent leur capacité à s'acquitter de leurs obligations à notre égard.

Dans certaines circonstances, les prestataires de services, tels que les CRO ou CMO, qui ont conclu des contrats avec la Société, peuvent être autorisés à mettre fin à leurs engagements avec nous. Dans de telles circonstances, les activités de développement de produits pourraient être retardées pendant que nous cherchons à identifier, valider et négocier un accord avec un prestataire de services de remplacement. Dans certains cas, il se peut qu'un remplaçant approprié ne soit pas immédiatement disponible ou qu'il ne le soit pas à des conditions acceptables, ce qui pourrait entraîner des retards supplémentaires dans notre processus de développement.

L'un ou l'autre de ces événements pourrait entraîner des retards dans la fabrication, l'approvisionnement et/ou les études cliniques, ou l'impossibilité d'obtenir l'autorisation réglementaire, ou avoir un impact sur notre capacité à commercialiser avec succès de futurs produits, ce qui pourrait, dans chaque cas, avoir un effet négatif important sur notre activité, notre situation financière, nos résultats d'exploitation et nos perspectives.

1.5.3.3. Les tiers sur lesquels nous nous appuyons pour mener, superviser et contrôler les études cliniques peuvent ne pas s'acquitter de leurs tâches de manière satisfaisante.

Nos licenciés stratégiques et nous-mêmes dépendons d'institutions médicales, d'investigateurs cliniques, de CRO et de laboratoires sous contrat pour mener à bien des essais cliniques, ou y contribuer d'une autre manière, ou pour effectuer la collecte et l'analyse de données. Par exemple, ces tiers sont chargés de surveiller les toxicités et de gérer les événements indésirables, ce qui peut s'avérer particulièrement difficile en raison d'un certain nombre de facteurs, notamment les changements de personnel, le manque d'expérience, les changements d'équipe, la couverture du personnel interne ou d'autres problèmes connexes. Bien que nous et nos partenaires de développement stratégique ayons conclu des accords régissant ces services, nous et nos partenaires de développement stratégique n'avons qu'un contrôle limité sur les performances réelles de ces tiers. Néanmoins, nous ou nos partenaires stratégiques de développement, selon le cas, sommes tenus de veiller à ce que l'essai clinique soit mené conformément au protocole applicable et aux normes juridiques, réglementaires, éthiques et scientifiques. Le fait de s'appuyer sur un tiers ne dispense pas le promoteur d'un essai clinique de ses responsabilités réglementaires, y compris le respect des bonnes pratiques cliniques (BPC), des bonnes pratiques de fabrication (BPF), des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) de la FDA et d'autres autorités réglementaires, ainsi que d'autres exigences applicables à la conduite, à l'enregistrement et à la communication des résultats des essais cliniques, afin de garantir que les données et les résultats communiqués sont crédibles et exacts et que les droits, l'intégrité et la confidentialité des participants à l'essai clinique sont protégés.

Si nous, nos licenciés stratégiques, nos CROs ou nos CMOs respectifs, ou nos investigateurs ou sites d'essai respectifs ne respectent pas les BPC, BPL, BPF ou autres exigences réglementaires applicables, les données cliniques générées dans l'essai clinique concerné peuvent être considérées comme non fiables ou inutilisables par les autorités réglementaires et celles-ci peuvent exiger la réalisation d'essais cliniques supplémentaires avant de délivrer des autorisations de mise sur le marché pour les produits candidats concernés.

Les défaillances des tiers peuvent augmenter nos coûts, retarder notre capacité à obtenir l'approbation des autorités réglementaires, retarder ou empêcher le démarrage ou l'achèvement des essais cliniques et retarder ou empêcher la commercialisation de nos produits candidats. Bien que nous pensions qu'il existe de nombreuses sources alternatives pour fournir ces services, dans le cas où nous chercherions ces sources alternatives, nous pourrions ne pas être en mesure de conclure des accords de remplacement sans encourir des retards ou des coûts supplémentaires.

1.5.3.4. Nous sommes parties prenantes à des relations stratégiques de développement et de commercialisation, qui peuvent ne pas progresser ou être couronnées de succès et peuvent retarder ou nuire à la poursuite du développement ou de la commercialisation de nos produits candidats.

Conformément à l'Accord Janssen, Janssen dispose des droits de développement et de commercialisation mondiaux concernant le produit candidat NBTXR3, à l'exclusion du Territoire Asie. Suite au transfert de la Licence Asie à Janssen par LianBio, Janssen détient également les droits de développement et de commercialisation dévolus par la Licence Asie pour NBTXR3 dans le Territoire Asie.

Nous pourrions, à l'avenir, conclure d'autres relations stratégiques.

Tous les risques liés au développement, à l'approbation réglementaire et à la commercialisation des produits décrits dans le présent document d'enregistrement universel s'appliquent aux activités de nos licenciés stratégiques.

Notre dépendance à l'égard des accords de licence stratégiques peut présenter un certain nombre de risques, notamment les suivants :

- les titulaires de licences stratégiques pourraient ne pas s'acquitter de leurs obligations de développement ou ne pas les prioriser comme prévu ;
- les essais cliniques menés dans le cadre d'accords de licence stratégiques pourraient ne pas être couronnés de succès ;
- Les titulaires de licences stratégiques peuvent ne pas poursuivre le développement et la commercialisation de produits candidats, y compris NBTXR3 malgré l'obtention d'une approbation réglementaire ou peuvent décider de ne pas poursuivre le développement ou la commercialisation de produits candidats, y compris NBTXR3 en raison des résultats des essais cliniques, de changements de leur orientation stratégique ou de limites dans le budget disponible, ou de facteurs externes, tels qu'une acquisition au dépend des ressources ou qui crée des priorités concurrentes ;
- les détenteurs de licences stratégiques peuvent retarder les essais cliniques, ne pas fournir un financement suffisant pour les essais cliniques, arrêter un essai clinique ou abandonner un produit candidat ;
- Les détenteurs de licences stratégiques pourraient développer, indépendamment ou avec des tiers, des produits qui concurrencent directement ou indirectement nos produits candidats, y compris NBTXR3 ;
- Les produits candidats, y compris NBTXR3, développés dans le cadre d'accords de licence stratégiques peuvent être considérés par nos partenaires comme concurrentiels par rapport à leurs produits ou produits candidats développés indépendamment, ce qui peut les amener à consacrer des ressources limitées au développement ou à la commercialisation du produit candidat ;
- un partenaire peut ne pas engager des ressources suffisantes pour la commercialisation, le marketing et la distribution d'un produit candidat ;
- les désaccords avec les détenteurs de licences stratégiques, notamment sur les droits de propriété, l'interprétation des termes des licences ou le chemin privilégié pour le développement, peuvent entraîner des retards ou l'arrêt du développement ou de la commercialisation de ces produits candidats, ou peuvent donner lieu à des procédures judiciaires longues et coûteuses ;
- les titulaires de licences stratégiques peuvent ne pas obtenir, maintenir, protéger, défendre ou faire respecter de manière appropriée les droits de propriété intellectuelle ou peuvent utiliser de manière inappropriée des informations exclusives ;
- des litiges peuvent survenir en ce qui concerne la propriété intellectuelle développée dans le cadre de nos accords de licence stratégiques ;
- les détenteurs de licences stratégiques peuvent enfreindre, détourner ou violer de toute autre manière les droits de propriété intellectuelle de tiers, ce qui peut nous exposer à des litiges et à une responsabilité potentielle ;
- les accords de licence stratégiques peuvent être résiliés discrétionnairement par le détenteur de la licence et, en cas de résiliation, le développement des produits candidats peut être retardé ou interrompu ;
- la négociation d'accords de licence stratégiques peut exiger une attention considérable de la part de notre équipe de direction ; et
- nous pourrions être confrontés à une concurrence importante dans la recherche de licenciés stratégiques appropriés, et le processus de négociation est long et complexe.

Nous comptons sur ces accords de licence stratégiques pour nous aider à financer le développement et la commercialisation de nos propres produits candidats. Notre succès dépend, en partie, de notre capacité à percevoir des paiements d'étape et des redevances de la part de nos licenciés stratégiques. Dans la mesure où nos licenciés stratégiques ne poursuivraient pas de manière active et efficace le développement de produits candidats tels que NBTXR3 pour lesquels nous pourrions être éligible à percevoir de tels paiements, nous ne réaliserons pas ces flux de revenus importants, ce qui pourrait ralentir nos progrès de développement globaux et avoir un effet négatif sur nos activités et nos perspectives d'avenir.

En outre, nos accords de licence stratégique sont résiliables sans cause moyennant un préavis. Si un ou plusieurs licenciés résilient un accord de licence stratégique, cela pourrait avoir un effet négatif sur nos revenus. Si nous ne

recevons pas les paiements prévus, le développement de nos produits candidats pourrait être retardé et nous pourrions avoir besoin de ressources supplémentaires pour développer nos produits candidats, y compris NBTXR3.

1.5.3.5. L'accès aux matières premières et aux produits nécessaires à la conduite des essais cliniques et à la fabrication de nos produits candidats n'est pas et ne peut pas être garanti.

Nous dépendons de tiers pour la fourniture de divers matériaux, y compris l'Hafnium, qui sont nécessaires à la production de certains de nos produits candidats, y compris NBTXR3. La fourniture de ces matières premières pourrait être réduite ou interrompue à tout moment. Dans ce cas, nous pourrions ne pas être en mesure de trouver d'autres fournisseurs acceptables ou à des conditions acceptables. Si des fournisseurs ou des fabricants clés sont perdus ou si l'approvisionnement en matières premières est réduit ou interrompu, nous pourrions ne pas être en mesure de développer, de fabriquer et de commercialiser nos produits candidats en temps voulu et de manière compétitive. En outre, ces derniers sont soumis à des processus de fabrication stricts et à des tests rigoureux.

Des retards dans l'achèvement et la validation des processus de fabrication de ces matériaux pourraient avoir un effet négatif sur la capacité à achever les essais et à commercialiser nos produits candidats. En outre, nos fournisseurs ou fabricants peuvent, de temps à autre, modifier leurs processus et procédures internes de fabrication ou d'essai. Ces changements peuvent nous obliger à réaliser ou à faire réaliser des études pour démontrer l'équivalence des matériaux produits ou testés dans le cadre de ces nouvelles procédures. Ces tests d'équivalence peuvent entraîner des retards importants dans le développement de nos produits candidats, y compris NBTXR3.

En outre, nos fournisseurs peuvent être confrontés à des problèmes de qualité ou à des conclusions d'inspections des autorités réglementaires qui pourraient entraîner des retards ou des interruptions dans la fourniture de nos produits candidats, y compris NBTXR3.

1.5.3.6. Nous pouvons conclure des accords avec des tiers pour vendre, distribuer et/ou commercialiser les produits candidats que nous développons et pour lesquels nous obtenons une autorisation réglementaire, ce qui peut avoir un effet négatif sur notre capacité à générer des revenus.

Étant donné le stade de développement de nos produits candidats, nous n'avons aucune expérience dans la vente, le marketing et la distribution de produits biotechnologiques. Toutefois, si l'un de nos produits candidats, y compris NBTXR3, obtient une autorisation de mise sur le marché, nous pourrions avoir l'intention de développer des capacités de vente et de marketing, seul ou avec des partenaires. Il est cependant rappelé qu'au titre de l'Accord Janssen et la Licence Asie attribuant à Janssen les droits exclusifs mondiaux de commercialisation sur NBTXR3, nous dépendons de Janssen pour la commercialisation de NBTXR3. L'externalisation des ventes, de la distribution et du marketing peut nous exposer à divers risques, notamment :

- notre incapacité à exercer un contrôle direct sur les activités et le personnel de vente, de distribution et de marketing ;
- l'échec potentiel ou l'incapacité du personnel de vente sous contrat à commercialiser avec succès nos produits auprès des médecins ; et
- les litiges potentiels avec des tiers concernant la distribution, les frais de vente et de marketing, le calcul des redevances et les stratégies de vente et de marketing.

Si nous ne parvenons pas à nous associer à un tiers disposant de capacités de vente, de marketing et de distribution adéquates, nous pourrions avoir des difficultés à commercialiser nos produits candidats, y compris NBTXR3, ce qui aurait un effet négatif sur nos activités, notre situation financière et notre capacité à générer des revenus de produits.

1.5.3.7. Notre dépendance à l'égard de tiers et de nos licenciés stratégiques nous oblige à partager nos secrets industriels, ce qui augmente le risque qu'un concurrent les découvre ou que nos secrets industriels soient détournés ou divulgués.

Comme nous faisons appel à des tiers pour certaines activités de notre processus de développement, nous devons parfois partager avec eux des secrets industriels.

En outre, nous sommes tenus de partager certains secrets industriels avec nos licenciés stratégiques conformément aux termes de nos accords de licence stratégiques. Nous menons également des activités conjointes de recherche et de développement de produits qui peuvent nous obliger à partager des secrets industriels dans le cadre de nos partenariats de recherche et de développement ou d'accords similaires.

Nous cherchons à protéger notre technologie propriétaire en partie en concluant des accords de confidentialité et, le cas échéant, des accords de transfert de matériel, des accords de recherche collaborative, des accords de licence, des accords de conseil ou d'autres accords similaires avec nos licenciés stratégiques, nos sous-traitants, nos conseillers, nos employés et nos consultants avant de commencer la recherche, les services ou de divulguer des informations propriétaires. Ces accords limitent généralement les droits des tiers d'utiliser ou de divulguer nos

informations confidentielles, telles que les secrets industriels. Malgré ces dispositions contractuelles, la nécessité de partager des secrets industriels et d'autres informations confidentielles augmente le risque que ces secrets industriels soient connus de nos concurrents, qu'ils soient incorporés dans la technologie de tiers, ou qu'ils soient divulgués ou utilisés en violation de ces accords. Les parties avec lesquelles nous partageons des informations confidentielles peuvent également être acquises par des concurrents, ce qui peut augmenter le risque que ces entités violent leurs obligations de confidentialité et partagent nos informations confidentielles avec l'acquéreur.

Étant donné que notre position de propriétaire repose en partie sur notre savoir-faire et nos secrets industriels, la découverte de nos secrets industriels par un concurrent ou toute autre utilisation ou divulgation non autorisée porterait atteinte à notre position concurrentielle et pourrait avoir un effet négatif important sur nos activités.

1.5.4. Risques liés à la conformité opérationnelle et à la gestion des risques

1.5.4.1. Nous devons développer et étendre notre organisation, et nous pourrions rencontrer des difficultés dans la gestion de ce développement et de cette expansion, ce qui pourrait perturber nos activités.

Au fur et à mesure que nos programmes de développement, de fabrication et de commercialisation se développent et que nous continuons à nous conformer à nos obligations en tant qu'entreprise cotée en France et aux États-Unis, nous nous attendons à ce que le nombre de nos employés continue à augmenter. Pour gérer la poursuite de notre développement et de notre expansion, y compris l'exploitation de nos installations de fabrication et la commercialisation de nos produits candidats, nous devons continuer à mettre en œuvre et à améliorer nos systèmes managériaux, opérationnels et financiers, à agrandir nos installations et à continuer à recruter et à former du personnel qualifié supplémentaire.

La croissance actuelle et future impose des responsabilités importantes à notre équipe de direction, notamment :

- l'identification, le recrutement, l'intégration, le maintien et la motivation des employés supplémentaires ;
- gérer efficacement nos efforts de développement interne, y compris le processus d'évaluation clinique et réglementaire de nos produits candidats ; et
- améliorer nos contrôles opérationnels, financiers et de gestion, ainsi que nos systèmes et procédures d'information.

Nos performances financières futures et notre capacité à commercialiser nos produits candidats, y compris NBTXR3, s'ils sont approuvés, et à rivaliser efficacement, dépendront en partie de notre capacité à gérer efficacement le développement et l'expansion futurs de notre société. Pour y parvenir, notre direction pourrait devoir détourner une partie disproportionnée de son attention de ses activités quotidiennes et consacrer un temps substantiel à la gestion de ces activités.

Si notre direction n'est pas en mesure de gérer efficacement notre développement et notre expansion prévus, nos dépenses pourraient augmenter plus que prévu, notre capacité à générer ou à augmenter nos revenus pourrait être réduite et nous pourrions ne pas être en mesure de mettre en œuvre notre stratégie commerciale.

1.5.4.2. Des réclamations ou poursuites en justice pourraient détourner nos ressources, entraîner des responsabilités importantes et réduire le potentiel commercial de nos produits candidats.

Le risque que nous puissions être poursuivis en justice est inhérent au développement et à la commercialisation de produits biotechnologiques.

Les effets secondaires ou les défauts de fabrication des produits que nous développons pourraient entraîner la détérioration de l'état d'un patient, des blessures ou même la mort. Par exemple, notre responsabilité pourrait être recherchée par des patients participant aux essais cliniques de nos produits candidats, y compris NBTXR3, à la suite d'effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ces produits candidats. Une fois qu'un produit est approuvé pour la vente et commercialisé, la probabilité de poursuites en justice augmente. Des poursuites pénales ou civiles peuvent être engagées contre nous par des patients, des autorités réglementaires, nos licenciés stratégiques, des sociétés biopharmaceutiques ou biotechnologiques et tout autre tiers utilisant ou commercialisant nos produits. Ces actions pourraient inclure des réclamations résultant d'actes de nos partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels nous n'avons que peu ou pas de contrôle.

En outre, indépendamment du bien-fondé ou de l'issue finale, ces réclamations peuvent entraîner : une atteinte à la réputation de notre entreprise ; le retrait de participants aux essais cliniques ; l'ouverture d'enquêtes par les autorités de réglementation ; des coûts liés aux litiges connexes ; une distraction de l'attention de la direction de notre activité principale ; des indemnités pécuniaires substantielles pour les participants aux essais, les patients ou d'autres demandeurs ; une perte de revenus ; l'épuisement de toute assurance disponible et de nos ressources en capital ; l'incapacité pour nous et nos licenciés stratégiques de commercialiser nos produits candidats, y compris NBTXR3 ;

et une diminution de la demande pour nos produits candidats, y compris NBTXR3, si leur vente commerciale est approuvée.

Nous maintenons une assurance responsabilité civile pour les dommages causés par nos produits candidats tel que NBTXR3, y compris une assurance pour les essais cliniques, avec des limites de couverture que nous estimons habituelles pour les entreprises de notre secteur d'activité. Cette couverture peut s'avérer insuffisante pour nous rembourser les dépenses ou les pertes que nous pourrions subir. En outre, à l'avenir, nous pourrions ne pas être en mesure d'obtenir ou de maintenir une couverture d'assurance suffisante à un coût acceptable ou de nous protéger d'une manière ou d'une autre contre d'éventuelles réclamations ou d'autres actions en responsabilité juridique ou administrative de notre part ou de celle de nos partenaires, licenciés ou sous-traitants, ce qui pourrait empêcher ou inhiber la production commerciale et la vente de l'un de nos produits candidats, y compris NBTXR3, qui recevrait une approbation réglementaire, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur nos activités.

1.5.4.3. Nous pouvons utiliser des produits chimiques et biologiques dangereux dans le cadre de nos activités. Toute réclamation relative à une mauvaise manipulation, stockage ou élimination de ces matières pourrait être longue et coûteuse.

Nous sommes soumis à de nombreuses lois et réglementations en matière d'environnement, de santé et de sécurité, notamment celles qui régissent les procédures de laboratoire et la manipulation, l'utilisation, le stockage, le traitement, la fabrication et l'élimination des matières et déchets dangereux. Nos processus de fabrication, recherche et de développement peuvent impliquer l'utilisation contrôlée de matières dangereuses, y compris des produits chimiques et biologiques.

Nous ne pouvons pas éliminer le risque de contamination ou de déversement accidentel de ces matières et de toute blessure qui en résulterait. Nous pouvons être poursuivis en justice pour toute blessure ou contamination résultant de notre utilisation ou de l'utilisation par des tiers de ces matériaux, et notre responsabilité peut dépasser toute couverture d'assurance et le total de nos actifs. La réglementation de l'Union européenne, le droit français, les lois et réglementations fédérales, nationales, locales ou étrangères régissent l'utilisation, la fabrication, le stockage, la manipulation et l'élimination de ces matières dangereuses et de certains déchets, ainsi que le rejet de polluants dans l'environnement et les questions relatives à la santé et à la sécurité humaines. Le respect des lois et réglementations environnementales peut s'avérer coûteux et nuire à nos efforts de recherche et de développement. Si nous ne respectons pas ces exigences, nous pourrions subir des retards, des coûts substantiels, y compris des amendes et des pénalités civiles ou pénales, des coûts de nettoyage ou des dépenses en capital pour des équipements de contrôle ou des changements opérationnels nécessaires pour atteindre et maintenir la conformité. En outre, nous ne pouvons pas prévoir l'impact sur nos activités de lois ou de réglementations environnementales nouvelles ou modifiées, ou de tout changement dans la manière dont les lois et réglementations existantes et futures sont interprétées et appliquées. Ces lois et réglementations actuelles ou futures peuvent entraver nos efforts de recherche, de développement ou de production.

1.5.4.4. Nous avons identifié une déficience majeure dans notre contrôle interne sur l'information financière au 31 décembre 2022, et nous continuons d'identifier une déficience majeure dans notre contrôle interne au 31 décembre 2023 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, ainsi qu'à des processus et procédures insuffisants, y compris la supervision des experts tiers, en particulier dans des domaines complexes faisant appel au jugement tels que nos contrats de licence, la souscription d'actions avec Johnson & Johnson (JJDC) et l'accord de transfert des droits de développement et de commercialisation de LianBio à Janssen.

En tant que Société publique américaine, la loi Sarbanes-Oxley exige, entre autres, que nous évaluions l'efficacité de nos contrôles et procédures de divulgation et l'efficacité de notre contrôle interne sur l'information financière à la fin de chaque exercice. Les règles régissant les normes à respecter pour que notre direction évalue notre contrôle interne sur l'information financière conformément à l'article 404 de la loi Sarbanes-Oxley sont complexes et nécessitent une documentation importante, des tests et d'éventuelles mesures correctives. Ces normes strictes exigent que notre comité d'audit et des finances soit informé et régulièrement mis à jour sur l'examen par la direction du contrôle interne sur l'information financière.

Dans le cadre de l'audit de l'exercice 2022, nous avons identifié une déficience majeure dans notre contrôle interne sur l'information comptable et financière liée à un manque de personnel de supervision ayant le niveau approprié d'expérience et de formation technique en comptabilité pour se conformer aux normes internationales IFRS et aux obligations de déclaration de la SEC, et à des processus et procédures insuffisants, en particulier dans les domaines complexes, fondés sur des estimations faisant appel au jugement tels que l'évaluation de la capacité de la Société à poursuivre son activité et la valorisation d'instruments de dette complexes.

Pour l'exercice clos le 31 décembre 2023, la direction a mis en œuvre des efforts significatifs afin d'améliorer et renforcer notre contrôle interne pour remédier à la déficience majeure identifiée en 2022. Cependant, notre contrôle interne à l'égard de l'information comptable et financière n'a pas été efficace en raison de cette déficience majeure persistante, liée à un niveau de revue interne insuffisant nécessitant un niveau approprié d'expérience et de formation comptable et technique un manque de personnel de supervision ayant le niveau approprié d'expérience et de formation technique en comptabilité pour se conformer aux normes internationales d'information financière IFRS et aux obligations d'information de déclaration de la SEC, ainsi qu'à des processus et procédures insuffisants, y compris la supervision des experts tiers, en particulier dans des domaines complexes fondés sur des estimations faisant appel au jugement tels que nos contrats de licence, la souscription d'actions avec Johnson & Johnson (JJDC) et l'accord de transfert des droits de développement et de commercialisation de LianBio à Janssen .

Nous entreprenons activement des efforts de remédiation pour remédier à cette déficience majeure. En réponse à la déficience majeure décrite ci-dessus, notre direction a mis en œuvre et continuera de travailler à l'élaboration d'un plan de remédiation qui, selon elle, fonctionnera de manière suffisante pour démontrer que la déficience majeure sera corrigée. Bien que nous ayons réalisé des progrès pour améliorer nos procédures de contrôle interne depuis le 31 décembre 2022 et pensons que notre plan de remédiation sera suffisant pour remédier à la déficience majeure identifiée, nous ne pouvons pas garantir que les mesures que nous avons prises jusqu'à présent et que nous pourrions prendre à l'avenir seront suffisantes pour remédier aux déficiences de contrôle qui ont conduit à notre déficience majeure dans le contrôle interne à l'égard de l'information financière ou que nous préviendrons ou éviterons d'éventuelles déficiences majeures futures.

Des contrôles internes efficaces sont nécessaires pour que nous puissions fournir des rapports financiers fiables. Ces mesures correctives peuvent prendre du temps et être coûteuses, et rien ne garantit que ces initiatives produisent en fin de compte les effets escomptés.

Si nous ne parvenons pas à doter notre fonction comptable et financière d'un personnel adéquat ou à maintenir un contrôle interne de l'information financière suffisant pour satisfaire aux exigences de la loi Sarbanes-Oxley, notre activité et notre réputation pourraient en pâtir. En outre, si nous ne sommes pas en mesure de nous conformer aux exigences applicables de la section 404 dans les délais impartis, nous pourrions faire l'objet de sanctions ou d'enquêtes de la part des autorités réglementaires, y compris de la SEC et du Nasdaq.

Si nous identifions de nouvelles déficiences majeures à l'avenir, celles-ci pourraient limiter notre capacité à prévenir ou à détecter une inexactitude de nos comptes ou de nos informations, ce qui pourrait entraîner une inexactitude matérielle de nos états financiers annuels ou intermédiaires. Dans ce cas, nous pourrions ne pas être en mesure de nous conformer aux exigences de la législation sur les valeurs mobilières concernant le dépôt en temps voulu des rapports périodiques ainsi qu'aux exigences de cotation en bourse applicables, les investisseurs pourraient perdre confiance dans nos rapports financiers, nos ADS pourraient diminuer et notre accès aux marchés des capitaux pourrait être restreint. La survenance de l'une des situations susmentionnées nécessiterait également des ressources financières et de gestion supplémentaire. Nous ne pouvons pas vous garantir que les mesures que nous avons prises jusqu'à présent, ou toute mesure que nous pourrions prendre à l'avenir, seront suffisantes pour éviter d'éventuelles déficiences majeures futures.

Pour nous conformer aux dispositions applicables de la section 404, nous devons engager des frais comptables importants et consacrer beaucoup de temps et d'attention à la gestion des questions liées à la conformité, à mesure que nous mettons en œuvre des pratiques supplémentaires de gouvernance d'entreprise et que nous nous conformons aux exigences en matière de rapports. En outre, notre cabinet d'experts-comptables indépendant sera tenu d'attester de l'efficacité de nos contrôles internes sur l'information financière à partir de notre document d'enregistrement universel suivant la date à laquelle nous ne sommes plus une société émergente de croissance, qui peut s'étendre jusqu'au 31 décembre 2025.⁹

1.5.4.5. Nos systèmes informatiques internes, ou ceux de nos contractants ou consultants tiers, peuvent tomber en panne ou subir des atteintes à la sécurité, y compris des failles de cybersécurité, ce qui pourrait entraîner une perturbation importante de nos programmes de développement de produits ou la perte de données personnelles.

Dans le cadre normal de nos activités, nous pouvons recueillir, traiter, stocker et transmettre des informations exclusives, confidentielles et sensibles, notamment des données personnelles (y compris des informations sur la santé), des éléments de propriété intellectuelle, des secrets industriels et des informations commerciales exclusives détenues ou contrôlées par nous-mêmes ou par d'autres parties. Nous pouvons également partager ou recevoir des informations sensibles avec nos partenaires, CRO, CMO ou autres tiers. Notre capacité à contrôler les pratiques de ces tiers en matière de sécurité de l'information est limitée, et ces tiers peuvent ne pas avoir mis en place des mesures de sécurité de l'information adéquates.

⁹Selon la définition de la SEC, une déficience majeure est une déficience, ou une combinaison de déficiences, dans le contrôle interne de l'information financière, de sorte qu'il existe une possibilité raisonnable qu'une inexactitude importante des états financiers annuels ou intermédiaires de la société ne soit pas empêchée ou détectée en temps voulu.

Malgré la mise en œuvre de mesures de sécurité, nos systèmes informatiques internes et ceux de nos contractants et consultants tiers sont vulnérables aux dommages causés par les virus informatiques, les cyberattaques, les accès non autorisés, les catastrophes naturelles, le terrorisme, la guerre et les pannes de télécommunications et d'électricité. Les cyberattaques, les activités malveillantes sur Internet et les fraudes en ligne et hors ligne sont courantes et augmentent en fréquence, en sophistication et en intensité, et sont devenues de plus en plus difficiles à détecter. Ces menaces proviennent de diverses sources, notamment des "pirates" informatiques traditionnels, des acteurs de la menace, du personnel (par exemple en cas de vol ou d'utilisation abusive), des États-nations sophistiqués et des acteurs soutenus par des États-nations. Certains acteurs se livrent aujourd'hui à des cyberattaques et devraient continuer à le faire, notamment des acteurs étatiques pour des raisons géopolitiques et dans le cadre de conflits militaires et d'activités de défense. En temps de guerre et d'autres conflits majeurs, nous, et les tiers dont nous dépendons, pouvons être vulnérables à un risque accru de ces attaques, y compris des cyberattaques de représailles, qui pourraient perturber matériellement nos systèmes et nos opérations, notre chaîne d'approvisionnement et notre capacité à produire et à distribuer nos produits candidats. Les cyberattaques peuvent inclure, sans s'y limiter, le déploiement de logiciels malveillants nuisibles (y compris à la suite d'intrusions de menaces persistantes avancées), le déni de service (comme le bourrage d'informations d'identification), la collecte d'informations d'identification, les attaques d'ingénierie sociale (y compris les attaques par hameçonnage), les virus, les ransomwares, les attaques de la chaîne d'approvisionnement, les fautes ou les erreurs du personnel et d'autres menaces similaires. Nous pouvons également faire l'objet de bogues logiciels, de dysfonctionnements de serveurs, de défaillances logicielles ou matérielles, de pertes de données ou d'autres actifs informatiques, de logiciels publicitaires, de pannes de télécommunications ou d'autres problèmes similaires. En particulier, les attaques par ransomware sont de plus en plus fréquentes et graves et peuvent entraîner des interruptions, des retards ou des pannes importants dans nos activités, des perturbations de notre système d'information et de communication, des interruptions de nos essais cliniques, des pertes de données (y compris les données relatives aux essais cliniques), des dépenses importantes pour restaurer les données ou les systèmes, la perte de réputation et le détournement de fonds. Les paiements d'extorsion peuvent atténuer l'impact négatif d'une attaque de ransomware, mais nous pourrions ne pas vouloir ou ne pas pouvoir effectuer de tels paiements en raison, par exemple, de lois ou de réglementations applicables interdisant de tels paiements. De même, les attaques de la chaîne d'approvisionnement ont augmenté en fréquence et en gravité, et nous ne pouvons pas garantir que les tiers et les infrastructures de notre chaîne d'approvisionnement n'ont pas été compromis ou qu'ils ne contiennent pas de défauts ou de bogues exploitables qui pourraient entraîner une violation de nos systèmes de technologie de l'information ou des systèmes de technologie de l'information de tiers qui nous soutiennent et soutiennent nos services. Les transactions commerciales futures ou passées (telles que les acquisitions ou les intégrations) pourraient nous exposer à des risques et à des vulnérabilités supplémentaires en matière de cybersécurité, étant donné que nos systèmes pourraient être affectés par des vulnérabilités présentes dans les systèmes et les technologies des entités acquises ou intégrées.

Bien que nous ayons mis en œuvre des mesures de sécurité destinées à nous protéger contre les incidents de sécurité, rien ne garantit que ces mesures soient efficaces. Bien que nous ne pensions pas avoir connu de panne de système, d'accident ou d'atteinte à la sécurité significatifs à ce jour, si un tel événement devait se produire et provoquer des interruptions dans nos opérations, il pourrait entraîner l'acquisition, la modification, la destruction, la perte, l'altération, le cryptage, la divulgation ou l'accès non autorisé, illégal ou accidentel à nos informations sensibles. Un incident de sécurité ou une autre interruption pourrait perturber notre capacité (et celle des tiers dont nous dépendons) à fabriquer ou à livrer nos produits candidats. Par exemple, la perte de données d'essais cliniques pour nos produits candidats pourrait entraîner des retards dans nos efforts d'approbation réglementaire et augmenter de manière significative nos coûts de récupération ou de reproduction des données. Dans la mesure où toute perturbation ou atteinte à la sécurité entraîne la perte ou l'endommagement de nos données ou applications ou d'autres données ou applications relatives à notre technologie ou à nos produits candidats, ou la divulgation inappropriée d'informations confidentielles ou exclusives, nous pourrions encourir des responsabilités et le développement ultérieur de nos produits candidats pourrait être retardé.

Nous pourrions ne pas être en mesure de détecter les vulnérabilités de nos systèmes de technologie de l'information parce que ces menaces et techniques changent fréquemment, sont souvent de nature sophistiquée et peuvent n'être détectées qu'après qu'un incident de sécurité s'est produit. Malgré nos efforts pour identifier et remédier aux vulnérabilités critiques exploitables, le cas échéant, dans nos systèmes de technologie de l'information, il se peut que nos efforts ne soient pas couronnés de succès. En outre, nous pourrions subir des retards dans l'élaboration et le déploiement de mesures correctives destinées à remédier aux vulnérabilités identifiées. Toute incapacité à prévenir ou à atténuer les incidents de sécurité ou l'accès inapproprié, l'utilisation ou la divulgation de nos données cliniques ou des données personnelles des patients pourrait entraîner une responsabilité importante en vertu du droit étatique, fédéral et international et pourrait avoir un impact négatif important sur notre réputation, affecter notre capacité à mener nos essais cliniques et potentiellement perturber notre activité.

1.5.4.6. Les réglementations relatives à la confidentialité des données pourraient avoir un effet négatif sur nos activités, nos résultats d'exploitation et notre situation financière.

Nous sommes soumis à des lois et réglementations sur la confidentialité et la protection des données qui imposent des exigences relatives à la collecte, à la transmission, au stockage et à l'utilisation d'informations d'identification personnelle, y compris des systèmes réglementaires complets aux États-Unis et dans l'Union européenne. Le paysage législatif et réglementaire en matière de protection de la vie privée et des données continue d'évoluer dans les juridictions du monde entier, et l'accent a été mis de plus en plus sur les questions de protection de la vie privée et des données susceptibles d'affecter nos activités. Le non-respect de l'une de ces lois et réglementations pourrait entraîner des mesures d'application à notre encontre, y compris des amendes, l'emprisonnement de responsables de l'entreprise et la censure publique, des demandes de dommages-intérêts par les personnes concernées, une atteinte à notre réputation et une perte de clientèle, ce qui pourrait avoir un effet négatif important sur nos activités, notre situation financière, nos résultats d'exploitation ou nos perspectives.

Il existe de nombreuses réglementations telles que le Règlement général sur la protection des données (RGPD) de l'Union européenne, les lois et réglementations fédérales et étatiques des États-Unis relatives à la confidentialité et à la sécurité des informations personnelles, y compris les réglementations promulguées en vertu du RGPD et du Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) qui établissent des normes de confidentialité et de sécurité pour l'utilisation et la divulgation d'informations de santé individuellement identifiables et exigent la mise en œuvre de garanties administratives, physiques et technologiques pour protéger la confidentialité de ces informations de santé protégées.

Déterminer si les informations de santé protégées ont été traitées conformément aux normes applicables en matière de protection de la vie privée et à nos obligations contractuelles peut être complexe et sujet à des interprétations changeantes. Nous ne pouvons pas être sûrs de la manière dont ces réglementations seront interprétées, mises en œuvre ou appliquées à nos activités. Si nous ne respectons pas les lois applicables en matière de protection de la vie privée, y compris les normes de confidentialité et de sécurité RGPD et HIPAA applicables, nous pourrions faire face à des sanctions civiles et pénales.

Plus précisément, dans l'UE, nous sommes soumis au règlement européen (UE) n° 2016/679, connu sous le nom de règlement général sur la protection des données (RGPD), ainsi qu'aux législations des États membres de l'UE qui complètent le RGPD. Le RGPD et la législation des États membres de l'UE s'appliquent à la collecte et au traitement des données personnelles, y compris les informations relatives à la santé, des individus dans l'UE par des entreprises établies dans l'UE et, dans certaines circonstances, établies en dehors de l'UE. Ces lois imposent des obligations strictes à la capacité de traiter des données à caractère personnel, y compris des informations relatives à la santé, en particulier en ce qui concerne leur collecte, leur utilisation, leur divulgation et leur transfert. Ces obligations portent notamment sur (i) l'obtention, dans certaines situations, du consentement éclairé des personnes auxquelles se rapportent les données à caractère personnel, (ii) les informations fournies aux personnes sur la manière dont leurs données à caractère personnel sont utilisées, (iii) la garantie de la sécurité et de la confidentialité des données à caractère personnel, (iv) l'obligation de notifier les violations de données à caractère personnel aux autorités compétentes de l'UE, (v) l'obligation d'informer les autorités compétentes de l'utilisation des données à caractère personnel, et (vi) des obligations de respecter les droits des personnes en ce qui concerne leurs données à caractère personnel (par exemple, le droit d'accéder à leurs données, de les corriger et de les supprimer).

Le RGPD impose également des restrictions sur le transfert de données personnelles vers la plupart des pays du monde en dehors de l'Espace économique européen (EEE), y compris les États-Unis, à moins que les parties au transfert n'aient mis en œuvre des garanties spécifiques pour protéger les informations personnelles transférées. Les clauses contractuelles types (CCT) de la Commission européenne constituent l'une des principales garanties permettant aux entreprises américaines d'importer des informations personnelles depuis l'EEE. Toutefois, l'utilisation des CCT ne garantit plus automatiquement la conformité au RGPD. Au lieu de cela, les entreprises restent tenues de réaliser une analyse d'impact du transfert de données pour chaque transfert, ce qui ajoute une charge de conformité. Le RGPD a donc accru notre responsabilité par rapport aux données personnelles que nous traitons, et nous pourrions être amenés à mettre en place des mécanismes potentiels supplémentaires pour assurer la conformité avec les nouvelles règles de l'UE en matière de protection des données. Par ailleurs, une certaine incertitude demeure quant à l'environnement juridique et réglementaire de ces lois et réglementations évolutives en matière de protection de la vie privée et des données. Les amendes pécuniaires potentielles pour les entreprises qui ne respectent pas les règles peuvent atteindre 20 millions d'euros ou 4 % du chiffre d'affaires annuel mondial, le montant le plus élevé étant retenu.

Nous pourrions faire l'objet d'enquêtes et/ou de réclamations en matière de protection de la vie privée et des résultats défavorables dans l'une ou l'autre de ces affaires pourraient empêcher la commercialisation de produits, nuire à notre réputation, affecter négativement la rentabilité de nos produits et nous exposer à des amendes substantielles. En outre, nos efforts continus pour nous conformer à l'évolution des lois et réglementations aux États-Unis, dans l'Union européenne et ailleurs peuvent être coûteux et nécessiter des modifications constantes de nos politiques, procédures et systèmes.

1.5.4.7. Nos états financiers consolidés reposant sur des estimations et des hypothèses, les résultats réels peuvent varier de manière significative par rapport aux estimations que nous faisons.

La préparation des états financiers consolidés conformément aux normes IFRS nécessite l'utilisation d'estimations et d'hypothèses qui ont une incidence sur les montants et les informations présentés dans les états financiers. Les estimations et les jugements utilisés par la direction sont fondés sur des informations historiques et sur d'autres facteurs, y compris des attentes concernant des événements futurs considérés comme raisonnables compte tenu des circonstances. Ces estimations peuvent être révisées lorsque les circonstances sur lesquelles elles sont basées changent. Dans le cadre de notre processus de clôture financière, qui comprend un examen par la direction et notre comité d'audit et des discussions avec notre cabinet d'experts-comptables indépendant, nous réévaluons et évaluons nos estimations et nos hypothèses ainsi que les circonstances sur lesquelles elles sont basées et nous pouvons déterminer que certaines estimations ou hypothèses doivent être révisées ou ajustées. Nous avons par le passé, et prévoyons à l'avenir, de procéder à de telles révisions et ajustements de nos estimations et hypothèses avant la publication de nos états financiers, à la lumière de ces réévaluations. Étant donné que nos états financiers nécessitent l'utilisation d'estimations et d'hypothèses, les résultats réels - notamment en ce qui concerne la continuité de l'exploitation, les paiements fondés sur des actions, les actifs d'impôts différés, les charges à payer pour les essais cliniques, la comptabilisation des produits et la juste valeur des instruments financiers - peuvent varier de manière significative par rapport à ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes.

1.5.5. Risques liés aux autorisations réglementaires pour nos produits candidats

1.5.5.1. Le paysage réglementaire qui régit nos produits candidats est incertain car il est soumis à la fois aux réglementations sur les médicaments et sur les dispositifs médicaux, en fonction du pays concerné, et des changements dans les exigences réglementaires pourraient entraîner des retards ou l'interruption du développement de nos produits candidats ou des coûts inattendus pour obtenir l'approbation réglementaire de l'autorisation de mise sur le marché et/ou du marquage CE.

Le développement et la fabrication de solutions thérapeutiques pour le traitement du cancer sont régis par un environnement réglementaire mondial complexe et évolutif. Les autorités réglementaires, y compris l'EMA et la FDA, ont développé des exigences strictes sur la quantité et les types de données requises pour démontrer la sécurité et l'efficacité des produits avant leur mise sur le marché et leur vente. L'augmentation des coûts liés à l'obtention et au maintien des autorisations de mise sur le marché ou, éventuellement du marquage CE, nécessaires pour NBTXR3 peut limiter sa valeur économique, réduire les perspectives de croissance dans ce domaine, et par conséquent les perspectives de NBTXR3 ou de tout autre produit candidat du groupe.

NBTXR3 a été classifié en tant que " dispositif médical de classe III " dans l'UE et comme " médicament " aux Etats-Unis. En conséquence, le Groupe doit répondre à diverses exigences et délais spécifiques. Dès qu'un produit est classifié en tant que médicament ou dispositif médical selon le cas, une autorité compétente ou un organisme notifié doit approuver ou certifier la conformité dudit médicament candidat ou dispositif médical avant qu'il ne puisse être commercialisés, promus ou vendus dans ces juridictions. Le Groupe doit fournir à ces autorités réglementaires les données issues du développement, de la fabrication, des essais précliniques et cliniques démontrant que son produit candidat est sûr pour le patient et efficace dans l'indication définie avant qu'il puisse être approuvé ou certifié pour une distribution commerciale. Le groupe doit fournir des données démontrant que le produit atteint une qualité et une sécurité adéquates du produit et de ses composants. Il doit également garantir aux autorités réglementaires que les caractéristiques et les résultats des lots cliniques pourront être répliqués de manière continue pour les lots commerciaux.

Le cadre réglementaire peut également changer, en particulier pour des marchés clés tels que l'UE, où les règles relatives aux dispositifs médicaux devraient être considérablement renforcées à la suite de l'adoption du règlement MDR.

À la lumière des évolutions scientifiques et réglementaires, les autorités compétentes des États membres de l'UE pourraient reconsidérer le statut de NBTXR3 en tant que dispositif médical dans l'UE et décider de le reclassifier en tant que médicament (voir la section 1.3.17.2. du document d'enregistrement universel). Si Hensify® ou d'autres produits candidats du groupe devaient être classifiés en tant que médicaments dans l'UE, leur développement clinique serait soumis à un cadre réglementaire différent. En conséquence, le processus de développement et de commercialisation pourrait être plus long et plus coûteux que prévu. Nous concevons nos programmes de développement clinique de manière à générer des preuves cliniques qui, selon nous, constitueront une base scientifique solide, quelle que soit le statut du produit.

Un retard ou un échec dans l'obtention, ou des coûts inattendus liés à l'obtention, de l'autorisation de mise sur le marché et/ou du marquage CE nécessaires à la mise sur le marché d'un produit pourraient diminuer notre capacité à générer des revenus produit suffisants pour maintenir notre activité.

1.5.5.2. Les procédures d'approbation réglementaire de la FDA et des autorités étrangères comparables sont longues et intrinsèquement imprévisibles, et si nous ne parvenons pas à obtenir l'approbation réglementaire de nos produits candidats, notre activité en sera considérablement affectée.

Nous devons obtenir des autorisations réglementaires (autorisation de mise sur le marché ou marquage CE) pour commercialiser et vendre nos produits candidats, y compris NBTXR3. Par exemple, aux États-Unis, nous devons obtenir l'approbation de la FDA pour chaque produit candidat dans chaque indication spécifique que nous avons l'intention de commercialiser, et dans l'UE, nous devons obtenir pour un médicament l'approbation de la Commission européenne (CE), sur la base de l'avis de l'EMA. Les processus d'approbation sont généralement coûteux et le temps nécessaire pour obtenir l'approbation de la FDA, de la CE et d'autres autorités réglementaires étrangères comparables est intrinsèquement imprévisible, mais prend généralement de nombreuses années après le début des essais cliniques et dépend de nombreux facteurs, y compris le pouvoir discrétionnaire des autorités réglementaires. En outre, les politiques d'approbation, les réglementations ou le type et la quantité de données cliniques nécessaires pour obtenir l'approbation peuvent changer au cours du développement clinique d'un produit candidat et peuvent varier d'une juridiction à l'autre. À l'exception du marquage CE concernant l'indication STM, nous n'avons pas obtenu d'autorisation réglementaire pour la commercialisation d'un produit candidat et il est possible qu'aucun de nos produits candidats existants, y compris NBTXR3, ou tout autre produit candidat que nous pourrions chercher à développer à l'avenir, n'obtienne jamais une telle autorisation réglementaire.

La FDA ou toute autre autorité réglementaire, selon le cas, peut retarder, limiter ou refuser l'approbation ou la certification de nos produits candidats pour de nombreuses raisons, y compris un désaccord sur la conception ou la mise en œuvre des essais cliniques, la détermination qu'un produit candidat n'est pas suffisamment sûr ou efficace, des objections à la significativité statistique des données ou à notre interprétation des données, des objections concernant la production, la formulation ou l'étiquetage de nos produits candidats, et tout autre facteur discrétionnaire que ces régulateurs jugent pertinent.

En outre, les politiques de la FDA et des agences réglementaires étrangères peuvent changer et des réglementations gouvernementales supplémentaires peuvent être adoptées, ce qui pourrait empêcher, limiter ou retarder l'approbation ou la certification des produits candidats.

Ce long processus d'autorisation ou de certification ainsi que l'imprévisibilité des résultats futurs des essais cliniques peuvent nous empêcher d'obtenir l'approbation réglementaire de commercialiser les produits candidats que nous développons, y compris NBTXR3, ce qui nuirait considérablement à nos activités, à nos résultats d'exploitation et à nos perspectives. En outre, même si nous ou nos licenciés stratégiques étions en mesure d'obtenir l'approbation ou la certification, les autorités réglementaires pourraient approuver l'un de nos produits candidats pour des indications moins nombreuses ou plus limitées que celles que nous avons demandé, pourraient ne pas approuver le prix que nous avons l'intention de proposer pour nos produits, pourraient accorder l'autorisation ou la certification ou l'approbation sous réserve de la réalisation d'essais cliniques post-commercialisation coûteux, ou pourraient approuver un produit candidat avec un étiquetage qui n'inclut pas les allégations nécessaires ou souhaitables pour une commercialisation réussie de ce produit candidat. L'un ou l'autre de ces scénarios pourrait nuire considérablement aux perspectives commerciales des produits candidats que nous développons.

1.5.5.3. Dans le cas d'une obtention d'une autorisation de mise sur le marché ou une certification de dispositif médical pour un produit candidat, nos produits resteront néanmoins soumis aux exigences réglementaires en vigueur.

L'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une certification de dispositif médical pour un produit dans une indication spécifique n'est pas un gage de capacité à obtenir une autorisation de mise sur le marché ou une certification de dispositif médical pour ce produit dans une autre indication. Même après avoir obtenu l'approbation ou la certification dans une juridiction pour les produits candidats que nous développons, y compris NBTXR3, ils seront soumis à des exigences réglementaires permanentes pour la fabrication, l'étiquetage, l'emballage, le stockage, la publicité, la promotion, l'échantillonnage, la tenue de registres et la soumission d'informations sur la sécurité et d'autres informations après la mise sur le marché.

Toute approbation ou certification reçue pour les produits candidats peut également être soumise à des limitations :

- sur la ou les indications approuvées pour lesquelles le produit peut être commercialisé ; ou
- aux conditions d'approbation, telles qu'une approbation accélérée pour un médicament sous réserve d'une confirmation supplémentaire de l'efficacité et/ou de la sécurité du produit sur la base d'une étude confirmatoire, et des exigences de tests post-commercialisation potentiellement coûteux, y compris des essais cliniques de Phase 4, et de surveillance pour contrôler la sécurité et l'efficacité du produit. En outre, les approbations accélérées potentielles sont limitées par le risque de retrait du marché du produit au cas où les études de confirmation ne confirmeraient pas les bénéfices de celui-ci.

De plus, après son approbation ou sa certification initiale, tout produit approuvé pour la commercialisation est réévalué régulièrement en termes de rapport bénéfice/risque pour le patient. La découverte potentielle de nouveaux défauts ou effets secondaires non détectés lors du développement et des essais cliniques peut entraîner des

restrictions de vente, la suspension ou le retrait du produit du marché et un risque accru de litige. Par exemple, le titulaire d'une NDA approuvée aux États-Unis est tenu de surveiller et de signaler les événements indésirables et tout manquement d'un produit à ses spécifications approuvées dans la NDA. De même, dans l'UE, tout titulaire d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une certification de dispositif médical a l'obligation légale de collecter en permanence des données et de mener une vigilance en matière de sécurité, c'est-à-dire les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables et d'autres problèmes liés aux médicaments ou aux produits. Les données doivent être transmises aux autorités dans des délais définis, et toute préoccupation émergente concernant le rapport bénéfice/risque doit être notifiée immédiatement. Si nécessaire, les autorités compétentes peuvent demander des investigations supplémentaires, y compris des études formelles. Des procédures réglementaires existent pour la mise à jour des informations sur les produits et la mise en œuvre d'autres mesures de sécurité. Aux États-Unis, le titulaire d'une NDA approuvée pour un médicament doit également soumettre de nouvelles demandes ou des demandes complémentaires et obtenir l'approbation de la FDA pour certains changements apportés au produit approuvé, y compris concernant l'étiquetage ou le processus de fabrication du produit. Des dispositions similaires s'appliquent dans l'UE. Le matériel publicitaire et promotionnel doit être conforme aux règles des autorités réglementaires et est soumis à l'examen des autorités réglementaires, en plus d'autres lois potentiellement applicables.

En outre, les fabricants de produits et leurs sites sont soumis à des inspections périodiques par les autorités réglementaires pour vérifier la conformité aux exigences des BPF et/ou à d'autres normes de qualité et de fabrication, ainsi que le respect des engagements pris dans le cadre des dossiers réglementaires approuvés. Si nous ou une autorité réglementaire sommes informés de problèmes précédemment inconnus concernant un produit, tels que des événements indésirables d'une gravité ou d'une fréquence imprévue, ou de problèmes concernant le site où le produit est fabriqué, ou si une autorité réglementaire désapprouve la promotion, la commercialisation ou l'étiquetage de ce produit, une autorité réglementaire peut imposer des restrictions concernant ce produit, le site de fabrication ou nous-mêmes, y compris exiger le rappel de lots ou de produits ou le retrait du produit du marché, la suspension ou la révocation de l'autorisation de mise sur le marché ou de la certification du dispositif médical, ou la suspension partielle ou totale des activités de fabrication.

Si nous ou nos licenciés stratégiques ne respectons pas les exigences réglementaires applicables après l'approbation ou la certification de l'un des produits candidats que nous développons, les autorités réglementaires peuvent.. :

- émettre une lettre d'avertissement faisant état d'une violation de la loi ;
- demander une injonction ou imposer des sanctions civiles ou pénales ou des amendes ;
- suspendre ou retirer l'approbation ou la certification ;
- suspendre ou mettre fin à des essais cliniques en cours ;
- refuser d'approuver une demande d'autorisation de mise sur le marché ou de certification de dispositif médical en cours soumise par nous ou nos détenteurs de licences stratégiques ;
- restreindre la fabrication, la distribution ou le marketing du produit ;
- saisir ou retenir des produits ou exiger le retrait ou le rappel de produits du marché ;
- détruire ou exiger la destruction des produits ;
- refuser d'autoriser l'importation ou l'exportation de produits ; ou
- refuser de nous autoriser à conclure des contrats d'approvisionnement, y compris des contrats gouvernementaux.

L'une ou l'autre des mesures réglementaires susmentionnées pourrait nous obliger à consacrer beaucoup de temps et de ressources pour y répondre et pourrait avoir un impact négatif sur l'organisation du Groupe. La survenue d'un événement ou d'une sanction décrits ci-dessus pourrait entraver notre capacité à commercialiser des produits et à générer des revenus.

Nous ne pouvons pas prédire la probabilité, la nature ou l'étendue de la réglementation gouvernementale qui pourrait résulter d'une législation ou d'une action administrative future, que ce soit aux États-Unis ou dans un autre pays. Si nous ou nos licenciés stratégiques ne sommes pas en mesure de nous adapter aux modifications des exigences existantes ou à l'adoption de nouvelles exigences ou politiques, ou si nous ou nos licenciés stratégiques ne sommes pas en mesure de maintenir la conformité réglementaire, l'autorisation de mise sur le marché ou la certification des dispositifs médicaux qui a été obtenue peut être suspendue ou retirée et nous pourrions alors ne pas atteindre ou maintenir la rentabilité, ce qui aurait un effet négatif sur nos activités, nos perspectives, notre situation financière et nos résultats d'exploitation.

Enfin, même si le Groupe a obtenu le marquage CE pour Hensify[®], nom de marque de NBTXR3 dans l'indication STM, applicable dans les pays de l'UE, il ne peut être certain que NBTXR3 recevra des approbations réglementaires dans d'autres indications ou dans d'autres territoires ou qu'il accomplira les procédures d'évaluation de la conformité

nécessaires, ou qu'il sera commercialisé avec succès, pour toute indication dans le domaine du cancer, même si le Groupe remplit les exigences réglementaires de pré-commercialisation applicables.

1.5.5.4. Bien que nous puissions demander à la FDA une désignation accélérée pour tout ou partie des indications auxquelles NBTXR3 pourrait répondre, rien ne garantit qu'une telle désignation sera accordée ou, si elle est accordée, qu'elle conduira à un développement plus rapide ou à un processus d'examen ou d'approbation réglementaire.

Si un produit est destiné au traitement d'une affection ou d'une maladie grave ou potentiellement mortelle, le promoteur peut demander une désignation accélérée par la FDA. En février 2020, la Société a reçu la désignation Fast Track de la FDA pour NBTXR3 pour le traitement des cancers localement avancés de la tête et du cou. Nous ou Janssen avons la faculté de demander une désignation et un examen accélérés pour tout ou partie des autres indications que NBTXR3 pourrait potentiellement traiter. Cependant, il convient de noter que même si nous recevons une désignation accélérée, nous ne connaissons peut-être pas un processus de développement, d'examen ou d'approbation plus rapide par rapport aux procédures conventionnelles de la FDA et une telle désignation ne garantit pas l'approbation finale. En outre, la FDA peut retirer la désignation accélérée si elle estime que la désignation n'est pas étayée par les données de notre programme de développement clinique.

1.5.5.5. Même si nous ou nos licenciés stratégiques obtenons et maintenons l'approbation des produits candidats aux États-Unis ou dans une autre juridiction, nous ou nos licenciés stratégiques pourrions ne jamais obtenir l'autorisation ou la certification des mêmes produits candidats dans d'autres juridictions, ce qui limiterait les opportunités de marché et affecterait négativement notre activité.

L'approbation d'un produit candidat aux États-Unis par la FDA ou dans une autre juridiction ne garantit pas l'autorisation ou la certification de ce produit candidat par les autorités réglementaires dans d'autres pays ou juridictions, et l'approbation par une autorité réglementaire ne garantit pas l'approbation par les autres ou par la FDA. Le processus d'approbation varie selon les pays et peut limiter notre capacité ou celle de nos licenciés stratégiques à développer, fabriquer, promouvoir et vendre nos produits candidats, y compris NBTXR3, à l'échelle internationale. L'incapacité d'obtenir une autorisation de mise sur le marché ou une certification dans les juridictions internationales empêcherait les produits candidats d'être commercialisés en dehors des juridictions dans lesquelles les approbations réglementaires ont été reçues. Afin de commercialiser et de vendre des produits candidats dans l'UE et dans de nombreux autres pays, nous et nos licenciés stratégiques devons obtenir des approbations ou certifications et nous conformer à de nombreuses exigences réglementaires. La procédure d'approbation varie selon les pays et peut impliquer des études précliniques ou des essais cliniques supplémentaires avant et après l'autorisation ou la certification. Dans de nombreux pays, un produit candidat doit être approuvé pour remboursement avant de pouvoir être approuvé pour la vente dans ce pays. Dans certains cas, le prix prévu pour le produit est également soumis à approbation. En outre, même si l'approbation de l'autorisation de mise sur le marché ou la certification d'un produit candidat dans un pays ne garantit pas l'approbation dans un autre pays, un échec ou un retard dans l'obtention de l'approbation ou de la certification dans un pays pourrait avoir un effet négatif sur le processus d'approbation réglementaire dans d'autres. Si nous ou nos licenciés stratégiques ne parvenons pas à nous conformer aux exigences réglementaires des marchés internationaux et/ou à recevoir les approbations ou certifications de commercialisation applicables, le marché cible sera réduit et la capacité à réaliser le plein potentiel commercial des produits candidats concernés serait ainsi compromise et notre activité pourrait en être affectée. Par souci de clarté, ce facteur de risque est applicable qu'il s'agisse d'une autorisation de mise sur le marché, d'une certification pour un dispositif médical ou d'un marquage CE.

En fonction des résultats des essais cliniques et du processus d'obtention des approbations ou des certifications dans d'autres pays, nous ou nos licenciés stratégiques pouvons décider de rechercher d'abord les approbations ou les certifications d'un produit candidat dans des pays autres que les États-Unis, auquel cas nous ou nos licenciés stratégiques serons soumis aux exigences réglementaires des autorités sanitaires de chaque pays dans lequel nous recherchons des approbations ou des certifications. L'obtention d'approbations ou de certifications auprès des autorités sanitaires de pays en dehors des États-Unis et de l'UE est susceptible de nous exposer, nous ou nos licenciés stratégiques, à des risques dans ces pays qui sont substantiellement similaires aux risques associés à l'obtention d'une autorisation ou certification aux États-Unis ou dans l'UE décrits dans le présent document.

1.5.5.6. Les restrictions gouvernementales en matière de prix et de remboursement, ainsi que d'autres initiatives de limitation des coûts des payeurs de soins de santé, peuvent avoir un impact négatif sur notre capacité à générer des revenus si nous obtenons l'approbation ou la certification pour l'un de nos produits candidats.

Les tiers payeurs, quel que soit le pays, gouvernementaux ou commerciaux, développent des méthodes de plus en plus sophistiquées pour contrôler les coûts des soins de santé. Les efforts continus des différents gouvernements, compagnies d'assurance, organismes de gestion des soins et autres payeurs pour maintenir ou réduire les coûts des soins de santé peuvent avoir un impact négatif sur notre capacité ou celle de nos licenciés stratégiques à fixer un prix pour nos produits que nous estimons juste, à atteindre la rentabilité et à obtenir et maintenir un prix acceptable pour les patients et la communauté médicale. Aux États-Unis et dans certaines autres juridictions, un certain nombre d'initiatives législatives et réglementaires ont été prises pour limiter les coûts des soins de santé. Par

exemple, aux États-Unis, la loi sur la protection des patients et les soins abordables (Patient Protection and Affordable Care Act), telle qu'amendée par la loi sur la réconciliation des soins de santé et de l'éducation (Health Care and Education Reconciliation Act) (collectivement, l'ACA) a été promulguée en mars 2010.

L'ACA a élargi la couverture des soins de santé grâce à l'extension de Medicaid et à la mise en place d'une pénalité fiscale pour les personnes qui ne souscrivent pas à l'assurance maladie obligatoire ("mandat individuel"). L'ACA contient également un certain nombre de dispositions qui affectent la couverture et le remboursement des produits pharmaceutiques. L'incertitude demeure quant à la mise en œuvre et à l'impact de l'ACA. Des efforts soutenus ont été déployés par le Congrès Américain et par la justice pour modifier ou abroger tout ou partie des dispositions de l'ACA. Par exemple, la législation sur la réforme fiscale adoptée à la fin de l'année 2017 a supprimé le mandat individuel à partir de 2019. En outre, aux États-Unis, la loi sur la réduction de l'inflation de 2022 (IRA), promulguée le 16 août 2022, comprend plusieurs dispositions visant à réduire les coûts des médicaments sur ordonnance pour les personnes bénéficiant de Medicare et à réduire les dépenses de médicaments du gouvernement fédéral. Nous ne pouvons pas prédire le contenu final, le calendrier ou l'effet de toute modification de l'ACA, de l'IRA ou d'autres efforts de réforme fédéraux et étatiques, et il n'y a aucune garantie que de telles réformes des soins de santé n'affecteront pas négativement nos activités futures et nos résultats financiers.

Bien que nous ne puissions pas prédire le contenu ou l'impact final de l'IRA, nous reconnaissons qu'un certain nombre de facteurs importants qui pourraient être affectés par cette législation. Les facteurs importants comprennent, sans s'y limiter :

- Négociation du prix Medicare : pour l'instant, nous ne nous attendons pas à ce que NBTXR3 soit inclus dans la liste des médicaments éligibles à la négociation du prix de Medicare, nous ne pouvons pas l'exclure.
- Remises contre l'inflation : des remises supplémentaires sur les prix des médicaments qui augmentent plus rapidement que l'inflation sont une stipulation de l'IRA qui limite les impacts sur les revenus des augmentations de prix. Cette clause aura un impact sur la stratégie de prix de notre partenaire de licence (comme Janssen Pharmaceutica NV, y compris l'une de ses filiales) dans le cadre de la commercialisation aux États-Unis de NBTXR3, et nous ne pouvons pas prédire l'impact que cela aura sur les revenus de la Société provenant de ce titulaire de licence.
- Medicare Part D : l'IRA inclut des réductions de prix importantes pour la population Medicare Part D, et nous ne pouvons pas prédire avec certitude le pourcentage des ventes (et donc des remises) qui seront réalisées, y compris par notre titulaire de licence américain, dans le cadre de ce programme.

Il est également important de noter que la mise en œuvre de la législation IRA n'est pas finalisée et que les déclarations ci-dessus sont susceptibles de changer. De plus, l'interprétation juridique des dispositions de la législation IRA est susceptible de changer.

Le gouvernement fédéral américain et les gouvernements des États ont manifesté un grand intérêt pour la mise en œuvre de programmes de contrôle des coûts afin de limiter la croissance des coûts des soins de santé pris en charge par le gouvernement, y compris le contrôle des prix, les dérogations aux exigences de la loi sur les remises sur les médicaments Medicaid, les restrictions de remboursement et les exigences de substitution des produits génériques aux médicaments de marque prescrits. Le secteur privé a également cherché à contrôler les coûts des soins de santé en limitant la couverture ou le remboursement ou en exigeant des remises et des rabais sur les produits. Nous ne sommes pas en mesure de prédire quelle législation, réglementation ou politique supplémentaire, le cas échéant, relative à l'industrie des soins de santé ou à la couverture et au remboursement par des tiers pourrait être adoptée à l'avenir, ni quel effet une telle législation, réglementation ou politique aurait sur nos activités. Toute mesure de maîtrise des coûts pourrait réduire de manière significative la couverture disponible et le prix que nous pourrions fixer pour nos produits potentiels, ce qui aurait un effet négatif sur notre chiffre d'affaires net et nos résultats d'exploitation.

De même, dans de nombreux États membres de l'UE, les législateurs et autres décideurs politiques continuent de proposer et de mettre en œuvre des mesures de contrôle des coûts des soins de santé en réponse à l'attention accrue portée aux coûts des soins de santé dans l'UE. Certains de ces changements pourraient imposer des limitations sur les prix que nous pourrions facturer pour nos produits et tout produit candidat approuvé ou sur les montants de remboursement disponibles pour ces produits de la part de tiers payeurs gouvernementaux et privés, pourraient augmenter les obligations fiscales des sociétés pharmaceutiques ou pourraient faciliter l'introduction de la concurrence des produits génériques en ce qui concerne nos produits.

En outre, un nombre croissant d'États membres de l'UE et d'autres pays non américains utilisent les prix des médicaments établis dans d'autres pays comme "prix de référence" pour aider à déterminer le prix du produit sur leur propre territoire. Si le prix d'un de nos produits diminue de manière substantielle dans un pays de référence, cela pourrait avoir un impact sur le prix de ce produit dans d'autres pays. Par conséquent, une tendance à la baisse des prix de nos produits dans certains pays pourrait contribuer à des tendances à la baisse similaires dans d'autres pays, ce qui aurait un effet négatif important sur nos revenus et nos résultats d'exploitation. En outre, afin d'obtenir le remboursement de nos produits dans certains pays, nous pourrions être obligés de mener des essais cliniques comparant la rentabilité de nos produits à d'autres thérapies disponibles.

En outre, cette incertitude politique et législative pourrait nuire à notre capacité et à celle de nos licenciés stratégiques à commercialiser des produits et à générer des revenus. Les mesures de maîtrise des coûts mises en place par les payeurs et les prestataires de soins de santé et l'effet d'une nouvelle réforme des soins de santé pourraient réduire de manière significative les revenus potentiels provenant de la vente de l'un de nos produits candidats approuvés à l'avenir, et pourraient entraîner une augmentation de nos dépenses de conformité, de fabrication ou d'autres dépenses d'exploitation.

Nous pensons que les pressions sur les prix se poursuivront et pourraient s'intensifier, ce qui pourrait rendre difficile la vente de nos produits potentiels qui pourraient être approuvés à l'avenir à un prix acceptable pour nous ou pour l'un de nos futurs collaborateurs.

1.5.5.7. Nous sommes soumis aux lois et réglementations en matière de soins de santé, ce qui pourrait nous exposer à des sanctions pénales, à des sanctions civiles, à l'exclusion des programmes gouvernementaux de soins de santé, à des dommages contractuels, à une atteinte à la réputation et à une diminution des bénéfices et des revenus futurs.

Les prestataires de soins de santé, les médecins et autres professionnels de santé joueront un rôle primordial dans la recommandation, la prescription et l'administration de nos produits. Nos accords avec ces acteurs et les tiers payeurs doivent être structurés conformément aux lois et réglementations largement applicables en matière de fraude et d'abus et aux autres lois et réglementations sur les soins de santé qui peuvent limiter les accords et relations commerciaux ou financiers par lesquels nous recherchons, commercialisons, vendons et administrons nos produits, si nous obtenons l'autorisation de mise sur le marché ou la certification. Les restrictions prévues par les lois et réglementations fédérales, étatiques et étrangères applicables en matière de soins de santé comprennent, sans s'y limiter, les éléments suivants :

- La loi fédérale Anti-Kickback Statute, qui interdit, entre autres, à toute personne de solliciter, d'offrir, de recevoir ou de fournir sciemment et délibérément une rémunération (y compris toute remise, pot-de-vin ou rabais), directement ou indirectement, en espèces ou en nature, afin d'inciter ou de récompenser l'orientation d'un individu vers un article, un bien, une installation ou un service, ou l'achat ou la location, la commande ou la recommandation d'un article, d'un bien, d'une installation ou d'un service, pour lequel un paiement peut être effectué dans le cadre des programmes fédéraux de soins de santé, tels que Medicare et Medicaid.
- Les lois fédérales civiles et pénales sur les fausses réclamations et les sanctions pécuniaires civiles, qui imposent des sanctions pénales et civiles, y compris celles découlant d'actions civiles de dénonciation, à l'encontre de personnes ou d'entités qui présentent ou font présenter sciemment des demandes de paiement fausses ou frauduleuses ou qui font une fausse déclaration pour éviter, réduire ou dissimuler une obligation de payer de l'argent à l'État fédéral.
- La loi fédérale de 1996 sur la portabilité et la responsabilité en matière d'assurance maladie (Health Insurance Portability and Accountability Act), ou HIPAA, qui a créé de nouvelles lois pénales fédérales interdisant la mise en œuvre d'un stratagème visant à frauder tout programme de prestations de soins de santé ou la falsification, la dissimulation ou la couverture, en toute connaissance de cause et volontairement, d'un fait matériel ou la réalisation de fausses déclarations relatives à des questions de soins de santé.
- HIPAA, tel que modifié par le Health Information Technology for Economic and Clinical Health Act, ou HITECH, et ses règlements d'application, qui imposent certaines exigences aux entités couvertes et à leurs associés commerciaux, y compris des conditions contractuelles obligatoires, en ce qui concerne la protection de la vie privée, la sécurité et la transmission d'informations sur la santé identifiables individuellement.
- Les exigences fédérales de transparence en vertu du Physician Payments Sunshine Act, promulgué dans le cadre de l'ACA, qui impose aux fabricants de médicaments, d'appareils, de produits biologiques et de fournitures médicales de suivre et de rapporter annuellement au CMS les paiements et autres transferts de valeur fournis aux médecins et aux hôpitaux universitaires, ainsi que certains intérêts de propriété et d'investissement détenus par des médecins ou des membres de leur famille immédiate.
- Lois et réglementations analogues dans divers États américains, telles que les lois anti-corruption et les lois sur les fausses déclarations, qui peuvent s'appliquer aux articles ou services remboursés par tout tiers payeur, y compris les assureurs commerciaux, les lois sur la commercialisation et/ou la transparence applicables aux fabricants, dont le champ d'application peut être plus large que celui des lois sur la protection de l'environnement et des droits de l'homme, et les lois sur la protection de l'environnement. Les exigences fédérales américaines, les lois des États qui exigent que les sociétés biopharmaceutiques se conforment aux directives de conformité volontaire de l'industrie biopharmaceutique et aux conseils de conformité pertinents promulgués par le gouvernement américain, et les lois des États qui régissent la confidentialité et la sécurité des informations sur la santé dans certaines circonstances, dont beaucoup diffèrent les unes des autres de manière significative et peuvent ne pas avoir le même effet que l'HIPAA.

Une législation similaire est applicable dans d'autres pays, notamment, à titre d'exemple et sans limitation : le Bribery Act 2010 du Royaume-Uni ou les articles D1453-1 à D1453-9 du Code de la santé publique français sur la transparence des avantages accordés par les entreprises fabriquant ou commercialisant des produits de santé et des produits cosmétiques à usage humain. En outre, dans l'UE, des règles harmonisées interdisent les cadeaux, les avantages pécuniaires ou les avantages en nature aux professionnels de la santé, à moins qu'ils ne soient peu coûteux et pertinents pour l'exercice de la médecine ou de la pharmacie.

De même, des règles strictes s'appliquent à l'accueil lors d'événements de promotion des ventes. Sur la base de ces règles, un ensemble de lignes directrices sectorielles et parfois de lois nationales en vigueur dans les différents États membres de l'UE ont été introduites pour lutter contre les paiements indus ou autres transferts de valeur aux prestataires de soins de santé, et en général contre les incitations qui peuvent avoir un caractère largement promotionnel.

Il pourrait être coûteux de s'assurer que nos pratiques commerciales et nos accords commerciaux avec des tiers sont conformes aux lois et réglementations applicables en matière de soins de santé. Il est possible que les autorités gouvernementales concluent que nos pratiques commerciales ne sont pas conformes aux lois, réglementations ou jurisprudences actuelles ou futures concernant la fraude et l'abus ou d'autres lois et réglementations en matière de soins de santé. S'il s'avérait que nos activités sont en violation de toute loi ou de toute autre réglementation gouvernementale susceptible de s'appliquer à nous, nous pourrions faire l'objet d'importantes sanctions civiles, pénales et administratives, de dommages-intérêts, d'amendes, de restitutions, d'emprisonnements individuels et d'exclusions des programmes de soins de santé financés par le gouvernement, tels que Medicare et Medicaid, ce qui pourrait considérablement perturber nos activités. S'il s'avère que les médecins ou autres prestataires ou entités avec lesquels nous prévoyons de faire des affaires ne respectent pas les lois applicables, ils peuvent faire l'objet de sanctions pénales, civiles ou administratives, y compris l'exclusion des programmes de soins de santé financés par le gouvernement.

1.5.5.8. D'importantes réglementations s'appliquent à la fabrication de nos produits et les sites de fabrication sur lesquelles nous nous appuyons peuvent ne pas répondre aux exigences réglementaires ou avoir une capacité limitée.

Toutes les entités impliquées dans la production des produits pour les études cliniques ou la vente commerciale, y compris nos fabricants contractuels existants pour nos produits candidats, y compris NBTXR3, ainsi que notre usine de fabrication interne à Villejuif, en France, sont soumises à des réglementations étendues.

Par exemple, aux États-Unis, un produit pharmaceutique approuvé pour la vente commerciale ou utilisé dans des études cliniques doit être fabriqué conformément aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (BPF). Dans l'UE, NBTXR3 est classifié en tant que dispositif médical et doit être fabriqué conformément aux exigences des normes ISO 13485 et MDR. Néanmoins, en raison de la classification de NBTXR3 en tant que médicament dans d'autres régions, notamment aux États-Unis, le développement et la fabrication de NBTXR3 sont effectués conformément aux exigences plus strictes des BPF. Par conséquent, chacune des structures impliquées dans la fabrication de NBTXR3 doit se conformer aux BPF. En outre, les demandeurs d'une autorisation de mise sur le marché doivent s'assurer que les sites de fabrication proposés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché sont conformes aux BPFs et aux réglementations applicables en matière de dispositifs médicaux pour une certification.

Les réglementations BPFs et les réglementations comparables dans d'autres juridictions régissent les procédures de fabrication (y compris la tenue de registres) ainsi que la mise en œuvre et le fonctionnement des systèmes de qualité afin de contrôler et d'assurer la qualité des produits expérimentaux et des produits approuvés pour la vente. Un mauvais contrôle des processus de production peut conduire à l'introduction de contaminants ou à des changements involontaires dans les propriétés ou la stabilité des produits candidats, y compris NBTXR3, que nous développons et qui peuvent ne pas être détectés lors des tests du produit final. Aux États-Unis, dans le cadre de la NDA potentielle à venir, nous ou nos fabricants sous contrat devons fournir toute la documentation nécessaire à l'appui de l'enregistrement en temps voulu et adhérer aux exigences de BPF mises en œuvre par la FDA et/ou par d'autres autorités réglementaires compétentes et aux exigences du MDR par le biais de son programme d'inspection des sites. Nos sites et nos systèmes de gestion de la qualité, ainsi que les sites et les systèmes de gestion de la qualité de nos sous-traitants, doivent faire l'objet d'une inspection préalable à l'approbation afin de vérifier leur conformité aux réglementations applicables, ce qui constitue l'une des conditions de l'approbation réglementaire de nos produits candidats. En outre, la FDA peut, à tout moment, inspecter un site de fabrication impliqué dans la préparation et/ou le contrôle de nos produits candidats, ainsi que les systèmes de qualité associés, afin de s'assurer de leur conformité avec les réglementations applicables aux activités menées.

Si nous ou l'un de nos fabricants tiers ne fournissons pas les produits et données appropriés (conformément aux exigences GxP ou BPx) ou ne respectons pas la réglementation, l'autorité de réglementation peut imposer des sanctions réglementaires, y compris, entre autres, imposer une suspension des essais cliniques, le refus d'autoriser le démarrage d'un essai clinique, le refus d'utiliser certains lots de produits candidats destinés à être utilisés dans les essais cliniques, le refus d'approuver une demande en cours pour un nouveau produit, la révocation ou le non-renouvellement d'une approbation ou certification préexistante - y compris le retrait de la licence BPF en cas de découvertes majeures, ou le refus d'accepter certaines données non cliniques et/ou cliniques générées avec du

matériel pour lequel ce tiers était responsable. En conséquence, notre activité, notre situation financière et nos résultats d'exploitation peuvent être affectés de manière significative.

La fabrication et l'augmentation d'échelle de fabrication dans notre usine de interne nécessiteront des ressources importantes et un engagement réglementaire substantiel. Notre site de fabrication de Villejuif, en France, sera soumis à des inspections périodiques inopinées de la FDA, ainsi qu'à des inspections régulières de l'ANSM pour le renouvellement du certificat BPF (tous les 3 ans), et d'autres agences étrangères pour assurer une stricte conformité avec les BPF, et d'autres réglementations gouvernementales. En conséquence, l'exploitation de nos sites de fabrication et le maintien de capacités de production peuvent être plus coûteux que nous le prévoyons ou entraîner des retards.

En outre, si l'approvisionnement auprès d'un fabricant ou d'un fournisseur agréé, y compris notre propre usine de fabrication, est interrompu, il pourrait y avoir une interruption importante de l'approvisionnement commercial et/ou clinique de nos produits. L'identification et l'utilisation d'un autre fabricant ou fournisseur conforme aux exigences réglementaires applicables pourraient entraîner des retards supplémentaires. Les organismes réglementaires peuvent également exiger des études supplémentaires si un nouveau fabricant ou fournisseur est choisi pour la production commerciale. Le changement de fabricant ou de fournisseur peut entraîner des coûts et des délais considérables et est susceptible de retarder les échéances cliniques et commerciales souhaitées.

Ces facteurs pourraient retarder la commercialisation de nos produits candidats, y compris NBTXR3, nous faire encourir des coûts plus élevés ou nous empêcher de commercialiser nos produits avec succès. En outre, si nos sites de fabrication ne sont pas en mesure de produire des produits de haute qualité pour nos besoins cliniques et commerciaux, et que nous ne parvenons pas à trouver un ou plusieurs fournisseurs de remplacement capables de produire à un coût substantiellement équivalent, nos études cliniques pourraient être retardées, ou nous pourrions perdre des revenus potentiels.

1.5.6. Risques liés à la propriété intellectuelle

1.5.6.1. Notre capacité à faire face à la concurrence peut diminuer si nous ne protégeons pas correctement nos droits de propriété.

Notre succès commercial dépend, en partie, de l'obtention et du maintien de droits de propriété sur notre propriété intellectuelle et sur celle de nos donneur de licence ("Concédant(s)"), y compris en ce qui concerne notre produit candidat NBTXR3, ainsi que de la défense réussie de ces droits contre les contestations de tiers. Nous ne pourrions protéger nos produits candidats d'une utilisation non autorisée par des tiers que dans la mesure où des brevets valides et exécutoires, ou des secrets industriels efficacement protégés, les couvrent. Notre capacité à obtenir et à maintenir une protection par brevet pour tous les aspects de nos produits candidats est incertaine en raison d'un certain nombre de facteurs, notamment :

- nous ou, le cas échéant, nos Concédants n'avons peut-être pas été les premiers à inventer la technologie couverte par nos demandes de brevet en cours ou leurs demandes de brevet en cours, ou par des brevets délivrés ;
- nous ne pouvons pas être certains que nous ou nos Concédants avons été les premiers à déposer des demandes de brevet couvrant nos produits candidats, y compris leurs compositions ou méthodes d'utilisation, étant donné que les demandes de brevet aux États-Unis et dans la plupart des autres pays sont confidentielles pendant un certain temps après le dépôt de la demande ;
- d'autres peuvent développer indépendamment des produits ou des compositions identiques, similaires ou alternatifs ;
- les informations fournies dans nos demandes de brevet ou celles de nos Concédants peuvent ne pas être suffisantes pour satisfaire aux exigences légales en matière de brevetabilité et aux exigences de la jurisprudence en matière de plausibilité qui peuvent exister dans certaines juridictions ;
- tout ou partie de nos demandes de brevet en cours ou de celles de nos concédants de licence pourrait ne pas déboucher sur des brevets délivrés ;
- nous ou nos concédants de licence pourrions ne pas demander ou obtenir la protection d'un brevet dans des pays ou des juridictions qui pourraient éventuellement nous offrir une opportunité commerciale importante ;
- tout brevet délivré à nous ou à nos concédants de licence peut ne pas constituer une base pour des produits commercialement viables, ne pas offrir d'avantages concurrentiels ou peut être contesté avec succès par des tiers, ce qui peut avoir pour conséquence que nos revendications de brevet ou celles de nos concédants de licence soient réduites, invalidées ou jugées inapplicables ;
- nos compositions et méthodes pourraient ne pas être brevetables ;

- d'autres peuvent contourner les revendications de nos brevets ou de ceux de nos Concédants pour fabriquer des produits concurrentiels qui n'entrent pas dans le champ d'application de nos brevets ou de ceux de nos Concédants ; et
- d'autres peuvent identifier des antériorités ou d'autres bases sur lesquelles contester et finalement invalider nos brevets ou ceux de nos concédants de licence ou les rendre inapplicables d'une autre manière.

Même si nous possédons, obtenons ou concédons des brevets couvrant nos produits candidats ou nos compositions, nous pourrions être empêchés de fabriquer, d'utiliser et de vendre nos produits candidats ou nos technologies en raison des droits de brevet ou d'autres droits de propriété intellectuelle d'autres personnes. D'autres peuvent avoir déposé, et pourraient à l'avenir déposer, des demandes de brevet couvrant des compositions, des produits ou des méthodes similaires ou identiques aux nôtres, ce qui pourrait affecter matériellement notre capacité à développer avec succès et, en cas d'approbation, à commercialiser nos produits candidats. En outre, étant donné que les demandes de brevet peuvent prendre de nombreuses années avant d'être délivrées, il peut y avoir des demandes actuellement en cours dont nous ne connaissons pas l'existence et qui pourraient ultérieurement donner lieu à des brevets délivrés que nos produits candidats ou nos compositions pourraient enfreindre. Ces demandes de brevet, y compris les documents intermédiaires, peuvent avoir la priorité sur les demandes de brevet déposées par nous ou nos concédants de licence.

L'obtention et le maintien d'un portefeuille de brevets entraînent des dépenses importantes. Une partie de ces dépenses comprend les taxes périodiques de maintien en vigueur, les taxes de renouvellement, les taxes d'annuités et diverses autres taxes gouvernementales sur les brevets et/ou les demandes dues au cours de plusieurs étapes de la poursuite des demandes de brevet, et au cours de la durée de vie du maintien en vigueur et de l'application des brevets délivrés. Nous pouvons ou non choisir de poursuivre ou de maintenir la protection d'une propriété intellectuelle particulière dans notre portefeuille. Si nous choisissons de renoncer à la protection d'un brevet ou de laisser une demande de brevet ou un brevet tomber en désuétude, délibérément ou par inadvertance, notre position concurrentielle future pourrait en souffrir. Nous employons des cabinets d'avocats réputés et d'autres professionnels pour nous aider à nous conformer aux diverses dispositions procédurales, documentaires, de paiement de taxes et autres dispositions similaires auxquelles nous sommes soumis et, dans de nombreux cas, une déchéance involontaire peut être corrigée par le paiement d'une taxe de retard ou par d'autres moyens conformément aux règles applicables.

Toutefois, dans certaines situations, le fait de ne pas effectuer certains paiements ou de ne pas se conformer à certaines exigences dans le cadre de la procédure de poursuite et de maintien des brevets peut entraîner la déchéance d'un brevet ou d'une demande de brevet, avec pour conséquence la perte partielle ou totale des droits de brevet dans la juridiction concernée. Dans ce cas, nos concurrents pourraient être en mesure d'entrer sur le marché, ce qui aurait un effet négatif important sur nos activités.

Les actions en justice qui peuvent être nécessaires pour faire valoir nos droits de brevet peuvent être coûteuses et peuvent impliquer le détournement d'un temps de gestion important ou le droit de poursuivre en justice en premier toute violation de brevet relative à NBTXR3 peut être attribué à nos partenaires et notre licencié stratégique, comme c'est le cas pour Janssen. En outre, ces actions en justice pourraient ne pas aboutir et pourraient également entraîner l'invalidation ou le transfert de la propriété de nos brevets ou la constatation de leur inapplicabilité. Nous pouvons ou non choisir d'engager des poursuites ou d'autres actions contre ceux qui ont enfreint nos brevets ou les ont utilisés sans autorisation, en raison des dépenses et du temps nécessaires au suivi de ces activités. En outre, certains de nos concurrents peuvent être en mesure de supporter les coûts de ces litiges ou procédures plus efficacement que nous en raison de leurs ressources financières plus importantes. En conséquence, malgré nos efforts, nous pourrions ne pas être en mesure d'empêcher des tiers de violer ou de détourner nos droits de propriété intellectuelle, ou de les contester ou d'en revendiquer la propriété avec succès. Si nous ne parvenons pas à protéger ou à faire respecter nos droits de propriété intellectuelle, notre position concurrentielle pourrait en souffrir, ce qui pourrait nuire à nos résultats d'exploitation.

1.5.6.2. Si nous ne parvenons pas à protéger la confidentialité de nos secrets industriels, notre activité et notre position concurrentielle en seront affaiblis.

Outre la protection par brevet, étant donné que nous opérons dans le domaine hautement technique des nanothérapies, nous nous appuyons en partie sur la protection du secret industriel ou secret des affaires afin de protéger notre technologie et nos procédés exclusifs. Cependant, les secrets industriels sont difficiles à protéger. Il est difficile de contrôler les utilisations et divulgations non autorisées, et nous ne savons pas si les mesures que nous avons prises pour protéger nos technologies propriétaires seront efficaces ou suffisantes.

Outre les mesures contractuelles que nous mettons en œuvre dans nos accords avec des prestataires de services tiers et dans nos accords de licence stratégiques, nous essayons de protéger la nature confidentielle de nos informations exclusives en utilisant des moyens physiques et des mesures de sécurité technologiques.

Ces mesures peuvent ne pas fournir une protection adéquate de nos informations exclusives. Par exemple, nos mesures de sécurité peuvent ne pas empêcher un employé, un consultant ou un collaborateur disposant d'un accès autorisé de détourner nos secrets industriels et de les fournir à un concurrent, et les recours dont nous disposons

contre de tels agissements peuvent ne pas fournir une solution adéquate ou suffisamment rapide pour protéger pleinement nos intérêts. Faire valoir une réclamation selon laquelle une partie a illégalement divulgué ou détourné un secret industriel peut s'avérer difficile, coûteux et long, et l'issue est imprévisible. En outre, les tribunaux situés en dehors des États-Unis peuvent être moins enclins à protéger les secrets industriels. En outre, nos informations exclusives peuvent être développées de manière indépendante ou faire l'objet d'une rétro-ingénierie légale par d'autres, d'une manière qui pourrait nous empêcher d'intenter un recours en justice.

Nous ne pouvons pas garantir que nos secrets industriels et autres informations exclusives et confidentielles ne seront pas divulgués ou que des concurrents n'auront pas accès à nos secrets industriels. Si l'une de nos informations confidentielles ou exclusives, y compris nos secrets industriels, devait être divulguée ou détournée, ou si l'une de ces informations était développée de manière indépendante par un concurrent, notre position concurrentielle pourrait en souffrir.

1.5.6.3. Les brevets et les demandes de brevets impliquent des questions juridiques et factuelles très complexes qui, si elles sont tranchées en notre défaveur, pourraient avoir un impact négatif sur notre position concurrentielle.

Les positions en matière de brevets des sociétés de biotechnologie et de nanothérapies et d'autres acteurs dans nos domaines d'activité peuvent être très incertaines et impliquent généralement des analyses scientifiques, juridiques et factuelles complexes. En particulier, l'interprétation et l'étendue des revendications autorisées dans certains brevets couvrant, par exemple, des compositions peuvent être incertaines et difficiles à déterminer, et sont souvent affectées matériellement par les faits et les circonstances qui se rapportent aux compositions brevetées et aux revendications de brevet correspondantes. Les normes de l'Office américain des brevets et des marques (United States Patent and Trademark Office, ou USPTO) et des offices de brevets étrangers sont parfois incertaines et pourraient changer à l'avenir. Par conséquent, la délivrance et la portée des brevets ne peuvent être prédites avec certitude. Les brevets, s'ils sont délivrés, peuvent être contestés, invalidés, limités ou contournés. Les brevets américains et les demandes de brevet peuvent également faire l'objet de procédures d'interférence et les brevets américains peuvent faire l'objet de procédures de réexamen, d'examen après délivrance, d'examen inter partes ou d'autres procédures administratives au sein de l'USPTO. Les brevets étrangers peuvent également faire l'objet d'une opposition ou de procédures comparables dans les offices des brevets étrangers correspondants. Les contestations de nos brevets et de nos demandes de brevet, si elles aboutissent, peuvent entraîner le rejet de nos demandes de brevet ou la perte ou la réduction de leur portée. En outre, les procédures d'interférence, de réexamen, d'examen après délivrance, d'examen inter partes, d'opposition et autres procédures administratives peuvent être coûteuses et nécessiter un temps de gestion important. En conséquence, les droits conférés par l'un de nos brevets ou ceux de nos concédants de licence peuvent ne pas nous fournir une protection suffisante contre les produits ou procédés concurrents et toute perte, tout refus ou toute réduction de la portée de ces brevets et demandes de brevet peut avoir un effet négatif important sur nos activités.

En outre, même s'ils ne sont pas contestés, nos brevets et demandes de brevets pourraient ne pas protéger de manière adéquate nos produits candidats, y compris NBTXR3 ou la technologie, ou empêcher d'autres personnes de concevoir leurs produits ou leur technologie de manière à éviter d'être couverts par nos revendications de brevets. Si l'étendue ou la force de la protection fournie par les brevets que nous possédons ou que nous utilisons sous licence pour nos produits candidats est menacée, cela pourrait dissuader les entreprises de collaborer avec nous pour développer, et pourrait menacer notre capacité à commercialiser avec succès, nos produits candidats. Pour les demandes de brevet américain dont les revendications bénéficient d'une date de priorité antérieure au 16 mars 2013, une procédure d'interférence peut être provoquée par un tiers ou engagée par l'USPTO afin de déterminer qui a été le premier à inventer l'objet couvert par ces revendications de brevet.

De plus, des modifications ou des interprétations différentes des lois sur les brevets aux États-Unis et dans d'autres pays peuvent permettre à d'autres d'utiliser nos découvertes ou de développer et de commercialiser notre technologie et nos produits sans nous en avertir ni nous indemniser, ou peuvent limiter l'étendue de la protection par brevet que nous ou nos concédants de licence sommes en mesure d'obtenir. Les lois de certains pays ne protègent pas les droits de propriété intellectuelle dans la même mesure que les lois américaines et ces pays peuvent ne pas disposer de règles et de procédures adéquates pour défendre nos droits de propriété intellectuelle.

Si nous ne parvenons pas à obtenir et à maintenir la protection des brevets et des secrets industriels pour nos produits candidats et notre technologie, nous pourrions perdre notre avantage concurrentiel et la concurrence à laquelle nous sommes confrontés s'intensifierait, ce qui réduirait nos revenus potentiels et aurait un effet négatif important sur nos activités.

1.5.6.4. La durée de vie de nos brevets pourrait ne pas être suffisante pour protéger efficacement nos produits et nos activités.

Les brevets ont une durée de vie limitée. Aux États-Unis, l'expiration naturelle d'un brevet est généralement de 20 ans après la date de son premier dépôt effectif.

Bien que diverses extensions puissent être disponibles, la durée de vie d'un brevet et la protection qu'il confère sont limitées. Nos brevets délivrés et nos demandes de brevet en cours expireront à des dates comprises entre 2025 et

2041, sous réserve des extensions de brevets qui pourraient être disponibles pour ces brevets. En outre, bien que la durée de vie d'un brevet délivré aux États-Unis puisse être prolongée en fonction de certains retards causés par l'USPTO, cette prolongation peut être réduite ou supprimée en fonction de certains retards causés par le demandeur du brevet au cours de la procédure d'obtention du brevet. Dans l'UE, pour les brevets liés à des produits pharmaceutiques autorisés, des certificats de protection supplémentaires (CPS) sont disponibles pour prolonger la durée d'un brevet jusqu'à cinq ans afin de compenser la protection perdue au cours de l'examen réglementaire. Si nos produits candidats sont enregistrés en tant que dispositifs médicaux dans un pays européen donné, nous ne bénéficierons pas de la protection des brevets de l'UE.

Bien que tous les États membres de l'UE doivent fournir des CPS, les CPS doivent toujours être demandés et accordés pays par pays et leur protection est sujette à des exceptions. Si nous ne disposons pas d'une durée de vie de brevet suffisante pour protéger nos produits, notre activité et nos résultats d'exploitation en seront affectés de manière négative.

1.5.6.5. Nous ne chercherons pas à protéger nos droits de propriété intellectuelle dans toutes les juridictions du monde et nous pourrions ne pas être en mesure de faire respecter nos droits de propriété intellectuelle de manière adéquate, même dans les juridictions où nous cherchons à les protéger.

Le dépôt, la poursuite et la défense de brevets sur nos produits candidats dans tous les pays et juridictions du monde entier seraient d'un coût prohibitif, et nos droits de propriété intellectuelle dans certains pays en dehors des États-Unis pourraient être moins étendus que ceux des États-Unis, à supposer que des droits soient obtenus aux États-Unis. En outre, les lois de certains pays étrangers ne protègent pas les droits de propriété intellectuelle dans la même mesure que les lois fédérales et étatiques des États-Unis. Par conséquent, nous pourrions ne pas être en mesure d'empêcher des tiers de mettre en pratique nos inventions dans tous les pays en dehors des États-Unis, ou de vendre ou d'importer des produits fabriqués à l'aide de nos inventions aux États-Unis ou dans d'autres juridictions.

Les concurrents peuvent utiliser nos technologies dans des juridictions où nous ou nos concédants de licence ne cherchent pas à obtenir une protection par brevet pour développer leurs propres produits et, en outre, peuvent exporter des produits autrement contrefaits vers des territoires où nous bénéficions d'une protection par brevet, mais où la capacité à faire respecter nos droits en matière de brevets n'est pas aussi forte qu'aux États-Unis. Ces produits peuvent concurrencer nos produits et nos droits de propriété intellectuelle, et ces droits peuvent ne pas être efficaces ou suffisants pour empêcher cette concurrence.

Les lois de certains pays étrangers ne protègent pas les droits de propriété intellectuelle dans la même mesure que les lois des États-Unis. La protection par brevet doit être recherchée pays par pays, ce qui est un processus coûteux et long dont les résultats sont incertains. En conséquence, nous pouvons choisir de ne pas demander de protection par brevet dans certains pays, et nous ne bénéficierons pas de la protection par brevet dans ces pays. En outre, les systèmes juridiques de certains pays, en particulier les pays en développement, ne favorisent pas l'application des brevets et autres protections de la propriété intellectuelle, et les conditions de brevetabilité diffèrent, à des degrés divers, d'un pays à l'autre, et les lois de certains pays étrangers ne protègent pas les droits de propriété intellectuelle, y compris les secrets industriels, dans la même mesure que les lois fédérales et les lois des États des États-Unis. En conséquence, de nombreuses entreprises ont rencontré des problèmes importants pour protéger et défendre les droits de propriété intellectuelle dans certaines juridictions étrangères. Ces problèmes peuvent nous empêcher de mettre fin à la contrefaçon, à l'appropriation illicite ou à toute autre violation de nos droits de propriété intellectuelle. Par exemple, de nombreux pays étrangers, y compris les pays de l'UE, ont des lois sur les licences obligatoires en vertu desquelles le propriétaire d'un brevet doit accorder des licences à des tiers. En outre, de nombreux pays limitent l'opposabilité des brevets à des tiers, y compris des agences gouvernementales ou des contractants du gouvernement. Dans ces pays, les brevets peuvent n'apporter que des avantages limités ou nuls. Dans ces pays, nous pouvons avoir des recours limités si les brevets sont violés ou si nous sommes contraints d'accorder une licence à un tiers, ce qui pourrait diminuer sensiblement la valeur de ces brevets. Cela pourrait limiter nos opportunités de revenus potentiels. En conséquence, nos efforts pour faire respecter les droits de propriété intellectuelle dans le monde entier pourraient être insuffisants pour obtenir un avantage commercial significatif de la propriété intellectuelle que nous possédons ou dont nous avons la licence. De même, si nos secrets industriels sont divulgués dans une juridiction étrangère, des concurrents du monde entier pourraient avoir accès à nos informations exclusives et nous pourrions être sans recours satisfaisant. Une telle divulgation pourrait avoir un effet négatif important sur nos activités. En outre, notre capacité à protéger et à faire respecter nos droits de propriété intellectuelle peut être affectée par des changements imprévus dans les lois étrangères sur la propriété intellectuelle.

En outre, les procédures visant à faire respecter nos droits de brevet et autres droits de propriété intellectuelle dans des juridictions étrangères pourraient entraîner des coûts substantiels et détourner nos efforts et notre attention d'autres aspects de notre activité, pourraient faire courir à nos brevets le risque d'être invalidés ou interprétés de manière restrictive, pourraient faire courir à nos demandes de brevet le risque de ne pas être délivrées et pourraient inciter des tiers à faire valoir des réclamations à notre encontre. Nous pourrions ne pas obtenir gain de cause dans les procès que nous intentons, et les dommages-intérêts ou autres réparations qui nous sont accordés, le cas échéant, pourraient ne pas être commercialement significatifs, alors que les dommages-intérêts et autres

réparations que nous pourrions être condamnés à payer à ces tiers pourraient être importants. En conséquence, nos efforts pour faire respecter nos droits de propriété intellectuelle dans le monde entier peuvent être insuffisants pour obtenir un avantage commercial significatif de la propriété intellectuelle que nous développons ou que nous concédons sous licence.

1.5.6.6. Des tiers peuvent revendiquer des droits sur des inventions que nous développons ou que nous considérons comme nôtres.

Des tiers pourraient à l'avenir contester l'invention ou la propriété de notre propriété intellectuelle ou de celle de nos concédants de licence. Nous avons conclu des accords écrits avec des collaborateurs qui prévoient la propriété de la propriété intellectuelle découlant de nos accords de licence stratégiques. Ces accords prévoient que nous devons négocier certains droits commerciaux avec ces collaborateurs en ce qui concerne les inventions communes ou les inventions faites par nos collaborateurs qui découlent des résultats de l'accord stratégique. Dans certains cas, il se peut qu'il n'y ait pas de dispositions écrites adéquates pour traiter clairement de l'attribution des droits de propriété intellectuelle qui peuvent découler de l'accord de licence stratégique respectif. Si nous ne parvenons pas à négocier suffisamment de droits de propriété et de droits commerciaux sur les inventions qui résultent de notre utilisation des matériaux d'un collaborateur tiers lorsque cela est nécessaire, ou si des litiges surviennent en ce qui concerne la propriété intellectuelle développée grâce à l'utilisation des échantillons d'un collaborateur, nous pourrions être limités dans notre capacité à tirer parti de tout le potentiel commercial de ces inventions. En outre, nous pourrions être confrontés à des réclamations de tiers selon lesquelles nos accords avec les employés, les entrepreneurs ou les consultants les obligeant à nous céder la propriété intellectuelle sont inefficaces, ou sont en conflit avec des obligations contractuelles de cession antérieures ou concurrentes, ce qui pourrait entraîner des conflits de propriété concernant la propriété intellectuelle que nous avons développée ou que nous développerons, et pourrait interférer avec notre capacité à exploiter la pleine valeur commerciale de ces inventions. Un litige peut être nécessaire pour résoudre un conflit de propriété, et si nous n'obtenons pas gain de cause, nous pourrions être empêchés d'utiliser certaines propriétés intellectuelles et les produits et technologies associés, ou nous pourrions perdre nos droits sur ces propriétés intellectuelles. L'une ou l'autre issue pourrait avoir un effet négatif important sur nos activités.

1.5.6.7. Il se peut que nous n'identifiions pas les brevets de tiers pertinents ou que nous interprétions incorrectement la pertinence, la portée ou l'expiration d'un brevet de tiers, ce qui pourrait nuire à notre capacité à développer et à commercialiser nos produits.

Nous ne pouvons pas garantir que nos recherches ou analyses de brevets, y compris, mais sans s'y limiter, l'identification des brevets pertinents, la portée des revendications de brevets ou l'expiration des brevets pertinents, sont complètes ou approfondies, et nous ne pouvons pas non plus être certains que nous avons identifié chaque brevet de tiers et chaque demande en instance dans les pays européens, au Japon, aux États-Unis et à l'étranger qui est pertinent ou nécessaire pour la commercialisation de nos produits candidats, y compris NBTXR3, dans n'importe quelle juridiction.

La portée d'une revendication de brevet est déterminée par une interprétation de la loi, de la divulgation écrite d'un brevet et de l'historique du brevet.

Notre interprétation de la pertinence ou de la portée d'un brevet ou d'une demande en cours peut être incorrecte, ce qui peut avoir un impact négatif sur notre capacité à commercialiser nos produits. Nous pouvons déterminer à tort que nos produits ne sont pas couverts par un brevet de tiers ou prédire à tort si la demande en instance d'un tiers sera émise avec des revendications de portée pertinente. Notre détermination de la date d'expiration de tout brevet aux États-Unis ou à l'étranger que nous considérons comme pertinent peut être incorrecte, ce qui peut avoir un impact négatif sur notre capacité à développer et à commercialiser nos produits candidats. Notre incapacité à identifier et à interpréter correctement les brevets pertinents peut avoir un impact négatif sur notre capacité à développer et à commercialiser nos produits.

1.5.6.8. Des tiers peuvent affirmer que nos employés ou consultants ont utilisé ou divulgué de manière illicite des informations confidentielles ou détourné des secrets industriels.

Nous employons actuellement, et pourrions employer à l'avenir, des personnes qui ont été employées ou ont travaillé comme stagiaires dans des universités ou d'autres sociétés biotechnologiques, biopharmaceutiques ou nanothérapeutiques, y compris nos concurrents actuels ou potentiels. Bien que nous nous efforcions de veiller à ce que nos employés et consultants n'utilisent pas les informations exclusives ou le savoir-faire d'autres personnes dans le cadre de leur travail pour nous, nous pourrions faire l'objet de plaintes selon lesquelles nous ou nos employés, consultants ou entrepreneurs indépendants aurions utilisé ou divulgué, par inadvertance ou d'une autre manière, la propriété intellectuelle, y compris les secrets industriels ou d'autres informations exclusives, d'un ancien employeur ou d'autres tierces parties. Un procès peut s'avérer nécessaire pour se défendre contre ces plaintes. Si nous ne parvenons pas à nous défendre contre de telles plaintes, outre le paiement de dommages et intérêts, nous pourrions perdre des droits de propriété intellectuelle précieux ou du personnel. Même si nous réussissons à nous défendre contre de telles plaintes, les litiges pourraient entraîner des coûts substantiels et constituer une distraction pour la direction et les autres employés.

1.5.6.9. Un litige concernant la violation ou l'appropriation illicite de nos droits de propriété ou des droits de propriété d'autrui pourrait être long et coûteux, et une issue défavorable pourrait nuire à nos activités.

L'industrie biopharmaceutique et biotechnologique fait l'objet de nombreux litiges concernant les brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Bien que nous ne fassions actuellement l'objet d'aucun litige important en matière de propriété intellectuelle et que nous n'ayons connaissance d'aucune menace de litige, nous pourrions être exposés à des litiges futurs de la part de tiers qui prétendent que nos produits candidats, nos technologies ou nos activités enfreignent les droits de propriété intellectuelle d'autres personnes.

Notre succès dépendra en partie de notre capacité à opérer sans enfreindre, détourner ou violer d'une autre manière les droits de propriété intellectuelle et les droits de propriété de tiers. D'autres parties peuvent alléguer que nos produits ou produits candidats ou ceux de nos collaborateurs, ou l'utilisation de nos technologies ou de celles de nos collaborateurs, enfreignent, détournent ou violent d'une autre manière des revendications de brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle qu'ils détiennent, ou que nous ou nos collaborateurs utilisons leur technologie propriétaire sans autorisation.

S'il s'avère que nos activités de développement enfreignent ces brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle, nous pourrions être amenés à payer des dommages-intérêts importants ou à demander des licences pour ces brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle. Un titulaire de brevet pourrait nous empêcher d'utiliser les médicaments ou compositions brevetés. Nous pourrions avoir besoin de recourir à des litiges pour faire respecter un brevet qui nous a été délivré, pour protéger nos secrets industriels ou pour déterminer l'étendue et la validité des droits de propriété de tiers.

Si nous sommes impliqués dans un litige, celui-ci pourrait mobiliser une part substantielle de nos ressources managériales et financières, que nous gagnions ou que nous perdions. Toute décision défavorable ou perception d'une décision défavorable dans le cadre de notre défense contre ces réclamations pourrait avoir un impact négatif important sur notre trésorerie. Les litiges en matière de brevets et d'autres types de propriété intellectuelle peuvent impliquer des questions factuelles et juridiques complexes, et leur issue est incertaine.

Toute action en justice à notre encontre ou à l'encontre de nos collaborateurs pourrait entraîner :

- le paiement de dommages-intérêts, y compris des dommages-intérêts triplés ou punitifs s'il s'avère que nous avons délibérément enfreint les droits de brevet d'une partie ;
- des injonctions ou d'autres mesures équitables qui pourraient effectivement bloquer notre capacité à poursuivre le développement, la commercialisation et la vente de produits ;
- l'obligation pour nous ou nos collaborateurs d'obtenir une licence sur la propriété intellectuelle d'un tiers, et une telle licence peut ne pas être disponible sur une base exclusive, à des conditions commercialement acceptables, ou ne pas être disponible du tout ; ou
- des enquêtes approfondies au cours desquelles nos informations confidentielles pourraient être compromises.

L'un ou l'autre de ces résultats pourrait avoir un impact négatif important sur notre trésorerie et notre situation financière, ainsi que sur notre capacité à développer et à commercialiser nos produits candidats.

1.5.6.10. Les brevets délivrés couvrant nos produits candidats pourraient être jugés invalides ou inapplicables s'ils sont contestés devant les tribunaux.

Si nous ou l'un de nos partenaires de licence entamons une procédure judiciaire contre un tiers pour faire respecter un brevet couvrant notre produit candidat, le défendeur pourrait demander reconventionnellement que le brevet couvrant notre produit candidat soit invalide et/ou inapplicable. Dans les litiges en matière de brevets aux États-Unis, les demandes reconventionnelles des défendeurs alléguant l'invalidité et/ou l'inapplicabilité sont monnaie courante. En outre, des tiers peuvent demander aux tribunaux des déclarations d'invalidité ou d'inapplicabilité concernant nos brevets ou des revendications individuelles. Si elles aboutissent, ces demandes pourraient réduire la portée de la protection accordée à nos produits candidats, y compris NBTXR3, et à nos futurs produits, le cas échéant. Les motifs d'une contestation de la validité comprennent les prétendus manquements à l'une ou l'autre des exigences légales, y compris l'absence de nouveauté, d'évidence ou de non-incapacité. Les motifs d'inapplicabilité comprennent des allégations selon lesquelles une personne liée à la poursuite du brevet a dissimulé des informations pertinentes à l'USPTO, ou a fait une déclaration trompeuse, au cours de la poursuite. Des tiers peuvent également soulever des réclamations similaires devant des organes administratifs aux États-Unis ou à l'étranger, même en dehors du contexte d'un litige. Ces mécanismes comprennent le réexamen, l'examen après délivrance et les procédures équivalentes dans les juridictions étrangères. Ces procédures pourraient aboutir à la révocation ou à la modification de nos brevets de telle sorte qu'ils ne couvrent plus nos produits candidats ou nos produits concurrents. L'issue des affirmations juridiques d'invalidité et d'inapplicabilité est imprévisible. En ce qui concerne la validité, par exemple, nous ne pouvons pas être certains qu'il n'existe pas d'antériorité invalidante dont l'examineur du brevet et nous-mêmes n'aurions pas eu connaissance au cours de la procédure. Si un défendeur devait l'emporter sur une affirmation juridique d'invalidité et/ou d'inapplicabilité, nous perdriions au moins une partie, voire la

totalité, de la protection par brevet de nos produits candidats. Une telle perte de protection par brevet aurait un impact négatif important sur nos activités.

1.5.6.11. Nous pourrions ne pas réussir à obtenir des licences ou à acquérir la propriété intellectuelle de tiers qui pourrait être nécessaire au développement et à la commercialisation de nos produits candidats.

Nous avons des droits, par le biais de brevets que nous possédons, sur la propriété intellectuelle pour développer nos produits candidats, y compris NBTXR3.

Étant donné que nos programmes peuvent impliquer des produits candidats supplémentaires ou des formulations améliorées de produits candidats existants, y compris NBTXR3, qui peuvent nécessiter l'utilisation de droits de propriété intellectuelle ou de droits de propriété détenus par des tiers, la croissance de notre entreprise peut dépendre en partie de notre capacité à acquérir, à concéder des licences ou à utiliser ces droits de propriété intellectuelle et ces droits de propriété. Il se peut que nous ne soyons pas en mesure d'acquérir ou de concéder des licences sur la propriété intellectuelle ou les droits de propriété de tiers, ou de le faire à des conditions commercialement raisonnables. Par exemple, nous collaborons parfois avec des institutions académiques publiques ou privées pour accélérer notre recherche ou notre développement dans le cadre d'accords écrits avec ces institutions. En général, ces institutions nous donnent la possibilité de négocier une licence sur les droits de l'institution sur la technologie résultant de la collaboration stratégique. Indépendamment de cette option, il se peut que nous ne soyons pas en mesure de négocier une licence dans les délais impartis ou à des conditions acceptables pour nous, et l'institution peut accorder une licence sur ces droits de propriété intellectuelle à des tiers, ce qui pourrait bloquer notre capacité à poursuivre nos plans de développement et de commercialisation. La même situation peut se produire avec un partenaire de développement actuel ou futur.

L'octroi de licences et l'acquisition de droits de propriété intellectuelle et de droits de propriété de tiers est un domaine concurrentiel, et un certain nombre de sociétés plus établies poursuivent également des stratégies d'octroi de licences ou d'acquisition de droits de propriété intellectuelle et de droits de propriété de tiers que nous pourrions considérer comme intéressantes ou nécessaires. Ces sociétés établies peuvent avoir un avantage concurrentiel sur nous en raison de leur taille, de leurs ressources en capital plus importantes et de leurs capacités de développement et de commercialisation. En outre, les entreprises qui nous considèrent comme un concurrent peuvent être réticentes à nous céder ou à nous concéder des licences sur des droits de propriété intellectuelle et des droits de propriété.

Si nous ne parvenons pas à acquérir ou à concéder des licences sur les droits de propriété intellectuelle et les droits de propriété de tiers requis ou à maintenir nos droits de propriété intellectuelle et nos droits de propriété, nous pourrions devoir cesser le développement du programme, du produit ou du produit candidat concerné, ce qui pourrait avoir un effet négatif important sur nos activités.

1.5.6.12. Si nous ne respectons pas nos obligations dans le cadre d'accords en vertu desquels nous pouvons concéder des droits de propriété intellectuelle à des tiers ou si nous connaissons des perturbations dans nos relations commerciales avec des donneurs de licence, nous pourrions perdre des droits de licence qui sont importants pour notre activité.

Nous pourrions, à l'avenir, être partie à des accords de licence de propriété intellectuelle qui pourraient être importants pour notre activité. Ces futurs accords de licence nous imposeront diverses obligations en matière de diligence, de paiement d'étape, de redevances et autres. Si, à l'avenir, nous ne respectons pas nos obligations en vertu de ces accords, ou si nous faisons l'objet d'une faillite, nos concédants de licence peuvent avoir le droit de mettre fin à la licence, auquel cas nous ne pourrions pas commercialiser les produits ou NBTXR3 couverts par la licence.

En outre, dans le cas où nous concédons des droits de propriété intellectuelle, des litiges peuvent survenir concernant le paiement des redevances ou d'autres contreparties dues aux donneurs de licence dans le cadre de notre exploitation des droits que nous leur concédons sous licence. Les donneurs de licence peuvent contester la base des paiements que nous avons retenus et prétendre que nous sommes obligés d'effectuer des paiements sur une base plus large. Outre les coûts de tout litige auquel nous pourrions être confrontés en conséquence, toute action en justice intentée contre nous pourrait augmenter nos obligations de paiement au titre de l'accord respectif et nous obliger à payer des intérêts et éventuellement des dommages-intérêts à ces donneurs de licence.

Dans certains cas, la poursuite de la demande de brevet pour une technologie sous licence est contrôlée uniquement par le donneur de licence. Si ce donneur de licence ne parvient pas à obtenir et à maintenir un brevet ou une autre protection pour la propriété intellectuelle que nous lui avons concédée sous licence, nous pourrions perdre nos droits sur cette propriété intellectuelle ou l'exclusivité de ces droits, et nos concurrents pourraient commercialiser des produits concurrents utilisant cette propriété intellectuelle. En outre, ces brevets et applications peuvent ne pas être poursuivis et appliqués d'une manière compatible avec les meilleurs intérêts de notre entreprise. Dans ce cas, nous pourrions être obligés de consacrer beaucoup de temps et de ressources au

développement d'une technologie de remplacement ou à l'obtention d'une licence. Si nous n'y parvenons pas, nous pourrions être dans l'incapacité de développer ou de commercialiser les produits concernés et NBTXR3, ce qui pourrait nuire considérablement à nos activités. Dans d'autres cas, par exemple, nous pouvons contrôler la poursuite des brevets résultant de la technologie sous licence. Dans le cas où nous manquerions à l'une de nos obligations liées à ces poursuites, nous pourrions encourir une responsabilité importante vis-à-vis de nos éventuels partenaires de licence. Nous pourrions également avoir besoin de la coopération de nos concédants de licence pour faire respecter les droits de brevet concédés, et cette coopération pourrait ne pas nous être accordée. En outre, nous aurions des obligations en vertu de ces accords de licence, et tout manquement à ces obligations pourrait donner à notre donneur de licence le droit de résilier l'accord. La résiliation d'un accord de licence nécessaire pourrait avoir un impact négatif important sur nos activités.

Des litiges peuvent survenir concernant la propriété intellectuelle faisant l'objet d'un accord de licence, notamment :

- l'étendue des droits accordés en vertu de l'accord de licence et d'autres questions liées à l'interprétation ;
- sur la base des redevances et autres contreparties dues à nos concédants de licence ;
- la mesure dans laquelle nos produits, NBTXR3, la technologie et les processus enfreignent la propriété intellectuelle du donneur de licence qui ne fait pas l'objet de l'accord de licence ;
- l'octroi de sous-licences de brevets et d'autres droits dans le cadre de nos relations de collaboration en matière de développement ;
- les obligations de diligence qui nous incombent en vertu de l'accord de licence et les activités qui satisfont à ces obligations de diligence ;
- la propriété des inventions et du savoir-faire résultant de la création ou de l'utilisation conjointe de la propriété intellectuelle par nos concédants de licence, nous et nos partenaires ; et
- la priorité de l'invention d'une technologie brevetée.

Si des litiges concernant la propriété intellectuelle dont nous avons obtenu la licence auprès de tiers empêchent ou compromettent notre capacité à conclure de futurs accords de licence à des conditions acceptables, nous pourrions être dans l'incapacité de développer et de commercialiser NBTXR3 avec succès.

1.5.7. Risques liés au capital humain

1.5.7.1. Nous dépendons de nos principaux dirigeants et de notre capacité à attirer et à retenir des personnes qualifiées, et nos activités pourraient être affectées si nous perdions nos principaux dirigeants ou si nous ne parvenons pas à attirer et à retenir d'autres personnes qualifiées.

Notre succès dépend dans une large mesure des compétences techniques et de la continuité d'expertise et de leadership de certains membres de notre équipe de direction, y compris de Laurent Levy, notre cofondateur et président du Directoire de la Société. Bien que nous ayons souscrit et que nous maintenions en vigueur des polices d'assurance dirigeant pour Laurent Levy et les principaux dirigeants, et que ces personnes soient également soumises à une clause de non-concurrence, la perte d'expertise et de leadership de Laurent Levy ou d'autres dirigeants clés pourrait néanmoins avoir un effet défavorable important sur nous.

Notre succès dépendra également de notre capacité à attirer et à retenir des cadres et du personnel qualifiés supplémentaires dans les domaines de la gestion, de la réglementation, de la médecine et du développement. L'incapacité d'attirer, d'intégrer, de motiver et de retenir du personnel compétent et qualifié supplémentaire ou de trouver des remplaçants adéquats en cas de départ (y compris en raison de mouvements du prix des actions ordinaires de la société qui sont indépendants de notre volonté et qui peuvent affecter de manière significative les actions gratuites et le capital social de la société) pourrait avoir des conséquences négatives sur notre capacité à attirer du personnel qualifié et à le retenir. Nous sommes en concurrence pour ce type de personnel avec de nombreuses sociétés, y compris des sociétés disposant de ressources financières nettement plus importantes que les nôtres. En outre, si nous ne parvenons pas à développer avec succès nos produits candidats, y compris NBTXR3, il pourrait être plus difficile de recruter et de conserver du personnel qualifié.

En outre, le pouvoir de notre Directoire d'octroyer des instruments d'incitation en actions est soumis à l'approbation d'une majorité des deux tiers des votes exprimés par nos actionnaires et tout manquement à cette condition préalable empêcherait le Directoire d'octroyer de telles attributions d'actions. En outre, la volatilité du prix de nos actions ordinaires et son impact sur la valeur des actions gratuites et des options d'achat d'actions qui sont attribuées aux employés peuvent limiter notre capacité à motiver de manière adéquate les employés actuels ou nouveaux.

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

1.5.8.1. Nos statuts et le droit français des sociétés contiennent des dispositions qui peuvent retarder ou décourager une tentative de prise de contrôle et les investissements dans la société peuvent être soumis à une autorisation gouvernementale préalable dans le cadre du régime français de contrôle des investissements étrangers.

Au cours des dernières années, le gouvernement français a renforcé son régime de contrôle des investissements étrangers. Ainsi, à la date du présent document d'enregistrement universel, tout investissement réalisé par un investisseur non ressortissant de l'Union Européenne ou de l'Espace Economique Européen et ayant pour conséquence (a) la détention, directement ou indirectement, seul ou de concert, d'au moins 10% des droits de vote de la Société ou (b) l'acquisition de tout ou partie d'une branche d'activité de la Société dans laquelle la Société développe une activité de recherche et développement listée par le Ministère français de l'Économie comme faisant partie des technologies sensibles, est soumis à l'autorisation préalable du Ministère français de l'Économie, cette autorisation pouvant être conditionnée à certains engagements.

Dans ce cas, la société ne peut pas garantir que l'investisseur obtiendra l'autorisation nécessaire en temps voulu. L'autorisation peut également être accordée sous réserve de conditions susceptibles de dissuader un acquéreur potentiel. L'existence de telles conditions à un investissement dans la Société pourrait avoir un impact négatif sur la capacité de la Société à lever les fonds nécessaires à son développement.

De même, certains investisseurs existants pourraient être soumis à ce régime de contrôle si des seuils réglementaires sont franchis en raison de l'attribution de droits de vote double en leur faveur. Les dispositions de nos statuts et du droit français des sociétés pourraient rendre plus difficile l'acquisition de la société par un tiers, même si cela peut être bénéfique pour nos actionnaires. En outre, les dispositions du droit français et de nos statuts imposent diverses exigences procédurales et autres, qui pourraient rendre plus difficile pour les actionnaires d'effectuer certaines opérations sur titres. Ces dispositions sont notamment les suivantes :

- une fusion (c'est-à-dire, dans un contexte de droit français, un échange d'actions après lequel notre société serait dissoute sans être liquidée dans l'entité absorbante et nos actionnaires deviendraient actionnaires de l'entité absorbante) de notre société dans une société constituée dans l'Union européenne nécessiterait l'approbation de notre directoire ainsi qu'une majorité des deux tiers des votes exprimés par les actionnaires présents, représentés par procuration ou votant par correspondance lors de l'assemblée concernée ;
- une fusion de notre société avec une société constituée en dehors de l'Union européenne nécessiterait l'approbation unanime de nos actionnaires ;
- En droit français, une fusion en numéraire est assimilée à un achat d'actions et nécessite le consentement de chaque actionnaire participant ;
- nos actionnaires ont accordé et pourraient à l'avenir accorder à notre directoire de larges autorisations d'augmenter notre capital social ou d'émettre des actions ordinaires supplémentaires ou d'autres titres (par exemple, des warrants) à nos actionnaires, au public ou à des investisseurs qualifiés, qui pourraient être utilisés comme moyen de défense suite au lancement d'une offre publique d'achat sur nos actions ;
- nos actionnaires peuvent avoir bénéficié de droits de souscription préférentiels proportionnels à leur participation dans notre société lors de l'émission par nous de toute action ou valeur mobilière supplémentaire donnant droit, immédiatement ou à terme, à des actions nouvelles en échange d'espèces ou d'une compensation de dettes en espèces, droits auxquels il ne peut être renoncé que par l'assemblée générale extraordinaire (par un vote à la majorité des deux tiers) de nos actionnaires ou sur une base individuelle par chacun d'entre eux ;
- nos actions prennent la forme de titres au porteur ou de titres nominatifs, si la législation applicable le permet, au choix de l'actionnaire. Les actions émises sont inscrites dans des comptes individuels ouverts par nous ou tout intermédiaire habilité (selon la forme de ces actions), au nom de chaque actionnaire et conservés selon les modalités prévues par les dispositions légales et réglementaires ;
- l'approbation d'au moins la majorité des voix exprimées par les actionnaires présents, représentés par un mandataire ou votant par correspondance lors de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires concernée est requise pour révoquer un membre du conseil de surveillance avec ou sans motif ;
- Un préavis est nécessaire pour les nominations au conseil de surveillance ou pour proposer des questions à traiter lors d'une assemblée générale, sauf qu'un vote visant à révoquer et à remplacer un membre du conseil de surveillance peut être proposé lors de toute assemblée générale sans préavis ;
- les transferts d'actions doivent être conformes aux règles applicables en matière de délit d'initié ; et

En particulier, conformément aux dispositions légales et réglementaires françaises, dans la mesure où la société est une société cotée sur un marché boursier réglementé, les actionnaires doivent nous faire une déclaration, ainsi qu'à l'AMF, au plus tard le quatrième jour de bourse suivant le franchissement par l'actionnaire des seuils suivants : 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 33,33 %, 50 %, 66,66 %, 90 % et 95 %. Les obligations de déclaration

susmentionnées s'appliquent lors du franchissement à la hausse ou à la baisse de chacun des seuils susmentionnés. En outre, et sous réserve de certaines exemptions, tout actionnaire franchissant, seul ou de concert, le seuil de 50 % doit déposer une offre publique d'achat obligatoire.

1.5.8.2. Les droits des actionnaires des sociétés soumises au droit des sociétés français diffèrent sensiblement des droits des actionnaires des sociétés constituées aux États-Unis.

Nous sommes une société anonyme de droit français. Nos activités sont régies par nos statuts et par les lois régissant les sociétés constituées en France. Les droits des actionnaires et les responsabilités de nos mandataires (qu'il s'agisse de membres du conseil de surveillance ou du conseil exécutif) diffèrent à bien des égards des droits et obligations des actionnaires de sociétés régies par les lois des juridictions américaines. Par exemple, dans l'exercice de ses fonctions, notre directoire est tenu par la loi française de prendre en compte les intérêts de notre société, de ses actionnaires, de ses employés et d'autres parties prenantes, plutôt que ceux de nos seuls actionnaires et/ou créanciers. Il est possible que certaines de ces parties aient des intérêts qui diffèrent de ceux de nos actionnaires ou qui s'y ajoutent.

1.5.8.3. La législation française peut limiter le montant des dividendes que nous pouvons distribuer, et nous n'avons pas l'intention de verser des dividendes à l'heure actuelle.

Nous n'avons jamais déclaré ou payé de dividendes en espèces sur notre capital social et n'avons pas l'intention de le faire dans un avenir prévisible. Nous avons actuellement l'intention d'investir nos bénéfices futurs, le cas échéant, pour financer notre croissance. Par conséquent, les détenteurs de nos actions ordinaires et de nos ADS ne sont pas susceptibles de recevoir des dividendes dans un avenir prévisible et toute augmentation de valeur dépendra uniquement de l'appréciation future. Par conséquent, les détenteurs de nos titres de participation peuvent être amenés à vendre tout ou partie de leurs avoirs après une appréciation du prix, qui peut ne jamais se produire, comme seul moyen de réaliser des gains futurs.

En outre, en vertu du droit français, la détermination de la rentabilité suffisante pour verser des dividendes se fait sur la base de nos états financiers statutaires préparés et présentés conformément aux normes applicables en France. Par conséquent, notre capacité à déclarer des dividendes peut être plus limitée que celle des sociétés non basées en France.

1.5.8.4. Notre incapacité à maintenir certains avantages fiscaux applicables aux entreprises technologiques françaises pourrait avoir un impact négatif sur nos résultats d'exploitation.

En tant que société française de biotechnologie, nous avons bénéficié de certains avantages fiscaux, dont le Crédit d'Impôt Recherche (CIR). Le CIR est un crédit d'impôt français destiné à stimuler la recherche et le développement. Le CIR peut être imputé sur l'impôt français sur les sociétés et l'excédent éventuel peut être remboursé à la fin d'une période de trois exercices fiscaux (ou plus tôt dans certains cas). Le CIR est calculé sur la base du montant des dépenses de recherche et développement éligibles en France. L'administration fiscale française, avec l'aide du ministère de la Recherche et de la Technologie, peut contrôler chaque programme de recherche et de développement pour lequel un bénéfice du CIR a été demandé et évaluer si ce programme remplit à son avis les conditions requises pour bénéficier du CIR, conformément au code général des impôts français et aux lignes directrices officielles pertinentes.

En outre, si le Parlement français décide de supprimer, de modifier ou de réduire le champ d'application du CIR, ce qu'il pourrait décider de faire à tout moment, nos résultats d'exploitation pourraient en être affectés défavorablement.

1.5.8.5. L'utilisation future des pertes fiscales reportées pourrait être remise en question.

Les pertes fiscales en France peuvent être reportées pour une période illimitée afin d'être imputées sur tout résultat bénéficiaire à venir, étant entendu que cette imputation est plafonnée annuellement à 1 million d'euros, plus 50 % de la part des bénéfices de la Société excédant cette limite. Le solde des pertes non utilisées peut être reporté sur les périodes suivantes dans les mêmes conditions.

Il est possible qu'en raison de changements à venir dans la fiscalité des entreprises en France, aux États-Unis ou dans tout autre pays concerné, les reports de pertes fiscales antérieures sur les revenus futurs soient remis en cause, en partie ou en totalité, ou, si ce n'est pas déjà le cas, limités dans le temps. En outre, les pertes fiscales seraient en principe annulées si jamais la Société entreprenait un "changement d'activité" au sens de la loi fiscale française, défini comme toute adjonction, cessation ou transfert d'activité entraînant une variation (i) du chiffre d'affaires ou (ii) du nombre moyen de salariés et du montant brut des immobilisations de la Société, de plus de 50% (au cours de l'exercice de sa survenance ou de l'exercice suivant, par rapport à l'exercice précédant celui de l'adjonction, de la cessation ou du transfert).

1.5.8.6. Nous pouvons être exposés à un risque de change important, ce qui peut avoir un effet négatif sur notre situation financière, nos résultats d'exploitation et nos flux de trésorerie.

Nous engageons une partie de nos dépenses et pourrions à l'avenir tirer des revenus dans des monnaies autres que l'euro, y compris, en particulier, le dollar américain.

Par conséquent, nous sommes exposés au risque de change car nos résultats d'exploitation et nos flux de trésorerie sont soumis aux fluctuations des taux de change. Actuellement, nous n'effectuons pas de transactions de couverture pour minimiser l'impact de l'incertitude des taux de change futurs sur les flux de trésorerie. Nous ne pouvons pas prédire l'impact des fluctuations des taux de change, et les fluctuations des taux de change à l'avenir peuvent avoir un effet négatif sur notre situation financière, nos résultats d'exploitation et nos flux de trésorerie.

1.5.8.7. Même si on ne peut apporter une certitude à cet égard, nous ne pensons pas être qualifiable de "société d'investissement étrangère passive" (passive foreign investment company, ou PFIC) au sens de l'impôt fédéral américain sur le revenu pour l'exercice fiscal clos le 31 décembre 2023. Toutefois, nous ne pouvons pas assurer que la Société ne soit pas qualifiée en tant que PFIC pour l'exercice fiscal se terminant le 31 décembre 2024 ou tout autre exercice fiscal futur, ce qui pourrait avoir des conséquences fiscales fédérales américaines défavorables pour les détenteurs américains de titres de la Société.

Une société non américaine sera considérée comme une PFIC pour tout exercice fiscal si (1) au moins 75 % de son revenu brut pour cet exercice est un revenu passif ou (2) au moins 50 % de la valeur de ses actifs (sur la base d'une moyenne des valeurs trimestrielles des actifs au cours de cet exercice) est attribuable à des actifs qui produisent ou sont détenus pour la production d'un revenu passif. Bien que la question ne soit pas exempte de tout doute, nous ne pensons pas être une PFIC aux fins de l'impôt fédéral américain sur le revenu pour l'exercice fiscal clos le 31 décembre 2023. Étant donné que certains aspects des règles relatives aux PFIC ne sont pas entièrement certains et que cette détermination dépend d'un certain nombre de facteurs, rien ne garantit que nous n'étions pas une PFIC pour cet exercice fiscal ou que l'IRS sera d'accord avec toute position que nous prendrions concernant notre statut de PFIC.

En outre, aucune garantie ne peut être donnée à l'heure actuelle quant à notre statut de PFIC pour l'année fiscale en cours ou les années fiscales futures. La détermination du statut de PFIC est spécifique aux faits, et une détermination séparée doit être faite à chaque année fiscale pour savoir si nous sommes une PFIC (après la clôture de chaque année fiscale). Il est possible que nous soyons classés comme PFIC pour l'exercice fiscal se terminant le 31 décembre 2024 ou pour les exercices fiscaux futurs en raison de changements dans la composition de nos actifs ou de nos revenus, ainsi que de changements dans la valeur de marché de nos actifs. Si nous sommes une PFIC pour tout exercice fiscal au cours duquel un détenteur américain détient des ADS, le détenteur américain peut être soumis à des conséquences fiscales défavorables, y compris (1) le traitement de tout ou partie de tout gain sur la cession des ADS en tant que revenu ordinaire, (2) l'application d'une charge d'intérêt à l'égard de ce gain et de certains dividendes et (3) la conformité à certaines exigences de déclaration. Il est vivement conseillé à chaque détenteur américain de consulter son conseiller fiscal au sujet de ces questions et de tout choix possible pour atténuer ces conséquences fiscales.

1.5.8.8. En tant qu'émetteur privé étranger au sens de la législation américaine sur les valeurs mobilières, nous sommes exemptés d'un certain nombre de règles de cette législation et nous suivons certaines pratiques de notre pays d'origine en matière de gouvernance d'entreprise qui diffèrent sensiblement des normes de gouvernance d'entreprise du Nasdaq.

Nous sommes un "émetteur privé étranger", tel que défini par les règles et règlements de la SEC et, par conséquent, nous ne sommes pas soumis à toutes les obligations d'information applicables aux sociétés publiques constituées aux États-Unis. Par conséquent, il se peut que le public dispose de moins d'informations sur notre société que si nous étions un émetteur national américain.

En outre, en tant qu'émetteur privé étranger coté sur le Nasdaq Global Market, nous sommes soumis aux normes de gouvernance d'entreprise du Nasdaq. Toutefois, les règles du Nasdaq prévoient que les émetteurs privés étrangers sont autorisés à suivre les pratiques de gouvernance d'entreprise de leur pays d'origine au lieu des normes de gouvernance d'entreprise du Nasdaq, à condition de notifier au Nasdaq leur intention de bénéficier de ces exemptions. En conséquence, nos actionnaires pourraient bénéficier d'une protection moindre que celle dont ils bénéficieraient en vertu des normes de gouvernance d'entreprise du Nasdaq applicables aux émetteurs nationaux américains.

1.5.8.9. Nous pourrions perdre notre statut d'émetteur privé étranger à l'avenir, ce qui pourrait entraîner des coûts et des dépenses supplémentaires importants.

Sur la base de la décision prise le 30 juin 2023 (dernier jour ouvrable du dernier semestre achevé), nous sommes considérés comme un émetteur privé étranger. La prochaine détermination du statut d'émetteur privé étranger sera faite le 30 juin 2024.

Nous pouvons perdre notre statut d'émetteur privé étranger si, à la date de détermination concernée, plus de 50 % de nos titres sont détenus par des résidents américains et si (i) plus de 50 % de nos cadres dirigeants ou plus de 50 % des membres de notre conseil de surveillance sont des résidents ou des citoyens des États-Unis, ou (ii) plus de 50 % de nos actifs sont situés aux États-Unis, ou (iii) notre activité est administrée principalement aux États-Unis.

Au 30 juin 2023, à notre connaissance, moins de 50% des actions ordinaires Nanobiotix en circulation (y compris sous forme d'ADS) étaient détenues par des personnes ne résidant pas aux États-Unis.

Les coûts réglementaires et de mise en conformité que nous aurions à supporter en vertu des lois américaines sur les valeurs mobilières en tant que société publique nationale américaine seraient sensiblement plus élevés que les coûts que nous supportons actuellement en tant qu'émetteur privé étranger.

1.5.8.10. La double cotation des actions de la société nécessite la mise en œuvre de procédures de conformité coûteuses et complexes.

En raison de la cotation de nos actions, sous forme d'ADS, aux États-Unis sur le NASDAQ Global Select Market, la Société est soumise à un certain nombre de lois, règles et réglementations supplémentaires, notamment le Securities Exchange Act et les obligations d'information qui en découlent, la loi Sarbanes-Oxley, les exigences du NASDAQ en matière de gouvernance d'entreprise et d'autres lois, règles et réglementations applicables en matière de valeurs mobilières.

Le respect de ces lois, règles et réglementations nécessite la mise en œuvre de procédures de conformité coûteuses et complexes qui augmentent nos coûts de conformité juridique et financière, rendent certaines activités plus difficiles, plus longues ou plus coûteuses, augmentent la demande sur nos systèmes et nos ressources et peuvent détourner l'attention de la direction des autres préoccupations du groupe.

En outre, la double cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris et sur le NASDAQ Global Select Market aux États-Unis exige le respect des deux réglementations et entraîne donc un accroissement des exigences légales applicables au groupe, notamment en termes de divulgation d'informations réglementées. La Société pourrait ne pas être en mesure d'assurer un niveau de divulgation équivalent dans les informations divulguées et publiées sur les deux marchés boursiers. Cela pourrait entraîner une incertitude quant à la détermination des règles et réglementations applicables et augmenter les coûts liés, en particulier, à la mise en œuvre de bonnes pratiques en matière de divulgation et de gouvernance d'entreprise.

Des actions en justice peuvent être engagées par des concurrents ou des tiers sur la base des informations réglementées. Outre les coûts et les conséquences de la perte potentielle pour le groupe des actions en justice, les procédures judiciaires elles-mêmes ainsi que le temps et les ressources nécessaires pour les traiter peuvent obliger le groupe à détourner des ressources importantes qui auraient été allouées à ses activités.

1.5.9. Risques liés à la détention d'ADS du Groupe

1.5.9.1. Les détenteurs de nos ADS ne détiennent pas directement nos actions ordinaires.

Les détenteurs d'ADS ne sont pas considérés comme l'un de nos actionnaires et ne sont pas en mesure d'exercer ou de faire valoir directement des droits d'actionnaire. Le droit français régit les droits des actionnaires de Nanobiotix.

Le dépositaire, par l'intermédiaire du dépositaire ou de son mandataire, est le détenteur des actions ordinaires sous-jacentes à tous les ADS. Les détenteurs d'ADS n'ont que des droits de détenteur d'ADS. Entre autres, les droits des détenteurs d'ADS ne prévoient pas de droits de vote double, qui seraient autrement disponibles pour les détenteurs d'actions ordinaires détenues au nom d'un actionnaire pendant une période d'au moins deux ans. Un droit de vote double est attaché à chaque action nominative inscrite au nom du même actionnaire pendant au moins deux ans. Le contrat de dépôt conclu entre Nanobiotix, le dépositaire et les acheteurs d'ADS dans le cadre de l'offre américaine, en tant que détenteur d'ADS, et toutes les autres personnes détenant directement ou indirectement des ADS, définit les droits des détenteurs d'ADS, ainsi que les droits et obligations de Nanobiotix et du dépositaire.

1.5.9.2. Les détenteurs d'ADS peuvent ne pas être en mesure d'exercer leur droit de vote sur les actions ordinaires sous-jacentes à ces ADS.

Les détenteurs d'ADS ne peuvent exercer les droits de vote relatifs aux actions ordinaires représentées par les ADS que conformément aux dispositions du contrat de dépôt et non en tant qu'actionnaire direct. Le contrat de dépôt prévoit que, dès réception de l'avis de convocation à toute assemblée des détenteurs de nos actions ordinaires, le dépositaire fixera une date d'enregistrement pour la détermination des détenteurs d'ADS qui seront habilités à donner des instructions pour l'exercice des droits de vote. Sur réception en temps utile d'une notification de notre part, si nous le demandons, le dépositaire distribuera aux détenteurs à la date d'enregistrement (i) la convocation à l'assemblée ou la sollicitation de consentement ou de procuration envoyée par nous et (ii) une déclaration sur la manière dont les instructions peuvent être données par les détenteurs.

Les détenteurs d'ADS peuvent demander au dépositaire des ADS de voter les actions ordinaires sous-jacentes à ces ADS. Dans le cas contraire, les détenteurs de nos ADS ne seront pas en mesure d'exercer leur droit de vote, à moins qu'ils ne retirent les actions ordinaires sous-jacentes à ces ADS. Cependant, les détenteurs de nos ADS peuvent ne pas être informés de l'assemblée suffisamment à l'avance pour retirer ces actions ordinaires. Si nous demandons des instructions, le dépositaire, sur notification en temps utile de notre part, informera les détenteurs de nos ADS du vote à venir et prendra les dispositions nécessaires pour leur remettre notre matériel de vote. Nous ne

pouvons pas garantir que les détenteurs de nos ADS recevront le matériel de vote à temps pour qu'ils puissent donner au dépositaire l'instruction de voter pour ces actions ordinaires ou de retirer ces actions ordinaires afin de les voter directement. Si le dépositaire ne reçoit pas en temps voulu les instructions de vote des détenteurs de nos ADS, il peut donner une procuration à une personne désignée par nous pour voter les actions ordinaires sous-jacentes à ces ADS conformément à la recommandation de notre directoire. En outre, le dépositaire et ses agents ne sont pas responsables de l'absence d'exécution des instructions de vote ou de la manière dont les instructions de vote sont exécutées. Cela signifie que les détenteurs de nos ADS peuvent ne pas être en mesure d'exercer leur droit de vote, et qu'ils peuvent ne rien pouvoir faire si les actions ordinaires sous-jacentes à ces ADS ne sont pas votées comme demandé.

1.5.9.3. Les droits des actionnaires des sociétés soumises au droit des sociétés français diffèrent sensiblement des droits des actionnaires des sociétés constituées aux États-Unis.

Nous sommes une société anonyme française dont le siège social est situé en France. Nos activités sont régies par nos statuts et par les lois régissant les sociétés constituées en France. Les droits des actionnaires et les responsabilités des membres de notre conseil de surveillance diffèrent à bien des égards des droits et obligations des actionnaires de sociétés régies par les lois des juridictions américaines. Par exemple, conformément à la loi française, alors qu'un droit de vote double est attaché à chaque action ordinaire détenue sous forme nominative au nom du même actionnaire pendant au moins deux ans, les actions ordinaires déposées auprès du dépositaire ne bénéficieront pas d'un droit de vote double. Par conséquent, les détenteurs d'ADS qui souhaitent obtenir des droits de vote double devront renoncer à leurs ADS, retirer les actions déposées et prendre les mesures nécessaires pour détenir ces actions ordinaires sous forme nominative au nom du détenteur pendant au moins deux ans.

1.5.9.4. Le droit des détenteurs de nos ADS de participer à tout droit de souscription préférentiel futur ou de choisir de recevoir des dividendes en actions peut être limité, ce qui peut entraîner une dilution pour les détenteurs d'ADS.

Selon la loi française, si nous émettons des actions ou des titres supplémentaires contre des espèces, les actionnaires actuels auront des droits de souscription préférentiels pour ces titres proportionnellement à leur participation, à moins qu'ils ne renoncent à ces droits lors d'une assemblée extraordinaire de nos actionnaires (par un vote à la majorité des deux tiers) ou individuellement par chaque actionnaire. Toutefois, nos détenteurs d'ADS aux États-Unis ne seront pas autorisés à exercer ou à vendre ces droits à moins que nous n'enregistrons les droits et les titres auxquels les droits se rapportent en vertu de la loi sur les valeurs mobilières (Securities Act) ou qu'une exemption aux exigences d'enregistrement soit disponible. En outre, le contrat de dépôt de nos ADS prévoit que le dépositaire ne mettra pas de droits à la disposition des détenteurs de nos ADS à moins que la distribution aux détenteurs d'ADS des droits et de tout titre connexe ne soit enregistrée en vertu de la loi sur les valeurs mobilières ou ne fasse l'objet d'une exemption d'enregistrement en vertu de la loi sur les valeurs mobilières. En outre, si nous offrons aux détenteurs de nos actions ordinaires l'option de recevoir des dividendes en espèces ou en actions, le dépositaire peut exiger des garanties satisfaisantes de notre part que l'extension de l'offre aux détenteurs d'ADS ne nécessite pas l'enregistrement de titres en vertu du Securities Act avant de mettre l'option à la disposition des détenteurs d'ADS. Nous n'avons aucune obligation de déposer une déclaration d'enregistrement concernant ces droits ou ces titres, ni de nous efforcer de faire en sorte qu'une telle déclaration d'enregistrement soit déclarée effective. En outre, nous pourrions ne pas être en mesure d'établir une exemption d'enregistrement en vertu de la loi sur les valeurs mobilières. En conséquence, les détenteurs d'ADS pourraient ne pas être en mesure de participer à nos offres de droits ou de choisir de recevoir des dividendes en actions et pourraient subir une dilution de leurs avoirs et ne pas recevoir de valeur pour ces droits.

1.5.9.5. Les détenteurs de nos ADS peuvent être soumis à des limitations sur le transfert de ces ADS et le retrait des actions ordinaires sous-jacentes.

Les ADS, qui peuvent être matérialisés par des American Depositary Receipts (ADR), sont transférables sur les livres du dépositaire. Toutefois, le dépositaire peut fermer ses livres à tout moment ou de temps à autre lorsqu'il le juge opportun dans le cadre de l'exercice de ses fonctions. Le dépositaire peut refuser de livrer, de transférer ou d'enregistrer les transferts d'ADS en général lorsque nos livres ou les livres du dépositaire sont fermés, ou à tout moment si nous ou le dépositaire pensons qu'il est souhaitable de le faire en raison d'une exigence de la loi, d'un gouvernement ou d'un organisme gouvernemental, ou en vertu d'une disposition du contrat de dépôt, ou pour toute autre raison, sous réserve du droit des détenteurs d'ADS d'annuler ces ADS et de retirer les actions ordinaires sous-jacentes.

Des retards temporaires dans l'annulation de ces ADS et le retrait des actions ordinaires sous-jacentes peuvent survenir parce que le dépositaire a fermé ses livres de transfert ou que nous avons fermé nos livres de transfert, que le transfert d'actions ordinaires est bloqué pour permettre le vote à une assemblée générale ou que nous payons un dividende sur nos actions ordinaires. En outre, les détenteurs de nos ADS peuvent ne pas être en mesure d'annuler ces ADS et de retirer les actions ordinaires sous-jacentes lorsque ces détenteurs doivent de l'argent pour des frais, des taxes et des charges similaires et lorsqu'il est nécessaire d'interdire les retraits afin de se conformer à toute loi ou réglementation gouvernementale qui s'applique aux ADS ou au retrait d'actions ordinaires ou d'autres titres déposés.

1.5.9.6. Le prix du marché pour nos ADS peut être volatil ou peut baisser indépendamment de notre performance opérationnelle.

Le prix de négociation des ADS a fluctué, et est susceptible de continuer à fluctuer, de manière substantielle. Depuis que les ADS ont été vendus dans le cadre de notre première offre publique en décembre 2020 au prix de 13,50 dollars par action, le prix par ADS a oscillé entre 2,14 dollars et 19,68 dollars jusqu'au 31 décembre 2023. Le prix de marché des ADS peut fluctuer de manière significative en réponse à de nombreux facteurs, y compris ceux décrits dans la présente section "Facteurs de risque", dont beaucoup sont indépendants de notre volonté. Le prix du marché et la demande pour nos ADS peuvent également fluctuer de manière substantielle, indépendamment de notre performance opérationnelle réelle, ce qui peut limiter ou empêcher les détenteurs de vendre facilement leurs ADS et peut autrement affecter négativement la liquidité de nos actions de capital. Les sociétés pharmaceutiques, biotechnologiques et de nanomédecine, en particulier, ont connu des fluctuations extrêmes de prix et de volume qui ont souvent été sans rapport ou disproportionnées par rapport à la performance opérationnelle de ces sociétés.

1.5.9.7. L'actionariat 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.

Nos cadres dirigeants et nos actionnaires actuels détenant au moins 5 % des actions ordinaires en circulation sont détenteurs en cumulé d'environ 36,2 % de nos actions ordinaires en circulation (y compris les actions sous-jacentes à nos ADS, mais sans tenir compte des actions pouvant être acquises à la suite de l'exercice d'options d'achat d'actions ou de bons de souscription d'actions) au 31 décembre 2023. Par conséquent, ces actionnaires ont une influence significative sur toutes les questions qui nécessitent l'approbation de nos actionnaires, y compris l'élection des membres du conseil de surveillance ou du directoire et l'approbation des transactions importantes de l'entreprise. Ces actionnaires peuvent être en mesure de prendre des mesures au niveau de la Société même si d'autres actionnaires s'y opposent. Cette concentration de la propriété pourrait également avoir pour effet de retarder ou d'empêcher un changement de contrôle de notre société que d'autres actionnaires pourraient considérer comme bénéfique.

Enfin, si nos actionnaires existants vendent, ou indiquent leur intention de vendre, des quantités substantielles de leurs actions ordinaires ou de leurs ADS, le cours de nos ADS et de nos actions ordinaires pourrait baisser de manière significative. De telles ventes secondaires peuvent également nuire à notre capacité à lever des capitaux par la vente de titres de participation supplémentaires.

1.5.9.8. Nous sommes une société à croissance émergente et nous ne pouvons pas être certains que les exigences réduites en matière d'information qui nous sont applicables rendront nos ADS moins attrayants pour les investisseurs.

Nous sommes une "société en croissance émergente", telle que définie dans le JOBS Act. En tant que société en croissance émergente, nous avons l'intention de bénéficier de certaines exemptions à diverses obligations d'information applicables à d'autres sociétés publiques qui ne sont pas des "sociétés en croissance émergente", y compris, mais sans s'y limiter, l'absence d'obligation de se conformer aux exigences d'attestation des auditeurs de la section 404(b) de la loi Sarbanes-Oxley, et des exemptions à l'obligation d'organiser un vote consultatif non contraignant sur la rémunération des dirigeants et l'approbation par les actionnaires de tout paiement de parachute doré qui n'a pas été approuvé précédemment.

Nous ne pouvons pas prédire si les investisseurs trouveront nos ADS moins attractifs parce que nous nous appuyons sur ces exemptions. Si certains investisseurs trouvent nos ADS moins attrayants en conséquence, il pourrait y avoir un marché moins actif pour nos ADS et le prix de nos ADS pourrait être plus volatile. Nous avons l'intention de profiter de ces exemptions de déclaration jusqu'à ce que nous ne soyons plus une société émergente de croissance. Nous resterons une société émergente de croissance jusqu'à la première des dates suivantes : (i) le dernier jour de l'exercice fiscal au cours duquel nous avons un revenu brut annuel total de 1,07 milliard de dollars ou plus ; (ii) le 31 décembre 2025 ; (iii) la date à laquelle nous avons émis plus de 1,0 milliard de dollars de dette non convertible au cours des trois années précédentes ; et (iv) la date à laquelle nous avons cessé d'être une société émergente de croissance. Une fois que nous aurons cessé d'être une société émergente de croissance, nous pourrions continuer à nous prévaloir des aménagements dont nous bénéficions en tant qu'émetteur privé étranger tant que nous remplissons les conditions requises.

2. GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

2.1. ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE GESTION

2.1.1. Composition du directoire et du conseil de surveillance de la Société

A la date du Document d'Enregistrement Universel, le Directoire et le Conseil de Surveillance de la Société sont composés comme suit.

2.1.1.1. Composition du Directoire

A la date du document d'enregistrement universel, la composition du directoire est la suivante :

Nom	Mandat	Principale fonction dans la Société	Principale fonction hors de la Société	Date de 1ère nomination	Date de fin du mandat
Laurent LEVY	Président	Président du directoire	Néant	27/05/2004	Renouvelé par le conseil de surveillance le 13 mars 2020, pour une durée de quatre ans prenant effet le 28 avril 2020 et expirant à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023.
Bart VAN RHIJN	Membre	Directeur financier	Néant	31/05/2021	Nommé par le Conseil de Surveillance le 31 mai 2021, pour la durée du mandat du Directoire, soit jusqu'à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023.
Anne-Juliette HERMANT	Membre	Directeur des ressources humaines	Néant	07/01/2019	Renouvelé par le conseil de surveillance le 13 mars 2020, pour une durée de quatre ans prenant effet le 28 avril 2020 et expirant à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023.

L'adresse professionnelle de Laurent Levy et Anne-Juliette Hermant est le siège social de la Société et celle de Bart Van Rhijn est le siège social de Nanobiotix Corp.

2.1.1.2. Composition du conseil de surveillance

A la date du document d'enregistrement universel, le conseil de surveillance est composé de quatre membres.

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	Nommé par le conseil de surveillance du 25/05/2021, ratifié par l'assemblée générale ordinaire des actionnaires du 23/06/2022	A l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2028
Anne-Marie GRAFFIN	Vice-présidente (membre indépendant*)	Néant	Experte consultante pour l'industrie pharmaceutique	Nommé par le conseil de surveillance du 18/12/2013, ratifié par l'assemblée générale des actionnaires du 18/06/2014	A l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024
Alain HERRERA	Membre indépendant*	Néant	Gérant d'AOC	Nommé par le conseil de surveillance du 18/12/2013, ratifié par l'assemblée générale des actionnaires du 23/06/2013	A l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024
Enno SPILLNER	Membre indépendant*	Néant	Directeur Financier de Formycon AG	18/06/2014	A l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2026

* Au sens du Code Middledext de gouvernance d'entreprise tel qu'amendé en septembre 2021.

Les adresses des membres du conseil de surveillance et de l'observateur sont les suivantes :

- Gary PHILLIPS, OrphoMed Inc, 50 Francisco Street, Suite 245, San Francisco, CA 94133, États-Unis ;
- Anne-Marie GRAFFIN : siège social de la société ;
- Alain HERRERA, Alain Oncology Consulting (AOC), 77 rue de Vaugirard 75006 Paris, France ;
- Enno SPILLNER, siège social de la Société.

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.

Observateurs au conseil de surveillance

L'assemblée générale peut nommer des observateurs ou des censeurs ("observateurs") au conseil de surveillance. Le conseil de surveillance peut également nommer directement des censeurs, sous réserve de ratification de la nomination par la prochaine assemblée générale.

Les observateurs sont nommés pour une durée de 6 ans, prenant fin à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat. Les observateurs sont rééligibles.

Les censeurs examinent les questions que le conseil de surveillance, son président ou le directoire peuvent leur soumettre. Ils assistent aux réunions du Conseil de surveillance et prennent part aux délibérations avec voix consultative. Leur absence n'affecte pas la validité des décisions du Conseil de surveillance.

Les censeurs sont convoqués aux réunions du conseil de surveillance dans les mêmes conditions que les membres du conseil de surveillance.

Les observateurs sont soumis aux mêmes devoirs et obligations que les membres du conseil de surveillance, y compris un devoir de loyauté.

Le conseil de surveillance peut rémunérer les censeurs en déduisant leur rémunération du montant global de la rémunération allouée aux membres du conseil de surveillance par l'assemblée générale.

2.1.2. Autres mandats sociaux

2.1.2.1. Autres mandats en cours exercés en dehors du groupe

A la date du Document d'Enregistrement Universel, les membres du Directoire exercent les mandats sociaux suivants en dehors du Groupe :

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

*Sociétés cotées

Membres du Conseil de Surveillance

A la date du Document d'enregistrement universel, les membres du Conseil de surveillance exercent les mandats sociaux suivants 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 Oryn Therapeutics
Anne-Marie GRAFFIN (membre indépendant)*	Président du conseil d'administration Membre du Conseil d'administration Directeur général 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 Directeur général Membre du conseil d'administration et directeur médical Président Membre du Conseil d'administration Membre indépendant du conseil d'administration Directeur général Membre du Conseil d'administration	IDDI (Belgium) FONDATION ARCAD ISOVOL** PDC' LINE PHARMA AB BIO CONSULTING ONWARD Therapeutics SA Onward Therapeutics France SAS EMERCell ERVACCINE Technologies ALAIN ONCOLOGIE CONSULTING Gustave Roussy Transfert
Enno SPILLNER (membre indépendant)**	Directeur financier et membre du comité exécutif Membre du conseil de surveillance	Formycon AG ** Leon Nanodrugs

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

**Société cotée

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

Membres du Directoire

Nom	Nature du mandat	Société
-----	------------------	---------

Laurent LEVY	Néant	
Bart VAN RHIJN	Membre du conseil d'administration Membre du conseil consultatif	Stynt, Inc. BlocHealth, Inc.
Anne-Juliette HERMANT	Néant	

Membres du Conseil de Surveillance

Nom	Nature du mandat	Société
Gary PHILLIPS (Membre indépendant*)	Président, directeur général et membre du conseil d'administration Membre du conseil d'administration	OrphoMed, Inc. Zyla Lifesciences
Anne-Marie GRAFFIN (Membre indépendant*)	Membre du conseil d'administration	M2 Care
Alain HERRERA (Membre indépendant*)	Gérant	PharmaEngine Europe SARL (in liquidation proceedings)
Enno SPILLNER (Membre indépendant*)	Directeur Financier et membre du conseil d'administration	EVOTEC**

* au sens du code de gouvernement d'entreprise tel qu'il a été modifié en septembre 2021 par MiddleNext. (voir section 2.1.6.1 du Document d'enregistrement universel).
**Société cotée en bourse.

2.1.3. Biographies des membres des organes sociaux

2.1.3.1. Biographies des membres du directoire

Les biographies des membres du Directoire figurent à la section 1.2.2. du document d'enregistrement universel.

2.1.3.2. Biographies des membres du Conseil de Surveillance

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



GARY PHILLIPS - Président du Conseil de surveillance (membre indépendant)

Nationalité : Américain

Âge : 58 ans

Date de renouvellement : 25 mai 2021

Durée d'échéance du mandat : A l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022.

Membre du 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 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.



ANNE-MARIE GRAFFIN - Vice-présidente du Conseil de surveillance (membre indépendant)

Nationalité : Français

Âge : 62 ans

Date de renouvellement : 23 mai 2018

Date d'échéance du mandat : A l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023.

Membre du comité : Présidente du comité des nominations et des rémunérations

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 et présidente du conseil d'administration depuis décembre 2023, administrateur non exécutif 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.



ALAIN HERRERA - Membre du Conseil de surveillance

Nationalité : Français

Âge : 73 ans

Date de renouvellement : 23 mai 2018

Date d'échéance du mandat : A l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023.

Membre du comité : Membre du comité des nominations et des rémunérations

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 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

Âge : 54 ans

Date de nomination : 18 juin 2014

Date d'échéance du mandat : A l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2025

Membre du 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.

2.1.4. Déclarations relatives aux membres du directoire et du conseil de surveillance

Il n'existe aucun lien de parenté entre les personnes énumérées ci-dessus.

Au cours des cinq dernières années, aucune de ces personnes :

- Avoir été condamné pour fraude ;
- Avoir été impliqué en tant que dirigeant ou administrateur dans une faillite, une mise sous séquestre ou une liquidation ;
- Avoir été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur ;
- avoir fait l'objet d'une incrimination publique officielle ou de sanctions de la part d'autorités statutaires ou réglementaires (y compris d'organismes professionnels désignés).

2.1.5. Fonctionnement du directoire et du conseil de surveillance

Nanobiotix est une société *anonyme* dotée d'un directoire et d'un conseil de surveillance dont les membres sont énumérés à la section 2.1.1. ci-dessus.

2.1.5.1. Directoire

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2023, le Directoire s'est réuni seize (16) fois, étant précisé que les membres du Directoire se réunissent également de manière informelle sur une base hebdomadaire.

2.1.5.2. Conseil de Surveillance

Au cours de l'exercice écoulé, le conseil de surveillance de la Société s'est réuni huit (8) fois avec un taux de présence moyen des membres de 100 %.

2.1.5.2.1. Missions du conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance est soumis aux dispositions du Code de commerce, des articles 15 à 17 des statuts de la Société et du règlement intérieur qu'il a adopté.

En particulier, le Conseil de surveillance :

- 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 2023, 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.

2.1.5.2.2. Conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil de surveillance

Le conseil de surveillance est régulièrement informé par le directoire de la situation financière, de la 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 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.

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.

2.1.5.2.3. Représentation équilibrée des femmes et des hommes

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

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 55 % des employés du Groupe.

2.1.5.3. Comités spécialisés

A la date du document d'enregistrement universel, la Société dispose de deux comités spécialisés mis en place par le conseil de surveillance : un comité d'audit et un comité des nominations et des rémunérations.

2.1.5.3.1. Comité d'audit

2.1.5.3.1.1. Composition

Le conseil de surveillance du 9 septembre 2010 a mis en place un comité d'audit dont les membres ont adopté le 11 avril 2012 un nouveau règlement intérieur, détaillé ci-dessous, qui a été approuvé par le conseil de surveillance 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 d'audit le 20 novembre 2020 afin d'assurer la conformité avec toutes les exigences applicables du Code de commerce français, du United States Securities Exchange Act et du Nasdaq Global Market, ainsi qu'avec les règles et réglementations de la United States Securities Exchange Commission.

Le comité d'audit suit les questions relatives au traitement et au contrôle de l'information comptable et financière. A ce titre, il s'assure de la qualité du contrôle interne de l'entreprise et de la fiabilité des informations fournies aux actionnaires et aux marchés financiers.

Les tâches spécifiquement assignées au comité d'audit par le conseil de surveillance comprennent, mais ne sont pas limitées à :

- le suivi du processus d'information financière ;
- contrôler l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- le suivi du contrôle légal des comptes annuels et consolidés des commissaires aux comptes ;
- faire des recommandations concernant la sélection des commissaires aux comptes de l'entreprise qui doivent être nommés par ses actionnaires, déterminer leur rémunération et s'assurer de leur indépendance ;
- faire des recommandations concernant la sélection d'un cabinet comptable, autre que les commissaires aux comptes de l'entreprise, à nommer pour des services autres que l'audit ;
- l'examen des procédures de l'entreprise pour la réception, la conservation et le traitement des plaintes reçues par l'entreprise concernant la comptabilité, les contrôles comptables internes ou les questions d'audit, ainsi que pour l'envoi confidentiel, sous le couvert de l'anonymat, par ses employés, de préoccupations concernant des questions de comptabilité ou d'audit douteuses ; et
- d'une manière générale, de conseiller le conseil de surveillance et de formuler des recommandations dans tous les domaines susmentionnés.

Le comité d'audit peut rencontrer ou consulter tout membre du directoire et procéder à des vérifications préalables internes ou externes sur tout sujet susceptible d'être pertinent pour l'exercice de ses fonctions, à condition que le conseil de surveillance et le président du directoire en soient informés à l'avance. En particulier, le comité d'audit a le droit d'interroger les personnes impliquées dans la préparation ou le contrôle des états financiers de la société.

Les états financiers, y compris le directeur financier et les personnes responsables de domaines importants au sein du service financier de l'entreprise.

Le comité d'audit est composé d'au moins deux membres issus du conseil de surveillance et nommés par celui-ci, après consultation du comité des nominations et des rémunérations. Les membres doivent être indépendants conformément aux règles d'admission à la cote du Nasdaq et à la règle 10A-3 du United States Securities Exchange Act, ainsi qu'aux critères établis par le code MiddleNext. Au moins un membre doit avoir des compétences spécifiques en matière financière et comptable. Aucun membre du comité d'audit ne peut être une personne exerçant une fonction de direction au sein de la société et de ses filiales.

En outre, en vertu du droit français, un comité d'audit ne peut compter que deux membres, alors que le Nasdaq exige un comité d'audit composé de trois membres. Notre comité d'audit est actuellement composé de deux membres, conformément à la législation française.

Actuellement, le comité d'audit est composé de deux membres : Enno Spillner (président et membre indépendant) et Gary Phillips (membre indépendant). Le conseil de surveillance a déterminé qu'Enno Spillner est un "expert financier du comité d'audit", tel que défini par les règles et réglementations de la SEC, et que chaque membre est qualifié de financièrement sophistiqué selon les règles de cotation du Nasdaq.

Le comité d'audit s'est réuni cinq (5) fois au cours de l'exercice 2023.

2.1.5.3.2. Comité des nominations et des rémunérations

Le 28 février 2019, en remplacement de l'ancien comité des rémunérations, le conseil de surveillance a mis en place un comité des nominations et des rémunérations, dont les membres ont adopté le même jour un règlement intérieur, détaillé ci-dessous, qui a été approuvé 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 des nominations et des rémunérations le 20 novembre 2020 afin d'assurer la conformité avec toutes les exigences applicables du Code de commerce français, du United States Securities Exchange Act et du Nasdaq Global Market, ainsi qu'avec les règles et réglementations de la Securities Exchange Commission des États-Unis.

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 y afférent devant être fourni par la société.

Les principales fonctions et responsabilités du comité des nominations et des rémunérations sont notamment les suivantes :

- faire des recommandations sur la composition du directoire, du conseil de surveillance et des comités du conseil de surveillance ;
- évaluer annuellement l'indépendance et soumettre au conseil de surveillance une liste de ses membres qui peuvent être qualifiés de membres indépendants sur la base des règles d'admission à la cote du Nasdaq et de la règle 10A-3 du United States Securities Exchange Act, ainsi que des critères énoncés dans le code MiddleNext ;
- établir un plan de succession pour les dirigeants de l'entreprise et assister le conseil de surveillance dans la sélection et l'évaluation des membres du directoire et du conseil de surveillance ;
- examiner les principaux objectifs recommandés par la direction en ce qui concerne la rémunération accordée aux dirigeants non exécutifs de la société, y compris dans le cadre des plans d'actions gratuites et d'options d'achat d'actions ;
- examiner les plans d'incitation en actions, y compris les plans d'actions gratuites et les options sur actions ou les options d'achat d'actions, les régimes de retraite et de prévoyance et les avantages en nature pour les dirigeants non exécutifs ;
- faire des recommandations au conseil de surveillance en ce qui concerne
 - la rémunération, les régimes de retraite et de prévoyance, les avantages en nature et les autres droits pécuniaires divers, y compris la résiliation, des membres du directoire. Le comité fait des recommandations sur le montant et la structure de la rémunération des membres du directoire, et, notamment, des règles de fixation de la part variable en tenant compte de la stratégie, des objectifs, des résultats et des pratiques générales du marché, et
 - les plans d'actions gratuites et d'options d'achat d'actions, ainsi que tout autre instrument similaire d'incitation à la prise de participation et, en particulier, les attributions nominatives aux membres du directoire,
- faire des recommandations au conseil de surveillance concernant la rémunération, y compris la rémunération sous forme d'actions et le remboursement des frais, des membres du conseil de surveillance, en tenant compte des objectifs de l'entreprise et des performances des membres du conseil de surveillance à la lumière de ces objectifs ;
- préparer et présenter les rapports prévus par le règlement intérieur du conseil de surveillance ;
- faire toute autre recommandation qui pourrait être demandée par le conseil de surveillance en matière de rémunération ; et
- d'une manière générale, de conseiller le conseil de surveillance et de formuler des recommandations dans tous les domaines susmentionnés.

Le comité des nominations et des rémunérations est composé d'au moins deux membres issus et désignés par le conseil de surveillance. Aucun membre du comité des nominations et des rémunérations ne peut être une personne exerçant une fonction de direction au sein de la société et de ses filiales. Actuellement, le comité des nominations et des rémunérations est composé de trois membres : Anne-Marie Graffin (présidente et membre indépendant), Dr. Alain Herrera et Gary Phillips (membres indépendants).

Le comité des nominations et des rémunérations s'est réuni six (6) fois au cours de l'exercice 2023.

2.1.6. Conflit d'intérêts

2.1.6.1. Examen de l'indépendance des membres et des conflits d'intérêts potentiels

Le code MiddleNext énonce les cinq critères suivants pour évaluer l'indépendance des membres du conseil de surveillance, qui se caractérise par l'absence de toute relation financière, contractuelle ou familiale significative susceptible d'affecter l'indépendance de jugement d'un membre. Chaque membre du Conseil de Surveillance :

- ne doit pas être salarié ou mandataire social de notre société ou de l'une de nos sociétés affiliées et ne doit pas avoir occupé un tel poste au cours des cinq dernières années ;
- ne doit pas être en relation d'affaires significative avec nous ou l'une de nos filiales (par exemple, client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier, etc.) et ne doit pas avoir été dans une telle relation au cours des deux dernières années ;
- ne doit pas être un actionnaire de référence ni détenir un nombre significatif de droits de vote ;
- ne doit pas avoir de relations étroites ou de liens familiaux avec l'un de nos mandataires sociaux ou actionnaires de référence ; et
- ne doit pas avoir été notre auditeur au cours des six dernières années.

Le Conseil de Surveillance a pour mission d'examiner au cas par cas la situation de ses membres au regard de ces critères. Sous réserve de justifier sa position, le Conseil de Surveillance peut considérer un de ses membres comme indépendant alors qu'il ne remplit pas l'ensemble de ces critères ; à l'inverse, le Conseil peut également considérer un de ses membres comme non indépendant alors qu'il remplit l'ensemble de ces critères.

Le Conseil de Surveillance estime que tous ses membres actuels sont indépendants au regard du code MiddleNext. En outre, conformément aux exigences de cotation des États-Unis et aux règles du Nasdaq, la société n'est pas tenue d'avoir des membres indépendants au sein du conseil de surveillance, sauf en ce qui concerne le comité d'audit. Le Conseil de Surveillance a procédé à un examen de l'indépendance de ses membres et a déterminé que tous ses membres sont des "administrateurs indépendants" au sens des règles applicables du Nasdaq et des exigences en matière d'indépendance prévues par la règle 10A-3 de la loi américaine sur les opérations de bourse.

2.1.6.2. Conflits d'intérêts du directoire et du conseil de surveillance

Les membres du Directoire qui composent l'équipe dirigeante ainsi que certains membres du Conseil de Surveillance sont actionnaires de la société et/ou détiennent des titres leur donnant accès au capital de la société. Voir la section 2.2.8 du document d'enregistrement universel pour plus d'informations.

2.1.6.3. Informations sur les contrats de service liant les membres du directoire et du conseil de surveillance au groupe

Il n'existe aucun contrat de service entre les membres du Directoire et l'une des sociétés du groupe ou entre les membres du conseil de surveillance et l'une des sociétés du groupe. À la connaissance de la Société, il n'existe aucun contrat, arrangement ou accord de quelque nature que ce soit avec les actionnaires, les clients, les fournisseurs ou autres, en vertu duquel un membre du directoire ou du conseil de surveillance a été nommé.

2.1.7. Conventions visées à l'article L.225-37-4 du code de commerce

Afin de répondre aux exigences légales en matière de conventions courantes, le Directoire informe annuellement le Conseil de Surveillance des conventions courantes conclues au cours de l'exercice écoulé. Il examine l'objet et les conditions financières de ces conventions et confirme ou infirme leur qualification de conventions courantes. Les conventions portant sur des opérations courantes conclues à des conditions normales, relatives au cash pooling et aux prestations de service intragroupe, ont été mises en œuvre au cours de l'exercice 2023 entre la Société et chacune de ses sociétés affiliées détenues à 100 % par cette dernière.

2.2. RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES DES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

L'information est basée sur le code MiddleNext. Les tableaux de l'annexe 2 de la position et recommandation n° 2021-02 de l'AMF sont présentés ci-dessous.

La composition du conseil de surveillance et du directoire n'a pas évolué au cours de l'année 2023. Le lecteur peut se référer aux détails, le cas échéant, fournis dans les tableaux ci-dessous.

2.2.1. Rémunération et avantages versés aux membres du Directoire

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 mandataire social		
Mandataires sociaux	Exercice 2023	Exercice 2022
Laurent LEVY - Président du Directoire		
Rémunération due au titre de l'exercice (1)	€713 866	€635 145
Valorisation des actions gratuites attribuées au cours de l'exercice (2)	€1 941 125	€546 000
Valorisation des options de souscription d'actions attribuées au cours de l'exercice (2)	€741 093	€212 000
TOTAL	€3 396 084	€1 393 145
Bart VAN RHIJN - Directeur financier		
Rémunération due au titre de l'exercice (1,3)	€628 490	€563 444
Valorisation des actions gratuites attribuées au cours de l'exercice (2)	€634 283	€218 400
Valorisation des options de souscription d'actions attribuées au cours de l'exercice (2)	€242 165	€84 800
TOTAL	€1 504 938	€866 644
Anne-Juliette HERMANT – Directrice des ressources humaines		
Rémunération due au titre de l'exercice (1)	€354 900	€309 750
Valorisation des actions gratuites attribuées au cours de l'exercice (2)	€323 534	€127 400
Valorisation des options de souscription d'actions attribuées au cours de l'exercice (2)	€123 521	€49 467
TOTAL	€801 955	€486 617
Louis KAYITALIRE - Directeur médical (4)		
Rémunération due au titre de l'exercice (4)	€267 467	€—
Valorisation des actions gratuites attribuées au cours de l'exercice (2)	—	—
Valorisation des options de souscription d'actions attribuées au cours de l'exercice (2)	—	—
TOTAL	€267 467	€—
TOTAL (5)	€5 970 444	€2 746 406

⁽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⁾ 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 = 1,0816 dollar.

⁽⁴⁾ Louis Kayitalire a conclu un contrat de travail avec la Société le 1er août 2023 et a vocation à être nommé membre du directoire par le conseil de surveillance en 2024. Son salaire annuel fixe s'élève à 400 000 euros, auquel s'ajoute une rémunération variable équivalente à 50% de sa rémunération fixe, sous réserve des conditions de performance définies dans la section 2.9.1.4. Son salaire fixe en 2023 s'élève au prorata à 166 667 €, auquel s'ajoute une rémunération variable dont la base est fixée à 83 333€.

⁽⁵⁾ Ce total représente l'addition (a) d'une rémunération et, (b) le cas échéant, du variable au titre du salaire avec (c) un montant ne correspondant pas à une rémunération mais à une valorisation à une date donnée des options et/ou actions gratuites attribuées au cours de l'exercice écoulé.

Aucune rémunération variable pluriannuelle n'a été attribuée aux membres du directoire au cours des exercices 2022 et 2023.

2.2.2. Rémunérations et avantages versés aux membres du directoire

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

Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque mandataire social				
Administrateur de société	Exercice 2023		Exercice 2022	
	Montants dus (1)	Montants versés (2)	Montants dus (1)	Montants versés (2)
Laurent LEVY - Président du Directoire				
Rémunération fixe annuelle (3)	€411 000	€411 000	€380 000	€380 000
Rémunération variable annuelle (4)	€283 590	€237 120	€237 120	€155 040
Compensation exceptionnelle (5)	—	—	—	—
Avantages en nature (assurance chômage privée du dirigeant d'entreprise ou "Garantie Sociale du Chef d'entreprise")	€19 276	€19 276	€18 025	€18 025
TOTAL	€713 866	€667 396	€635 145	€553 065
Bart VAN RHIJN - Directeur financier (8)				
Rémunération fixe annuelle (6,7,8)	€404 955	€370 687	€370 687	€370 687
Rémunération variable annuelle (4,8)	€223 535	192 757	€192 757	73 170
Compensation exceptionnelle	—	—	—	—
Avantages en nature	—	—	—	—
TOTAL	€628 490	€563 444	€563 444	€443 857
Anne-Juliette HERMANT – Directrice des ressources humaines				
Rémunération fixe annuelle (6,7)	€210 000	€210 000	€210 000	€210 000
Rémunération variable annuelle (4)	€144 900	€99 750	€99 750	€77 543
Compensation exceptionnelle	—	—	—	—
Avantages en nature	—	—	—	—
TOTAL	€354 900	€309 750	€309 750	€287 543
Louis KAYITALIRE - Directeur médical (*)				
Rémunération fixe annuelle (6,7) & (9)	€166 667	€152 823	€—	€—
Rémunération variable annuelle (4)	€100 800	€—	€—	€—
Compensation exceptionnelle	€—	€—	€—	€—
Avantages en nature	—	—	—	—
TOTAL	€267 467	€152 823	€—	€—
TOTAL CADRES MEMBRES DU DIRECTOIRE	€1 964 723	€1 693 413	€1 508 339	€1 284 465

(*) M. Louis Kayitalire a vocation à être nommé membre du directoire par le conseil de surveillance en 2024.

(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 impôts.

(3) M. Laurent Levy est rémunéré uniquement au titre de son mandat social de Président du Directoire. Sa rémunération fixe est fixée 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 2023, le conseil de surveillance a constaté une surperformance des objectifs de la Société tels qu'établis dans le cadre de la politique de rémunération 2023 ex-ante avec, entre autres, (i) la signature du partenariat stratégique avec Janssen et (ii) la réalisation des levées de fonds sur 2023. Par ailleurs, le conseil de surveillance a considéré que ces accomplissements démontrent une surperformance des capacités individuelles de leadership de chacun des membres du directoire. Par voie de conséquence, le conseil de surveillance a décidé de soumettre à l'approbation de l'assemblée générale annuelle des actionnaires de la Société devant statuer sur les comptes clos 2023 une rémunération variable finale pour Laurent Lévy, Bart Van Rhijn, Anne-Juliette Hermant et Louis Kayitalire pour 2023, correspondant à, respectivement, 138%, 138%, 138% et 126% de leur bonus.

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

(6) Rémunération accordée 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.

(8) 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 = 1,0816 dollar.

(9) Louis Kayitalire a conclu un contrat de travail avec la société le 1er août 2023 et a vocation à être nommé membre du directoire par le conseil de surveillance en 2024. Son salaire annuel fixe s'élève à 400 000 euros, auquel s'ajoute une rémunération variable, dont la base est fixée à 50% de sa rémunération fixe, sous réserve des conditions prévues dans la section 2.9.1.4. Son salaire fixe en 2023 s'élève au prorata à 166 667€, auquel s'ajoute une rémunération variable d'un montant total sur 2023 de 100 800€.

Tableau n° 3 : Rémunération (par exemple, jetons de présence) et autres compensations reçues par les membres non exécutifs du Directoire

Ce tableau figure à la section 2.2.3. du présent document d'enregistrement universel.

Tableau n° 4 : Options de Souscription d'Actions (OSA) attribuées au cours de l'exercice à chaque mandataire social par la Société et toute société du Groupe

Stock-options accordées au cours de l'exercice à chaque membre du Directoire par la société et toute société du groupe						
Nom du membre du Directoire	Nom du plan et date	Nature des options (achat ou souscription)	Valeur des options (1)	Nombre d'options attribuées durant l'exercice	Prix d'exercice	Période d'exercice
Laurent LEVY	Nom : OSA 2023-01-Ordinaire 20 juillet 2023	souscription	741 092,55 €	200 116	€5,00	10 ans ⁽²⁾
Bart VAN RHIJN	Nom : OSA 2023-01-Ordinaire 20 juillet 2023	souscription	242 164,67 €	65 390	€5,00	10 ans ⁽²⁾
Anne-Juliette HERMANT	Nom : OSA 2023-01-Ordinaire 20 juillet 2023	souscription	123 520,98 €	33 354	€5,00	10 ans ⁽²⁾
TOTAL			1 106 778,20 €	298 860	—	-

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

(2) Les OSA 2023-01 Ordinaires pourront être exercées dans les conditions suivantes :

- un premier tiers des OSA 2023-01 Ordinaires sera exercable à compter du 20 juillet 2024 ;
- un second tiers des OSA 2023-01 Ordinaires sera exercable à compter du 20 juillet 2025 ;
- le solde, soit un tiers des OSA 2023-01 Ordinaires, sera exercable à compter du 20 juillet 2026

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

En application de l'article L. 225-185 du code de commerce, le conseil de surveillance de la société a décidé que Laurent Levy, Bart Van Rhijn et Anne-Juliette Hermant devront conserver au nominatif 10 % des actions issues de l'exercice des OSA 2023-01-Ordinaire jusqu'à la cessation de leurs fonctions.

Entre le 31 décembre 2023 et la date du document d'enregistrement universel, la Société n'a pas attribué d'options de souscription d'actions aux membres du Directoire.

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

Aucun

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 par toute société du Groupe						
	Nom du plan et date	Nombre d'actions attribuées pendant l'exercice	Valorisation des actions (1)	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Conditions de performance
Laurent LEVY	Nom : AGA 2023 - P1 Date: 27 juin 23	200 116	970 562,60 €	27/06/25	27/06/26	(2)(3)
	Nom : AGA 2023 - P2 Date: 27 juin 23	200 116	970 562,60 €	27/06/25	27/06/26	(2)(3)
Bart VAN RHIJN	Nom : AGA 2023 - P1 Date: 27 juin 23	65 390	317 141,50 €	27/06/25	27/06/26	(2)(3)
	Nom : AGA 2023 - P2 Date: 27 juin 23	65 390	317 141,50 €	27/06/25	27/06/26	(2)(3)
Anne-Juliette HERMANT	Nom : AGA 2023 - P1 Date: 27 juin 23	33 354	161 766,90 €	27/06/25	27/06/26	(2)(3)
	Nom : AGA 2023 - P2 Date: 27 juin 23	33 354	161 766,90 €	27/06/25	27/06/26	(2)(3)
Total		564 366	2 737 175,1 €	-	-	-

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

(2) Les AGA 2023 P1 attribuées aux membres du directoire sont conditionnées à la réalisation de trois des sept événements ci-dessous au cours des 24 prochains mois suivant leur attribution :

- Etablir un accord de collaboration/développement avec une pharma ou une industrie (term sheet signé) ;
- Financement non dilutif pour atteindre une lecture intermédiaire ;
- Cours de bourse double par rapport à la valeur moyenne pondérée des 6 premiers mois de 2023 ou cours de bourse pour surperformer un indice biotechnologique sur les 12 prochains mois à compter de la date d'attribution ;
- Lancer un nouveau combo d'E/S d'essai avec R3 ;
- 2 nouveaux essais lancés par notre(s) partenaire(s) ;
- Réaliser la moitié du recrutement de patients de 312 (pour dépasser le nombre nécessaire pour l'analyse de futilité) ;
- Données positives en phase I du cancer du pancréas permettant d'envisager de passer à la phase clinique suivante.

La satisfaction de chacune de ces conditions doit être constatée par le directoire, avec l'accord préalable du conseil de surveillance. Par ailleurs, les AGA 2023 P1 seront soumises à une période de conservation d'un an commençant à l'issue de la période d'acquisition de deux ans, soit à compter du 27 juin 2025. 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) Les AGA 2023 P2 attribuées aux membres du directoire ou aux salariés sont conditionnées à la réalisation des conditions ci-dessous dans les 24 mois suivant leur attribution :

- Clôture d'un accord de collaboration/développement avec le partenaire pharmaceutique mentionné dans le communiqué de la Société publié le 5 mai 2023 ; et
- La réalisation de l'un des deux événements suivants :
 - le dosage du 50ème patient de l'étude NANORAY-312 ; ou
 - le démarrage par ce partenaire pharmaceutique d'un essai clinique dans une indication.

La satisfaction de chacune de ces conditions doit être constatée par le directoire, avec l'accord préalable du conseil de surveillance. Par ailleurs, les AGA 2023 P2 seront soumises à une période de conservation d'un an commençant à l'issue de la période d'acquisition de deux ans, soit à compter du 27 juin 2025. L'acquisition définitive des actions gratuites est conditionnée à la présence des bénéficiaires dans le Groupe à l'issue de la période d'acquisition.

(4) Voir également les paragraphes « Conditions de présence » et « Changement de contrôle » figurant à la section 5.1.4.4. du document d'enregistrement universel.

En application de l'article L. 225-197-1 du code de commerce, le conseil de surveillance de la société a décidé que Laurent Levy, Bart Van Rhijn et Anne-Juliette Hermant devront conserver au nominatif 10 % des actions issues de l'exercice des AGA 2023-P1 et AGA 2023-P2 jusqu'à la cessation de leurs fonctions.

Entre le 31 décembre 2023 et la date du Document d'Enregistrement Universel, la Société n'a pas attribué d'actions gratuites aux membres du Directoire.

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

Actions gratuites devenues disponibles pour chaque membre du Directoire au cours de l'exercice financier			
Actions gratuites devenues disponibles pour chaque membre du directoire	Nom du plan et date	Nombre d'actions devenues disponibles et qui ont été exercées au cours de l'exercice	Conditions d'acquisition
Anne- Juliette HERMANT	Nom : AGA 2021 Date: 20 avril 2023	90 000	(1)
Laurent LEVY	Nom : AGA 2021 Date: 20 avril 2023	180 000	(1)
TOTAL		270 000	

(1) 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 immuno-oncologie. 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.

Tableau n° 8 : Historique des attributions de titres donnant accès au capital

L'historique des attributions de titres donnant accès au capital figure à la section 5.1.4. du présent document d'enregistrement universel.

Tableau n° 9 : Titres donnant accès au capital attribués aux dix premiers salariés non mandataires sociaux et options levées par ces derniers

Ce tableau figure au paragraphe 5.7.1.2. du présent document d'enregistrement universel.

Tableau n° 10 : Attribution d'actions gratuites

L'historique des attributions d'actions gratuites figure à la section 5.1.4.4. du présent document d'enregistrement universel.

Tableau n° 11 : Conditions de rémunération 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>	Lors de l'assemblée générale des actionnaires chargée d'approuver 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>	1er juillet 2019							
<i>Date de fin de mandat</i>	Lors de l'assemblée générale 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>	1er Juin 2021							
<i>Date de fin de mandat</i>	Lors de l'assemblée générale des actionnaires chargée d'approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023.							

- (1) Le conseil de surveillance du 2 juillet 2013 a précisé 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 1er 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.

2.2.3. Rémunérations et avantages alloués aux membres du conseil de surveillance

Table No. 3: Rémunération et autres compensations reçues par les membres du conseil de surveillance

Mandataires sociaux non dirigeants	Exercice 2023		Exercice 2022		
	Montants dus	Montant versés	Montants dus	Montant versés	
Gary PHILLIPS	Rémunération	€63 000	€63 000	€63 000	€36 750
	Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice ⁽¹⁾	€0	€0	€0	€0
	Autres rémunérations	—	—	—	—
Alain HERRERA	Rémunération	€35 000	€35 000	€35 000	€35 000
	Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice ⁽¹⁾	€0	€0	€0	€0
	Autres rémunérations	—	—	—	—
Anne-Marie GRAFFIN	Rémunération	€42 000	€42 000	€42 000	€42 000
	Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice ⁽¹⁾	€0	€0	€0	€0
	Autres rémunérations	—	—	—	—
Enno SPILLNER	Rémunération	€50 000	€50 000	€50 000	€50 000
	Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice ⁽¹⁾	€0	€0	€0	€0
	Autres rémunérations	—	—	—	—
Christophe DOUAT⁽²⁾ (Censeur)	Rémunération	€11 667	€35 000	€35 000	€35 000
	Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice ⁽¹⁾	€0	€0	€0	€0
	Autres rémunérations	—	—	—	—

(1) Au cours des exercices 2022 et 2023, il n'y a pas eu d'attribution de bons de souscription d'actions (BSA) pour les membres du conseil de surveillance.

(2) Rémunération prorata temporis par suite de la démission le 2 mai 2023 de Christophe Douat en tant que censeur de la Société.

2.2.4. Ratios de rémunération

Ratio 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 :

En application aux articles L. 22-10-9 6° et L. 22-10-78 du Code de commerce, les ratios ci-dessous sont calculés à partir des rémunérations fixes et variables dues pour chaque dirigeant et président du conseil de surveillance (telles que détaillées aux sections 2.2.2 et 2.2.3 du document d'enregistrement universel, annualisées pour ceux qui sont partis en cours d'année), divisées par la rémunération moyenne ou médiane de l'ensemble des salariés de la société, à l'exclusion des mandataires sociaux. L'évaluation des instruments dilutifs tels que les actions gratuites et les options d'achat d'actions n'a pas été prise en compte en raison de l'incertitude qui pèse sur l'évaluation de ces incitations à long terme pour l'ensemble de l'entreprise. La rémunération moyenne des employés est calculée sur la base d'un temps plein, à l'exclusion de la rémunération des membres du Directoire.

Laurent LEVY - Président du Directoire	2023	2022	2021	2020	2019
Ratio ⁽¹⁾ vs. rémunération moyenne des salariés	5,93	5,46	4,87	4,87	5,72
Ratio ⁽¹⁾ vs. rémunération médiane des employés	8,22	8,01	7,76	7,53	7,45

Anne-Juliette HERMANT - Directrice des Ressources Humaines	2023	2022	2021	2020	2019
Ratio ⁽¹⁾ vs. rémunération moyenne des salariés	3,03	2,83	2,57	2,95	2,16
Ratio ⁽¹⁾ vs. rémunération médiane des employés	4,20	4,15	4,09	4,56	2,81

Bart Van RHIJN - Directeur financier	2023	2022	2021	2020	2019
Ratio ⁽¹⁾ vs. rémunération moyenne des salariés	5,41	4,99	4,11	-	-
Ratio ⁽¹⁾ vs. rémunération médiane des employés	7,49	7,33	6,54	-	-

Louis KAYITALIRE - Directeur médical (2)	2023	2022	2021	2020	2019
Ratio ⁽¹⁾ vs. rémunération moyenne des salariés	5,78	-	-	-	-
Ratio ⁽¹⁾ vs. rémunération médiane des employés	8,00	-	-	-	-

(1) Les calculs sont basés sur le niveau théorique de la rémunération des cadres dirigeants comme si chacun d'entre eux était payé intégralement au cours de l'année fiscale pour ceux qui ont commencé ou terminé leur emploi au cours de l'année fiscale.

(2) Mr. Louis Kayitalire a vocation à être nommé membre du directoire par le conseil de surveillance en 2024.

Gary PHILLIPS – Président du conseil de surveillance	2023	2022	2021	2020 ⁽¹⁾	2019 ⁽¹⁾
Ratio par rapport à la rémunération moyenne des salariés	0,57	0,63	-	0,21	0,26
Ratio par rapport à la rémunération médiane des salariés	0,79	0,92	-	0,33	0,33

(1) Laurent CONDOMINE a été président avant la nomination de Gary Phillips

Évolution annuelle de la rémunération des membres du Directoire et des salariés de la Société en fonction des performances de la Société au cours des cinq dernières années

En tant qu'indicateur de performance clé pour une société de biotechnologie, l'entreprise surveille rigoureusement les ressources allouées à la recherche et au développement (R&D) par rapport aux dépenses d'exploitation totales engagées.

	2023 vs. 2022	2022 vs. 2021	2021 vs. 2020	2020 vs. 2019	2019 vs. 2018
Laurent LEVY					
Rémunération	713 866 €	635 185 €	553 065 €	€513,025	€479,757
Evolution (en chiffres absolus)	78 681 €	82 120 €	40 040 €	€33,268	€15,227
Evolution (en %)	12,39 %	14,85 %	7,80 %	6,96%	3,28%
Bart VAN RHIJN					
Rémunération ⁽²⁾⁽³⁾	628 490 €	553 584 €	268 885 €	-	-
Evolution (en chiffres absolus) ⁽²⁾	74 906 €	284 699 €	-	-	-
Evolution (en %)	13,53 %	105,88 %	-	-	-
Anne-Juliette HERMANT					
Rémunération	354 900 €	309 750 €	287 543 €	€300,000	€144,000
Evolution (en chiffres absolus)	45 150 €	22 207 €	(12 457 €)	€156,000	-
Evolution (en %)	14,58 %	7,72 %	(4,15 %)	108,33 %	-
Louis KAYITALIRE(*)					

Rémunération (4)	267 467 €				
Evolution (en chiffres absolus)					
Evolution (en %)					
Rémunération moyenne des employés⁽¹⁾					
Rémunération ⁽¹⁾⁽²⁾	110 812 €	111 010 €	107 053 €	€101,695	€93,761
Evolution (en chiffres absolus) ⁽²⁾	(198 €)	3 957 €	5 358 €	€7,934	€478
Evolution (en %)	(0,18 %)	3,70 %	5,27 %	8,46 %	0.51%
Proportion des ressources allouées à la R&D par rapport au total des dépenses de fonctionnement engagées⁽¹⁾					
Proportion	75 %	73 %	73%	74%	77%
Evolution (en %)	29 %	12 %	-19%	33%	22%

(1) Salaire brut moyen, y compris la rémunération variable de l'ensemble des salariés de la Société à l'exception des membres du directoire, sur la base d'un temps plein.

(2) Le taux de change euro/dollar utilisé pour convertir la rémunération de Bart Van Rhijn et des employés basés aux États-Unis est égal à 1 € = 1,0816 \$.

(3) La rémunération 2021 basée sur 7 mois de présence dans l'entreprise

(4) La rémunération 2023 basée sur 5 mois de présence dans l'entreprise

(*) Monsieur Louis KAYITALIRE a vocation à être nommé membre du directoire par le conseil de surveillance en 2024

2.2.5. Restrictions concernant la cession par les membres du directoire et du conseil de surveillance de leur participation dans la Société

Il n'existe aucune restriction autre que (i) celle applicable aux actions gratuites pendant leur période de conservation et (ii) celle prévue par les articles L. 225-185 et L. 225-197-1 du Code de commerce, selon laquelle les membres du Directoire sont tenus de conserver au nominatif au moins 10 % des actions gratuites qui leur ont été attribuées ou des actions résultant de l'exercice des options qui leur ont été consenties, jusqu'à la cessation de leurs fonctions au sein de la Société.

2.2.6. Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier (CMF) sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2023

Au 31 décembre 2023, à la connaissance de la Société, un total de 1 139 060 actions dont l'inscription est gérée par une institution financière était nanti par Laurent Levy, représentant 2,42% du capital émis. A la connaissance de la Société, ce nantissement sert de garantie au profit de l'institution financière pour un prêt d'une durée de trois ans accordé à Laurent Levy afin de lui permettre de souscrire aux actions de la Société issues des stock-options qui lui ont été précédemment attribuées.

2.2.7. Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des membres du directoire et du conseil de surveillance

La Société n'a pas provisionné de sommes pour le paiement des pensions, retraites et autres avantages des membres du directoire et du conseil de surveillance, à l'exception des sommes allouées au titre de la *Garantie Sociale du Chef d'entreprise*, souscrite au profit de Laurent Levy pour les exercices 2022 et 2023, avec une prime s'élevant respectivement à 18 025 € et 19 276 €, et des indemnités légales de départ à la retraite d'Anne-Juliette Hermant.

La Société n'a pas accordé de prime d'embauche ou de départ, ni d'autres indemnités ou avantages à ces personnes, à l'exception de l'indemnité de départ dont bénéficie Laurent Levy (voir section 5.6.2. du Document d'Enregistrement Universel).

2.2.8. Bons de souscription d'actions (BSA) et/ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) attribués et actions attribuées gratuitement (AGA) aux membres du directoire et du conseil de surveillance

A la date du Document d'enregistrement universel, les participations directes et indirectes des membres du Directoire et du Conseil de surveillance, ainsi que le nombre de titres financiers donnant accès au capital de la Société qu'ils détiennent, sont les suivantes :

Directoire

Nom	Actions		Titres donnant accès au capital
	Nombre	% du capital	
Laurent LEVY Président du Directoire	1 139 060	2,43%	Un total de 1 850 748 actions potentielles provenant de l'exercice de : * 21.000 BSPCE 09-2014 bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise donnant le droit de souscrire à 21.000 actions au prix unitaire de 18,68 €. * 24 000 BSPCE 2015-1 donnant le droit de souscrire à 24 000 actions au prix unitaire de 18,57 €. * 23 500 BSPCE 2016 ordinaires donnant le droit de souscrire à 23 500 actions au prix unitaire de 14,46 €. *23 500 BSPCE 2016 Performance donnant droit à la souscription de 23 500 actions au prix unitaire de 14,46 €. *26 400 BSPCE 2017 ordinaires donnant le droit de souscrire à 26 400 actions au prix unitaire de 15,93 €. *32 000 BSPCE 2017 donnant le droit de souscrire à 32 000 actions au prix unitaire de 15,93 €. *500 000 OSA LLY 2019 donnant droit à la souscription de 500 000 actions au prix unitaire de 6,41 €. *120 000 OSA 2020 donnant le droit de souscrire à 120 000 actions à un prix par action de 6,25 €. *180 000 OSA 2021-04 Performance donnant le droit de souscrire à 180 000 actions au prix unitaire de 13,74 €. *150 000 OSA 2022-06 Ordinaire donnant le droit de souscrire à 150 000 actions au prix unitaire de 4,16 €. *150 000 AGA 2022 *200 116 AGA 2023-P1 *200 116 AGA 2023-P2 *200 116 OSA 2023-01 Ordinaire donnant le droit de souscrire à 200 116 actions au prix unitaire de 5,00 €.

Nom	Actions		Titres donnant accès au capital
	Nombre	% du capital	
Bart VAN RHIJN Membre du Directoire	0	0,00%	Un total de 436 170 actions potentielles dérivées de l'exercice de : * 60 000 OSA 2021-06 donnant le droit de souscrire à 60 000 actions au prix unitaire de 12,99 €. * 60 000 OSA Performance 2021-06 donnant droit à la souscription de 60 000 actions au prix unitaire de 12,99 €. *60 000 OSA 2022-06 donnant le droit de souscrire à 60 000 actions au prix unitaire de 4,16 €. *60,000 AGA 2022 (actions gratuites) *65 390 AGA 2023-P1 *65 390 AGA 2023-P2 *65 390 OSA 2023-01 Ordinaire donnant le droit de souscrire à 65 390 actions au prix unitaire de 5,00 €.
Anne-Juliette HERMANT Membre du Directoire	140 000	0,30%	Un total de 290 062 actions potentielles issues de l'exercice de : *60 000 OSA 2020 donnant le droit de souscrire à 60 000 actions au prix de 6,25 euros par action *60 000 OSA 2021-04 Performance donnant le droit de souscrire à 60 000 actions au prix unitaire de 13,74 €. *35 000 OSA 2022-06 Ordinaire donnant le droit de souscrire à 35 000 actions au prix unitaire de 4,16 €. *35 000 AGA 2022 (actions gratuites) *65 390 AGA 2023-P1 *65 390 AGA 2023-P2 *65 390 OSA 2023-01 Ordinaire donnant le droit de souscrire à 65 390 actions au prix unitaire de 5,00 €.

Conseil de surveillance

Nom	Actions		Titres donnant accès au capital
	Nombre	% de capital	
Gary PHILLIPS Président du conseil de surveillance	0	0,00%	Aucun.
Anne-Marie GRAFFIN Vice-présidente du conseil de surveillance	0	0,00%	Un total de 11 743 actions potentielles provenant de l'exercice de : * 5 000 BSA 2015-1 donnant le droit de souscrire à 5 000 actions au prix de 17,67 € par action * 2 900 BSA 2019-1 donnant le droit de souscrire à 2 900 actions au prix de 11,66 € par action. * 3 843 BSA 2020 donnant le droit de souscrire à 3 843 actions au prix de 6,59 € par action
Alain HERRERA Membre du conseil de surveillance	0	0,00%	Un total de 15 095 actions potentielles provenant de l'exercice de : * 4 000 BSA 2014 donnant le droit de souscrire à 4 000 actions au prix de 17,67 € par action * 5 000 BSA 2015-1 donnant le droit de souscrire à 5 000 actions au prix de 17,67 € par action * 2 900 BSA 2019-1 donnant le droit de souscrire à 2 900 actions au prix de 11,66 € par action. * 3 195 BSA 2020 donnant le droit de souscrire à 3 195 actions au prix de 6,59 € par action
Enno SPILLNER Membre du conseil de surveillance	0	0,00%	Un total de 7 829 actions potentielles provenant de l'exercice de : * 4 000 BSA 2019-1 donnant le droit de souscrire à 2 900 actions au prix de 11,66 € par action * 3 829 BSA 2020 donnant le droit de souscrire à 3 829 actions au prix de 6,59 € par action

Pour plus d'informations sur les titres détenus par les membres du directoire et du conseil de surveillance, y compris leurs conditions d'exercice, voir la section 5.1.4 du document d'enregistrement universel.

2.2.9. Politique de rémunération des mandataires sociaux

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 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023 la politique de rémunération des mandataires sociaux pour l'exercice 2024, 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 2024 (dans chaque cas, qu'ils soient actuellement en fonction ou, le cas échéant, nommés à l'avenir). 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 dans les sections 2.2.9.1 à 2.2.9.6 ci-dessous.

2.2.9.1. Membres du Directoire

Laurent Levy, Président du directoire

Éléments de rémunération	Principes	Critères de détermination
Rémunération fixe	Le président du directoire perçoit une rémunération fixe accordée dans le cadre d'un contrat de travail.	Le montant annuel brut de cette rémunération fixe a été fixé à 460 000 € au titre de l'exercice 2024.
Rémunération variable	Le président du directoire est éligible à une rémunération variable, dont la base est fixée à 60% de sa rémunération fixe, sous réserve des conditions prévues dans la section 2.2.9.1.4 ci-dessous.	Le conseil de surveillance déterminera le montant définitif de la rémunération variable du, le cas échéant, au président du directoire conformément aux principes décrits dans la section 2.2.9.1.4 ci-dessous.
Rémunération exceptionnelle	Le président du directoire pourrait se voir attribuer une rémunération exceptionnelle.	Cette rémunération exceptionnelle viserait à récompenser une performance particulière sur un ou plusieurs projets ayant un impact majeur sur le développement de la Société, tels que des acquisitions, des fusions ou des changements 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 d'aucun régime de retraite complémentaire.	-
Indemnité 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.	Voir section 2.2.9.1 ci-dessous.

Nanobiotix opérant désormais sur des zones géographiques de 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 président du directoire de la Société.

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.

Bart Van Rhijn, membre du Directoire

Il est à noter que toutes les rémunérations perçues par Bart Van Rhijn le sont au titre de ses fonctions salariées. Pour plus d'informations sur le contrat de travail de Bart Van Rhijn avec Nanobiotix Corp, y compris sa durée et ses conditions de résiliation, voir la section 5.6.2. du document d'enregistrement universel :

Éléments de rémunération	Principes	Critères de détermination
Rémunération fixe	Bart Van Rhijn bénéficie une rémunération fixe accordée dans le cadre d'un contrat de travail.	Le montant annuel brut de cette rémunération fixe a été fixé à 492 128 € (455 000 USD) pour l'exercice 2024.(*)
Rémunération variable	Bart Van Rhijn est éligible à une rémunération variable, dont la base est fixée à 45% de sa rémunération fixe, sous réserve des conditions prévues à la section 2.2.9.1.4 ci-dessous.	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 2.2.9.1.4 ci-dessous.
Clause de non-concurrence	Bart Van Rhijn est tenu par une clause de non-concurrence pour une période de 12 mois à compter de la fin de son contrat de travail.	Paiement d'une indemnité pendant la période de non-concurrence à un taux égal à 80 % de son salaire de base annuel et de sa rémunération variable.
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 important sur le développement de la Société.
Avantages en nature	N/A	N/A
Régime de retraite complémentaire	Bart Van Rhijn ne bénéficie d'aucun plan de retraite complémentaire	-
Indemnité de départ en cas de changement de contrôle	12 mois de rémunération fixe +la rémunération variable à laquelle Bart Van Rhijn 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	Voir section 2.2.9.1 ci-dessous.

(*) 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 = 1,0816 dollar, soit un montant proposé de USD 455,000.

Nanobiotix opérant désormais sur des zones géographiques de 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 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 2023, 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.

Anne-Juliette Hermant, membre du Directoire

Il est à noter que toutes les rémunérations perçues par Anne-Juliette Hermant le sont au titre de ses fonctions salariées. Pour plus d'informations sur le contrat de travail d'Anne-Juliette Hermant, y compris sa durée et ses conditions de résiliation, voir la section 5.6.2. du document d'enregistrement universel.

Éléments de rémunération	Principes	Critères de détermination
Rémunération fixe	Anne-Juliette Hermant bénéficie d'une rémunération fixe accordée dans le cadre d'un contrat de travail.	Le montant annuel brut de cette rémunération fixe a été fixé à 260 000 € pour l'exercice 2024.
Rémunération variable	Anne-Juliette Hermant est éligible à une rémunération variable dont la base est fixée à 45% de sa rémunération fixe, sous réserve des modalités prévues à la section 2.2.9.1.4 ci-dessous.	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 au point 2.2.9.1.4 ci-dessous.
Clause de non-concurrence	Anne-Juliette Hermant est tenue par une clause de non-concurrence et de loyauté pour 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 bénéficier d'une indemnité 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 d'aucun 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	Voir section 2.2.9.1 ci-dessous.

Nanobiotix opérant désormais sur des zones géographiques de 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) de la Directrice des ressources humaines.

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 2023, 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.

Louis Kayitalire

Il est à noter que Louis Kayitalire a vocation à être nommé membre du directoire par le conseil de surveillance en 2024 et que toutes les rémunérations perçues par Louis Kayitalire le sont au titre de ses fonctions salariées.

Éléments de rémunération	Principes	Critères de détermination
Rémunération fixe	Louis Kayitalire bénéficie d'une rémunération fixe accordée dans le cadre d'un contrat de travail.	Le montant annuel brut de cette rémunération fixe a été fixé à 415 000 € pour l'exercice 2024.
Rémunération variable	Louis Kayitalire est éligible à une rémunération variable dont la base est fixée à 45% de sa rémunération fixe, sous réserve des modalités prévues à la section 2.2.9.1.4 ci-dessous.	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 au point 2.2.9.1.4 ci-dessous.
Clause de non-concurrence	Louis Kayitalire est tenue par une clause de non-concurrence et de loyauté pour 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	Louis Kayitalire pourrait bénéficier d'une indemnité 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	Louis Kayitalire ne bénéficie d'aucun 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	Voir section 2.2.9.1 ci-dessous.

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 médical.

Par ailleurs, Monsieur Louis Kayitalire 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 Louis Kayitalire 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 2023, 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.

Principes de calcul de la rémunération variable des membres du directoire

Le montant de la rémunération variable dû à chaque membre du Directoire au titre de l'exercice 2024 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 surperformance) fondé sur l'atteinte de critères individuels et spécifiques pour chaque membre de directoire. Ce pourcentage sera évalué sur une matrice combinant :
- 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
- le "comment" : la capacité individuelle de chaque membre du directoire d'incarner les valeurs de leadership de Nanobiotix.

Au début de l'année financière 2025, 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 cette 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 surperformance) 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 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 2024	Indicateurs Clés de Performance	Ponderation
Poursuite du chemin de développement vers la commercialisation de NBTXR3	Fondés sur les progrès du développement de NBTXR3 dans le cadre du partenariat avec Janssen, en ce inclus l'étude clinique 312 et tout autre développement ouvrant à l'éligibilité de paiement d'étapes (milestones), et les travaux nécessaires à la production de NBTXR3	35 %
Poursuite du chemin de développement de NBTXR3 dans d'autres indications	Fondés notamment sur le chemin de développement en IO, incluant les progrès de l'essai clinique 1100	15 %
Une organisation durable, avec des modèles opérationnels efficaces	Fondés notamment sur les optimisations du financement de la compagnie au-delà de l'étude clinique 312 et la réussite opérationnelle du partenariat avec Janssen	25 %
Une compagnie performante s'appuyant sur des compétences de pointe, une culture et des comportements exemplaires	Fondés sur une optimisation des initiatives d'amélioration continue et l'atteinte des objectifs en termes d'indicateurs sociaux et de cohésion d'entreprise	15 %
Poursuite du chemin de développement des produits autres que NBTXR3	Fondés sur le chemin de développement de la plateforme Curadigm	10 %

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.

Indemnité de départ en cas de changement de contrôle

Après avoir évalué les implications d'un changement de contrôle sur la société, le conseil de surveillance du 24 avril 2023 a décidé que chacun des membres du directoire bénéficierait d'une indemnité de départ en cas de survenance de l'un des événements suivants :

- une révocation ou un non-renouvellement 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 cette ou ces personnes détiendraient plus de 50% du capital social et/ou des droits de vote de l'entité survivante, ou (b) un transfert à cette ou ces personnes (par voie de vente, d'apport ou autrement) de plus de 50% du capital social et/ou des droits de vote de la Société, ou (c) le pouvoir accordé à cette ou ces personnes de révoquer et/ou de nommer une majorité des membres du directoire ou du conseil d'administration de la Société (selon le cas), ou (d) [la décision du conseil de surveillance ou du conseil d'administration de la Société (selon le cas) de cesser toutes les activités de recherche et de développement de la Société, ou (e) le transfert (par voie de vente, d'apport ou autre) de la totalité ou de la quasi-totalité des actifs détenus par la Société au profit de cette (ces) personne(s) (un "changement de contrôle") ;
- une démission du membre concerné à la suite (a) de la révocation ou du licenciement par la (les) personne(s) contrôlant la Société de la majorité des membres du directoire de la Société (selon le cas) au cours de la période de 12 mois suivant un changement de contrôle, ou (b) d'une réduction significative des fonctions et responsabilités ou de la rémunération (y compris la rémunération fixe, les avantages en nature, la rémunération variable ou l'indemnité de départ) ou du transfert du lieu de travail dans un autre pays, au cours de la période de 9 mois suivant un changement de contrôle, dans chaque cas, sans consentement (un "événement consécutif").

Sous réserve de la survenance d'un événement suivant ou d'un changement de contrôle, la société versera au membre concerné du directoire une indemnité de départ égale à 12 ou 18 mois de son salaire fixe (selon le cas), augmentée d'un montant égal à la prime de performance annuelle à laquelle le membre concerné du directoire pourrait avoir droit pour l'année de son départ, mais déduite de tous les paiements légaux et conventionnels dus au membre concerné en sa qualité de dirigeant et/ou d'employé de la société en vertu du droit applicable dans le cadre de son départ (y compris toute compensation de son engagement de non-concurrence). L'indemnité de départ ne peut en aucun cas dépasser deux ans de la rémunération fixe et variable du membre du directoire concerné (y compris, le cas échéant, les indemnités légales ou conventionnelles susmentionnées).

Par exception à ce qui précède, si l'événement suivant se produit (a) au cours de la période de six mois suivant la date d'entrée en vigueur du contrat de travail du membre du directoire concerné, l'indemnité de départ sera égale à six mois de son salaire fixe, (b) à partir de la période de sept mois jusqu'à la fin de la période de douze mois suivant la date d'entrée en vigueur du contrat de travail de ce membre, l'indemnité de départ sera égale à son salaire fixe calculé au prorata.

Dans le cas de la survenance d'un événement consécutif, en application de l'article L. 22-10-34 du code de commerce, le montant des indemnités de départ qui devra être déterminé selon les principes ci-dessus, sera soumis à l'approbation des actionnaires lors de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de la société pour l'exercice concerné.

2.2.9.2. Membres du conseil de surveillance

Nanobiotix opérant sur des zones géographiques de marchés du travail différents et étant une biotech de développement avancé, il est proposé d'aligner la structure de la rémunération des membres du conseil de surveillance sur un benchmark de sociétés comparables, benchmark réalisé par un expert externe indépendant. Ceci a conduit à adapter la structure de la rémunération avec (a) d'une part des montants forfaitaires au titre de son mandat 2024 ajustés à ce benchmark et (b) d'autre part la faculté pour chaque membre du conseil de surveillance de percevoir une rémunération additionnelle égale à 50% de sa rémunération à percevoir au titre de son mandat 2024 et, le cas échéant, de son activité au sein des comités d'audit ou de nomination, sous réserve d'utiliser cette rémunération additionnelle exclusivement pour acquérir des actions Nanobiotix sur le marché boursier, dans le

respect des restrictions et fenêtres négatives applicables aux membres du conseil de surveillance et des déclarations éventuelles à établir par ces derniers auprès de l'AMF.

Cette nouvelle politique 2024 de rémunération sera soumise au vote de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires pour un montant de l'enveloppe de rémunération fixée à 431 250 euros.

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 :

- a. en ce qui concerne le président du conseil de surveillance, une rémunération n'excédant pas 112 500 euros, principe assorti d'une recommandation de l'emploi par le bénéficiaire d'un tiers de la rémunération ainsi perçue à l'acquisition progressive de titres Nanobiotix ;
- b. en ce qui concerne le membre du conseil de surveillance exerçant également les fonctions de président du comité d'audit, une rémunération n'excédant pas 75.000 euros, principe assorti d'une recommandation de l'emploi par le bénéficiaire d'un tiers de la rémunération ainsi perçue à l'acquisition progressive de titres Nanobiotix ;
- c. en ce qui concerne le membre du conseil de surveillance exerçant également les fonctions de président du comité des nominations et des rémunérations, une rémunération n'excédant pas 67.500 euros, principe assorti d'une recommandation de l'emploi par le bénéficiaire d'un tiers de la rémunération ainsi perçue à l'acquisition progressive de titres Nanobiotix ;
- d. en ce qui concerne chaque membre du conseil de surveillance également membre du comité d'audit, une rémunération n'excédant pas 63.750 euros, principe assorti d'une recommandation de l'emploi par le bénéficiaire d'un tiers de la rémunération ainsi perçue à l'acquisition progressive de titres Nanobiotix ;
- e. en ce qui concerne chaque membre du conseil de surveillance également membre du comité des nominations et des rémunérations, une rémunération n'excédant pas 40.000 euros, principe assorti d'une recommandation de l'emploi par le bénéficiaire d'un tiers de la rémunération ainsi perçue à l'acquisition progressive de titres Nanobiotix ;
- f. en ce qui concerne chaque membre du conseil de surveillance (à l'exclusion de son président mais en ce compris son ou ses éventuels censeurs), une rémunération n'excédant pas 52.500 euros, principe assorti d'une recommandation de l'emploi par le bénéficiaire d'un tiers de la rémunération ainsi perçue à l'acquisition progressive de titres Nanobiotix.

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 d'être éligible de percevoir cette rémunération dont le versement reste soumis à un vote ex-post ultérieur des actionnaires au cours de l'exercice suivant.

2.2.9.3. Rémunérations payées ou dues par une société du périmètre de consolidation au sens de l'article L. 233-16 du Code de commerce

Aucune compensation de ce type n'est prévue dans la politique de rémunération.

2.2.9.4. Explication de la conformité de la rémunération totale avec la politique de rémunération adoptée, y compris la manière dont elle contribue à la performance à long terme de l'entreprise et la manière dont les critères de performance ont été appliqués.

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

Au titre de l'exercice 2023, chaque membre du Directoire a perçu une rémunération fixe, le président au titre de ses fonctions et les autres membres du Directoire au titre d'un contrat de travail. En outre, conformément à la politique de rémunération approuvée par l'assemblée générale du 27 juin 2023, le conseil de surveillance a accordé, sous réserve de l'approbation de la prochaine assemblée générale, une rémunération annuelle variable à chaque membre du directoire, sur la base de son examen et de son évaluation de la réalisation des objectifs de la société pour l'exercice 2023, y compris son évaluation de la qualité du leadership de chacun de ces membres. Cette rémunération variable a été déterminée comme suit : l'évaluation de critères individuels spécifiés (représentant 50 % dudit bonus) et l'évaluation des qualités de leadership individuelles par le conseil de surveillance (représentant le solde dudit bonus, soit 50 %) (ensemble, les " objectifs stratégiques "), multipliés par des critères de performance à l'échelle de l'entreprise. Les objectifs stratégiques 2023 de la société ont été fixés par le directoire, examinés par le comité des nominations et des rémunérations et approuvés par le conseil de surveillance. La réalisation de ces objectifs stratégiques a été évaluée courant 2024 par le conseil de surveillance selon la même procédure. Sur recommandation du comité des nominations et des rémunérations et en conformité avec la politique de rémunération 2023, le conseil de surveillance a constaté une surperformance de certains des objectifs stratégiques 2023 de la Société avec (i) la signature du partenariat stratégique avec Janssen portant sur le développement et

commercialisation de NBTXR3, et (ii) la réalisation d'un ensemble de levées de fonds sur 2023. Par ailleurs, le conseil de surveillance a ainsi considéré que ces accomplissements démontrent une surperformance des capacités individuelles de leadership de chacun des membres du directoire. Le conseil de surveillance a ainsi décidé de soumettre à l'approbation de l'assemblée générale annuelle 2024 des actionnaires de la Société un bonus au titre de 2023 pour Laurent Lévy, Bart Van Rhijn, Anne-Juliette Hermant et Louis Kayitalire correspondant respectivement à 138%, 138%, 138% et 126% de l'assiette de leur rémunération variable.

Les mêmes principes s'appliquent aux autres employés de Nanobiotix, chacun étant éligible à une rémunération variable liée, d'une part, aux objectifs de son département et, d'autre part, à des objectifs personnels. Les critères de performance sont appliqués sur la base de l'atteinte des objectifs départementaux évalués par le comité exécutif d'une part, et sur la base de l'atteinte des objectifs personnels évalués par les managers concernés et rapportés à chaque membre de leur équipe lors des entretiens annuels d'autre part.

Chaque année, la société demande à ses actionnaires de lui accorder les autorisations et délégations de pouvoir nécessaires pour procéder, le cas échéant, à l'attribution d'instruments donnant accès au capital de la société (options de souscription d'actions et/ou actions gratuites) à l'ensemble des salariés du groupe. Le Directoire, après autorisation du Conseil de Surveillance, sur avis du comité des nominations et des rémunérations, décidera de l'attribution de ces instruments.

Pour l'exercice 2023, il sera proposé à l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023 de voter la modification des principes de calcul de la rémunération variable des membres du Directoire. Voir la section 2.2.9.1 du document d'enregistrement universel pour plus d'informations.

2.2.9.5. Modalités de prise en compte du dernier vote de l'assemblée générale ordinaire

L'assemblée générale des actionnaires du 27 juin 2023 a approuvé une nouvelle politique de rémunération pour l'exercice 2023. Le Conseil de surveillance a fixé la rémunération de chaque membre du Directoire et du Conseil de surveillance conformément à la politique de rémunération approuvée par ladite assemblée générale des actionnaires.

2.2.9.6. Dérogation 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. 22-10-8, y compris une explication de la nature des circonstances exceptionnelles et une indication des éléments spécifiques auxquels il est dérogé.

Aucun écart n'a été identifiée au cours de la période de référence (voir section 2.2.9.5 du document d'enregistrement universel ci-dessus).

2.3. GOUVERNANCE

Le Conseil de Surveillance, lors de sa réunion du 11 avril 2012, a décidé de se référer au Code MiddleNext, tel que modifié, disponible sur le site internet de MiddleNext (www.middlenext.com), comme code de référence de la société en matière de gouvernance d'entreprise.

Mise en œuvre de la règle "comply or explain" (se conformer ou expliquer)

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

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 Document d'Enregistrement Universel :

Recommandations du code Middenext	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 Executif			
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) L'entreprise réfléchit à la mise en place d'un comité spécialisé dans la responsabilité sociale et environnementale des entreprises (RSE) au sein du conseil de surveillance et mettra en place un suivi annuel de ce processus, bien que les seuils minimums concernés ne soient pas atteints par la Société au 31 décembre 2023.
- (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. À la date du document d'enregistrement universel, les femmes sont représentées à tous les niveaux de la société. En particulier, le directoire est composé de trois hommes et d'une femme, et le conseil de surveillance de trois hommes et d'une femme (voir la section 2.1.5.2.3 pour plus d'informations sur la représentation hommes / femmes au sein du conseil de surveillance). Dans l'ensemble, les femmes représentent 55 % des employés de la société (voir la section 3.3.1 pour plus d'informations sur la représentation hommes / femmes parmi les employés du groupe).
- (5) La Société entend poursuivre sa réflexion sur la succession de ses dirigeants en 2024 et a mis en place un suivi annuel de ce processus.
- (6) La Société a accordé à Laurent Levy une indemnité de rupture en cas de départ forcé de la Société, étant précisé que cette indemnité, ainsi que les éventuelles indemnités de non-concurrence que Laurent Levy pourrait être amené à percevoir, ne pourront excéder deux fois le montant de sa rémunération totale au cours de l'année de cessation de ses fonctions. Voir la section 5.6.2 du document d'enregistrement universel pour plus d'informations. La Société a accordé à chacun des autres membres du Directoire une indemnité de départ en cas de survenance d'un événement consécutif à un changement de contrôle, voir la section 2.2.9 du Document d'Enregistrement Universel pour plus d'informations.
- (7) L'exercice d'une partie des BSPCE qui ont été attribués dans le passé par la Société à certains membres du Directoire n'est pas soumis à des conditions de performance. Cependant, la Société a depuis attribué à ses mandataires sociaux des instruments dilutifs dont l'exercice et/ou l'acquisition sont soumis à des conditions de performance. Voir la section 5.1.4 pour plus d'informations sur les instruments dilutifs attribués aux mandataires sociaux de la Société.

2.4. LES PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE MISES EN ŒUVRE PAR L'ENTREPRISE

2.4.1. 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 de 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 les inexactitudes.

En outre, les projections de 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 les procédures se détériorent avec le temps.

2.4.2. 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 comptables 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 comptes 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 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* (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.

Une déficience majeure est une déficience, ou une combinaison de déficiences, relatives au contrôle interne lié à l'information comptable et financière, de telle sorte qu'il existe une possibilité raisonnable qu'une anomalie significative dans nos états financiers annuels ou intermédiaires ne soit pas évitée ou détectée en temps opportun.

Comme indiqué précédemment dans notre document d'enregistrement universel 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 déficience majeure 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 insuffisants, en particulier dans les domaines complexes et critiques tels que la capacité de l'entreprise à apprécier son principe de continuité d'exploitation et l'évaluation des instruments financiers complexes.

En 2023, notre direction a déployé des efforts importants pour améliorer et renforcer les procédures de contrôle internes afin de remédier à la déficience majeure qui existait au 31 décembre 2022, notamment :

- améliorer notre niveau d'analyse et assurer un suivi plus approfondi de nos sujets clés, y compris le risque financier, ou d'autres domaines ayant un impact sur l'évaluation de la continuité d'exploitation, ou sur des jugements et estimations importants, ou sur les impacts des clauses restrictives des dettes financières ;
- former notre équipe comptable et financière pour développer et mettre en œuvre des contrôles internes plus stricts et un niveau de supervision approprié, ainsi que des procédures de reporting appropriées, en particulier dans les domaines complexes et faisant appel au jugement ;
- améliorer la revue et les contrôles sur le calcul et l'évaluation de la juste valeur des instruments financiers ;
- mettre en œuvre l'examen systématique des hypothèses sous-jacentes à l'évaluation proposée fournies par des experts tiers en évaluation.

Sur la base de notre évaluation au 31 décembre 2023, et malgré les efforts de remédiation, notre direction a conclu que notre contrôle interne à l'égard de l'information financière n'était pas efficace en raison d'une déficience majeure persistante du contrôle interne à l'égard de l'information financière, comme indiqué précédemment dans notre rapport annuel 2022, 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 à un manque de processus et de procédures suffisants, y compris la supervision des experts tiers, en particulier dans les domaines complexes et faisant appel au jugement tels que nos contrats de licence, la souscription d'actions avec Johnson & Johnson Innovations (JJDC) et le transfert de droits de développement et de commercialisation de LianBio à Janssen.

En réponse à la déficience majeure décrite ci-dessus, la Société a commencé et continue de mettre en œuvre un plan de remédiation initié en 2023, qui comprend les éléments suivants :

- continuer à améliorer notre niveau d'analyse et assurer un suivi plus robuste sur des sujets clés tels que nos contrats de licence, la souscription d'actions avec Johnson & Johnson Innovations (JJDC) et l'accord de transfert de droits de développement et de commercialisation de LianBio à Janssen ;
- 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 ;

- continuer à mettre en œuvre une revue systématique des analyses techniques produites par des experts tiers.

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.

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.

A l'exception de cette déficience majeure relevée au 31 décembre 2023, notre Directoire, y compris notre président du directoire et notre directeur financier, estiment que les états financiers consolidés contenus dans le présent document d'enregistrement universel au 31 décembre 2023 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.

2.4.3. 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 2023, qui ont été ou sont raisonnablement susceptibles d'avoir une incidence importante sur notre contrôle interne à l'égard de l'information financière.

2.5. ÉLÉMENTS SUSCEPTIBLES D'AVOIR UNE INCIDENCE EN CAS D'OFFRE PUBLIQUE

2.5.1. Structure du capital de l'entreprise

Voir la section 5.1. du document d'enregistrement universel.

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

Néant.

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

Voir la section 5.2. du document d'enregistrement universel.

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

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

2.5.5. Mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, lorsque 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.

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

La Société n'a pas connaissance de tels accords.

2.5.7. Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du conseil de surveillance ou du directoire et modification des statuts de la société

Les membres du Directoire sont nommés conformément à la loi française par le Conseil de Surveillance.

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.

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

Voir les sections 5.1.3.1. et 5.1.5 du document d'enregistrement universel.

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

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

Par ailleurs, les droits d'exercice de certains instruments dilutifs émis par la Société se trouvent accélérés en cas de changement de contrôle de la Société. (voir la section 5.1.4. du document d'enregistrement universel).

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

Laurent Levy peut avoir droit à une indemnité de départ en cas de départ forcé de la Société et Anne-Juliette Hermant, Bart Van Rhijn et Louis Kayitalire peuvent avoir droit à des indemnités dans le cadre de la résiliation de leur contrat de travail (voir section 5.6.2. du document d'enregistrement universel en ce qui concerne les membres du directoire de la Société).

3. RAPPORTS EXTRA-FINANCIERS

3.1. Impact social

L'approche de Nanobiotix en matière d'impact social se reflète dans notre modèle d'entreprise décrit aux points 1.2.1 et 1.3.1 ci-dessus et dans son engagement à construire une entreprise durable afin de pouvoir mener à bien sa mission d'amélioration de la vie des patients. Elle se reflète également dans notre engagement envers nos employés et les parties prenantes qui rendent notre mission possible. Notre approche de l'information extra-financière se concentre sur nos efforts dans deux domaines : les patients et les personnes.

Ce chapitre contient des informations relatives aux indicateurs clés de performance non financière, y compris des informations relatives aux questions d'impact social qui sont pertinentes pour la stratégie d'entreprise de Nanobiotix. À cette fin, ce chapitre décrit les activités menées par la Société, y compris ses filiales, en termes de sécurité des patients ainsi que de santé, de bien-être et d'environnement.

À la date de cet URD, Nanobiotix n'a pas atteint le seuil décrit dans l'article L.225-102-1 du code de commerce français exigeant la publication d'un rapport sur la performance extra-financière et entreprend une telle divulgation de manière volontaire.

3.2. Nos patients

Depuis sa création, la plupart des ressources de la Société ont été consacrées au développement de produits thérapeutiques candidats, dont NBTXR3, destinés à fournir une approche sans précédent du 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.

Nous pensons que les nanothérapies que nous développons pour le traitement du cancer ont le potentiel d'améliorer de manière significative la réponse des patients à la radiothérapie et d'augmenter le nombre de patients qui peuvent bénéficier des traitements systémiques du cancer, y compris les thérapies ciblées et la chimiothérapie.

3.2.1. Sécurité des patients pendant les essais cliniques

NBTXR3 est actuellement évalué dans plusieurs essais cliniques à travers le monde. Les soins et la sécurité de nos patients sont notre priorité absolue.

Tous les essais cliniques menés par Nanobiotix ou ses partenaires sont réalisés dans le respect des normes les plus élevées de l'industrie, conformément aux réglementations, directives, orientations et recommandations nationales et internationales. Les principales lignes directrices soutenant la conformité des essais cliniques sont développées dans le cadre du guide des bonnes pratiques cliniques ICH E6(R2) (qui traite des approches de la conception, de la conduite, de la surveillance, de l'enregistrement et du rapport des essais cliniques, ainsi que des normes actualisées concernant les dossiers électroniques et les documents essentiels), les "bonnes pratiques cliniques" (BPC) étant une norme internationale de qualité éthique et scientifique pour la conception, la conduite, l'enregistrement et le rapport des essais qui impliquent la participation de sujets humains.

Le respect de cette norme donne à Nanobiotix l'assurance que les droits, la sécurité et le bien-être des patients participant aux essais cliniques sont protégés, conformément aux principes de la Déclaration d'Helsinki, et que les données des essais cliniques sont crédibles, c'est-à-dire que la qualité et l'intégrité des données recueillies au cours des essais peuvent être démontrées pendant et après la fin de l'essai.

Les essais cliniques et la protection des patients au cours de ces activités sont encadrés par des orientations supplémentaires établies dans le même concept et décrites dans l'ICH E2A concernant la "gestion des données de sécurité clinique" et l'ICH E8 "considérations générales pour les essais cliniques", qui énonce les principes scientifiques généraux pour la conduite, l'exécution et le contrôle des essais cliniques. Les lignes directrices abordent un large éventail de sujets liés à la conception et à l'exécution des essais cliniques.

L'objectif de la réglementation sur les essais cliniques étant de créer un environnement favorable à la réalisation d'essais cliniques, avec les normes de sécurité les plus élevées pour les participants et une transparence accrue des informations sur les essais, Nanobiotix a identifié plusieurs processus avec des objectifs visant à assurer une conformité continue à cette réglementation.

Tandis que les associés de recherche clinique travaillent en étroite collaboration avec les hôpitaux, veillant à la conformité des sites et au respect des directives ICH-GCP, le département "Safety Vigilance" se consacre spécifiquement à la collecte, à l'examen et à l'évaluation de tous les événements/effets indésirables. Tous ces

événements sont dûment signalés aux autorités nationales compétentes, aux comités d'éthique et à toutes les parties impliquées dans les essais cliniques.

Le contrôle de la conformité et de l'exécution des essais cliniques est défini par de nombreuses procédures au sein de l'organisation qui sont actuellement évaluées pour la gestion des risques cliniques.

Un programme d'audit annuel établi sur la base d'une approche fondée sur le risque soutient également la conformité aux BPC pendant les essais, y compris les audits des organismes de recherche sous contrat (ORC) impliqués dans les projets de Nanobiotix, les sites d'investigation, les responsabilités des investigateurs principaux des sites cliniques, ainsi que les audits internes.

Bien que Nanobiotix suive les EIG (blessures et événements indésirables graves liés aux essais cliniques), cet indicateur n'est pas considéré comme aussi pertinent que les mesures prises pour traiter ces EIG et, plus important encore, que la communication de ces EIG aux autorités réglementaires compétentes, aux comités d'éthique indépendants et au plan de gestion de la sécurité de l'entreprise, établi au début de chaque essai.

Les délais diffèrent selon le pays et selon qu'il s'agit d'un médicament ou d'un dispositif médical, entre autres facteurs. En règle générale, selon la gravité de l'événement et les facteurs mentionnés ci-dessus, le délai de soumission peut être de 24 heures, 2 jours calendaires, 7 jours calendaires ou plus.

Indicateur	2023	2022	2021	2020	2019
Pourcentage de déclarations d'EIG soumises à temps	97%	100%	96%	100%	99%

3.3. Nos collaborateurs

La force de Nanobiotix est incarnée par ses employés, leur bien-être et leur diversité. Nous sommes engagés dans une politique de non-discrimination et d'égalité des chances pour tous les employés et candidats qualifiés, sans considération de race, de couleur, de religion, de sexe et d'identité de genre, de grossesse, d'orientation sexuelle, d'origine nationale, d'ascendance, d'âge, de handicap, d'information génétique ou de tout autre statut protégé par la loi.

3.3.1. Diversité des employés

Nanobiotix compte 102 employés à la fin de l'année 2023, y compris des cadres très expérimentés, et est soutenue par un conseil de surveillance composé d'experts dans leurs domaines respectifs.

En décembre 2023, 75 employés se consacraient à la recherche et au développement, tandis que 27 travaillaient dans des services auxiliaires.

Les effectifs au 31 décembre 2023 sont les suivants :

	2023	2022	2021	2020	2019
Cadres	93	92	90	77	99
Non cadres	9	10	10	11	11
Effectif total	102	102	100	88	110
Répartition hommes/femmes	45/55	42/58	38/62	32/68	30/70
Nombre d'hommes	46	43	38	28	33
Nombre de femmes	56	59	62	60	77
Répartition R&D/ SG&A	75/27	73/27	73/27	66/24	81/29
Nombre de personnes travaillant dans le domaine de la R&D	75	74	73	66	81
Nombre de personnes chargées des frais de vente et d'administration	27	28	27	24	29

Les femmes représentent une large majorité de la main d'œuvre, soit 55% de l'effectif total et 20% du conseil de surveillance de Nanobiotix au 31 décembre 2023. Le personnel de Nanobiotix est hautement qualifié et comprend

93 cadres¹⁰ au 31 décembre 2023, soit 91% de l'effectif. En outre, 35 employés sont titulaires d'un doctorat, d'un doctorat en médecine ou d'un doctorat en pharmacie.

Avec une moyenne d'âge de 43 ans, Nanobiotix dispose d'une main-d'œuvre bien équilibrée en termes d'âge.

L'âge de la main-d'œuvre était le suivant :

	Nombre	Percentage
Moins de 26 ans	1	1%
De 26 à 35 ans	29	28%
De 36 à 45 ans	33	32%
Plus de 46 ans	39	38%

3.3.2. Santé et sécurité des travailleurs

En tant qu'entreprise de biotechnologie, notre engagement à améliorer la santé humaine commence par la promotion et la protection de la santé physique de nos employés. Nos principaux objectifs sont les suivants

- Informer les employés, y compris les nouveaux arrivants, des risques en matière de santé et de sécurité,
- Maintenir nos efforts de formation en matière de santé et de sécurité sur le lieu de travail, et
- Réduire le nombre d'accidents sur le lieu de travail ou sur le trajet des employés, comme le reconnaissent les autorités sanitaires.

Le département des ressources humaines collabore étroitement avec le département de l'assurance qualité, qui se réunit deux fois par an lors de la revue de direction pour discuter des indicateurs clés de performance, et avec l'organe représentatif des employés, le Comité social et économique (CSE), qui se réunit une fois tous les deux mois. Les indicateurs clés de performance sont revus avec le CSE tous les six mois.

Les risques et les points d'attention liés à la santé et à la sécurité pour chaque type de poste sont définis dans le Document unique d'évaluation des risques professionnels (DUERP), disponible dès l'entrée dans l'entreprise et tout au long du contrat de travail.

En 2023, la Société a noté :

- En termes de formation :
 - 0 jour consacré à la santé et à la sécurité au travail, le renouvellement des certifications ayant été effectué en 2023.
- En termes d'accidents dans les locaux ou sur le trajet des employés :
 - 0 accident du travail ou de trajet reconnu par les autorités sanitaires
 - Aucun accord collectif n'a été signé en 2023 concernant la santé et la sécurité au travail.

Indicateur	2023	2022	2021	2020	2019
Formations liées à la santé et à la sécurité (jours)	—	4,5	1,5	—	3,3
Nombre d'accidents	—	3	—	—	6

¹⁰ voir section 6.6. Glossaire

4. ÉTATS FINANCIERS ANNUELS 2023

4.1. COMPTES CONSOLIDÉS AU 31 DÉCEMBRE 2023

4.1.1 Etat consolidé de la situation financière

Montants en milliers d'euros

	Notes	2023	2022
Actifs non courants			
Immobilisations incorporelles	5	8	1
Immobilisations corporelles	6	6 251	7 120
Immobilisations financières	7	299	291
Total des actifs non courants		6 558	7 412
Actifs courants			
Clients et comptes rattachés	8.1	905	101
Autres actifs courants	8.2	9 088	10 868
Actif sur contrats - Part courante	8.3	2 062	—
Trésorerie et équivalents de trésorerie	9	75 283	41 388
Total des actifs courants		87 339	52 358
TOTAL DE L'ACTIF		93 897	59 769
Capitaux propres			
Capital	10.1	1 414	1 046
Primes liées au capital	10.1	312 742	255 760
Autres éléments du résultat global cumulés		738	700
Actions propres		(228)	(228)
Réserves		(276 810)	(227 282)
Résultat net		(39 700)	(57 041)
Total des capitaux propres		(1 843)	(27 045)
Passifs non courants			
Provisions - part non courante	11.2	323	270
Dettes financières - part non courante	12	45 543	48 608
Total des passifs non courants		45 866	48 878
Passifs courants			
Provisions - part courante	11.1	760	327
Dettes financières - part courante	12	5 022	4 560
Fournisseurs et comptes rattachés	13.1	18 237	9 621
Autres passifs courants	13.2	7 627	6 855
Produits constatés d'avance	13.3	128	55
Passifs de contrats - part courante	13.3	18 100	16 518
Total des passifs courants		49 873	37 936
TOTAL DU PASSIF ET DES CAPITAUX PROPRES		93 897	59 769

4.1.2 Compte de résultat consolidé

Montants en milliers d'euros

	Notes	2023	2022
Chiffre d'affaires et autres produits			
Chiffre d'affaires	15	30 058	—
Autres produits de l'activité	15	6 150	4 776
Total des produits d'exploitation		36 207	4 776
Frais de recherche et de développement	16.1	(38 396)	(32 636)
Frais commerciaux, généraux et administratifs	16.2	(22 049)	(17 857)
Autres produits et charges d'exploitation	16.5	(2 542)	(985)
Total des charges opérationnelles		(62 986)	(51 478)
Résultat opérationnel		(26 779)	(46 702)
Produits financiers	18	2 002	3 533
Charges financières	18	(14 803)	(13 863)
Résultat financier		(12 801)	(10 329)
Impôts sur les sociétés	19	(120)	(10)
Résultat net		(39 700)	(57 041)
Résultat de base par action (en euros)	21	(1,08)	(1,64)
Résultat dilué par action (en euros)	21	(1,08)	(1,64)

4.1.3 Etat consolidé du résultat global

Montants en milliers d'euros

	Notes	2023	2022
Résultat net		(39 700)	(57 041)
Ecart actuariels sur engagements de retraite (IAS 19)	11.1	22	126
Impact fiscal		—	—
Autres éléments du résultat global qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat net		22	126
Ecart de conversion		16	(68)
Impact fiscal		—	—
Autres éléments du résultat global qui seront reclassés ultérieurement en résultat net		16	(68)
Résultat global		(39 661)	(56 983)

4.1.4 Etat de variation des capitaux propres consolidés

Montants en milliers d'euros (sauf nombres par action)

	Notes	Capital social		Primes liées au capital	Autres éléments du résultat global cumulés	Actions propres	Réserves	Résultat	Total des capitaux propres
		Nombre d'actions	Montant						
Au 31 décembre 2021		34 825 872	1 045	255 767	643	(202)	(183 460)	(47 003)	26 790
Résultat net		—	—	—	—	—	—	(57 041)	(57 041)
Ecart de conversion		—	—	—	(68)	—	—	—	(68)
Ecart actuariel (IAS 19)	11.3	—	—	—	126	—	—	—	126
Résultat global		—	—	—	57	—	—	(57 041)	(56 983)
Affectation du résultat d'exercices antérieurs		—	—	—	—	—	(47 003)	47 003	—
Augmentation nette de capital	10.1	50 000	2	—	—	—	(2)	—	—
Attributions d'actions gratuites	10.3	—	—	(7)	—	—	7	—	—
Paiements fondés sur les actions	17	—	—	—	—	—	3 174	—	3 174
Actions propres	10.2	—	—	—	—	(26)	—	—	(26)
Au 31 décembre 2022		34 875 872	1 046	255 760	700	(228)	(227 283)	(57 041)	(27 045)
Résultat net		—	—	—	—	—	—	(39 700)	(39 700)
Ecart de conversion		—	—	—	16	—	—	—	16
Ecart actuariel (IAS 19)	11.2	—	—	—	22	—	—	—	22
Résultat global		—	—	—	38	—	—	(39 700)	(39 661)
Affectation du résultat d'exercices antérieurs		—	—	—	—	—	(57 041)	57 041	—
Augmentation nette de capital	10.1	12 257 456	368	56 982	—	—	4 291	—	61 641
Paiements fondés sur les actions	10.2	—	—	—	—	—	3 222	—	3 222
Au 31 décembre 2023		47 133 328	1 414	312 742	738	(228)	(276 811)	(39 700)	(1 843)

4.1.5 Etat des flux de trésorerie consolidés

Montants en milliers d'euros

	Notes	2023	2022
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles			
Résultat net		(39 700)	(57 041)
Élimination des éléments sans incidence sur la trésorerie			
Dotation aux amortissements		1 513	1 500
Provisions		506	305
Charges liées aux paiements fondés sur des actions	17	3 222	3 174
Coût de l'endettement financier net	18	2 714	2 042
Effet de la réévaluation à la juste valeur et charges d'intérêts		4 982	10 649
Charges d'impôts		120	—
Autres produits et charges sans incidence sur la trésorerie		4 277	(36)
Perte sur cession		(24)	3
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles avant impôt et variation du besoin en fonds de roulement		(22 390)	(39 403)
Impôt versé		(7)	—
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles après impôt et avant variation du besoin en fonds de roulement		(22 397)	(39 403)
(Augmentation)/Diminution des clients et comptes rattachés	8.1	(806)	(101)
Réception du crédit d'impôt recherche	8.2	4 091	2 490
Augmentation des autres créances	8.2	(4 375)	(4 215)
Augmentation des fournisseurs et comptes rattachés	13.1	8 675	2 905
Augmentation des autres passifs courants	13.2	723	1 220
Augmentation des produits constatés d'avance et passifs contractuels	13.3	1 612	—
Variation du besoin en fonds de roulement		9 920	2 300
Flux nets de trésorerie liés aux activités opérationnelles		(12 476)	(37 103)
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement			
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	5	(9)	(1)
Acquisitions d'immobilisations corporelles	6	(328)	(92)
(Augmentation)/ Diminution des immobilisations financières	7	(12)	230
Flux nets de trésorerie liés aux activités d'investissement		(349)	138
Flux de trésorerie liés aux activités de financement			
Augmentation de capital	10.1	60 154	—
Souscription BSA	10.1	—	—
Frais de transaction	10.1	(2 790)	—
Souscription d'emprunt et avance remboursable	12	150	—
Remboursement des emprunts	12.3	(2 971)	(3 642)
Remboursement dette locative	12	(794)	(1 093)
Intérêts financiers payés	12	(6 978)	(915)
Flux net de trésorerie liés aux activités de financement		46 771	(5 651)
Incidence de la variation des taux de change		(51)	83
Variation de trésorerie		33 895	(42 533)
Trésorerie à l'ouverture		41 388	83 921
Trésorerie à la clôture		75 283	41 388

4.1.6 Annexes aux états financiers consolidés au 31 décembre 2023

4.1.6.1. Information relatives à l'entreprise

4.1.6.1.1. Présentation générale 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, le « Groupe »), 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.

La Société estime que les nanothérapies qu'elle développe pour le traitement du cancer ont le potentiel d'améliorer considérablement la réponse des patients à la radiothérapie et d'augmenter le nombre de patients pouvant bénéficier de traitements systémiques contre le cancer, notamment les thérapies ciblées, les traitements d'immuno-oncologie et la chimiothérapie. En parallèle, la Société dispose de deux autres plateformes dont l'objectif est de développer de nouvelles nanotechnologies dont les propriétés pourraient notamment améliorer l'index thérapeutique d'un médicament ou traiter des troubles du système nerveux central.

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 25 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, NBTXR3, qui est le produit de sa plateforme exclusive d'oncologie.

4.1.6.1.2. Faits marquants de l'exercice

Accord de collaboration d'essai avec LianBio

Au 30 juin 2023, la Société a signé un accord de collaboration d'essai global (le " GTCA ") avec LianBio dans le cadre de l'accord de licence signé le 11 mai 2021. Conformément aux termes et conditions de cet accord GTCA, LianBio participera à l'essai mondial de Phase 3 d'enregistrement dans le HNSCC mené par Nanobiotix dans le cadre de la réalisation de l'essai appelé, également NANORAY-312, mené dans les territoires sous licence LianBio. Selon le contrat GTCA, LianBio est aussi responsable de tous les coûts internes et externes encourus dans le cadre de l'étude NANORAY-312 se déroulant sur les territoires sous licence et de tous les coûts et dépenses externes encourus pour l'étude globale qui sont applicables à la fois (i) à l'étude menée dans les territoires sous licence en ce qui concerne les patients recrutés dans le cadre de l'engagement de recrutement, et (ii) à la partie de l'étude globale menée en dehors des territoires sous licence. En décembre 2023, LianBio a transféré ses droits et obligations découlant du GTCA à Janssen.

Accord Janssen

Le 7 juillet 2023, la Société a conclu un accord de licence mondiale, de co-développement et de commercialisation avec Janssen Pharmaceutica NV ("Janssen"), une entité de Janssen Pharmaceutical du groupe Johnson & Johnson, pour le potentiel premier radioenhancer de sa catégorie NBTXR3, à l'échelle mondiale, à l'exclusion du territoire dévolu par la Licence Asie. Selon les termes de l'accord de licence, la Société accorde à Janssen une licence exclusive pour le développement et la commercialisation de NBTXR3. Cette licence est mondiale à l'exception des territoires déjà couverts par le contrat de licence avec LianBio, partenaire de Nanobiotix.

Nanobiotix conservera le contrôle opérationnel de NANORAY-312 et de toutes les autres études en cours, ainsi que la fabrication de NBTXR3 et l'approvisionnement clinique et commercial initial. Janssen sera entièrement responsable d'une première étude de Phase 2 évaluant NBTXR3 chez des patients atteints d'un cancer du poumon de stade 3 et aura la faculté de prendre le contrôle des études actuellement menées par Nanobiotix.

Suite à l'approbation antitrust du *Hart-Scott-Rodino (HSR)*, la Société a reçu un paiement initial de 30 millions de dollars pour l'accord de licence global. Nanobiotix est éligible à des paiements d'étape pouvant atteindre 1,8 milliard de dollars au total, liés à l'atteinte d'objectifs de développement, réglementaires et de commercialisation. L'accord prévoit de plus, des paiements d'étapes supplémentaires pouvant aller jusqu'à 650 millions de dollars liés au succès de jalons de développement et réglementaires pour un ensemble de cinq indications additionnelles pouvant être développées par Janssen, à sa seule discrétion. Enfin, et en accord avec Janssen, Nanobiotix pourrait aussi être éligible à des paiements d'étapes supplémentaires pouvant aller jusqu'à 220 millions de dollars au total pour toute

nouvelle indication que Nanobiotix développerait en propre. Nanobiotix recevra également des redevances échelonnées (tiered-royalties) à deux chiffres (de 10 à 20 %) sur les ventes nettes de NBTXR3.

Par ailleurs, la Société était aussi éligible à recevoir jusqu'à 30 millions de dollars en capital de Johnson & Johnson Innovation – JJDC, Inc. (« JJDC »), dont la tranche initiale égale à 5 millions de dollars émise sans droits préférentiels de souscription a été reçue au 13 septembre 2023. Une seconde tranche de 25 millions de dollars a été reçue en deux étapes : (i) 20,2 millions de dollars le 7 novembre 2023 et (ii) 4,8 millions de dollars le 4 décembre 2023.

Voir ci-dessous la section Augmentation de capital (Note 4.1.6.10.1).

Transfert des droits de développement et de commercialisation de LianBio pour NBTXR3 en Chine et dans d'autres marchés asiatiques à Janssen

Le 22 décembre 2023, la Société a annoncé que son partenaire LianBio a conclu un accord de cession au bénéfice de Janssen par lequel LianBio transfère à Janssen les droits exclusifs de développement et de commercialisation du potentiel radioenhancer *first-in-class* NBTXR3 dans les territoires sous licence Asie.

Cet accord de cession de droits inclut le transfert des termes et conditions économiques stipulés entre Nanobiotix et LianBio, y compris le droit pour Nanobiotix d'être éligible à recevoir jusqu'à un total de 225 millions de dollars éventuels sous réserve de l'atteinte de certaines étapes de développement et de commercialisation (hormis 20 millions de dollars déjà versés à la Société par LianBio), et à percevoir des redevances graduelles à deux chiffres, basées sur les ventes nettes dans les territoires asiatiques.

À compter de la date de conclusion de l'accord de transfert, LianBio apportera son support pour la transmission des actifs vers Janssen sur une période déterminée de six mois.

Augmentation de capital

Dans le cadre du contrat d'achat de titres signé avec JJDC, la Société a émis le 13 septembre 2023, 959 637 actions ordinaires, souscrites par JJDC, Inc. en contrepartie d'une tranche initiale égale à 5 millions de dollars entraînant une augmentation de capital d'un montant nominal total montant de 29 K€.

Le 7 novembre 2023, la Société a annoncé la clôture d'une offre globale de suivi réservée à des catégories déterminées d'investisseurs, y compris après exercice partiel par les souscripteurs de leur option d'achat d'actions ordinaires supplémentaires sous forme d'ADS. L'offre globale a généré un montant brut de 31,8 millions d'euros.

La clôture a consisté en : (i) 3 786 907 ADS, représentant chacune une action ordinaire de la Société, d'une valeur nominale de 0,03 € par action, aux Etats-Unis, dont 680 000 ADS au titre de l'exercice partiel de l'option de surallocation, émises au prix 5,36 \$ par ADS, et (ii) 2 492 223 actions ordinaires, exclusivement offertes à des « investisseurs qualifiés » en Europe (y compris en France) et dans certains autres pays (à l'exclusion des États-Unis d'Amérique et du Canada) émises au prix de 5,07 € par action ordinaire. L'offre américaine et l'offre européenne sont désignées, ensemble, comme l'"Offre Globale".

Parallèlement, dans le cadre du contrat d'achat de titres signé avec JJDC, JJDC s'est engagé à souscrire, sous réserve des approbations réglementaires requises, une deuxième tranche de 25,0 millions de dollars d'ADS restreints de la Société, émises au prix de 5,36 dollars par ADS aux États-Unis.

Conformément aux règles françaises de contrôle des investissements étrangers, le montant du placement tel que prévu initialement a été réduit, de sorte que JJDC a dans un premier temps souscrit à 3 762 923 *restricted* ADS (représentant, avec la participation existante de JJDC, 9,9 % des droits de vote en circulation de la Société) pour un montant brut de 20,2 millions de dollars.

Le 4 décembre 2023, après approbation du ministère français de l'Économie, JJDC a souscrit à 901 256 ADS restants, émises au prix de 5,36 \$ par ADS aux États-Unis, soit un montant brut de 4,8 millions de dollars.

Pour plus de détails sur les augmentations de capital, voir la note 4.1.6.10.1 – Capital social.

Accord de résiliation avec un prestataire de services financiers

La Société et un prestataire de services financiers ont conclu un accord de conseil le 28 novembre 2018 pour agir en tant que conseiller financier exclusif de la Société relatif à certaines transactions, y compris la conclusion d'accords de licence majeure. Dans ce contexte, la Société a versé à son prestataire de services financiers 1,5 million de dollars en août 2023 suite à la signature de l'Accord Janssen.

Dans le cadre de l'accord de libération et de résiliation signé par et entre la Société et ce prestataire de services financiers en date du 19 juillet 2023, la Société a versé un premier montant de 750 000 \$ en décembre 2023 suite à l'augmentation de capital de novembre 2023 (voir paragraphe sur l'augmentation de capital ci-dessus). En plus de

ce paiement, la Société est engagée à payer un deuxième montant de 750 000 \$ à la condition de l'atteinte d'autres étapes de développement conformément à l'accord de licence signé avec Janssen. (Voir également la note 4.1.6.22.6).

Renonciation aux engagements de trésorerie avec la BEI

Conformément à l'accord de prêt de la Société avec la Banque européenne d'investissement (la « BEI »), Nanobiotix s'était initialement engagée à maintenir, aussi longtemps que le prêt de la BEI reste en cours, un solde minimum de trésorerie et d'équivalents de trésorerie égal au principal restant dû détenu par la BEI.

La BEI a accepté de renoncer à l'engagement relatif au maintien d'un montant minimum de trésorerie et d'équivalents de trésorerie au titre du prêt BEI, avec effet au 13 octobre 2023, sous réserve de respect des conditions suivantes : (i) le remboursement à la BEI des intérêts courus en tant que paiement en nature ("PIK") pour environ 5,4 millions d'euros conformément aux termes de l'amendement du prêt BEI pour le montant d'intérêts courus accumulés jusqu'au 12 octobre 2023 ("condition de paiement du PIK"), (ii) l'introduction d'un mécanisme supplémentaire pour le paiement anticipé du paiement d'étape supplémentaire des 20 millions d'euros conformément à l'amendement du prêt de la BEI, avec un mécanisme de remboursement anticipé correspondant à un pourcentage progressif à un chiffre dans le bas de la fourchette appliqué aux futures transactions de financement par capitaux propres ou par dette jusqu'à un montant total de 100 millions d'euros, sur une base cumulative, pourcentage qui serait augmenté à un chiffre moyen pour les financements supérieurs à 100 millions d'euros (le « mécanisme de remboursement anticipé d'étape »).

La condition de paiement du PIK a été satisfaite le 12 octobre 2023, autorisant la suppression définitive de la clause financière.

La condition du mécanisme de remboursement anticipé d'étape a été satisfaite lors des augmentations de capital souscrites en novembre et décembre 2023, générant un versement de 0,8 millions d'euros à la BEI (19,2 millions d'euros sont encore dus au 31 décembre 2023).

Cet accord avec la BEI a été modifiée, mise à jour et consolidée de l'accord de prêt de la BEI et de l'accord de redevances connexe en date du 18 avril 2024.

4.1.6.2. Principes généraux et base de présentation des états financiers

4.1.6.2.1. Principes généraux

L'état consolidé de la situation financière pour les exercices clos le 31 décembre 2023 et 2022, et l'état consolidé du résultat global, l'état de variation des capitaux propres consolidés, ainsi que l'état des flux de trésorerie consolidés ont été préparés sous la supervision de la direction et ont été approuvés par le directoire de la Société (le "directoire") et examinés par le Conseil de surveillance de la Société (le "Conseil de surveillance") le 24 avril 2024.

Sauf indication contraire, tous les montants figurant dans les états financiers consolidés sont présentés en milliers d'euros. Des données chiffrées ayant été arrondies, les totaux dans certains tableaux peuvent ne pas être la somme exacte des chiffres qui les précèdent.

Leur préparation selon les principes des normes internationales d'information financière (International Financial Reporting Standards, ou "IFRS") nécessite d'effectuer des estimations et de formuler des hypothèses qui affectent les montants et les informations qui y sont présentés (Voir la note 4.1.6.3.2 Jugement, estimations et hypothèses pour de plus amples informations).

Les états financiers consolidés ont été préparés selon la méthode du coût historique, à l'exception de certains actifs et passifs financiers, qui sont évalués à la juste valeur.

4.1.6.2.2. Déclaration de conformité et base de présentation

Les états financiers consolidés sont établis en conformité avec le référentiel IFRS, les normes IAS (International Accounting Standards) telles que publiées par l'International Accounting Standards Board ("IASB") ainsi que leurs interprétations publiées par l'IFRS Interpretations Committee ("IFRS-IC") et par le SIC (Standing Interpretations Committee), dont l'application est obligatoire au 31 décembre 2023. Les états financiers consolidés sont également conformes aux IFRS telles qu'adoptées par l'Union européenne.

Ceux-ci sont disponibles sur le site de la Commission européenne :

<https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2002/1606/oj>

Les principes comptables suivis pour l'établissement des états financiers consolidés annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2023 sont identiques à ceux utilisés pour l'exercice précédent à l'exception des normes énumérées ci-dessous qui ont dû être adoptées en 2023.

Application des nouvelles normes, amendements et interprétations

La société a adopté les normes, amendements et interprétations suivantes, dont l'application était obligatoire pour les périodes ouvertes à compter du 1^{er} janvier 2023 :

- Amendement à IAS 1 et déclaration de pratique 2 – Informations à fournir sur les principales méthodes comptables. ;
- Amendement à IAS 8 - Définition des estimations comptables ;
- Amendement à IAS 12 - Impôts sur le résultat : Impôts différés relatifs aux actifs et passifs résultant d'une transaction unique;
- Amendement à IAS 12, Réforme fiscale internationale – Règles du modèle de pilier deux

L'application de ces normes n'a pas eu d'impact significatif sur les états financiers consolidés de la Société.

Évaluation des conséquences de l'Application des normes, amendements et interprétations qui entreront en vigueur ultérieurement

L'application des nouvelles normes, modifications et interprétations suivantes n'était pas encore obligatoire pour l'exercice clos le 31 décembre 2023 :

- Amendement à IAS 1 - Période de déclaration et classification d'un passif (publiés en novembre 2022 et applicables pour les exercices à compter du 1^{er} janvier 2024),
- Amendement à IAS 7 - Transparence des modalités de financement des fournisseurs et de leurs effets sur les passifs (publiés en mai 2023 et en vigueur pour les exercices à partir du 1^{er} janvier 2024) ;
- Amendement à IFRS 16 - Opérations de cession-bail (publiés en septembre 2022 le 12 février 2021 et applicables aux exercices les périodes comptables à compter du 1^{er} janvier 2024) ;
- Amendements à IAS 21 - Transaction et opération en devise étrangère (publié en août 2023 et applicable aux exercices à compter du 1^{er} janvier 2025).

Aucun impact significatif attendu sur les états financiers consolidés suite à l'application des amendements ci-dessus.

La Société a choisi d'adopter par anticipation aucune nouvelle norme, modification ou interprétation dont l'application n'est pas encore obligatoire pour l'exercice clos le 31 décembre 2023.

4.1.6.2.3. Continuité d'exploitation

La Société a préparé ses états financiers consolidés en appliquant le principe de continuité d'exploitation.

Bien que la Société ait bénéficié d'importantes entrées de trésorerie provenant directement du produit net de l'offre globale d'augmentation de capital et de l'accord de licence mondiale, de co-développement et de commercialisation signé avec Janssen, la capacité de la Société à réussir sa transition vers une situation de profitabilité dépendra de l'atteinte d'un niveau suffisant de revenus lui permettant de couvrir sa structure de coûts, ainsi que de la réalisation des étapes de développement, réglementaires et commerciales relatives au nouvel accord de licence avec Janssen. Par conséquent, la Société ne peut garantir qu'elle sera un jour rentable ou qu'elle générera des flux de trésorerie positifs provenant de ses activités d'exploitation.

De plus, la Société peut rencontrer des difficultés imprévues, des complications, des retards de développement et d'autres facteurs inconnus qui nécessiteront des dépenses supplémentaires.

La Société a enregistré des pertes nettes de 39,7 millions d'euros en 2023 et a accumulé des pertes de 316.5 millions d'euros depuis sa création (y compris la perte nette de 2023). Pour l'exercice clos le 31 décembre 2023, la Société a généré des flux de trésorerie positifs de 33,9 millions d'euros et dispose d'un total de 75,3 millions d'euros de trésorerie et d'équivalents de trésorerie.

La BEI a approuvé la suppression définitive de l'obligation du maintien d'une position minimale de trésorerie et d'équivalents de trésorerie, avec une date effective au 13 octobre 2023 (voir les notes 4.1.6.1, 4.1.6.12 et 4.1.6.22.1 pour plus d'informations) et la Société doit recevoir le premier paiement d'étape de 20,0 millions de dollars de Janssen en Mai 2024, dû à la réalisation du premier jalon de développement fin 2023 et de l'émission de la facture à Janssen en janvier 2024 (voir la note 4.1.6.15 pour plus d'informations).

Par conséquent, et selon les facteurs exposés ci-dessus, la Société estime que sa trésorerie et équivalents de trésorerie lui permettront de couvrir ses dépenses au-delà des 12 prochains mois, et la Direction n'a pas de doute substantiel sur la capacité de la Société à maintenir sa continuité d'exploitation.

4.1.6.3. Principes et méthodes de consolidation

4.1.6.3.1. Principes de consolidation

Méthode comptable

Conformément à IFRS 10 - États financiers consolidés, le Groupe contrôle une entité lorsqu'il est exposé ou qu'il a droit à des rendements variables en raison de ses liens avec l'entité et qu'il a la capacité d'influer sur ceux-ci. En conséquence, chacune des filiales est consolidée par intégration globale à compter de la date à laquelle la Société en acquiert le contrôle. Elles sont déconsolidées à compter de la date à laquelle le contrôle cesse d'être exercé par la Société.

Tous les soldes, transactions intragroupes, les profits et les pertes latentes découlant de transactions intragroupes, ainsi que tous les dividendes intragroupes sont intégralement éliminés.

Les méthodes comptables des filiales ont été alignées sur celles de la Société.

Les états financiers consolidés sont présentés en euros, qui est la monnaie de reporting et la monnaie fonctionnelle de la société mère, Nanobiotix S.A. Les états financiers des sociétés étrangères dont la monnaie fonctionnelle est différente de l'euro sont convertis au cours de clôture pour les éléments de bilan ; les éléments du compte de résultat, de l'état du résultat global et du tableau des flux de trésorerie sont convertis au cours moyen de la période présentée, sauf lorsque cette méthode ne peut être appliquée du fait d'importantes fluctuations des taux de change au cours de la période concernée. Le taux de change du dollar par rapport à l'euro utilisé dans les états financiers consolidés pour convertir les états financiers de la filiale américaine était de \$1,1050 au 31 décembre 2023 et d'une moyenne de \$1,0816 pour l'année se terminant le 31 décembre 2023 (source : Banque de France), contre \$1,0666 et \$1,0539 pour 2022. Les écarts de conversion en résultant sont enregistrés en écarts de conversion cumulés dans les autres éléments du résultat global.

Entités consolidées

Au 31 décembre 2023, le Groupe est composé d'une entité mère "Nanobiotix S.A." et cinq filiales détenues à 100 % :

- Nanobiotix Corp., créée dans l'État du Delaware en septembre 2014 et située aux États-Unis,
- Nanobiotix Germany GmbH, créée en octobre 2017 et située en Allemagne,
- Nanobiotix Spain S.L.U., créée en décembre 2017 et située en Espagne,
- Curadigm SAS, créée le 03 juillet 2019 et située en France et
- Curadigm Corp, créée le 07 janvier 2020 et située aux États-Unis.

Les états financiers consolidés au 31 décembre 2023 et pour l'exercice clos à cette date comprennent les activités de chacune de ces filiales à partir de leur date de constitution.

En conséquence, les états financiers consolidés au 31 décembre 2023 et pour l'exercice clos à cette date comprennent les activités de chacune de ces filiales à partir de la date de leur constitution.

4.1.6.3.2. Jugement, estimations et hypothèses

La préparation des états financiers consolidés conformément aux normes IFRS nécessite l'utilisation d'estimations et d'hypothèses qui affectent les montants et les informations figurant dans les états financiers. Les estimations et les jugements utilisés par la direction sont basés sur des informations historiques et sur d'autres facteurs, y compris des attentes concernant des événements futurs considérés comme raisonnables compte tenu des circonstances. Ces estimations peuvent être révisées lorsque les circonstances sur lesquelles elles sont fondées changent. Par conséquent, les résultats réels peuvent varier de manière significative par rapport à ces estimations selon différentes hypothèses ou conditions. Une analyse de sensibilité peut être présentée si les résultats diffèrent sensiblement en fonction de l'application d'hypothèses ou de conditions différentes. Les principaux éléments concernés par l'utilisation d'estimations sont les paiements fondés sur des actions, les actifs d'impôts différés, les provisions au titre des essais cliniques et la mesure et comptabilisation des instruments financiers (juste valeur et coûts amortis).

Évaluation des paiements fondés sur des actions

La Société évalue la juste valeur des options de souscription d'actions (OSA), des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE), des bons de souscription d'actions (BSA) et des attributions gratuites d'actions (AGA) accordés aux salariés, aux membres du Conseil de surveillance et aux consultants sur la base de modèles actuariels. Ces modèles actuariels exigent que la Société utilise certaines hypothèses de calcul concernant les caractéristiques des attributions (par exemple, les conditions d'acquisition des options) et les données de marché (par exemple, la volatilité attendue du prix des actions) (voir Note 4.1.6.17 - Paiements fondés sur des actions).

Impôts différés actifs

Des impôts différés sont comptabilisés pour les différences temporaires résultant de la différence entre la base fiscale et la base comptable des actifs et des passifs de la Société qui apparaissent dans ses états financiers. Les principales sources d'impôts différés actifs sont liées aux pertes fiscales qui peuvent être reportées en avant ou en arrière, selon la juridiction. Les taux d'imposition en vigueur sont utilisés pour évaluer les impôts différés.

Les actifs d'impôts différés ne sont enregistrés dans les comptes que dans la mesure où il est probable que les bénéfices futurs seront suffisants pour absorber les pertes reportables en avant ou en arrière. Compte tenu de son stade de développement, qui ne permet pas de faire des projections de résultat jugées suffisamment fiables, la Société n'a pas comptabilisé d'actifs d'impôts différés relatifs aux pertes fiscales reportables dans les états de la situation financière consolidée.

Provisions au titre des essais cliniques

Les charges relatives aux essais cliniques encourues sur l'exercice mais qui n'ont pas encore été facturées à la date de la clôture sont estimées pour chaque étude et une provision correspondante est constituée. Voir la note 4.1.6.13.1 - Fournisseurs et comptes rattachés pour des informations concernant les provisions au titre des essais cliniques aux 31 décembre 2023 et 2022.

Reconnaissance du revenu

Afin de déterminer le montant et le calendrier des revenus en vertu du contrat avec les clients, la Société fait appel à des jugements importants, principalement en ce qui concerne l'identification des obligations de performance de la Société, la répartition et l'estimation du prix de transaction et la détermination du calendrier de réalisation des services fournis aux clients.

Détermination du caractère distinctif des obligations de prestation — Un bien ou un service promis devra être comptabilisé séparément dans les produits s'il est distinct au sens de la norme IFRS 15. Pour déterminer si l'obligation de prestation est distincte, la Société analyse si (i) le bien ou le service est distincte dans l'absolu, c'est-à-dire qu'elle peut être utile au client, soit seule, soit en combinaison avec des ressources que le client peut obtenir séparément ; et si (ii) le bien ou le service est distinct dans le contexte du contrat, c'est-à-dire qu'il peut être identifié séparément des autres biens et services du contrat parce qu'il n'y a pas un degré élevé d'interdépendance ou d'intégration entre cet élément et l'autre biens ou services promis dans le contrat. Si l'une de ces deux conditions n'est pas remplie, le bien ou le service n'est pas distinct et la Société doit le regrouper avec d'autres biens ou services promis jusqu'à ce qu'il devienne un groupe distinct de biens ou de services.

Affectation du prix de transaction aux obligations de prestation — Le prix de transaction d'un contrat est affecté à chaque obligation de prestation distincte et comptabilisé en tant que produit lorsque, ou au fur et à mesure que, l'obligation de prestation est satisfaite. Pour déterminer la méthode appropriée de comptabilisation des revenus, la Société évalue si le contrat doit être comptabilisé comme plus d'une obligation de prestation. Cette évaluation nécessite un jugement important; certains des contrats de la Société ont une seule obligation de performance car la promesse de transférer les biens ou services individuels n'est pas identifiable séparément des autres promesses dans les contrats et, par conséquent, n'est pas distincte. Pour les contrats comportant plusieurs obligations de performance, la Société alloue le prix de transaction du contrat à chaque obligation de performance en utilisant notre meilleure estimation du prix de vente autonome de chaque bien ou service distinct dans le contrat.

Contrepartie variable — En raison de la nature du travail à effectuer sur de nombreuses obligations de prestation de la Société, l'estimation du total des revenus et des coûts à l'achèvement est complexe, sujette à de nombreuses variables et nécessite un jugement important. Il est courant que les accords de collaboration et de licence contiennent une contrepartie variable qui peut augmenter le prix de la transaction. La variabilité du prix de transaction découle principalement des paiements d'étape obtenus à la suite de la réalisation d'étapes spécifiques (par exemple, des résultats scientifiques ou des approbations réglementaires ou commerciales). La Société inclut les montants correspondants dans le prix de transaction dès que leur encaissement est hautement probable. L'effet de l'augmentation du prix de la transaction estimé due aux paiements d'étape est comptabilisé comme un ajustement du chiffre d'affaires sur une base de rattrapage cumulé.

Produits comptabilisés au fil du temps et méthode de saisie — Certaines des obligations de performance de la Société sont satisfaites au fil du temps à mesure que les travaux progressent, ainsi les produits sont comptabilisés au fil du temps, en utilisant une mesure d'entrée de l'avancement car elle décrit le mieux le transfert de contrôle aux clients.

Voir la Note 4.1.6.15 pour plus de détails concernant les méthodes comptables de la Société pour ses sources de revenus et autres revenus supplémentaires.

Mesure de la juste valeur des actifs et passifs financiers

A la date de renégociation en octobre 2022, l'évaluation à la juste valeur du prêt BEI a conduit la Société à déterminer :

- le taux d'actualisation du nouveau passif exécuté en octobre 2022. Le taux d'actualisation reflète le risque de crédit de la Société à la date de l'avenant ainsi qu'une prime pour refléter les incertitudes liées au calendrier et au montant du paiement des redevances. La Société a fait appel à des spécialistes externes en évaluation d'instruments financiers pour l'aider à déterminer le taux d'actualisation moyen ;
- le montant des intérêts supplémentaires (« redevances », tel que défini par l'accord de redevances avec la BEI) qui sera dû conformément à l'accord de prêt pendant une période de calcul des redevances

commençant dès la commercialisation. Les redevances dues pendant cette période seront déterminées et calculées en fonction du nombre de tranches retirées et seront indexées sur le chiffre d'affaires annuel relatif à NBTXR3 au travers du contrat de licence spécifique de la Société. Aux fins d'évaluer la juste valeur du prêt BEI, la Société prévoit les ventes attendues relatives à NBTXR3 au cours de la période de redevance, en tenant compte des hypothèses opérationnelles telles que les dates de commercialisation des produits, la croissance et le taux de pénétration sur chaque marché. (voir Note 4.1.6.4.4 - Accord de financement avec la Banque européenne d'investissement (« BEI ») et Note 4.1.6.12 - Passifs financiers pour plus de détails sur ce prêt et le traitement comptable appliqué).

Postérieurement à l'estimation de la juste valeur du prêt BEI réalisée à la date de renégociation, la dette a été évaluée au coût amorti sur la base de la meilleure estimation révisée des flux de trésorerie futurs liés à la dette à chaque date de clôture. En conséquence, la Société détermine le montant des intérêts supplémentaires comme décrit ci-dessus. Tout ajustement ultérieur des flux indexés sur le chiffre d'affaires a été actualisé au taux d'intérêt effectif d'origine et l'ajustement est comptabilisé en résultat selon la méthode du « rattrapage ».

4.1.6.4. Transactions significatives

4.1.6.4.1. Partenariat avec Janssen Pharmaceutica NV et accord de souscription d'actions avec Johnson & Johnson Innovations - JJDC

Le 7 juillet 2023, Nanobiotix a annoncé un accord de licence globale, de co-développement et de commercialisation avec Janssen Pharmaceutica NV (« Janssen »), une entreprise de Johnson & Johnson, pour le radioenhancer NBTXR3 en investigation, potentiellement le premier de sa classe. Selon les termes de l'accord de licence, la Société a accordé à Janssen une licence mondiale pour le développement et la commercialisation de NBTXR3. La licence est exclusive, à l'exception des territoires précédemment licenciés au partenaire de Nanobiotix, LianBio.

Nanobiotix conservera le contrôle opérationnel de NANORAY-312 et de toutes les autres études actuellement en cours, ainsi que de la fabrication de NBTXR3 et de l'approvisionnement clinique et commercial initial, sous réserve du droit de Janssen d'émettre des objections fondées sur des préoccupations concernant les risques de sécurité ou sur le fait que l'étude est raisonnablement susceptible d'avoir un effet négatif sur le développement (y compris la commercialisation) du produit sous licence. Janssen sera entièrement responsable d'une première étude de Phase 2 évaluant NBTXR3 chez des patients atteints d'un cancer du poumon de stade trois et aura la faculté de prendre le contrôle des études actuellement menées par Nanobiotix.

Suite à l'approbation antitrust du HSR, la Société a reçu un paiement initial de 30 millions de dollars, et les revenus correspondants ont été reconnus en 2023 en application de la norme IFRS 15. La Société est éligible à recevoir des paiements d'étape pouvant atteindre 1,8 milliard de dollars au total, liés à l'atteinte d'objectifs de développement, réglementaires et de commercialisation. L'accord prévoit de plus, des paiements d'étape supplémentaires pouvant aller jusqu'à 650 millions de dollars au total, liés au succès de jalons de développement et réglementaires pour un ensemble de cinq indications additionnelles pouvant être développées par Janssen, à sa seule discrétion. Enfin, et en accord avec Janssen, Nanobiotix pourrait aussi être éligible à des paiements d'étapes supplémentaires pouvant aller jusqu'à 220 millions de dollars au total pour toute nouvelle indication que Nanobiotix développerait en propre. Nanobiotix recevra également des redevances échelonnées (tiered-royalties) à deux chiffres (de 10 à 20 %) sur les ventes nettes de NBTXR3.

Par ailleurs, la Société était aussi éligible à recevoir jusqu'à 30 millions de dollars en capital de Johnson & Johnson Innovation – JJDC, Inc. (« JJDC »), dont la tranche initiale égale à 5 millions de dollars émise sans droits préférentiels de souscription a été reçue au 13 septembre 2023. Une seconde tranche de 25 millions de dollars a été reçue en deux étapes : (i) 20,2 millions de dollars le 7 novembre 2023 et 4,8 millions de dollars le 4 décembre 2023. Voir la section Augmentation de capital (Note 4.1.6.1 et 4.1.6.10.1).

Sous réserve des cas de résiliation anticipée, l'Accord Janssen restera en vigueur tant que des redevances seront payables conformément aux termes et conditions de l'Accord Janssen. L'Accord Janssen peut être résilié par anticipation par une partie si l'autre partie commet un manquement contractuel non résolu ou en cas de survenance de certains événements d'insolvabilité ou de faillite. Par ailleurs, Janssen peut, moyennant un préavis notifié à la Société, résilier l'Accord Janssen sans motif. En cas de résiliation anticipée, les sommes perçues et éligibles au 31 décembre 2023 ne seront pas remboursées.

Le 22 décembre 2023, la Société a conclu un accord cadre de services (*Master Service Agreement* ou « MSA ») avec Janssen qui comprend la fabrication et la fourniture de NBTXR3 par la Société à Janssen pour son programme clinique, ainsi que l'expertise technique et de développement, dans le cadre de l'Accord Janssen.

Pour l'exercice clos le 31 décembre 2023, la Société n'a collecté aucun fonds auprès de Janssen sur la base du MSA au titre de la facturation relative à la fourniture de NBTXR3.

Voir la Note 4.1.6.15 - Revenus et autres revenus pour la discussion de l'analyse comptable des accords avec Janssen.

4.1.6.4.2. LianBio, et le transfert de la licence Asie à Janssen

En mai 2021, Nanobiotix a conclu un partenariat avec Lian Oncology Limited (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, afin de développer et de commercialiser le produit NBTXR3, en Grande Chine (Chine continentale, Hong Kong, Taïwan et Macao), en Corée du Sud, à Singapour et en Thaïlande.

LianBio a collaboré au développement de NBTXR3 en Asie-Pacifique dans le cadre de l'étude NANORAY-312 et a contribué au recrutement de patients dans quatre autres futures études d'enregistrement mondiales sur plusieurs types de tumeurs et combinaisons thérapeutiques, y compris l'immunothérapie. LianBio a également soutenu l'expansion de l'étude d'enregistrement mondiale de Phase 3 dans le cancer de la tête et du cou en Chine et en Corée du Sud, tout en soutenant un alignement stratégique à plus long terme sur de multiples indications tumorales et combinaisons thérapeutiques.

Au 31 décembre 2021, un paiement initial non remboursable de \$20 million été collecté par la Société lors de la signature de l'Accord LianBio. Selon les termes de l'entente, Nanobiotix est en droit de recevoir jusqu'à un total de \$205 million de paiements supplémentaires potentiels sous réserve de l'atteinte de certaines étapes de développement et de commercialisation. Nanobiotix pourra également recevoir des redevances échelonnées à deux chiffres basées sur les ventes nettes de NBTXR3 dans les territoires sous licence.

En mai 2022 et conformément à l'accord de licence signé en mai 2021, la Société a conclu un accord d'approvisionnement clinique et un accord de qualité connexe avec LianBio dans le but de fournir LianBio et que LianBio achète exclusivement auprès de la Société les quantités requises de NBTXR3 pour l'étude clinique mondiale NANORAY-312, ainsi que toute autre étude menée dans les Territoires.

Le 30 juin 2023, la Société a signé un accord de collaboration d'essai global (GTCA) avec LianBio dans le cadre de l'accord de licence signé le 11 mai 2021. Conformément aux termes et conditions de cet accord de licence, LianBio participera à l'essai mondial de Phase 3 d'enregistrement dans le CETEC mené par Nanobiotix dans le cadre de la réalisation de l'essai appelé, également NANORAY-312, mené dans les territoires sous licence LianBio. Conformément au contrat GTCA, LianBio est responsable de tous les coûts internes et externes encourus dans le cadre de l'étude NANORAY-312 se déroulant sur les territoires sous licence et de tous les coûts et dépenses externes encourus par ou au nom de la Société pour l'étude globale qui sont généralement applicables à la fois, pour la partie de l'étude menée dans les territoires sous licence en ce qui concerne les patients recrutés dans le cadre de l'engagement de recrutement, et pour la partie de l'étude globale menée en dehors des territoires sous licence.

Pour l'exercice clos le 31 décembre 2023, la Société a perçu 1,6 million d'euros de LianBio au titre de l'accord d'approvisionnement clinique et du GTCA. De plus, LianBio est tenu de commander et d'acheter le produit NBTXR3 de la Société selon les quantités spécifiées dans les prévisions contractuelles préparées par LianBio.

Le 22 décembre 2023, la Société a annoncé que son partenaire LianBio a conclu un accord avec Janssen par lequel LianBio cède à Janssen ses droits exclusifs de développer et de commercialiser du potentiel radioenhancer *first-in-class* NBTXR3 en Chine, en Corée du Sud, à Singapour et en Thaïlande.

L'accord inclut le transfert des termes économiques précédemment convenus entre Nanobiotix et LianBio, y compris le droit pour Nanobiotix d'être éligible à recevoir jusqu'à un total de 225 millions de dollars éventuels sous réserve de l'atteinte de certaines étapes de développement et de commercialisation (hormis 20 millions de dollars déjà versés à la Société par LianBio), et à percevoir des redevances graduelles à deux chiffres, basées sur les ventes nettes dans les territoires asiatiques.

À compter de la date de conclusion de l'accord de transfert, LianBio apportera son support pour la transmission des actifs vers Janssen sur une période déterminée de six mois.

Voir la note 4.1.6.15 sur la discussion de l'analyse comptable du partenariat avec Lianbio.

4.1.6.4.3. PharmaEngine

En août 2012, la Société a conclu un accord de licence et de collaboration avec PharmaEngine, prévoyant le développement et la commercialisation de NBTXR3 par PharmaEngine dans plusieurs pays d'Asie-Pacifique. En mars 2021, la Société et PharmaEngine ont convenu mutuellement de mettre fin à l'accord de licence et de collaboration.

Au 31 décembre 2021, la Société avait déjà versé un montant cumulé de \$6,5 million à PharmaEngine conformément à l'accord de résiliation signé entre les parties. Courant 2022, PharmaEngine est devenue éligible à un paiement supplémentaire de \$1 million suite à la réception et à la validation de rapports d'études cliniques. Ce paiement supplémentaire a été effectué en août 2022. Aucun paiement n'a été effectué à PharmaEngine au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2023 en vertu de l'accord de résiliation.

PharmaEngine reste en droit de recevoir un paiement supplémentaire de \$5 millions lors d'une deuxième obtention d'une autorisation de mise sur le marché d'un produit contenant NBTXR3 quel que soit le territoire et pour toute indication. La Société a également accepté de verser à PharmaEngine une redevance à un chiffre (bas de la fourchette) sur les ventes nettes de NBTXR3 dans la région Asie-Pacifique pour une période de 10 ans à partir de la première date de commercialisation dans la région. Au 31 décembre 2023, ces événements déclencheurs ne se sont pas produits.

4.1.6.4.4. Accord de financement avec la Banque européenne d'investissement (« BEI »)

En juillet 2018, la Société a signé un accord de financement non dilutif avec la BEI pour emprunter jusqu'à 40 millions d'euros afin de financer ses activités de recherche, de développement et d'innovation liées à NBTXR3 dans diverses indications thérapeutiques, sous réserve de la réalisation d'un ensemble d'accords - sur critères de performance. Ce financement était divisé en trois tranches :

- une première tranche de 16 millions d'euros, reçue en octobre 2018, soumise à taux fixe de 6% et dont le remboursement intégral est initialement prévu en 2023 au plus tard, ces intérêts étant comptabilisés comme des intérêts PIK ;
- une deuxième tranche de 14 millions d'euros, reçue en mars 2019, soumise à un taux fixe de 5%, et dont le remboursement intégral était initialement prévu entre 2021 et 2024 ; et,
- une dernière tranche de 10 millions d'euros, mais la Société n'a pas rempli les critères pour demander cette tranche avant son échéance contractuelle. Par conséquent, la troisième tranche n'est plus disponible pour la Société.

Dans le cadre de cet accord de financement, la Société a également conclu un accord de redevances avec la BEI en vertu duquel la Société est tenue, pendant une période de calcul des redevances de six ans à compter du 1er janvier 2021, de payer (le 30 juin de chaque exercice suivant l'année de période de calcul) des redevances à la BEI. Le montant des redevances à payer est calculable sur la base de redevances à un seul chiffre indexées sur les ventes nettes, qui varient en fonction du nombre de tranches tirées, et indexées sur le chiffre d'affaires annuel de la Société.

Le 18 octobre 2022, la Société et la BEI ont modifié l'ensemble de l'accord de financement (« Accord de modification du contrat financier » ou « Accord de modification ») relatif au prêt de la BEI pour réaligner les obligations de la dette en circulation de la Société avec son calendrier de développement et ses prévisions de commercialisation. Les principaux termes et conditions de l'accord de modification sont les suivantes :

En vertu de l'accord de modification, le remboursement des 25,3 millions d'euros restant en principal pour les deux tranches (16 millions d'euros pour la première tranche et 9,3 millions d'euros pour la deuxième tranche) est dû au plus tôt entre le troisième paiement de redevances (quatre ans après la commercialisation du NBTXR3) pour la première tranche, et le deuxième paiement de redevances (trois ans après la commercialisation du NBTXR3) pour la seconde tranche, ou le 30 juin 2029, quelle que soit la date de commercialisation du NBTXR3. La date de commercialisation correspond au premier exercice au cours duquel le chiffre d'affaires dépassera 5 millions d'euros.

Comme décrit plus loin, dans le cadre d'une renonciation aux clauses du prêt de la BEI, la Société a remboursé un montant de 5,4 millions d'euros en numéraire au titre des intérêts PIK courus jusqu'en octobre 2023. À l'avenir, les intérêts sur le principal restant de 9,3 millions d'euros de la deuxième tranche continueront à courir au taux fixe inchangé de 5 %, payés en versements semestriels jusqu'à la date de remboursement, et les intérêts sur les 16 millions d'euros de capital restant de la première tranche continueront à courir au taux fixe inchangé de 6 %, ces intérêts étant cumulés en tant qu'intérêts PIK, à payer 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 dès 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.

En plus des redevances, l'accord de modification comprend également un paiement "d'étape" de 20 millions d'euros, dû au plus tard en juin 2029. Un calendrier de remboursement accéléré pour ce nouveau paiement d'étape pourrait être déclenché pour le remboursement en deux versements égaux dus respectivement un an et deux ans après la commercialisation. En outre, si la Société obtient des capitaux non dilutifs par le biais de l'exécution d'un accord de développement commercial, un remboursement accéléré de ce nouveau paiement d'étape sera déclenché, entraînant un montant de paiement au prorata n'excédant pas 10 % de tout paiement initial ou tout paiement d'étape reçu par la Société.

Dans le cadre de l'accord de modification en 2022, la Société s'était initialement engagée à maintenir un solde minimum de trésorerie et d'équivalents de trésorerie égal au principal restant dû à la BEI.

La BEI a finalement accepté de supprimer cette clause financière prévoyant le maintien d'un niveau minimum de trésorerie, avec une date effective au 13 octobre 2023, sous réserve de respect des conditions suivantes : (i) le remboursement à la BEI des intérêts courus en tant que paiement en nature ("PIK") pour environ 5,4 millions d'euros conformément aux termes de l'amendement du prêt BEI pour le montant d'intérêts courus accumulés jusqu'au 12 octobre 2023 ("condition de paiement du PIK"), (ii) l'introduction d'un mécanisme supplémentaire pour le paiement

anticipé du paiement d'étape supplémentaire des 20 millions d'euros conformément à l'amendement du prêt de la BEI, avec un mécanisme de remboursement anticipé égal à un pourcentage bas et progressif à appliquer aux futures opérations de financement par capitaux propres ou par dette jusqu'à un montant total de 100 millions d'euros, sur une base cumulative, pourcentage qui sera augmenté à un chiffre moyen pour les financements supérieurs à 100 millions d'euros (le « mécanisme de remboursement anticipé d'étape »).

La condition de paiement du PIK a été satisfaite le 12 octobre 2023, autorisant la suppression définitive de la clause financière.

La condition du mécanisme de remboursement anticipé d'étape a été satisfaite lors des augmentations de capital souscrites en novembre et décembre 2023, générant un versement de 0,8 millions d'euros à la BEI (19,2 millions d'euros sont encore dus au 31 décembre 2023).

Toutes les autres clauses incluses dans le contrat de financement de 2018 restent inchangées.

Voir Note 4.1.6.12 pour l'analyse de la comptabilisation de ce nouveau passif et des hypothèses d'évaluation permettant de déterminer le taux d'actualisation moyen et la juste valeur du prêt.

Voir Note 4.1.6.14 pour l'analyse du risque de liquidité associé à la clause restrictive.

Voir Note 4.1.6.22 pour la discussion sur les redevances qui pourraient être dues en cas de remboursement anticipé ou de changement de contrôle après remboursement du prêt.

4.1.6.4.5. Accord de collaboration avec le centre de de recherche MD Anderson de l'université du Texas

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 2023 et 2022, la Société a comptabilisé des charges constatées d'avance pour 1,2 million d'euros et 1,5 million d'euros 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.

Voir Note 4.1.6.8.2 pour plus de détails sur les autres actifs courants.

4.1.6.4.6. Convention de financement en fonds propres (Equity Line) avec KEPLER CHEUVREUX

En mai 2022, Nanobiotix a mis en place une ligne de financement en fonds propres avec Kepler Cheuvreux.

Cette ligne de financement fournira une option financière et une flexibilité à court terme, si nécessaire, Nanobiotix poursuivant en parallèle ses efforts pour réduire ses dépenses d'exploitation et se concentrant sur ses programmes prioritaires. Conformément aux termes de cet accord, Kepler Cheuvreux s'est engagé à souscrire jusqu'à 5 200 000 actions sur une durée maximale de 24 mois à compter de mai 2022, sous réserve que les conditions contractuelles soient remplies. Le 22 décembre 2023, l'accord a été prolongé de 120 jours jusqu'en septembre 2024 en raison de la période de réflexion liée à l'augmentation de capital lancée en octobre 2023.

Les actions seront émises sur la base du plus bas des deux cours moyens pondérés par les volumes quotidiens des deux jours de bourse précédant chaque émission, diminué d'une décote maximale de 5,0%.

Une commission de 2% du prix d'exercice s'applique également à chaque date d'exercice de ses BSA par Kepler Cheuvreux.

Aucun bon de souscription n'a été exercé au 31 décembre 2023.

Voir Note 4.1.6.10.4 Contrat d'émission de BSA avec KEPLER CHEUVREUX (Equity line) et Note 4.1.6.22 Engagements.

4.1.6.5. Immobilisations incorporelles

Méthodes comptables

Conformément à IAS 38 - Immobilisations incorporelles, les immobilisations incorporelles sont comptabilisées à leur coût d'acquisition.

Frais de recherche et de développement

Les frais de recherche sont comptabilisés en charges durant la période au cours de laquelle ils sont engagés. Selon IAS 38 - Immobilisations incorporelles, les frais de développement sont comptabilisés en immobilisations incorporelles uniquement si l'ensemble des critères suivants est satisfait :

- faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement de l'immobilisation incorporelle,
- intention de la Société d'achever le projet de développement de l'immobilisation incorporelle ainsi que de l'exploiter et de le commercialiser,
- capacité à exploiter et commercialiser l'immobilisation incorporelle,
- démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif,
- disponibilité des ressources de nature technique, financière et autre appropriées afin d'achever le projet de développement de l'immobilisation incorporelle, et
- capacité à évaluer de manière fiable les dépenses attribuables au projet de développement de l'immobilisation incorporelle.

La Société estime qu'en raison des risques et des incertitudes liées à l'obtention des autorisations réglementaires de commercialisation de ses produits candidats, la faisabilité technique des projets en développement ne sera établie qu'une fois obtenues les autorisations réglementaires pour la commercialisation des produits. En conséquence, en application d'IAS 38, la Société a comptabilisé en charges l'ensemble de ses frais de recherche et de développement engagés en 2023 et durant les périodes précédentes.

Brevets

Les coûts relatifs aux dépôts de brevets, engagés par la Société jusqu'à l'obtention de ces derniers, sont comptabilisés en charges, en cohérence avec la position retenue pour la comptabilisation des frais de recherche et de développement. Une fois les brevets obtenus auprès des autorités compétentes, le coût des brevets associé est amorti selon la méthode linéaire sur la durée de protection du brevet. La durée d'utilité des brevets est réévaluée chaque année, conformément à IAS 38.

Logiciels

Les coûts liés à l'acquisition des licences de logiciels sont inscrits à l'actif sur la base des coûts encourus pour acquérir et pour mettre en service les logiciels sous licence. Ils sont amortis selon la méthode linéaire sur la durée de vie de la licence.

Valeur recouvrable des immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles ayant une durée de vie indéterminée sont soumises à un test de dépréciation lorsque des événements ou des circonstances indiquent qu'elles peuvent être dépréciées. Les tests de dépréciation consistent à comparer la valeur comptable d'une immobilisation incorporelle et sa valeur recouvrable. La valeur recouvrable d'un actif correspond à (i) sa juste valeur diminuée des coûts de cession ou à (ii) sa valeur d'utilité, si celle-ci est supérieure. Une perte de valeur est comptabilisée à hauteur de l'excédent de la valeur comptable sur la valeur recouvrable de l'actif afin de ramener la valeur comptable à la valeur recouvrable de l'actif.

Analyse des immobilisations incorporelles

L'évolution des immobilisations incorporelles s'analyse comme suit :

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel
Chapitre 4. ETATS FINANCIERS ANNUELS

(en milliers d'euros)	Au 1er janvier 2023	Augmentation	Diminution	Autres mouvements & reclass.	Ecart de conversion	Au 31 décembre 2023
Brevets	65	—	—	—	—	65
Logiciels	658	9	—	—	—	667
Immobilisations incorporelles en cours	—	—	—	—	—	—
Valeur brute des immobilisations incorporelles	723	9	—	—	—	732
Brevets	(65)	—	—	—	—	(65)
Logiciels	(657)	(2)	—	—	—	(659)
Amortissements cumulés des immobilisations incorporelles (1)	(721)	(2)	—	—	—	(723)
Valeur nette comptable des immobilisations incorporelles	1	7	—	—	—	8

(1) Les charges de l'exercice sont détaillées dans la note 4.1.6.16.4 Amortissements et provisions

(en milliers d'euros)	Au 1er janvier 2022	Augmentation	Diminution	Autres mouvements & reclass.	Ecart de conversion	Au 31 décembre 2022
Brevets	65	—	—	—	—	65
Logiciels	657	1	—	—	—	658
Immobilisations incorporelles en cours	—	—	—	—	—	—
Valeur brute des immobilisations incorporelles	722	1	—	—	—	723
Brevets	(65)	—	—	—	—	(65)
Logiciels	(652)	(4)	—	—	—	(657)
Amortissements cumulés des immobilisations incorporelles (1)	(717)	(4)	—	—	—	(721)
Valeur nette comptable des immobilisations incorporelles	4	(3)	—	—	—	1

(1) Les charges de l'exercice sont détaillées dans la note 4.1.6.16.4 Amortissements et provisions

4.1.6.6. Immobilisations corporelles

Méthodes comptables

Les immobilisations corporelles sont enregistrées à leur coût d'acquisition. Les rénovations et les aménagements majeurs nécessaires pour amener un actif à son état de fonctionnement en vue de son utilisation prévue par la direction de la Société sont immobilisés. Les frais de réparation, de maintenance et les coûts des autres travaux de rénovation sont comptabilisés en charges au fur et à mesure des dépenses.

Les immobilisations corporelles sont amorties selon la méthode linéaire sur la durée de vie estimée des biens.

Les durées d'amortissement retenues sont les suivantes :

- Installations générales, agencements, aménagements, constructions : 5 à 10 ans
- Installations techniques, matériels et outillages industriels : 3 à 10 ans ; et
- Matériels de bureau et informatiques, mobiliers : 1 à 10 ans.

Valeur recouvrable des immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles ayant une durée de vie déterminée sont soumises à un test de dépréciation lorsque des événements ou des circonstances indiquent qu'elles peuvent être dépréciées. Une perte de valeur est comptabilisée à concurrence de l'excédent de la valeur comptable sur la valeur recouvrable de l'actif. La valeur recouvrable d'un actif correspond à (i) sa juste valeur diminuée des coûts de cession ou à (ii) sa valeur d'utilité, si celle-ci est supérieure.

Analyse des immobilisations corporelles

L'évolution des immobilisations corporelles s'analyse comme suit :

(en milliers d'euros)	Au 1er janvier 2023	Augmentation	Diminution	Autres mouvements & reclass.	Ecarts de conversion	Au 31 décembre 2023
Agencements et installations	3 318	2	—	—	—	3 321
Droit d'utilisation - immobilier	8 462	337	—	—	—	8 798
Matériels techniques	2 128	113	(215)	300	—	2 327
Matériel de bureau et informatique	1 012	41	(9)	—	(1)	1 043
Véhicules. Équipement	36	—	—	—	(1)	34
Droit d'utilisation - Véhicules	—	—	—	—	—	—
Immobilisations en cours	344	—	—	(300)	—	44
Avances et acomptes sur immobilisations	—	144	—	0	—	144
Valeur brute des immobilisations corporelles	15 299	638	(223)	—	(3)	15 712
Agencements et installations	(1 959)	(315)	—	—	—	(2 274)
Droit d'utilisation - immobilier	(3 496)	(960)	8	—	—	(4 448)
Matériels techniques	(1 774)	(187)	211	—	—	(1 750)
Matériel de bureau et informatique	(915)	(55)	14	—	1	(955)
Véhicules	(36)	—	—	—	1	(35)
Droit d'utilisation - Véhicules	—	—	—	—	—	—
Amortissements cumulés des immobilisations corporelles (1)	(8 180)	(1 517)	233	—	2	(9 461)
Valeur nette comptable des immobilisations corporelles	7 120	(879)	10	—	—	6 251

⁽¹⁾ Les charges de l'exercice sont détaillées dans la note 4.1.6.16.4 Amortissements et provisions

Droit d'utilisation - Immobilier

En 2023, l'augmentation de 0,3 millions d'euros du Droit d'utilisation - immobilier est principalement liée à l'impact de la revalorisation annuelle des loyers des baux de Wattignies et Waccano basée sur l'indice INSEE pour respectivement 0,2 millions d'euros et 0,1 millions d'euros.

Immobilisations corporelles en cours

Le transfert d'immobilisations des immobilisations corporelles en cours vers le matériel technique pour 0,3 millions d'euros est lié à un irradiateur en fonctionnement au laboratoire et amorti depuis le premier trimestre 2023.

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel
Chapitre 4. ETATS FINANCIERS ANNUELS

(en milliers d'euros)	Au 1er janvier 2022	Augmentation	Diminution	Autres mouvements & reclass.	Ecarts de conversion	Au 31 décembre 2022
Agencements et installations	3 318	—	—	—	—	3 318
Droit d'utilisation - immobilier	8 393	226	(158)	—	—	8 462
Matériels techniques	2 135	—	(7)	—	—	2 128
Matériel de bureau et informatique	1 010	73	(76)	—	5	1 012
Véhicules. Équipement	33	—	—	—	2	36
Droit d'utilisation - Véhicules	28	—	(28)	—	—	—
Immobilisations en cours	98	246	—	—	—	344
Avances et acomptes sur immobilisations	—	—	—	—	—	—
Valeur brute des immobilisations corporelles	15 017	545	(269)	—	7	15 299
Agencements et installations	(1 641)	(318)	—	—	—	(1 959)
Droit d'utilisation - immobilier	(2 610)	(930)	43	—	—	(3 496)
Matériels techniques	(1 644)	(138)	7	—	—	(1 774)
Matériel de bureau et informatique	(875)	(111)	73	—	(3)	(915)
Véhicules	(33)	—	—	—	(2)	(36)
Droit d'utilisation - Véhicules	(28)	—	28	—	—	—
Amortissements cumulés des immobilisations corporelles (1)	(6 831)	(1 496)	152	—	(5)	(8 180)
Valeur nette comptable des immobilisations corporelles	8 186	(951)	(117)	—	2	7 120

⁽¹⁾ Les charges de l'exercice sont détaillées dans la note 4.1.6.16.4 Amortissements et provisions

Droit d'utilisation - Immobilier

En 2022, l'augmentation de 0,2 millions d'euros du droit d'utilisation - immobilier est principalement liée à l'impact d'une révision annuelle du loyer des baux de Wattignies et Waccano sur la base de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes et des études économiques) pour 0,1 millions d'euros et 0,1 millions d'euros respectivement.

La diminution de 0,2 millions d'euros du droit d'utilisation - immobilier est principalement liée à la résiliation du contrat de location d'Oberkampf en juillet 2022.

Immobilisations corporelles en cours

L'augmentation des immobilisations corporelles en cours de 0,2 millions d'euros est principalement liée à un nouvel irradiateur pour le laboratoire qui n'a pas encore été mis en service à fin décembre 2022 et qui s'élève à 0,2 millions d'euros.

4.1.6.7. Immobilisations financières

Méthodes comptables

Les méthodes comptables des actifs financiers sont décrites à la note 4.1.6.14 « Passifs financiers ».

Analyse des immobilisations financières

L'évolution des immobilisations financières s'analyse comme suit :

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel
 Chapitre 4. ETATS FINANCIERS ANNUELS

<i>(en milliers d'euros)</i>	Contrat de liquidités - Compte en espèces(1)	Dépôts et cautionnements versés	Total
Valeur nette au 31 décembre 2021	98	421	519
Augmentations	—	—	—
Diminutions	(97)	(133)	(230)
Reclassement	—	—	—
Ecart de conversion	—	3	3
Valeur nette au 31 décembre 2022	—	291	291
Augmentations	—	16	16
Diminutions	—	(8)	(8)
Reclassement	—	—	—
Ecart de conversion	—	(1)	(1)
Valeur nette au 31 décembre 2023	—	299	299

Voir Note 4.1.6.10.2 Actions propres

4.1.6.8. Créances clients et autres actifs courants

4.1.6.8.1. Créances clients

Les méthodes comptables relatives aux créances clients et aux autres actifs courants sont décrites dans la Note 4.1.6.14.

(en milliers d'euros)

Clients et comptes rattachés

Clients et comptes rattachés

	Au 31 décembre 2023	Au 31 décembre 2022
Clients et comptes rattachés	905	101
Clients et comptes rattachés	905	101

Le solde des créances clients de 0,9 million d'euros au 31 décembre 2023 concerne principalement le solde clients qui comprend les premières factures de 0,5 million d'euros émises en décembre 2023 à Janssen dans le cadre du MSA signé le 22 décembre 2023, et les factures de fourniture et de recharge émises à LianBio pour 0,3 million d'euros, conformément aux conventions de fourniture et 'GTCA' signées avec la Société en 2022 et 2023. Voir les notes 4.1.6.1 et 4.1.6.2 pour plus de détails.

Le solde des créances clients de 101 milliers d'euros au 31 décembre 2022 concerne exclusivement les factures de produits NBTXR3 livrés à LianBio suite au contrat d'approvisionnement signé en mai 2022, non encore payées à la date de clôture.

L'échéancier des créances clients se décompose comme suit :

(en milliers d'euros)

A moins de 3 mois

Entre 3 et 6 mois

Entre 6 et 12 mois

A plus de 12 mois

Clients et comptes rattachés

	Au 31 décembre 2023	Au 31 décembre 2022
A moins de 3 mois	905	101
Entre 3 et 6 mois		—
Entre 6 et 12 mois		—
A plus de 12 mois		—
Clients et comptes rattachés	905	101

4.1.6.8.2. Autres actifs courants

Les autres actifs courants s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)

Crédit d'impôt recherche à recevoir
 Créances fiscales hors IS
 Charges constatées d'avance
 Autres créances
Autres actifs courants

	Au 31 décembre 2023	Au 31 décembre 2022
	3 939	4 091
	1 171	1 055
	2 560	2 981
	1 418	2 741
Autres actifs courants	9 088	10 868

Charges constatées d'avance

Au 31 décembre 2023, les 2,6 millions d'euros de charges constatées d'avance concernent principalement :

- 1,2 million d'euros de factures liées aux accords de recherche avec MD Anderson, contre 1,5 million d'euros au 31 décembre 2022 (voir Note 4.1.6.5 - Accord de collaboration avec MD Anderson),
- 1,1 million d'euros de factures reçues pour des prestations de tiers après la période de clôture, liées principalement aux factures informatiques, d'assurance et autres factures liées aux contrats administratifs annuels, et
- 0,2 million d'euros liés à un prépaiement lié aux achats de produits cliniques non encore consommés à ce jour.

Autres créances

Les autres créances diminuent de 1,3 million d'euros au 31 décembre 2023 par rapport au 31 décembre 2022, principalement en raison d'une diminution des avances versées aux fournisseurs. Ces versements s'élèvent à 1,1 million d'euros au 31 décembre 2023 contre 2,7 millions d'euros au 31 décembre 2022. L'évolution des acomptes est cohérente avec la répartition des factures reçues au titre de l'exercice 2023.

Crédit d'impôt recherche

La Société est éligible au CIR (Crédit d'Impôt Recherche) délivré par l'administration fiscale française. Voir Note 4.1.6.15 pour le traitement comptable du CIR.

Le montant du CIR calculé pour l'exercice 2023 s'élève à 4 millions d'euros (3,8 millions d'euros pour Nanobiotix S.A. et 0,2 million d'euros pour Curadigm SAS), tandis que le montant pour 2022 était de 4,1 million d'euros (3,9 million d'euros pour Nanobiotix S.A. et 0,2 million d'euros pour Curadigm SAS).

Le crédit d'impôt recherche 2022 a été perçu par la Société en novembre 2023, tandis que le crédit d'impôt recherche 2021 a été perçu en décembre 2022.

L'évolution de la créance du CIR se présente comme suit :

(en milliers d'euros)

Créance au 31 décembre 2021	2 490
Remboursement du CIR 2021 – Nanobiotix SA	(2 272)
Remboursement du CIR 2021 – Curadigm SAS	(218)
CIR 2022 – Nanobiotix SA	3 884
CIR 2022 – Curadigm SAS	207
Créance au 31 décembre 2022	4 091
Remboursement du CIR 2022 – Nanobiotix SA	(3 884)
Remboursement du CIR 2022 – Curadigm SAS	(207)
CIR 2023 – Nanobiotix SA	3 762
CIR 2023 – Curadigm SAS	177
Créance au 31 décembre 2023	3 939

4.1.6.8.3. Actif sur contrats - Part courante

<i>(en milliers d'euros)</i>	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Actifs sur contrats - Part courante	2 062	—
Actifs sur contrats - Part courante	2 062	—

Le solde actuel des actifs sur contrat, s'élevant à 2,1 millions d'euros au 31 décembre 2023, est associé au chiffre d'affaires reconnu suite à la réalisation d'un premier jalon de développement dans le cadre de l'accord Janssen, conformément à la norme IFRS 15.

4.1.6.9. Trésorerie et équivalents de trésorerie

Méthodes comptables

Les équivalents de trésorerie sont détenus dans le but de faire face aux engagements de trésorerie à court terme plutôt que dans un objectif de placement ou pour d'autres finalités. Ils sont facilement convertibles, en un montant de trésorerie connu et soumis à un risque négligeable de changement de valeur. La trésorerie et les équivalents de trésorerie sont constitués par des liquidités immédiatement disponibles et des placements à terme.

Les équivalents de trésorerie sont évalués au coût amorti.

Analyse de la trésorerie et équivalents de trésorerie

L'évolution de la trésorerie et des équivalents de trésorerie se présente comme suit :

<i>(en milliers d'euros)</i>	Au 31 décembre 2023	Au 31 décembre 2022
Trésorerie et comptes bancaires	75 283	38 576
Dépôts à terme	—	2 813
Trésorerie et équivalents de trésorerie	75 283	41 388

Au 31 décembre 2023, la trésorerie nette a augmenté de 33,9 millions d'euros par rapport au 31 décembre 2022 du fait principalement de :

- du paiement initial et non remboursable de Janssen en rémunération de la licence pour un total de 27,5 millions d'euros (30 millions de dollars) reçu en août 2023
- du produit net des opérations d'augmentation de capital réalisées entre septembre et décembre 2023 à hauteur de 57,4 millions d'euros
- ceci a été compensé par le remboursement de la dette liée au prêt de la BEI pour 5,4 millions d'euros et par d'autres flux de trésorerie utilisés dans les activités opérationnelles.

En outre, la Société n'est plus tenue de maintenir un solde minimum de trésorerie et équivalents de trésorerie suite à la suppression totale du covenant précédemment convenu avec la BEI, depuis le 12 octobre 2023.

Voir la note 4.1.6.1 pour plus de détails.

4.1.6.10. Capital

4.1.6.10.1. Capital émis

Méthodes comptables

Les actions ordinaires sont classées dans les capitaux propres. Les coûts des opérations en capital directement attribuables à l'émission d'actions ou d'options nouvelles sont comptabilisés dans les capitaux propres en déduction des produits de l'émission.

Analyse des opérations sur le capital

<i>(en milliers, sauf nombre d'actions)</i>	Nature de l'opération	Capital	Primes liées au capital	Nombre d'actions
31 décembre 2021		1 045	255 767	34 825 872
31 mars 2022	Augmentation de Capital (AGA 2020 HERMANT)	2	—	50 000
31 mars 2022	Ajustement périodes précédentes	—	2	—
30 juin 2022	Attributions (AGA 2022)	—	(9)	—
31 décembre 2022		1 046	255 760	34 875 872
20 avril 2023	Augmentation de Capital (AGA 2021)	11	—	354 510
27 juin 2023	Attributions (AGA 2023)	—	(26)	—
11 septembre 2023	Émission d'actions nouvelles - Augmentation de capital (Tranche 1 Janssen)	29	4 642	959 637
7 novembre 2023	Émission d'actions nouvelles - augmentation de capital (actions ordinaires)	75	12 561	2 492 223
7 novembre 2023	Émission d'actions nouvelles - augmentation de capital (ADS)	114	19 086	3 786 907
7 novembre 2023	Frais de transaction d'augmentation de capital (actions ordinaires)	—	(758)	—
7 novembre 2023	Frais de transaction d'augmentation de capital (ADS)	—	(1 140)	—
10 novembre 2023	Émission d'actions nouvelles - Augmentation de capital (Tranche 2 - step 1 Janssen)	113	18 965	3 762 923
13 décembre 2023	Émission d'actions nouvelles - Augmentation de capital (Tranche 2 - step 2 Janssen)	27	4 542	901 256
29 décembre 2023	Coûts des opérations d'augmentation de capital	—	(79)	—
29 décembre 2023	Coûts des opérations d'augmentation de capital	—	(813)	—
31 décembre 2023	Ajustement périodes précédentes	—	1	—
31 décembre 2023		1 414	312 742	47 133 328

Au 31 décembre 2023, le capital social s'élève à 1 413 999,85 € divisé en 47 133 328 actions ordinaires entièrement libérées d'une valeur nominale de 0,03 € chacune, contre un capital social 2021 de 1 046 276,16 € divisé en 34 875 872 actions ordinaires entièrement libérées chacune d'une valeur nominale de 0,03 €.

Le 20 avril 2023, le capital social de la Société a été augmenté d'un montant nominal de 10 635,30 €, par émission de 354 510 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de 0,03 € chacune, portant le capital social de la Société de 1 046 276,16 € à 1 056 911,46 €, à la suite de l'acquisition définitive de 354 510 AGA 2021. Cette acquisition a été constatée par le Directoire du 28 mars 2023 et du 6 juin 2023.

Le 11 septembre 2023, le capital social de la Société a été augmenté d'un montant nominal de 28 789,11 €, par émission de 959 637 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de 0,03 € chacune, portant le capital social de la Société de 1 056 911,47 € à 1 085 700,58 €, à la suite de l'augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de Johnson & Johnson Innovation – JJDC, Inc. décidée par le

Directoire du 11 septembre 2023, conformément à la délégation conférée par l'assemblée générale de la Société tenue le 1er septembre 2023 dans sa première résolution.

Dans le cadre des prises de participation de JJDC, telles que décrites ci-dessus, la Société a enregistré une augmentation des réserves de 4,2 millions d'euros. Étant donné que la tranche initiale devait être réglée à une date ultérieure, qu'elle ne nécessitait aucun investissement initial de la part de JJDC et que sa valeur variait en fonction de l'évolution du cours de l'action de la Société et qu'elle créait une exposition au risque de change puisque le prix d'exercice était fixé en dollars américain, cette tranche initiale a donné lieu à la comptabilisation d'un dérivé évalué à la juste valeur jusqu'à son règlement. L'augmentation des réserves représente la perte liée à la variation de la juste valeur du dérivé résultant de la première tranche de la prise de participation et est due à la variation significative du prix de l'action entre la date de signature de l'accord et la date de règlement de la transaction. (voir Note 4.1.6.18 – Résultat Financier)

Le 7 novembre 2023, suite à la réalisation du règlement-livraison de l'Offre ADS et de l'Offre Européenne, le capital social de la Société a été augmenté d'un montant nominal de 188 373,90 €, par l'émission de 6 279 130 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de 0,03 € chacune, portant le capital social de la Société de 1 085 700,58 € à 1 274 074,48 €, à la suite d'une augmentation de capital sans droit préférentiel de souscription au profit de catégories de personnes dans le cadre d'une offre aux Etats-Unis d'Amérique et d'une offre à des investisseurs institutionnels hors des Etats-Unis d'Amérique, conformément à la délégation conférée par l'assemblée générale de la Société tenue le 27 juin 2023 dans sa 24ème résolution.

Le 10 novembre 2023, suite à la réalisation du règlement-livraison de l'Offre Stratégique, le capital social de la Société a été augmenté d'un montant nominal de 112 887,69 €, par l'émission de 3 762 923 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de 0,03 € chacune, portant le capital social de la Société de 1 274 074,48 € à 1 386 962,17 €, par suite d'une augmentation concomitante de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'investisseurs spécifiques dans le cadre d'une offre aux Etats-Unis d'Amérique, conformément à la délégation accordée par l'assemblée générale des actionnaires de la Société tenue le 27 juin 2023 dans sa 25ème résolution.

Le 13 décembre 2023, le capital social de la Société a été augmenté d'un montant nominal de 27 037,68 €, par émission de 901 256 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de 0,03 € chacune, portant le capital social de la Société de 1 386 962,17 € à 1 413 999,85 €, résultant d'une augmentation concomitante de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'investisseurs spécifiques dans le cadre d'une offre aux Etats-Unis d'Amérique, conformément à la délégation conférée par l'assemblée générale des actionnaires de la Société tenue le 27 juin 2023 dans sa 25ème résolution.

En 2022, l'augmentation de capital est liée à l'émission de 50 000 actions ordinaires nouvelles d'AGA définitivement acquises dans le cadre du plan AGA 2020.

4.1.6.10.2. Actions propres

En date du 20 décembre 2022, le contrat de liquidité avec Gilbert Dupont a été résilié, entraînant la réception par la Société de 22 118 actions qui sont encore déclarées en actions propres au 31 décembre 2023.

4.1.6.10.3. Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE), bons de souscription d'actions (BSA), options de souscription d'actions (OSA) et attributions gratuites d'actions (AGA)

Méthodes comptables

Les méthodes comptables appliquées aux paiements fondés sur des actions sont décrites en note 4.1.6.17.

Analyse des plans de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE), de bons de souscription d'actions (BSA), d'options de souscription d'actions (OSA) et d'attributions d'actions gratuites (AGA).

La Société a attribué des options de souscription d'actions (OSA), des bons de souscription de parts de créateur (BSPCE), des bons de souscription d'actions (BSA) et des actions gratuites (AGA) à des mandataires sociaux, des salariés, des membres du Directoire et du Conseil de surveillance et des consultants du Groupe. Dans certains cas, l'exercice des options de souscription d'actions (OSA), des bons de souscription de parts de créateurs (BSPCE) et des bons de souscription d'actions (BSA) est soumis à des conditions de performance. La société n'a aucune obligation légale ou contractuelle de payer les options en espèces.

Les tableaux suivants résument les évolutions de ces plans au cours des exercices clos les 31 décembre 2023 et 2022.

L'impact des paiements fondés sur des actions sur le résultat est détaillé dans la Note 4.1.6.17.

Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE)

Type	Date d'attribution	Prix d'exercice (en euros)	En circulation au 01/01/23	Émis	Exercés	Caduques	En circulation au 31/12/23	Nombre d'actions exerçables
BSPCE 2012-2	18/12/2012	6,63	—	—	—	—	—	—
BSPCE 08-2013	28/08/2013	5,92	50 000	—	—	(50 000)	—	—
BSPCE 09-2014	16/09/2014	18,68	86 150	—	—	(400)	85 750	85 750
BSPCE 2015-1	10/02/2015	18,57	68 450	—	—	(350)	68 100	68 100
BSPCE 2015-3	10/06/2015	20,28	30 350	—	—	(1 950)	28 400	28 400
BSPCE 2016	02/02/2016	14,46	200 626	—	—	(3 609)	197 017	197 017
BSPCE 2017	07/01/2017	15,93	179 150	—	—	(1 050)	178 100	178 100
Total			614 726	—	—	(57 359)	557 367	557 367

Type	Date d'attribution	Prix d'exercice (en euros)	En circulation au 01/01/22	Émis	Exercés	Caduques	En circulation au 31/12/22	Nombre d'actions exerçables
BSPCE 2012-2	18/12/2012	6,63	100 000	—	—	(100 000)	—	0
BSPCE 08-2013	28/08/2013	5,92	50 000	—	—	—	50 000	50 000
BSPCE 09-2014	16/09/2014	18,68	86 150	—	—	—	86 150	86 150
BSPCE 2015-1	10/02/2015	18,57	68 450	—	—	—	68 450	68 450
BSPCE 2015-3	10/06/2015	20,28	30 350	—	—	—	30 350	30 350
BSPCE 2016	02/02/2016	14,46	200 841	—	—	(215)	200 626	160 673
BSPCE 2017	07/01/2017	15,93	179 500	—	—	(350)	179 150	179 150
Total			715 291	—	—	(100 565)	614 726	574 773

À titre exceptionnel, le directoire a décidé de lever, pour trois anciens salariés et pour deux anciens membres du directoire, la condition de présence et, le cas échéant, pour un ancien membre du directoire, les conditions de performance auxquelles était soumis l'exercice de certains BSPCE, nonobstant la résiliation de leur contrat de travail et/ou de leur mandat social.

La probabilité de remplir les conditions de performance des plans de performance 2016 BSPCE, BSA et OSA a été réévaluée au 31 décembre 2023. Le seuil de 500 patients inclus dans l'ensemble de nos études cliniques a été atteint au 31 décembre 2023. En conséquence, la totalité des BSPCE, BSA et OSA 2016 en circulation sont devenus susceptibles d'être émis.

Bons de souscription d'actions (BSA)

Type	Date d'attribution	Prix d'exercice (en euros)	En circulation au 01/01/23	Émis	Exercés	Caduques	En circulation au 31/12/23	Nombre d'actions exerçables
BSA 04-12	4/5/2012	6,00	—	—	—	—	—	—
BSA 2013	10/4/2013	6,37	6 000	—	—	(6 000)	—	—
BSA 2014	16/9/2014	17,67	10 000	—	—	—	10 000	—
BSA 2015-1	10/2/2015	17,67	21 000	—	—	—	21 000	—
BSA 2015-2(a)	25/6/2015	19,54	64 000	—	—	—	64 000	—
BSA 2015-2(b)	25/6/2015	19,54	—	—	—	—	—	—
BSA 2016	2/2/2016	13,74	—	—	—	—	—	—
BSA 2016-2	3/11/2016	15,01	—	—	—	—	—	—
BSA 2017	7/1/2017	15,76	—	—	—	—	—	—
BSA 2018-1	6/3/2018	13,55	28 000	—	—	(28 000)	—	—
BSA 2018-2	27/7/2018	16,10	5 820	—	—	—	5 820	—
BSA 2019-1	29/3/2019	11,66	18 000	—	—	—	18 000	—
BSA 2020	17/3/2020	6,59	18 000	—	—	—	18 000	—
BSA 2021 (a)	21/4/2021	13,47	14 431	—	—	—	14 431	14 431
BSA 2021 (b)	21/4/2021	13,64	—	—	—	—	—	—
Total			185 251	—	—	(34 000)	151 251	14 431

Type	Date d'attribution	Prix d'exercice (en euros)	En circulation au 01/01/22	Émis	Exercés	Caduques	En circulation au 31/12/22	Nombre d'actions exerçables
BSA 04-12	4/5/2012	6,00	30 000	—	—	(30 000)	—	—
BSA 2013	10/4/2013	6,37	6 000	—	—	—	6 000	6 000
BSA 2014	16/9/2014	17,67	10 000	—	—	—	10 000	—
BSA 2015-1	10/2/2015	17,67	21 000	—	—	—	21 000	—
BSA 2015-2(a)	25/6/2015	19,54	64 000	—	—	—	64 000	—
BSA 2015-2(b)	25/6/2015	19,54	—	—	—	—	—	—
BSA 2016	2/2/2016	13,74	—	—	—	—	—	—
BSA 2016-2	3/11/2016	15,01	—	—	—	—	—	—
BSA 2017	7/1/2017	15,76	18 000	—	—	(18 000)	—	—
BSA 2018-1	6/3/2018	13,55	28 000	—	—	—	28 000	—
BSA 2018-2	27/7/2018	16,10	5 820	—	—	—	5 820	—
BSA 2019-1	29/3/2019	11,66	18 000	—	—	—	18 000	—
BSA 2020	17/3/2020	6,59	18 000	—	—	—	18 000	—
BSA 2021 (a)	21/4/2021	13,47	14 431	—	—	—	14 431	14 431
BSA 2021 (b)	21/4/2021	13,64	30 000	—	—	(30 000)	—	—
Total			263 251	—	—	(78 000)	185 251	20 431

Au 31 décembre 2023, aucun nouveau bon de souscription n'a été émis.

Le Directoire, réuni le 10 avril 2013, agissant en vertu de la délégation, a attribué 6 000 bons de souscription d'actions aux membres et censeurs du Conseil de Surveillance, chaque bon donnant droit à son titulaire de souscrire à une action ordinaire d'une valeur nominale chacune de 0,03 € et au prix de 6,37 € (prime d'émission incluse). La période de souscription est ouverte à compter de la date du Directoire jusqu'au 10 avril 2023 inclus. Au 31 décembre 2023, les 6 000 warrants restants n'ont pas été exercés par leurs bénéficiaires et ont tous été annulés.

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel
 Chapitre 4. ETATS FINANCIERS ANNUELS

Le Directoire, réuni le 6 mars 2018, agissant en vertu de la délégation, a attribué 28 000 bons de souscription d'actions aux membres et censeurs du Conseil de Surveillance, chaque bon donnant droit à son titulaire de souscrire à une action ordinaire d'une valeur nominale chacune de 0,03 € et au prix de 13,55 € (prime d'émission incluse). La période de souscription est ouverte à compter de la date du Directoire jusqu'au 6 mars 2023 inclus. Au 31 décembre 2023, les 28 000 warrants restants n'ont pas été exercés par leurs bénéficiaires et ont tous été annulés.

Options de souscription d'actions (OSA)

Type	Date d'attribution	Prix d'exercice (en euros)	En circulation au 01/01/23	Émis	Exercés	Caducques	En circulation au 31/12/23	Nombre d'actions exerçables
OSA 2016-1	02/02/2016	13,05	400	—	—	—	400	400
OSA 2016-2	03/11/2016	14,26	4 000	—	—	—	4 000	4 000
OSA 2017	07/01/2017	14,97	500	—	—	—	500	500
OSA 2018	06/03/2018	12,87	52 000	—	—	—	52 000	52 000
OSA 2019-1	29/03/2019	11,08	25 750	—	—	—	25 750	25 750
OSA LLY 2019	24/10/2019	6,41	500 000	—	—	—	500 000	—
OSA 2020	11/03/2020	6,25	381 173	—	—	(3 398)	377 775	377 775
OSA 2021-04	20/04/2021	13,74	421 200	—	—	(25 000)	396 200	30 134
OSA 2021-06	21/06/2021	12,99	120 000	—	—	—	120 000	40 000
OSA 2022-001	14/04/2022	6,17	—	—	—	—	—	—
OSA 2022-06	22/06/2022	4,16	554 500	—	—	(13 810)	540 690	140 500
OSA 2023-01	20/07/2023	5,00	—	338 860	—	(20 000)	318 860	—
Total			2 059 523	338 860	—	(62 208)	2 336 175	671 059

Type	Date d'attribution	Prix d'exercice (en euros)	En circulation au 01/01/22	Émis	Exercés	Caducques	En circulation au 31/12/22	Nombre d'actions exerçables
OSA 2016-1	02/02/2016	13,05	400	—	—	—	400	240
OSA 2016-2	03/11/2016	14,26	4 000	—	—	—	4 000	4 000
OSA 2017	07/01/2017	14,97	500	—	—	—	500	500
OSA 2018	06/03/2018	12,87	52 000	—	—	—	52 000	52 000
OSA 2019-1	29/03/2019	11,08	28 250	—	—	(2 500)	25 750	25 750
OSA LLY 2019	24/10/2019	6,41	500 000	—	—	—	500 000	—
OSA 2020	11/03/2020	6,25	387 456	—	—	(6 283)	381 173	274 610
OSA 2021-04	20/04/2021	13,74	491 200	—	—	(70 000)	421 200	18 619
OSA 2021-06	21/06/2021	12,99	120 000	—	—	—	120 000	20 000
OSA 2022-001	14/04/2022	6,17	—	20 000	—	(20 000)	—	—
OSA 2022-06	22/06/2022	4,16	—	580 900	—	(26 400)	554 500	—
Total			1 583 806	600 900	—	(125 183)	2 059 523	395 719

Le Directoire, réuni le 20 juillet 2023, agissant en vertu des délégations accordées par l'assemblée générale des actionnaires de la Société tenue le 20 juillet 2023, a attribué à certains salariés du Groupe et membres du Directoire 338 860 options d'achat d'actions, chacune donnant droit à son titulaire aura le droit de souscrire une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,03 € chacune et au prix de 5,00 € (prime d'émission incluse). Ces options d'achat d'actions sont régies par le plan d'options 2023, adopté par le Directoire du 20 juillet 2023 et approuvé par l'assemblée générale annuelle des actionnaires de la Société tenue le 27 juin 2023 (le « Plan d'options 2023 »).

Les OSA 2023-01 peuvent être exercées dans les conditions suivantes :

- jusqu'à un tiers des options sur actions ordinaires à partir du 20 juillet 2024 ;
- un tiers supplémentaire des options sur actions ordinaires à partir du 20 juillet 2025,
- le solde, c'est-à-dire un tiers des options ordinaires sur actions à compter du 20 juillet 2026, , sous réserve, pour chaque tranche, d'une condition de maintien en activité, et dans tous les cas, au plus tard 10 ans après la date d'attribution, étant précisé que les options sur actions qui n'auront pas été exercées à l'issue de cette période de 10 ans seraient caducques de plein droit.

Attributions gratuites d'actions (AGA)

Type	Date d'attribution	Prix d'exercice (en euros)	En circulation au 01/01/23	Émis	Exercés	Caduques	En circulation au 31/12/23	Nombre d'actions exerçables
AGA 2020	11/03/2020	n.a.	—	—	—	—	—	—
AGA 2021	20/04/2021	n.a.	354 711	—	(354 510)	(201)	—	—
AGA 2022	22/06/2022	n.a.	299 035	—	—	(5 259)	293 776	293 776
AGA 2023 - P1	27/06/2023	n.a.	—	427 110	—	(26 150)	400 960	400 960
AGA 2023 - P2	27/06/2023	n.a.	—	439 210	—	(6 650)	432 560	432 560
Total			653 746	866 320	(354 510)	(38 260)	1 127 296	1 127 296

Type	Date d'attribution	Prix d'exercice (en euros)	En circulation au 01/01/22	Émis	Exercés	Caduques	En circulation au 31/12/22	Nombre d'actions exerçables
AGA 2020	11/03/2020	n.a.	50 000	—	(50 000)	—	—	—
AGA 2021	20/04/2021	n.a.	360 512	—	—	(5 801)	354 711	354 711
AGA 2022	22/06/2022	n.a.	—	300 039	—	(1 004)	299 035	299 035
Total			410 512	300 039	(50 000)	(6 805)	653 746	653 746

Le Directoire, lors de la sa séance du 27 juin 2023, faisant usage de la délégation accordée par l'assemblée générale du 27 juin 2023, a attribué 427 110 actions gratuites (AGA 2023 P1), ayant chacune une valeur nominale de 0,03 €, au profit des membres du directoire et de certains salariés du groupe.

Il a été fixé les conditions de leur acquisition comme suit :

- une période d'acquisition de deux (2) ans à compter du 27 juin 2023. L'acquisition définitive desdites actions étant conditionnée à la présence des bénéficiaires dans le groupe à l'issue de la période d'acquisition, c'est à dire jusqu'au 27 juin 2025,
- une période de conservation, de ces actions, d'un (1) an à l'issue de la période d'acquisition.

Ces actions attribuées gratuitement sont régies par le plan d'attributions gratuites d'actions adopté par le Directoire le 27 juin 2023.

En outre il a été décidé de soumettre l'acquisition définitive des actions gratuites, uniquement en ce qui concerne celles attribuées aux membres du directoire de la Société, à l'atteinte de 3 des 7 jalons suivants, dont un obligatoire entre #1 à #3 :

1. Établir un accord de collaboration/développement avec un partenaire pharmaceutique ou industriel (term sheet signé) ;
2. Financement non dilutif pour atteindre l'analyse intermédiaire ;
3. Doubler le cours de l'action par rapport à la valeur moyenne pondérée des 6 premiers mois de 2023 ou surperformer un indice Biotech au cours des 12 prochains mois à compter de la date d'attribution ;
4. Lancer un nouvel essai avec NBTXR3 en combinaison avec un traitement d'IO;
5. 2 nouveaux essais lancés par notre/nos partenaire(s) ;
6. Compléter la moitié du recrutement des patients de NANORAY-312 (pour dépasser le nombre nécessaire pour l'analyse de futilité);
7. Données de Phase 1 positives dans le cancer du pancréas permettant d'envisager le passage à la phase clinique suivante ;

La réalisation de ces conditions devra être constatée au terme d'une période de vingt-quatre mois à compter du 27 juin 2023 par le directoire de la Société, après approbation préalable du conseil de surveillance de la Société.

Le Directoire, lors de la sa séance du 27 juin 2023, faisant usage de la délégation accordée par l'assemblée générale du 27 juin 2023, a attribué 439 210 actions gratuites (AGA 2023 P2), ayant chacune une valeur nominale de 0,03 €, au profit des membres du directoire et de certains salariés du groupe.

Il a été fixé les conditions de leur acquisition comme suit :

Chapitre 4. ETATS FINANCIERS ANNUELS

- une période d'acquisition de deux (2) ans à compter du 27 juin 2023. L'acquisition définitive desdites actions étant conditionnée à la présence des bénéficiaires dans le groupe à l'issue de la période d'acquisition, c'est à dire jusqu'au 27 juin 2025,
- une période de conservation, de ces actions, d'un (1) an à l'issue de la période d'acquisition.

Ces actions attribuées gratuitement sont régies par le plan d'attributions gratuites d'actions adopté par le Directoire le 27 juin 2023.

En outre il a été décidé de soumettre l'acquisition définitive des actions gratuites, aux membres du Directoire et à l'ensemble des salariés, à l'atteinte des conditions suivantes :

1. Conclusion d'un accord de collaboration/développement avec un partenaire significatif du domaine pharmaceutique ;
2. Réalisation de l'une des deux conditions suivantes :
 - l'injection du 50ème patient de l'étude NANORAY-312
 - le démarrage par ce partenaire d'un essai clinique dans une indication donnée.

La réalisation de ces conditions devra être constatée au terme d'une période de vingt-quatre mois à compter du 27 juin 2023 par le directoire de la Société, après approbation préalable du Directoire de la Société.

Conditions d'acquisition des actions gratuites

Les AGA 2022 et AGA 2023 sont soumises, pour les résidents fiscaux français, à une période d'acquisition de deux ans et une période de conservation d'un an, et, pour les résidents fiscaux étrangers, à une période d'acquisition de trois ans. Les actions gratuites attribuées par la Société sont définitivement acquises à l'issue de la période d'acquisition fixée par le directoire. A l'issue de cette période, le bénéficiaire est propriétaire des actions. Toutefois, pendant la période de conservation (fixée par le directoire), le cas échéant, les actions ne peuvent être vendues, cédées ou nanties.

Sauf décision contraire du conseil de surveillance et du directoire de la Société, les AGA 2022 et AGA 2023 sont soumises à un maintien en activité pendant la période d'acquisition (soit, pour les AGA 2022, jusqu'au 22 juin 2024, pour les AGA 2023, jusqu'au 27 juin 2025), étant précisé qu'à défaut de ce maintien en activité, le bénéficiaire perd définitivement et irrévocablement son droit d'acquiescer les AGA 2022 concernées ou les AGA 2023.

Sauf décision contraire du conseil de surveillance et du directoire de la Société, en cas d'invalidité ou de décès d'un bénéficiaire avant la fin de la période d'acquisition, les actions gratuites concernées seront définitivement acquises à, respectivement, la date d'invalidité ou la date de la demande d'attribution faite par son bénéficiaire dans le cadre de la succession, à condition que cette demande soit faite dans les six mois suivant la date du décès.

Lors d'une réunion du 20 avril 2023, le Directoire a constaté l'acquisition définitive de 354 510 actions gratuites attribuées le 20 avril 2021 à l'issue d'une période d'acquisition de deux ans, constatant ainsi l'augmentation de capital afférente de 10 635,30 €.

Conformément aux termes des actions gratuites, le directoire a décidé de lever, pour quatre salariés de la Société et un ancien membre du directoire, la condition de présence à laquelle est soumise l'acquisition définitive de leurs actions gratuites, notwithstanding la rupture de leur contrat de travail ou de leur mandat social. L'impact des paiements fondés sur des actions sur le résultat est traité dans la note 17. Au 31 décembre 2023, les hypothèses relatives à l'acquisition estimée des bons de souscription des fondateurs, des bons de souscription et des stock-options de performance ont été mises à jour (voir Note 17).

4.1.6.10.4. Bons de souscription d'actions (BSA) - Convention de financement en fonds propres (Equity Line) KEPLER CHEUVREUX

En date du 18 mai 2022, conformément à la vingt et unième résolution adoptée lors de l'Assemblée Générale 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 dans les vingt-quatre mois suivants et, à ce titre, d'émettre au profit de Kepler Cheuvreux un total de 5 200 000 bons de souscription d'actions ordinaires de la Société (bons de souscription d'actions ou BSA Kepler).

Bien que Kepler Cheuvreux agisse en tant que souscripteur du programme d'equity line, Kepler Cheuvreux n'a pas l'intention de conserver la propriété des actions émises dans le cadre de l'equity line.

Au lieu de cela, il est prévu que Kepler Cheuvreux vende ces actions sur le marché réglementé d'Euronext Paris ou à des investisseurs par le biais de transactions de blocs. Les principales modalités des BSA Kepler sont décrites dans le tableau ci-dessous :

	BSA Kepler
Date de l'Assemblée Générale	44 314
Date d'attribution par le Directoire	44 699
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. Le 22 décembre 2023, l'accord a été prolongé de 120 jours jusqu'en septembre 2024. 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 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

Considérant que la Société peut résilier ou suspendre la convention de financement en fonds propres (Equity line) en rachetant les BSA ou en augmentant le prix d'exercice minimum et que Kepler Cheuvreux s'engage à souscrire les actions si les conditions sont remplies, les BSA accordés à Kepler Cheuvreux dans le cadre des contrats Equity line sont des engagements hors bilan et il n'y a donc pas d'option ou de dérivé. Les commissions de structuration n'étant pas liées à un actif ou à un passif, les commissions de structuration sont passées en charge à l'initiation du contrat.

Aucun BSA n'a été exercé au 31 décembre 2023.

4.1.6.11. Provisions

Méthodes comptables

Provisions pour risques et charges

Les provisions pour risques et charges correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'échéance et le montant sont incertains, auxquels la Société peut être confrontée dans le cadre de ses activités.

Une provision est comptabilisée lorsque la Société a une obligation juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un événement passé dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidités peuvent être estimées de manière fiable.

Le montant comptabilisé en provision est la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation, actualisée si nécessaire à la clôture.

Provisions pour engagements de retraite

Les salariés de la Société bénéficient des prestations de retraite prévues par la loi en France :

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel

Chapitre 4. ETATS FINANCIERS ANNUELS

- obtention d'une indemnité de départ à la retraite, versée par la Société, lors de leur départ en retraite (régime à prestations définies) ; et
- versement de pensions de retraite par les organismes de Sécurité Sociale, lesquelles sont financées par les cotisations des entreprises et des salariés (régime d'État à cotisations définies).

Pour les régimes à prestations définies, les coûts des prestations de retraite sont estimés en utilisant la méthode des unités de crédit projetées.

Selon cette méthode, le coût des retraites est constaté dans le résultat de manière à le répartir uniformément sur la durée de services des employés. Le coût des services passés relatif à la partie non acquise des droits est toutefois comptabilisé immédiatement en charge (augmentation des avantages accordés) ou en produit (diminution des avantages accordés) dès la mise en place du nouveau régime ou de la modification du régime. Les écarts actuariels sont comptabilisés immédiatement et en totalité en autres éléments du résultat global dans les capitaux propres. Les engagements de retraite sont évalués à la valeur actuelle des paiements futurs estimés en retenant le taux de marché fondé sur les obligations à long terme des entreprises de première catégorie avec une durée correspondante à celle estimée pour le régime. La Société fait appel à des experts pour réaliser une revue annuelle de la valorisation de ces plans.

Les paiements de la Société pour les régimes à cotisations définies sont constatés en charges au compte de résultat de chaque période à laquelle ils sont liés.

Aux 31 décembre 2023 et 2022, la Société a mis à jour les paramètres de calcul du régime de retraite forfaitaire pour tenir compte des changements récents. Le taux d'augmentation des salaires, la rotation du personnel et le taux d'actualisation ont tous été mis à jour (voir la Note 4.1.6.11.2 pour plus de détails sur les hypothèses utilisées).

Analyse des provisions

(en milliers d'euros)	Au 1er janvier 2023	Augmentations	Diminutions (1)	Écart de change	Au 31 décembre 2023
Indemnités de départ à la retraite	270	53	—	—	323
Provisions - part non courante	270	53	—	—	323
Provisions pour litiges	177	383	(46)	(8)	506
Provisions pour charges	150	104	—	—	253
Provisions - part courante	327	487	(46)	(8)	760
Total des provisions	597	540	(46)	(8)	1 083

(en milliers d'euros)	Au 1er janvier 2022	Augmentations	Diminutions (1)	Écart de change	Au 31 décembre 2022
Indemnités de départ à la retraite	318	—	(48)	—	270
Provisions - part non courante	318	—	(48)	—	270
Provisions pour litiges	94	80	—	—	177
Provisions pour charges	16	150	(16)	—	150
Provisions - part courante	110	230	(16)	—	327
Total des provisions	428	230	(64)	—	597

(1) Voir 'Etat des flux de trésorerie consolidés ainsi que la note 4.1.6.16.4 pour la nature de ces diminutions

4.1.6.11.1. Provisions - part courante

Les provisions pour litiges comprennent les litiges avec les employés en cours. L'augmentation de la provision est de 0,3 million d'euros en 2023, alors qu'elle était de 80 milliers d'euros en 2022 et provient des nouveaux conflits avec des employés survenus pendant la période de référence.

L'augmentation des provisions pour charges est due à une provision de 0,1 million d'euros liée au prélèvement social sur les jetons de présence.

Une provision pour franchise de loyer sur les locaux d'un montant de 0,2 million d'euros a été constituée au 31 décembre 2022 et aucune évolution n'a été constatée sur l'exercice 2023.

4.1.6.11.2. Provisions - part non courante

Engagements de retraite

(en milliers d'euros)

	Au 31 décembre 2023	Au 31 décembre 2022
Provision à l'ouverture	270	318
Coûts des services	65	75
Intérêts et impact de l'actualisation	10	3
Charge de l'exercice	75	78
Pertes/(Gains) actuariels d'expérience	(13)	(29)
Pertes/(Gains) actuariels dus au changement d'hypothèses démographiques	(30)	5
Pertes/(Gains) actuariels dus au changement du taux d'actualisation	21	(102)
Ecarts actuariels comptabilisés en autres éléments du résultat global	(22)	(126)
Provision à la clôture	323	270

Les hypothèses retenues pour la détermination des indemnités de fin de carrière sont les suivantes :

Date d'évaluation	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Modalités de départ à la retraite	Cadre: 66 ans Non-cadre: 64 ans	Cadre: 66 ans Non-cadre: 64 ans
Taux de charges sociales	45 %	44 %
Taux d'actualisation	3,30 %	3,69 %
Tables de mortalité	Table réglementaire INSEE 2017 - 2019	Table réglementaire INSEE 2016 - 2018
Taux d'augmentation des salaires (inflation incluse)	Cadre: 4 % Non-cadre: 3,5 %	Cadre: 4 % Non-cadre: 3,5 %
Taux de rotation	Taux moyen constant de 8,40 %	Taux moyen constant de 5,86 %
Durée	20 ans	20 ans

Les droits accordés aux salariés de la Société sont définis par la convention collective de la Pharmacie (Fabrication et commerce des produits à usage pharmaceutique).

Le taux de rotation du personnel a été déterminé à l'aide d'une moyenne historique sur la période 2018-2023.

La sensibilité au taux d'actualisation et à la croissance des salaires est la suivante :

Taux d'actualisation	3,05 %	3,30 %	3,55 %
Obligation de prestations définies au 31 décembre 2023 (en milliers d'euros)	337	323	309

La Société ne s'attend pas à payer un montant significatif de prestations pour les cinq prochaines années.

4.1.6.12. Dettes financières

Méthodes comptables

Les méthodes comptables des actifs financiers sont décrites à la note 4.1.6.14 - Passifs financiers.

Analyse des dettes financières

(en milliers d'euros)

	Au 31 décembre 2023	Au 31 décembre 2022
Dettes de location - part courante	1 199	962
Avance remboursable : Prêt BPI - part courante	592	500
Prêt Garanti par l'Etat - Part courante	2 583	2 632
Prêt BEI - part courante	649	467
Total des dettes financières courantes	5 022	4 560
Dettes de location - part non courante	3 883	4 568
Avance remboursable : Prêt BPI - part non courante	1 872	2 258
Prêt Garanti par l'Etat - Part non courante	4 028	6 495
Prêt BEI - part non courante	35 761	35 287
Total des dettes financières non courantes	45 543	48 608
Total des dettes financières	50 565	53 169

Avances remboursables Bpifrance

La Société a reçu des avances remboursables de la Banque Publique d'Investissement (anciennement OSEO Innovation). Certaines de ces avances ne portent pas d'intérêts et sont entièrement remboursables en cas de succès technique et/ou commercial.

Les autres avances portent un intérêt de 1,56%. Le montant à rembourser correspond au montant reçu à ce jour, soit 2,1 millions d'euros, augmenté du montant des intérêts (voir Note 4.1.6.12.1).

En juin 2020, Curadigm SAS a obtenu une avance conditionnelle de 500 milliers d'euros de Bpifrance, dont 350 milliers d'euros ont été reçus à la date de signature. Les 150 milliers d'euros restants devaient être débloqués par Bpifrance après l'achèvement du projet en octobre 2022, et ces fonds ont été perçus en janvier 2023.

Prêt de la BEI

En juillet 2018, la Société a obtenu un prêt à taux fixe et fondé sur des redevances auprès de la BEI. Le prêt pourrait attendre un montant maximum de 40 millions d'euros, divisé en trois tranches. La première tranche, d'un nominal de 16 millions d'euros, a été reçue en octobre 2018 et aurait été initialement remboursé en 2023. Les intérêts à taux fixe cumulés liés à cette tranche devaient être payés en même temps que le nominal. La deuxième tranche, d'une valeur nominale de 14 millions d'euros, a été reçue en mars 2019 et devait initialement être remboursée entre 2021 et 2024. Les intérêts à taux fixe accumulés liés à cette deuxième tranche devaient initialement être payés deux fois par an ainsi que le principal dû.

Les conditions spécifiques de la troisième tranche n'ont pas été remplies avant l'échéance du 31 juillet 2021. En conséquence, la troisième tranche n'est plus disponible pour la Société.

Conformément à l'Accord de modification signé le 18 octobre 2022, tel que décrit dans la Note 4.1.6.4.4, la Société a déterminé que les modifications de l'accord sont substantielles et doivent être comptabilisées comme une extinction de la dette financière initiale et la comptabilisation d'une nouvelle dette financière conformément à la norme IFRS 9.

Par conséquent, la Société a estimé la juste valeur de la nouvelle dette devant être comptabilisée au passif à la date de l'accord de modification. La juste valeur de la nouvelle dette était égale à la valeur actualisée des flux de trésorerie futurs probables sur la base du plan d'affaires de la direction en utilisant un taux d'actualisation moyen représentant les conditions de marché prévalant à date.

En conséquence, la Société a comptabilisé une charge financière de 6,9 millions d'euros résultant de la différence entre (i) la valeur comptable de la dette financière éteinte (27,5 millions d'euros) et (ii) la juste valeur de la nouvelle dette financière (34,4 million d'euros). Postérieurement à sa comptabilisation initiale, la nouvelle dette financière a été évalué au coût amorti.

Conformément aux termes de l'Accord de modification, la Société est également tenue :

- pendant une période de six ans commençant à la commercialisation de NBTRX3, de payer (chaque 30 juin par rapport à l'année précédente dans la période de calcul) des intérêts supplémentaires sous forme de redevances, calculés en fonction du nombre de tranches qui ont été versés et indexés sur le chiffre d'affaires annuel (voir Note 4.1.6.4.4). À la date de l'Accord de modification, la Société a calculé les redevances futures estimées sur la base de ses prévisions de chiffre d'affaires annuel futur, et ce montant estimé a été inclus dans le coût amorti de l'emprunt. Lorsque la Société révisé ses prévisions de redevances estimées, la valeur comptable du passif est par la suite ajustée en fonction de l'estimation

révisée des redevances futures, qui sont actualisées au taux d'actualisation moyen d'origine. L'impact comptable correspondant sur la valeur comptable du passif est comptabilisé en produits ou charges financiers, selon le cas.

- Verser à la BEI un paiement d'étape d'un montant total de 20 millions d'euros, initialement due et payable en deux versements égaux. Un paiement anticipé de cette étape sera payé si et quand la Société reçoit des revenus initiaux ou d'étape provenant des transactions. Le montant de l'étape a été inclus dans le coût amorti de la dette financière. Pour l'exercice clos le 31 décembre 2023, la Société a payé un montant total de 0,8 million d'euros à titre d'acompte sur cette étape, y compris un acompte dans le cadre de la renonciation aux engagements financiers comme décrit ci-dessous.

Dans le cadre de l'accord de modification en 2022, la Société s'était initialement engagée à maintenir un solde minimum de trésorerie et d'équivalents de trésorerie égal au principal restant dû à la BEI.

La BEI a finalement accepté de supprimer cette clause financière prévoyant le maintien d'un niveau minimum de trésorerie, avec une date effective au 13 octobre 2023, sous réserve de respect des conditions suivantes : (i) le remboursement à la BEI des intérêts courus en tant que paiement en nature ("PIK") pour environ 5,4 millions d'euros conformément aux termes de l'amendement du prêt BEI pour le montant d'intérêts courus accumulés jusqu'au 12 octobre 2023 ("condition de paiement du PIK"), (ii) l'introduction d'un mécanisme supplémentaire pour le paiement anticipé du paiement d'étape supplémentaire des 20 millions d'euros conformément à l'amendement du prêt de la BEI, avec un mécanisme de remboursement anticipé égal à un pourcentage bas et progressif à appliquer aux futures opérations de financement par capitaux propres ou par dette jusqu'à un montant total de 100 millions d'euros, sur une base cumulative, pourcentage qui sera augmenté à un chiffre moyen pour les financements supérieurs à 100 millions d'euros (le « mécanisme de remboursement anticipé d'étape »).

La condition de paiement du PIK a été satisfaite le 12 octobre 2023, autorisant la suppression définitive de la clause financière.

La condition du mécanisme de remboursement anticipé d'étape a été satisfaite lors des augmentations de capital souscrites en novembre et décembre 2023, générant un versement de 0,8 millions d'euros à la BEI (19,2 millions d'euros sont encore dus au 31 décembre 2023).

Toutes les autres clauses incluses dans le contrat de financement de 2018 restent inchangées.

La société a estimé la juste valeur de la nouvelle dette, ce qui a nécessité de déterminer la valeur actualisée des flux de trésorerie futurs estimés en utilisant un taux d'intérêt moyen reflétant les conditions du marché existantes à la date de restructuration. L'estimation impliquait de projeter les sorties de trésorerie sur la base des ventes nettes inclus dans le plan d'affaires déterminé par la direction stratégique de la Société.

Les flux fixes, y compris les remboursements du principal et des paiements d'intérêts à taux fixe, sont cohérents avec les paiements d'un emprunt ou d'une obligation standard d'une entreprise. Pour estimer la valeur actualisée de ces flux fixes, la société a déterminé un taux débiteur composé d'un taux de base et d'un spread de crédit. Le taux de base a été estimé en considérant des swaps de taux d'intérêt libellés en EUR à différentes échéances correspondant aux paiements du principal et des intérêts à la date de financement (18 octobre 2022), tandis que le spread de crédit a été déterminé en considérant les courbes de spread des obligations d'entreprises des groupes de soins de santé américains et européens à date de financement, en supposant une notation CCC pour la société. La moyenne entre les courbes EUR et USD a été retenue en raison des opérations internationales de la société, et la forte volatilité de la courbe EUR a également été prise en compte. Le taux des flux fixes variait de 14,95 % à 16,09 % selon la maturité, les nouveaux financements étant libellés en EUR.

Les versements futurs de redevances dépendent des prévisions de ventes nettes de l'entreprise et dépendent donc de ses performances financières. Ainsi, afin d'estimer la valeur actualisée des paiements de redevances, la société a retenu un Coût Moyen Pondéré du Capital (« CMPC ») applicable à Nanobiotix, qui est traditionnellement utilisé pour actualiser les flux de trésorerie opérationnels futurs exposés au risque opérationnel standard (sans tenir compte du risque de développement infructueux des études qui est déjà capté dans les flux de trésorerie). En utilisant une méthodologie de calcul détaillée, la société a estimé le CMPC au 18 octobre 2022 à 30 %.

La combinaison des résultats ci-dessus donne un taux d'actualisation moyen de 21,3 %.

En conséquence, la Société a comptabilisé une perte financière de 6,9 millions d'euros résultant de la différence entre (i) la valeur comptable du passif financier éteint (27,5 millions d'euros) et la juste valeur du nouveau passif financier (34,4 millions d'euros). Après comptabilisation initiale de la nouvelle dette, ce passif financier sera évalué au coût amorti sur la base d'un taux d'intérêt effectif de 21,3 %.

L'impact de juste valeur sur le compte de résultat est composé à la fois de l'impact de la détermination de la juste valeur initiale de la dette et de l'impact de l'actualisation au cours de l'année (du 18 octobre 2022 au 31 décembre 2022, soit l'équivalent 1,4 million d'euros).

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel

Chapitre 4. ETATS FINANCIERS ANNUELS

Au cours de l'année 2023, suite à l'exécution de l'Accord Janssen (voir Note 4.1.6.4.1 - Accord Janssen), la Société a réévalué la valeur actuelle des liquidités futures actualisées estimées, en utilisant le taux d'actualisation initial de 21,3 %. En conséquence, la Société a enregistré un rattrapage de dette par résultat pour un montant de 0,3 million d'euros,

Au 31 décembre 2023, la Société a procédé à une analyse de sensibilité, modifiant les hypothèses clés utilisées pour déterminer le coût amorti et la juste valeur du prêt BEI :

Dette au coût amorti – Sensibilité

- Analyse de sensibilité de la date de commercialisation

A chiffre d'affaires cumulé et date de commercialisation constants :

(en milliers d'euros)

Variation de la date de commercialisation	Au 31 décembre 2023		
	Montant total de la dette	Impact P&L	Impact global
Date retenue	36 409	—	—
Décalage d'un an	33 982	2 427	2 427

(*) un an après la première année de commercialisation prévue dans le budget prévisionnel

- Analyse de sensibilité de la date de commercialisation

A taux d'actualisation moyen et ventes nettes cumulées constants :

(en milliers d'euros)

Variation du montant cumulé du total des ventes	Au 31 décembre 2023		
	Montant total de la dette	Impact P&L	Impact global
Chiffre d'affaires - 10%	36 718	309	309
Chiffre d'affaires net	36 409	—	—
Chiffre d'affaires + 10%	36 100	(309)	(309)

Dette à la juste valeur – sensibilité

- Analyse de sensibilité de la date de commercialisation

A chiffre d'affaires cumulé et date de commercialisation constants :

(en milliers d'euros)

Variation de la date de commercialisation	Au 31 décembre 2023		
	Montant total de la dette	Impact P&L	Impact global
Date retenue	38 699	—	—
Décalage d'un an	35 749	2 950	2 950

(*) un an après la première année de commercialisation prévue dans le budget prévisionnel

- Analyse de sensibilité de la date de commercialisation

A taux d'actualisation moyen et ventes nettes cumulées constants :

(en milliers d'euros)

Variation du montant cumulé du total des ventes	Au 31 décembre 2023		
	Montant total de la dette	Impact P&L	Impact global
Chiffre d'affaires - 10%	38 906	207	207
Chiffre d'affaires net	38 699	—	—
Chiffre d'affaires + 10%	38 492	(207)	(207)

Prêts Garantis par l'Etat

La Société a annoncé en juin 2020 qu'elle avait reçu l'approbation d'un financement de la part de HSBC et de Bpifrance pour un montant de 5 millions d'euros chacun sous la forme de prêts garantis par l'Etat (" Prêts Garantis par l'Etat ", ou " PGE " en France).

Ce prêt est comptabilisé au coût amorti pour un minimum de 12 mois et permet à la Société de différer le remboursement de ce prêt de 12 mois de 1 à 5 ans. La Société a fait usage de cette option et la date de

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel

Chapitre 4. ETATS FINANCIERS ANNUELS

remboursement fut retardée de 1 an, à compter de septembre 2022. Le taux d'intérêt effectif s'élève à 0,31 %. Au 31 décembre 2023, 1.3 million d'euros ont été remboursés sur le prêt PGE HSBC.

Le 10 juillet 2020, la Société a conclu le second prêt PGE de 5 millions d'euros avec Bpifrance (le "Prêt PGE Bpifrance"). Le prêt PGE de Bpifrance a une durée de six ans et est garanti à 90 % par l'État français. Le prêt PGE de Bpifrance n'a pas porté d'intérêt pendant la première période de 12 mois mais, après cette période de 12 mois et pendant les 5 années suivantes, portera un taux d'intérêt de 2,25% par an, y compris une commission de garantie annuelle de l'Etat de 1,61% par an. Le principal et les intérêts du prêt Bpifrance PGE seront remboursés en 20 échéances trimestrielles à partir du 31 octobre 2021 jusqu'au 26 juillet 2026. Au 31 décembre 2023, 1.4 million d'euros ont été remboursés.

4.1.6.12.1. Avances conditionnelles, prêt bancaire et prêts de l'état et des autorités publiques

Les tableaux ci-dessous présentent le détail des passifs comptabilisés dans les états de la situation financière par type d'avances conditionnelles, d'emprunts bancaires et de prêts des pouvoirs publics et des autorités publiques.

Avances conditionnelles et prêts accordés par l'Etat et les autorités publiques

<i>(en milliers d'euros)</i>	Avance Bpifrance	Prêt Bpifrance taux 0	Emprunt BEI	Avance Bpifrance Curadigm SAS	Total
As of Au 1er janvier 2022	2 266	493	26 374	300	29 433
Versement	—	—	—	—	—
Impact de l'actualisation et cout amorti	3	7	6 855	17	6 882
Cumul des intérêts fixes	47	—	1 643	—	1 690
Cumul des intérêts variables	—	—	3 740	—	3 740
Remboursement	—	(375)	(2 858)	—	(3 233)
As of Au 31 décembre 2022	2 316	125	35 754	317	38 512
Versement	—	—	—	150	150
Impact de l'actualisation et catch-up	16	—	(285)	(20)	(289)
Cumul des intérêts fixes	34	—	2 385	—	2 419
Cumul des intérêts variables	—	—	5 195	—	5 195
Remboursement	(300)	(125)	(6 639)	(50)	(7 114)
As of Au 31 décembre 2023	2 066	—	36 409	397	38 873

Au 31 décembre 2023, les modifications de la dette de la BEI sont principalement attribuables à l'augmentation des intérêts variables accumulés courus suite à l'Accord d'Amendement avec la BEI, presque entièrement compensée par les remboursements effectués au cours de l'année 2023, dont le plus significatif est le paiement d'intérêts PIK de 5,4 millions d'euros exécuté le 12 octobre 2023, conformément aux conditions de suppression du covenant financier, et un montant global de 0,8 million d'euros de paiements d'étape anticipés, dont une partie est directement liée à l'application des conditions de suppression du covenant financier (Voir Note 4.1.6.4.4).

En outre, au cours de l'année 2023, suite à l'exécution de l'accord de licence global avec Janssen (voir Note 4.1.6.4.1 - Accord Janssen), la Société a réévalué la valeur actuelle des flux de trésorerie futurs projetés en utilisant le taux d'actualisation initial de 21,3 %. Par conséquent, la Société a enregistré un effet de rattrapage sur la dette BEI lié à la mise à jour des hypothèses par le compte de résultat pour un montant de 0,3 million d'euros.

Au cours de l'année 2022, l'augmentation du prêt BEI de 6,9 millions d'euros était liée à l'impact de la valorisation IFRS9 suite à l'accord de modification du prêt signé avec la BEI. La Société avait déterminé que les modifications de l'accord étaient substantielles et devaient être comptabilisées comme une extinction du passif financier initial et la reconnaissance d'un nouveau passif financier conformément à la norme IFRS 9. Cette perte financière résultait de la différence entre (i) la valeur comptable du passif financier éteint (27,5 millions d'euros) et la juste valeur du nouveau passif financier (34,4 millions d'euros).

Les paiements de redevances attendus, précédemment estimés à 3,4 millions d'euros au 31 décembre 2021, selon l'ancien contrat de la BEI, ont été actualisés à 32,4 millions d'euros au 31 décembre 2022, en raison des conditions révisées de l'amendement de la dette de la BEI et la prévision de ventes ajustée. Au 31 décembre 2023, les paiements de redevances à effectuer dans le futur sont désormais estimés à 36,6 millions d'euros, reflétant les dernières révisions apportées aux prévisions de ventes en 2023.

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel
Chapitre 4. ETATS FINANCIERS ANNUELS

Emprunts bancaires

(en milliers d'euros)

	PGE HSBC ⁽¹⁾	PGE Bpifrance ⁽¹⁾	Total
Au 1er janvier 2022	5 030	5 038	10 068
Versement	—	—	—
Impact de l'actualisation et cout amorti	(1)	(7)	(8)
Cumul des intérêts fixes(2)	42	111	153
Remboursement	(661)	(425)	(1 086)
Au 31 décembre 2022	4 409	4 717	9 127
Versement	—	—	—
Impact de l'actualisation et cout amorti	(9)	(6)	(15)
Cumul des intérêts fixes(3)	41	90	131
Remboursement	(1 287)	(1 345)	(2 632)
Au 31 décembre 2023	3 155	3 457	6 612

⁽¹⁾ Les "PGE" ou "Prêts garantis par l'Etat" sont des prêts garantis par l'Etat.

⁽²⁾ En 2022, les intérêts fixes courus font référence respectivement à une commission de garantie de 0,25% du principal du PGE HSBC et à une commission de garantie de 0,25% ajoutée à un taux d'intérêt fixe de 1,36% pour le PGE Bpifrance.

⁽³⁾ En 2023, les intérêts fixes courus font référence respectivement à une commission de garantie de 0,25% du principal du PGE HSBC et à une commission de garantie de 0,25% ajoutée à un taux d'intérêt fixe de 1,36% pour le PGE Bpifrance.

4.1.6.12.2. Dettes de location

Le tableau ci-dessous présente le détail des variations des dettes de location comptabilisées dans les états de la situation financière :

(en milliers d'euros)

	Dettes de location
Au 1er janvier 2022	6 519
Nouveaux contrats de location	—
Engagement de location de l'exercice	252
Impact de l'actualisation	(26)
Intérêts à taux fixe	238
Remboursement des loyers	(1 331)
Résiliation contrat locatif	(122)
Au 31 décembre 2022	5 530
Nouveaux contrats de location	—
Engagement de location de l'exercice	376
Impact de l'actualisation	(31)
Intérêts à taux fixe	203
Remboursement des loyers	(996)
Résiliation contrat locatif	—
Au 31 décembre 2023	5 081

4.1.6.12.3. Variations des passifs résultant des activités de financement

Le tableau ci-dessous présente le détail des variations du passif résultant des activités de financement, y compris les variations résultant des flux de trésorerie et les variations sans effet de trésorerie.

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel
Chapitre 4. ETATS FINANCIERS ANNUELS

(en milliers d'euros)	Avance Bpifrance	Prêt Bpifrance taux 0	Avance Curadigm Bpifrance	Prêt BEI	PGE HSBC	PGE Bpifrance	Dettes de location	Total
Au 1er janvier 2022	2 266	493	300	26 374	5 030	5 038	6 519	46 020
Versement	—	—	—	—	—	—	252	252
Baisse des prêts et avances conditionnelles	—	(375)	—	(2 333)	(622)	(313)	—	(3 642)
Intérêts payés	—	—	—	(525)	(39)	(113)	—	(677)
Intérêts payés (IFRS 16)	—	—	—	—	—	—	—	—
Paiement des dettes locatives	—	—	—	—	—	—	(1 331)	(1 331)
Résiliation contrat locatif	—	—	—	—	—	—	(122)	(122)
Flux de trésorerie des activités de financement	—	(375)	—	(2 858)	(661)	(425)	(1 079)	(5 520)
Engagement de location de l'exercice	—	—	—	—	—	—	—	—
Impact de l'actualisation et coût amorti	3	7	—	6 855	(1)	7	(26)	6 848
Cumul des intérêts fixes	47	—	—	1 643	42	111	238	2 081
Cumul des variables d'intérêts	—	—	—	3 740	—	—	—	3 740
Flux non-cash des activités de financement	50	7	—	12 238	41	104	212	12 669
Au 31 décembre 2022	2 316	125	317	35 754	4 409	4 717	5 530	53 169
Versement	—	—	150	—	—	—	—	150
Baisse des prêts et avances conditionnelles	(300)	(125)	(50)	—	(1 246)	(1 250)	—	(2 971)
Intérêts payés	—	—	—	(6 639)	(41)	(95)	—	(6 775)
Intérêts payés (IFRS 16)	—	—	—	—	—	—	(203)	(203)
Paiement des dettes locatives	—	—	—	—	—	—	(793)	(793)
Flux de trésorerie des activités de financement	(300)	(125)	100	(6 639)	(1 287)	(1 345)	(996)	(10 592)
Engagement de location de l'exercice	—	—	—	—	—	—	376	376
Impact de l'actualisation et coût amorti	16	—	(20)	(285)	(9)	(6)	(31)	(334)
Cumul des intérêts fixes	34	—	—	2 385	41	90	—	2 550
Cumul des variables d'intérêts	—	—	—	5 195	—	—	201	5 396
Flux non-cash des activités de financement	50	—	(20)	7 295	32	84	547	7 988
Au 31 décembre 2023	2 066	—	397	36 409	3 155	3 457	5 081	50 565

4.1.6.12.4. Échéances des dettes financières

Les échéanciers de remboursement des avances, des prêts à leur valeur nominale et incluant les intérêts à taux fixe ainsi que les échéanciers des dettes de location se présentent comme suit :

(en milliers d'euros)	Au 31 décembre 2023			
	À moins d'1 an	Entre 1 et 3 ans	Entre 3 et 5 ans	À plus de 5 ans
Bpifrance	500	1 637	—	—
Prêt Bpifrance taux 0	—	—	—	—
Avance Curadigm Bpifrance taux 0	100	200	175	—
PGE - HSBC(1)	1 285	1 904	—	—
PGE - Bpifrance(1)	1 317	2 237	—	—
Emprunt BEI et part intérêts fixes	692	19 946	17 872	51 246
Dettes de location	1 219	2 434	1 227	621
Total	5 113	28 358	19 274	51 867

(en milliers d'euros)	Au 31 décembre 2022			
	À moins d'1 an	Entre 1 et 3 ans	Entre 3 et 5 ans	À plus de 5 ans
Bpifrance	300	1 300	837	—
Prêt Bpifrance taux 0	125	—	—	—
Avance Curadigm Bpifrance taux 0	75	200	75	—
PGE - HSBC(1)	1 287	2 557	631	—
PGE - Bpifrance(1)	1 345	2 605	948	—
Emprunt BEI et part intérêts fixes	467	7 630	30 184	19 869
Dettes de location	962	2 292	1 904	971
Total	4 560	16 584	34 579	20 840

Les dettes à long terme comprennent le capital et taux d'intérêts fixes et variables de l'avance remboursable, de l'emprunt Bpifrance à taux zéro, du prêt de la BEI, les deux PGE ainsi que les dettes de locations. Ces montants reflètent les montants engagés au titre de ces contrats au 31 décembre 2023.

Le solde restant dû du prêt BEI inclus dans le tableau ci-dessus s'élève à 89,8 millions d'euros au 31 décembre 2023, dont 33,9 millions d'euros pour le principal et les intérêts fixes, 19,2 millions d'euros de paiements d'étapes et 36 millions d'euros d'intérêts variables. (voir Notes 4.1.6.4.4 et 4.1.6.12.1).

Au 31 décembre 2023, le tableau ci-dessus indique que le solde impayé du prêt de la BEI est de 89,8 millions d'euros, ce qui inclut 33,9 millions d'euros pour le capital et les intérêts à taux fixe à être payés sur la durée du prêt, dont 6,6 millions ont été dépensés au cours de l'année 2023, 19,2 millions d'euros de paiement d'étapes à payer selon le nouveau calendrier des paiements d'étapes anticipés, qui nécessitera des prépaiements équivalents à un pourcentage faible et progressif des futures opérations de financement en actions ou dettes atteignant jusqu'à un total de 100 millions d'euros, sur une base cumulative, passant à un pourcentage moyen pour de tels financements supérieurs à 100 millions d'euros, et 36,6 millions d'euros de futurs paiements de redevances à effectuer dans le futur, sur la base des prévisions de ventes générées par les partenaires de la Société au cours de la période de six ans à compter de la commercialisation de NBTXR3. (voir Note 4.1.6.4.4 et 4.1.6.12.1)

Le montant présenté dans l'échéancier de remboursement du prêt de la BEI était de 58,1 millions d'euros au 31 décembre 2022, incluant un total de 12,8 millions d'euros d'intérêts fixes à payer sur la durée de l'emprunt, dont 2,3 millions d'euros ont été payés au 31 décembre 2022 et 20 millions d'euros de paiements d'étapes en deux tranches égales dues, respectivement, au plus tôt le 30 juin 2026 et le 30 juin 2027 et, à défaut de commercialisation, à la nouvelle échéance du prêt. Les montants ci-dessus n'incluent pas les 32,4 millions d'euros redevances dues, estimées sur la base des prévisions de ventes consolidées qui devraient être générées par la Société au cours de la période de six ans à compter de la commercialisation de NBTXR3 (voir Note 4.1.6.3.2, 4.1.6.4.3 et 4.1.6.12.1).

4.1.6.13. Fournisseurs, comptes rattachés et autres passifs courants

4.1.6.13.1. Fournisseurs et comptes rattachés

Méthodes comptables

Les méthodes comptables appliquées aux fournisseurs et comptes rattachés sont décrites en note 4.1.6.14 - Instruments financiers inscrits au bilan et effet sur le résultat

Factures non parvenues

Du fait de l'existence d'un décalage temporel entre la date à laquelle les coûts des traitements sont engagés au titre des études cliniques et la date à laquelle ces coûts sont facturés, la Société provisionne le montant estimé de la charge à payer à chaque clôture.

Les coûts de traitements par patient sont estimés pour chaque étude, à partir des contrats signés avec les centres de recherche clinique réalisant les essais, en tenant compte de la durée du traitement et de la date d'injection de chaque patient. Le montant total estimé pour chaque étude est diminué du montant des factures reçues à la date de la clôture.

Analyse des fournisseurs et comptes rattachés

(en milliers d'euros)

Fournisseurs d'immobilisation
 Factures non parvenues - essais cliniques
 Fournisseurs et comptes rattachés
Fournisseurs et comptes rattachés

	Au 31 décembre 2023	Au 31 décembre 2022
Fournisseurs d'immobilisation	173	228
Factures non parvenues - essais cliniques	11 369	5 394
Fournisseurs et comptes rattachés	6 695	3 999
Fournisseurs et comptes rattachés	18 237	9 621

Les dettes fournisseurs n'ont pas été actualisées, dans la mesure où les montants ne représentent pas d'antériorité supérieure à un an.

Les dettes d'immobilisations de 0,2 millions d'euros concernent l'achat d'un réacteur, au 31 décembre 2023.

Les factures non parvenues liées au solde des essais cliniques ont augmenté de 6,0 millions d'euros entre décembre 2022 et décembre 2023 principalement en raison des développements de NANORAY-312 en 2023, s'élevant à 7,1 millions d'euros de charges à payer au 31 décembre 2023, contre 3,9 millions d'euros de provision au 31 décembre 2022, et au développement de l'étude clinique NBTXR3-1100 en 2023, représentant 2,9 millions d'euros de provision au 31 décembre 2023, contre 1,0 millions d'euros de provision au 31 décembre 2022.

L'augmentation du solde des comptes fournisseurs et autres charges à payer de 2,7 millions d'euros est principalement due à ICON, notre CRO sur l'étude NANORAY-312, dont la dette est passée de 0,3 millions d'euros l'année précédente à 2,6 millions d'euros, en raison d'une étape de développement franchie et facturée par ICON, mais non encore échue au 31 décembre 2023.

4.1.6.13.2. Autres passifs courants

(en milliers d'euros)

Dettes fiscales
 Dettes sociales
 Autres dettes
Autres passifs courants

	Au 31 décembre 2023	Au 31 décembre 2022
Dettes fiscales	451	358
Dettes sociales	6 928	6 237
Autres dettes	247	260
Autres passifs courants	7 627	6 855

Les dettes sociales et assimilées sont principalement constituées des charges sociales, à savoir la contribution patronale calculée sur l'attribution d'actions gratuites, les provisions bonus, les provisions congés payés et les cotisations sociales afférentes.

Les charges sociales et autres charges sociales ont augmenté de 0,7 million d'euros, passant de 6,8 millions d'euros au 31 décembre 2022 à 7,5 millions d'euros au 31 décembre 2023, principalement en raison de l'augmentation des provisions pour bonus pour 1,1 million d'euros, partiellement compensée par la diminution des dettes sociales françaises pour 0,4 million d'euros.

4.1.6.13.3. Produits constatés d'avance et passifs au contrat

(en milliers d'euros)

Produits constatés d'avance

Passifs de contrats - part courante

Produits constatés d'avance et passifs contractuels courants

Au 31 décembre 2023	Au 31 décembre 2022
128	55
18 100	16 518
18 228	16 573

Les passifs de contrat part courante augmentent de 1,6 millions d'euros passant de 16,5 millions d'euros au 31 décembre 2022 à 18,1 millions d'euros au 31 décembre 2023, en raison de la réévaluation de la juste valeur du nouveau passif contractuel relatif à l'Accord LianBio et suite aux transferts de droits au bénéfice de Janssen. Le paiement initial reçu en 2021 de LianBio s'élevait à 16,5 millions d'euros.

Les passifs contractuels courants sont comptabilisés conformément à la norme IFRS 15. Voir la note 4.1.6.1 Faits marquants de l'exercice sur l'Accord Janssen et la note 4.1.6.15 Revenus et autres produits pour plus de détails.

4.1.6.14. Instruments financiers inscrits au bilan et effet sur le résultat

Méthodes comptables

Actifs financiers non courants

Les immobilisations financières sont comptabilisées et évaluées conformément à la norme IFRS 9 - *Instruments financiers*.

Aucune immobilisation financière n'est estimée à la juste valeur par le biais des autres éléments du résultat global.

Dans le cadre de la norme IFRS 9 - *Instruments financiers*, les actifs financiers sont classés en trois catégories en fonction de leur nature et des intentions du management :

- Actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat ;
- Actifs financiers à la juste valeur par le biais des autres éléments du résultat global ; et
- Actifs financiers au coût amorti.

Tous les achats et ventes d'actifs financiers réalisés dans des conditions normales de marché sont comptabilisés à leur date de transaction.

Actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat

Cette catégorie inclut les titres négociables ainsi que la trésorerie et équivalents de trésorerie. Ils correspondent aux actifs financiers détenus à des fins de transaction, i.e. acquis par la Société afin d'être vendu à court terme. Ils sont évalués à leur juste valeur et les variations de juste valeur afférentes sont reconnues en compte de résultat consolidé en tant que produit ou charge financière, selon le cas applicable.

Actifs financiers au coût amorti

Cette catégorie inclut les autres actifs financiers (non-courants), les créances commerciales (courantes) et les autres créances et créances rattachées (courantes). Les autres actifs financiers (non-courants) incluent les avances et dépôts accordés à des tiers ainsi que les dépôts à terme, qui ne sont pas considérés comme des équivalents de trésorerie.

Les actifs financiers au coût amorti comportent principalement les dépôts et garanties, les liquidités soumises à restriction, les créances commerciales, les autres créances, les avances conditionnées et les prêts. Il s'agit d'actifs financiers non dérivés dont les paiements fixes ou déterminables ne sont pas cotés sur un marché actif. Ils sont initialement reconnus à leur juste valeur, à laquelle sont ajoutés les coûts de transactions qui sont directement attribuables à l'achat ou l'émission dudit actif financier, sauf pour les créances commerciales qui sont initialement reconnues au coût de la transaction, conformément à IFRS 15.

Après la comptabilisation initiale, ces actifs financiers sont évalués au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif ("TIE") lorsque les deux conditions suivantes sont respectées :

- l'actif financier est détenu dans le cadre d'un modèle de gestion ("business modèle") dont l'objectif est de détenir des actifs financiers afin de recouvrer les flux de trésorerie contractuels et,
- les termes contractuels de l'actif financier donnent lieu à des flux de trésorerie à des dates spécifiques qui sont uniquement des paiements de principal et d'intérêts.

Les gains et pertes sont enregistrés dans le compte de résultat consolidé lorsqu'elles sont reprises en fonction des modifications des flux de trésorerie et/ou de dépréciation

IFRS 9 - Instruments financiers requiert d'une entité qu'elle reconnaisse une provision pour dépréciation pour les pertes de crédit attendues liées à l'actif financier valorisé au coût amorti chaque date de clôture des comptes. Le montant de la provision pour dépréciation pour pertes de crédit attendues est égal :

- aux pertes de crédit attendues sur les 12 mois suivants la date de clôture, ou
- aux pertes de crédit attendues sur la durée totale de la vie de l'actif. Ce dernier cas s'applique si le risque de crédit a augmenté de manière significative depuis la première comptabilisation de l'instrument financier. Une dépréciation est comptabilisée, si nécessaire, au cas par cas pour tenir compte des difficultés de recouvrement qui sont susceptibles de survenir selon l'information disponible à la date de préparation des états financiers.

Les créances litigieuses sont passées en pertes pour créances non recouvrables lorsque des preuves certaines et précises démontrent l'irrecouvrabilité de ces créances, la provision pour dépréciation existante est alors reprise.

Les immobilisations financières sont analysées périodiquement afin d'identifier d'éventuels indicateurs de perte de valeur. En application de la norme IFRS 9, le modèle de dépréciation consiste à comptabiliser les pertes de valeur estimées sur la durée de vie des actifs financiers. Un actif financier est déprécié si la perte de valeur déterminée sur la base des données historiques et projetées, a augmenté de manière significative depuis la date de première comptabilisation de l'actif. La perte sera comptabilisée en compte de résultat.

Dettes financières

La Société bénéficie d'un certain nombre d'aides, sous forme de subventions, d'avances conditionnées ou de prêt à taux zéro.

Dans le référentiel IFRS, le fait que l'avance remboursable ne supporte pas le paiement d'un intérêt annuel revient à considérer que la Société a bénéficié d'un prêt à taux zéro. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée au taux d'endettement moyen de la Société est considérée comme une subvention perçue de l'État. Ces subventions sont étalées sur la durée estimée des projets financés par ces avances.

La part à plus d'un an des avances conditionnées est enregistrée en dettes financières - part non courante, tandis que la part à moins d'un an est enregistrée en dettes financières - part courante.

Les prêts conditionnels non remboursables sont traités comme des subventions publiques lorsqu'il existe une assurance raisonnable que la Société se conformera aux conditions de non-remboursement. A défaut, ils sont classés au passif.

Une subvention publique à recevoir soit en compensation de charges ou de pertes déjà encourues, soit à titre de soutien financier immédiat à la Société sans coûts futurs liés, est comptabilisée en produits de l'exercice au cours duquel la créance devient acquise.

Les dettes financières sont comptabilisées et évaluées conformément à IFRS 9 - Instruments financiers. Les dettes financières, dont les dettes fournisseurs et autres passifs financiers sont évaluées au coût amorti.

Passifs financiers au coût amorti

Les emprunts et autres passifs financiers sont comptabilisés et évalués conformément à la norme IFRS 9 - Instruments financiers.

Ils sont comptabilisés au coût amorti. Le coût amorti d'un actif ou d'un passif financier est défini sous IFRS 9 comme la valeur attribuée à un passif financier lors de sa comptabilisation initiale, diminuée des remboursements en principal, majorée ou diminuée de l'amortissement cumulé, calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif (TIE).

Les frais de transaction qui sont directement attribuables à l'acquisition ou à l'émission d'un passif financier viennent en diminution de ce passif financier. Les coûts sont ensuite amortis sur une base actuarielle sur la durée de vie du passif en utilisant le taux d'intérêt effectif, à savoir le taux qui actualise exactement les flux de trésorerie futurs estimés à la valeur nette comptable du passif financier afin de déterminer son coût amorti.

Analyse des instruments financiers inscrits au bilan et effet sur le résultat

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel
 Chapitre 4. ETATS FINANCIERS ANNUELS

Au 31 décembre 2023				
(en milliers d'euros)	Valeur comptable au bilan	Juste valeur par le compte de résultat	Actif et Passifs financiers au coût amorti	Juste valeur(1)
Actifs financiers				
Immobilisations financières	299	—	299	299
Clients et comptes rattachés	19 004	—	19 004	19 004
Trésorerie et équivalents de trésorerie	75 283	—	75 283	75 283
Total Actifs	94 586	—	94 586	94 586
Dettes financières				
Dettes financières - part non courante	45 543	—	45 543	47 821
Dettes financières - part courante	5 022	—	5 022	5 033
Fournisseurs et comptes rattachés	18 237	—	18 237	18 237
Total Passifs	68 802	—	68 802	71 091

⁽¹⁾La juste valeur des passifs courants et non courants comprenant les emprunts, les avances remboursables de Bpifrance, le prêt BEI et le PGE HSBC et Bpifrance a été évalué en utilisant des données non observables de "niveau 3" dans le classement IFRS 13 sur la juste valeur.

Au 31 décembre 2023, la valeur comptable des créances et des passifs courants est présumée se rapprocher de leur juste valeur.

Au 31 décembre 2022				
(en milliers d'euros)	Valeur comptable au bilan	Juste valeur par le compte de résultat	Actif et Passifs financiers au coût amorti	Juste valeur(1)
Actifs financiers				
Immobilisations financières	291	—	291	291
Clients et comptes rattachés	101	—	101	101
Trésorerie et équivalents de trésorerie	41 388	—	41 388	41 388
Total Actifs	41 780	—	41 780	41 780
Dettes financières				
Dettes financières - part non courante	48 608	—	48 608	48 608
Dettes financières - part courante	4 560	—	4 560	4 560
Fournisseurs et comptes rattachés	9 621	—	9 621	9 621
Total Passifs	62 789	—	62 789	62 789

⁽¹⁾La juste valeur des passifs courants et non courants comprenant les emprunts, les avances remboursables de Bpifrance, le prêt BEI et le PGE HSBC et Bpifrance, a été évalué en utilisant des données non observables de "niveau 3" dans le classement IFRS 13 sur la juste valeur.

Gestion des risques financiers

Les principaux instruments financiers détenus par la Société sont classés en trésorerie et équivalents de trésorerie. L'objectif de la gestion de ces instruments est de permettre le financement des activités de la Société. La politique de la Société est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation. La Société n'utilise pas d'instrument financier dérivé.

Les principaux risques financiers auxquels la Société est exposée sont les risques de liquidité, de change, de taux d'intérêt et de crédit.

Risque de liquidité

Le risque de liquidité découle des passifs financiers de la Société et des dépenses importantes engagées liées au développement et à la fabrication de produits nanotechnologiques et à la réalisation d'études cliniques. La Société a subi des pertes d'exploitation depuis sa création en 2005 et prévoit continuer à subir des pertes importantes à court terme.

Au 31 décembre 2023, la Société disposait d'une trésorerie et équivalents de trésorerie de 75,3 millions d'euros. Le niveau actuel de trésorerie et d'équivalents de trésorerie de la Société devrait être suffisant pour faire face à ses obligations financières prévisionnelles et financer ses opérations au-delà des douze prochains mois à compter de la date d'autorisation pour la publication de ces états financiers consolidés.

À compter d'octobre 2023, la Société n'est plus soumise à l'obligation de disposer d'un minimum de trésorerie et d'équivalents de trésorerie dans le cadre du prêt de la BEI (Voir Note 4.1.6.4.4 - *Accord de financement avec la Banque européenne d'investissement (« BEI »)*).

De plus, l'Equity Line (PACEO), signée avec Kepler Cheuvreux et exécutée en mai 2022, reste disponible pour fournir une flexibilité de financement jusqu'à son expiration en septembre 2024.

À plus long terme, la Société a les moyens de rechercher des liquidités supplémentaires par le biais de financements en contrepartie de l'attribution de redevances ou de produits, de nouveaux partenariats de développement commercial, d'alliances collaboratives ou stratégiques, de financements supplémentaires par le biais d'offres publiques ou privées de capital ou de titres de créance, d'aides ou de subventions, et par la mise en œuvre d'actions d'économies de coûts pour réduire ou reporter les dépenses discrétionnaires.

Risque de change

La monnaie fonctionnelle de Nanobiotix S.A. est l'euro. L'exposition au risque de change provient principalement de certains de ses revenus. Dans le cadre de l'accord de licence mondiale, de co-développement et de commercialisation avec Janssen, et précédemment dans le cadre de l'Accord LianBio, la Société a reçu des paiements en dollars américains. En outre, la société est également exposée par le biais de transactions intragroupes entre Nanobiotix S.A. et ses filiales américaines, pour lesquelles la monnaie fonctionnelle est le dollar américain, ainsi que par des relations commerciales avec des clients et des fournisseurs en dehors de la zone euro.

A ce stade de son développement, la Société n'a pas recours à des opérations de couverture pour protéger son activité contre les fluctuations des taux de change. Toutefois, une augmentation significative de son activité pourrait conduire à une plus grande exposition au risque de change. Si cela se produisait, la Société pourrait mettre en place une politique de couverture adaptée à ces risques.

Le tableau suivant illustre l'impact d'une augmentation ou d'une diminution de 10 % du taux de change entre l'euro et le dollar américain sur les actifs et passifs contractuels au 31 décembre 2023 et au 31 décembre 2022.

For the year ended 31 décembre 2023				
Impact (en milliers d'euros)	Actifs de contrats		Passifs de contrats	
	Augmentation	Diminution	Augmentation	Diminution
Taux de change USD / EUR	187	(187)	1 638	(1 638)
Total	187	(187)	1 638	(1 638)

31 décembre 2022				
Impact (en milliers d'euros)	Actifs de contrats		Passifs de contrats	
	Augmentation	Diminution	Augmentation	Diminution
Taux de change USD / EUR	—	—	1 549	(1 549)
Total	—	—	1 549	(1 549)

Le tableau suivant montre l'impact d'une augmentation ou d'une diminution de 10 % du taux de change entre l'euro et le dollar américain, calculé sur les montants des apports en capital et des prêts à la filiale américaine de la Société au 31 décembre 2023 et au 31 décembre 2022.

31 décembre 2023

Impact (en milliers d'euros)	Résultat net		Capitaux propres	
	Augmentation	Diminution	Augmentation	Diminution
Taux de change USD / EUR	22	(22)	(22)	22
Total	22	(22)	(22)	22

31 décembre 2022

Impact (en milliers d'euros)	Résultat net		Capitaux propres	
	Augmentation	Diminution	Augmentation	Diminution
Taux de change USD / EUR	48	(48)	(45)	45
Total	48	(48)	(45)	45

Risque de crédit

Le risque de crédit provient de la trésorerie et des équivalents de trésorerie, des instruments financiers dérivés et des dépôts auprès des banques et d'autres établissements financiers, ainsi que des expositions liées aux crédits clients, notamment les créances non réglées et les transactions engagées.

Le risque de crédit lié à la trésorerie, aux équivalents de trésorerie et aux instruments financiers courants n'est pas significatif au regard de la qualité des établissements financiers cocontractants.

L'exposition de la Société au risque de crédit provient principalement des créances commerciales de deux clients (LianBio et Janssen) au 31 décembre 2023. En raison du nombre limité de clients, la Société surveille de manière appropriée et spécifique ses créances ainsi que leur paiement et leur apurement. La Société ne parvient à conclure de telles transactions qu'avec des contreparties hautement réputées et financièrement solides.

Risque de taux d'intérêt

L'exposition de la Société au risque de taux d'intérêt concerne principalement les équivalents de trésorerie et les titres de placement, à savoir des SICAV monétaires. Les variations de taux d'intérêt ont une incidence directe sur le taux de rémunération de ces placements et les flux de trésorerie générés.

Au 31 décembre 2023, les prêts émis par la société sont exclusivement des prêts à taux fixe et notre exposition aux risques de taux d'intérêt et aux risques de marché est donc jugée faible.

Les intérêts variables sur le prêt de la BEI sont basés sur des redevances et ne sont pas soumis aux risques de taux de marché.

4.1.6.15. Produits des activités ordinaires

Méthodes comptables

Chiffre d'affaires et autres produits

Selon IFRS 15, le chiffre d'affaires est reconnu lorsque la Société remplit une obligation de performance en fournissant des biens ou services distincts (ou une série de biens ou services) à un client, c'est-à-dire lorsque le client obtient le contrôle de ces biens ou de ces services. Un actif est transféré lorsque le client obtient le contrôle de cet actif (ou service).

Compte tenu du large éventail d'opportunités de recherche et de développement dans le domaine thérapeutique, outre les domaines dans lesquels la société compte porter ses activités de recherche et développement avec ses propres ressources scientifiques et financières, la Société a conclu et prévoit de conclure des contrats de licence et de partenariats avec des tiers dans certains domaines spécifiques qui ont généré ou vont générer du chiffre d'affaires.

Par conséquent, chaque contrat a été et sera analysé, au cas par cas, dans le but de vérifier s'il contient des obligations de performance envers l'autre partie et, le cas échéant, d'identifier leur nature afin de déterminer la comptabilisation appropriée des montants que la Société a reçu ou est en droit de recevoir de l'autre partie, selon les principes d'IFRS 15, par exemple :

- Les services de développement rendus par la Société pour créer ou améliorer la propriété intellectuelle contrôlée par le client, dont le chiffre d'affaires serait constaté progressivement, lorsque les services sont fournis ;

Chapitre 4. ETATS FINANCIERS ANNUELS

- le transfert du contrôle sur la propriété intellectuelle de la Société, telle qu'elle existe au moment de la vente, pour lequel le chiffre d'affaires serait constaté au moment du transfert de contrôle ;
- une licence :
 - si la licence est considérée comme un droit d'accès à la propriété intellectuelle de la Société sur la durée de vie de la licence, le chiffre d'affaires serait reconnu sur cette durée de vie ; ou
 - si la licence est un droit d'utilisation de la propriété intellectuelle, telle qu'elle existe au moment de la vente (en termes de forme et de fonctionnalité) de la Société, le chiffre d'affaires serait reconnu lorsque l'autre partie est à même d'utiliser la licence et d'en tirer avantage ;
- l'approvisionnement de produits dont le chiffre d'affaires serait reconnu au moment du transfert du contrôle des produits livrés.

Le chiffre d'affaires éventuel découlant de l'atteinte de jalons déterminées ou de redevances en fonction des ventes ne serait pas reconnu avant le franchissement de l'étape ou la réalisation de la vente.

Application de la norme IFRS 15 à l'Accord Janssen

En juillet 2023, la Société a conclu l'accord Janssen, accordant à Janssen une licence mondiale exclusive pour le développement, la fabrication et la commercialisation de NBTXR3. La licence est exclusive, à l'exception des territoires précédemment concédés à la société par le licencié initial LianBio (voir ci-dessous). À moins qu'il ne soit résilié plus tôt, l'accord Janssen restera en vigueur aussi longtemps que les redevances seront payables en vertu de l'accord Janssen. L'accord Janssen peut être résilié par anticipation par l'une ou l'autre des parties dans le cas où l'autre partie commettrait un manquement important non résolu, ou dans le cas de certains cas d'insolvabilité ou de faillite. De plus, Janssen a le droit de résilier le contrat sans motif, à condition de donner un préavis écrit à la Société.

La Société conservera le contrôle opérationnel de NANORAY-312 et de toutes les autres études actuellement en cours, ainsi que de la fabrication, l'approvisionnement clinique et l'approvisionnement commercial initial de NBTXR3, sous réserve du droit de Janssen d'émettre des objections fondées sur des préoccupations concernant les risques de sécurité ou sur le fait que l'étude est raisonnablement susceptible d'avoir un effet négatif sur le développement (y compris la commercialisation) du produit sous licence. Janssen sera entièrement responsable d'une première étude de phase 2 évaluant le NBTXR3 chez des patients atteints d'un cancer du poumon de stade trois. En outre, conformément à l'accord de licence, Janssen peut demander à Nanobiotix de lui transférer et de lui céder la documentation réglementaire et le parrainage des études en cours (y compris NANORAY-312). Après la cession, si elle a lieu, Janssen agira en tant que sponsor de l'étude et Nanobiotix continuera à mener les études conformément aux protocoles établis.

À la suite de l'autorisation antitrust HSR, la Société a reçu un paiement initial de 30 millions de dollars. La Société est éligible à des paiements d'étape pouvant atteindre 1,8 milliard de dollars au total, liés à l'atteinte d'objectifs de développement, réglementaires et de commercialisation. L'accord prévoit de plus, des paiements d'étapes supplémentaires pouvant aller jusqu'à 650 millions de dollars liés au succès de jalons de développement et réglementaires pour un ensemble de cinq indications additionnelles pouvant être développées par Janssen, à sa seule discrétion. Enfin, et en accord avec Janssen, Nanobiotix pourrait aussi être éligible à des paiements d'étapes supplémentaires pouvant aller jusqu'à 220 millions de dollars au total pour toute nouvelle indication que Nanobiotix développerait en propre. Nanobiotix recevra également des redevances échelonnées (tiered-royalties) à deux chiffres (de 10 à 20 %) sur les ventes nettes de NBTXR3.

Le chiffre d'affaires est comptabilisé selon la norme IFRS 15 – Reconnaissance du revenu lié à des contrats avec les clients (voir la Note 4.1.6.3.2 – Jugement, estimations et hypothèses).

L'Accord Janssen, qui est une licence de développement, de fabrication, et de commercialisation d'un produit candidat, ainsi que les services de développement en cours entrent dans le champ d'application IFRS 15, car il s'agit de produits des activités ordinaires de l'entreprise.

L'analyse de la norme IFRS 15 a permis d'identifier deux principales obligations de performance distinctes dans le cadre de l'Accord Janssen :

- Octroi de licence : transfert de toutes les données et informations utiles au développement, à la fabrication ou à la commercialisation du composé sous licence (NBTXR3) dans le monde entier, à l'exception des territoires préalablement concédés sous licence au titulaire initial de celle-ci, LianBio. La licence accordée correspond à une licence de droit d'utilisation et le transfert de cette licence a été achevé au 31 décembre 2023. Le chiffre d'affaires est comptabilisé à un moment donné en conséquence (voir ci-dessous) ; et
- Études en cours menées par Nanobiotix : la Société s'engage à réaliser l'essai clinique sur la tête et le cou (CETEC) ainsi que d'autres études en cours menées par Nanobiotix. Ces études bénéficieront à Janssen (détenteur de la licence) et représentent donc un service promis au client. Dans le cadre de ces études, la Société fournit des services de développement en lien avec la licence, celle-ci contrôlée par

Janssen depuis son transfert, durant une certaine période, ce qui enrichit la licence. L'évaluation de la nature des services réalisée par la Société a déterminé que les études en cours menées par Nanobiotix sont une obligation de performance distincte, la promesse étant identifiable séparément dans le cadre du contrat, et Janssen pouvant bénéficier des services ainsi que de la licence déjà transférée. Janssen a accès à la progression du développement en continu, les revenus sont reconnus en conséquence (voir ci-dessous).

Aux termes de la licence, Janssen s'engage à effectuer les paiements suivants :

- Paiement initial : frais initiaux non remboursables de 30 millions de dollars, payables dans les 10 jours suivant la date d'exécution du contrat telle que définie dans le contrat ;
- Réalisation de jalons : succès relatifs aux jalons de développement, réglementaires et de vente pour un montant total pouvant atteindre 1,8 milliard de dollars ;
- Redevances : redevances basées sur les ventes

De plus, l'accord prévoit des paiements d'étapes supplémentaires liés au potentiel succès de jalons de développement et réglementaires :

- jusqu'à 650 millions de dollars au total pour un ensemble de cinq indications additionnelles pouvant être développées par Janssen, à sa seule discrétion ; et
- jusqu'à 220 millions de dollars au total pour toute nouvelle indication que Nanobiotix développerait en propre.

Ainsi, la contrepartie du contrat de licence se compose d'une partie fixe et d'une partie variable. Au 31 décembre 2023, la Société a estimé le prix de la transaction à 50 millions de dollars, qui comprend :

- le paiement initial de 30 millions de dollars, alloué à chaque obligation de performance, sur la base de leur prix de vente spécifique, respectif.
- Les paiements d'étapes réglementaires et de développement dont le paiement dépend de la réalisation de certains événements techniques ou réglementaires, tels que prévus au contrat, constituent une rémunération variable qui sera incluse dans le prix de transaction estimé si et quand il devient hautement probable que le revenu cumulé ne fera pas ultérieurement l'objet d'un ajustement significatif à la baisse dans les périodes futures. Au 31 décembre 2023, la Société a le droit à recevoir le premier jalon de 20 millions de dollars sans risque de remboursement ; Si Janssen avait résilié le contrat le 1er janvier 2024, la Société aurait toujours eu droit au paiement conditionnel de 20 millions de dollars, inclus dans le prix de transaction estimé en raison de la forte probabilité d'atteindre la première étape au 31 décembre 2023.
- Les contreparties variables estimées pour les étapes commerciales sont incluses dans le prix de transaction estimé uniquement lorsque le seuil cumulatif spécifié dans le contrat a été atteint, à compter de la commercialisation potentielle des produits sous licence. Les revenus des redevances basées sur les ventes sont comptabilisés au plus tard (i) lorsque la vente ultérieure a lieu ou (ii) lorsque l'obligation de performance a été satisfaite. Aucune contrepartie variable liée à des étapes commerciales ou à des redevances n'est incluse dans le prix de transaction estimé au 31 décembre 2023.

Afin d'allouer le prix de transaction estimé aux obligations de performance, la société a déterminé que :

- Les étapes commerciales et les redevances doivent être affectées directement à l'octroi de la licence, conformément à l'IFRS 15.85.
- Les paiements restants (c'est-à-dire le paiement initial et les étapes de R&D liées aux études en cours menées par Nanobiotix) doivent être affectés à chaque obligation de performance.

L'allocation des paiements restants à chaque obligation de performance a été réalisée en déterminant le prix de vente spécifique des études en cours menées par Nanobiotix sur la base du coût plus la marge, et l'allocation à la licence a été déterminée sur la base de la méthode résiduelle.

Le chiffre d'affaires est reconnu à une date spécifique ou en continu, en fonction de l'allocation à chaque obligation de performance. En 2023, les produits sont comptabilisés à une date spécifique pour le savoir-faire existant transféré à Janssen et au fur et en continu pour le pourcentage achevé (méthode des inputs - efforts déjà réalisés) des études en cours menées par Nanobiotix. L'accord Janssen prévoit une licence statique distincte ; ainsi selon IFRS 15, la partie fixe de la contrepartie est incluse dans le prix de transaction estimé dès que le licencié peut diriger l'utilisation et bénéficier de la licence.

Le chiffre d'affaires au 31 décembre 2023 s'élève à 32,3 millions de dollars (équivalent à 29,6 millions d'euros), dont 30,0 millions de dollars (équivalent à 27,5 millions d'euros) liés à l'octroi de licence.

Au 31 décembre 2023, le montant du chiffre d'affaires non reconnu est comptabilisé en passif sur contrats, s'élevant à 17,7 millions de dollars (équivalent à 16,0 millions d'euros) sur le prix de transaction de 50 millions de dollars et sera reconnu conformément à l'achèvement des services de R&D. D'autre part, le premier paiement d'étape de R&D (20,0 millions de dollars) considéré dans le prix de transaction au 31 décembre 2023 a été facturé en janvier 2024. Par conséquent, la Société a enregistré un actif sur contrats de 20,0 millions de dollars. Conformément au paragraphe IFRS 15.BC317 de la norme, les actifs et passifs sur contrats sont présentés net, ce qui résulte en un actif sur contrats net de 2,3 millions de dollars (équivalent à 2,1 millions d'euros) (voir Note 4.1.6.8.3 Actifs sur contrats - courants).

Les redevances sur les ventes commerciales et les étapes commerciales, le cas échéant, seront comptabilisées en chiffre d'affaires lorsque les ventes sous-jacentes seront réalisées, selon les conditions et délais énoncés dans l'accord. Aucun montant n'a été comptabilisé en 2023.

Par ailleurs, la Société était aussi éligible à recevoir jusqu'à 30 millions de dollars en capital de JJDC, dont la tranche initiale égale à 5 millions de dollars émise sans droits préférentiels de souscription a été reçue au 13 septembre 2023. Une seconde tranche de 25 millions de dollars a été reçue en deux étapes : 20,2 millions de dollars le 7 novembre 2023 et 4,8 millions de dollars le 4 décembre 2023 (voir note 4.1.6.10.1. Capital social).

En ce qui concerne la première tranche, la Société a déterminé qu'une réaffectation de la contrepartie entre le contrat de produits et le contrat de capitaux propres n'était pas nécessaire car il n'y avait pas de différence significative entre la juste valeur des actions et le prix de souscription à la date du contrat. La juste valeur de la première tranche n'est pas significative à l'origine.

En ce qui concerne la deuxième tranche, le prix de souscription étant égal au prix du marché dans le cadre de l'offre globale (voir note 4.1.6.10 - *Capital social*), qui est la juste valeur des actions, aucune réaffectation n'a été effectuée.

Application de la norme IFRS 15 à l'accord de licence et de collaboration Asie avec LianBio

En mai 2021, la Société a conclu un accord de licence Asie avec LianBio, selon lequel LianBio a reçu un droit exclusif de développer et de commercialiser NBTXR3 en Chine et dans d'autres pays d'Asie de l'Est. En vertu de l'accord de licence Asie, la Société reste responsable de la fabrication des produits sous licence. La Société n'est pas tenue de transférer le savoir-faire de fabrication, sauf si la Société, suite à un changement de contrôle de la Société, ne parvient pas à fournir au moins 80 % des besoins de LianBio en produits sous licence au cours d'une année civile. Conformément à l'accord, les parties collaboreront au développement de NBTRX3 et LianBio participera à des études mondiales d'enregistrement de phase III, pour plusieurs indications, en recrutant des patients en Chine.

La Société a reçu en juin 2021 un paiement initial non remboursable de 20 M\$ de LianBio. En outre, la Société pourrait recevoir jusqu'à 205 M\$ de paiements supplémentaires potentiels à la réalisation de certains jalons de développement et de commercialisation, ainsi que des redevances pour un taux à deux faibles chiffres basés sur les ventes nettes de NBTXR3 dans les territoires sous licence. La Société est également en droit de recevoir des paiements pour les flacons de développement et commerciaux commandés par LianBio et fournis par la Société.

La licence de commercialisation d'un produit candidat, le transfert continu de savoir-faire non spécifié lié au développement et à la commercialisation et les services de fourniture (pour les produits commerciaux) entrent dans le champ d'application d'IFRS 15, car ils sont un résultat des activités ordinaires de la Société. Pour les besoins d'IFRS 15, il a été déterminé que la licence n'est pas distincte des services de fabrication, pour les besoins commerciaux, car le client ne peut pas bénéficier de la licence sans les services de fabrication et ces services ne sont pas disponibles auprès de fabricants tiers. En conséquence, la licence et les services de fabrication, pour les besoins commerciaux, seront traités comme une seule obligation de performance qui est comptabilisée au fur et à mesure que les services de fabrication sont rendus.

Le paiement initial de 20 M\$ reçu de LianBio en juin 2021 a été reconnu comme un passif contractuel et sera comptabilisé en chiffre d'affaires sur la durée de l'accord, à mesure que les services de fabrication (pour les produits commerciaux) seront fournis.

La mutualisation des efforts de développement est traitée comme un accord de collaboration hors du champ d'application d'IFRS 15. Si des frais de R&D encourus sont éligibles à un remboursement partiel par LianBio, la refacturation correspondante sera comptabilisée en Autres produits. Aucun montant de ce genre n'a été encouru à ce jour. Cela comprend la fourniture des produits nécessaires à la conduite des essais cliniques, les frais de R&D encourus éligibles à un remboursement partiel par Lianbio, qui seront reconnus comme Autres produits. Les revenus correspondants seront reconnus respectivement lorsque les produits seront livrés à Lianbio et lorsque les coûts éligibles seront encourus par LianBio.

Les paiements d'étape liés aux approbations réglementaires de commercialisation seront inclus dans le prix de la transaction uniquement lorsque et si l'incertitude est résolue et seront comptabilisés en chiffre d'affaires au fur et à mesure que les services de fabrication seront fournis. Les paiements d'étape basés sur les ventes seront reconnus

lorsque les seuils de ventes seront atteints. Les redevances seront comptabilisées lorsque les ventes sous-jacentes seront réalisées par LianBio.

Le 9 mai 2022, la Société a signé un accord d'approvisionnement clinique avec LianBio dans le cadre de l'accord de licence et de collaboration. Cet accord prévoit la fourniture par la Société à LianBio de flacons de produits NBTXR3 et Cetuximab pour les activités d'essais cliniques, durant la phase de développement. Pour l'exercice clos le 31 décembre 2023, la Société a facturé la livraison de flacons de NBTXR3 et d'autres fournitures cliniques à LianBio pour un montant de 334,3 milliers d'euros, comptabilisé en Autres produits, ces livraisons étant relatives des prestations de l'accord ne rentrant pas dans le champ d'IFRS 15, mais des activités de développement en collaboration avec LianBio. Voir Note 4.1.6.4.2 - *LianBio*.

Le 30 juin 2023, la Société a signé un accord global d'essai clinique avec LianBio dans le cadre de l'accord de licence Asie signé le 11 mai 2021. Comme le prévoit le contrat de licence de LianBio, LianBio participera à l'essai mondial de phase 3 d'enregistrement " HNSCC 312 " mené par Nanobiotix, en ce qui concerne les essais de NANORAY-312 menés dans les territoires sous licence en Chine et en Asie de l'Est. Selon cet accord, LianBio est responsable de tous les coûts internes et externes encourus dans le cadre de l'étude dans les territoires sous licence, ainsi que de tous les coûts et dépenses externes encourus par ou au nom de la société pour l'étude mondiale.

Dans ce contexte, pour l'exercice clos le 31 décembre 2023, la Société a facturé les coûts partagés liés à la charge à LianBio pour un montant de 1,6 million d'euros, comptabilisé dans les Autres produits, car il concerne les éléments non conformes à IFRS 15 de l'accord (la collaboration de développement).

Le 22 décembre 2023, la Société, LianBio et Janssen ont signé un accord de transfert au terme duquel tous les droits et obligations de LianBio en vertu du contrat de Licence Asie, daté du 11 mai 2021, entre la Société et LianBio, ainsi que d'autres accords connexes, ont été cédés par LianBio à Janssen. Considérant que la Société a analysé que les droits et obligations du contrat de Licence Asie ont été transférés sans aucune altération ou modification, la Société en a déduit que dans le cadre du champ d'application de l'IFRS 15, le contrat de Licence Asie a été résilié avec LianBio tandis qu'un nouveau contrat de Licence Asie identique a été conclu avec Janssen. Par conséquent, la Société a décomptabilisé le passif contractuel du contrat préexistant avec LianBio, correspondant au paiement initial de 20 millions de dollars reçu en 2021, et a comptabilisé un nouveau passif contractuel envers LianBio à sa juste valeur, entraînant une perte sur contrat de 1,6 million d'euros au 31 décembre 2023. (voir Note 4.1.6.1.2 - *Faits marquants de l'exercice*, Note 4.1.6.16.5 - *Autres produits et charges d'exploitation et* Note 4.1.6.13 - *Fournisseurs, comptes rattachés et autres passifs courants*).

La Société a déterminé que le nouveau contrat de Licence Asie répondait à la définition d'un contrat distinct, conformément au paragraphe 20 de l'IFRS 15, et qu'il ne répondait pas à la définition d'une modification de contrat au sens du paragraphe 18 de l'IFRS 15, car l'accord de transfert résultait d'un droit contractuel préexistant de LianBio qui ne nécessitait pas l'approbation préalable de la Société. Par conséquent, le modèle de modification de contrat ne doit pas être appliqué.

La Société a déterminé que, dans le contrat LianBio, la licence et les services de fabrication ne sont pas distincts et représentent une seule obligation de performance. Par conséquent, le montant total du passif du contrat doit être remplacé par la juste valeur du passif du nouveau contrat (voir ci-dessus) et aucun montant ne doit être repris en produits.

Subventions

En raison de son approche innovante de la nanomédecine, la Société a reçu diverses subventions et autres aides du gouvernement français et des autorités publiques françaises depuis sa création. Ces fonds sont destinés à financer ses opérations ou des recrutements spécifiques. Les subventions sont comptabilisées en produits au fur et à mesure que les dépenses correspondantes sont engagées et indépendamment des flux de trésorerie reçus.

Crédit d'impôt recherche

Le crédit d'impôt recherche (« CIR ») est octroyé aux entreprises par l'État français afin de les inciter à conduire des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient des dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1er janvier 2005, au sein de la Communauté européenne ou dans un autre État partie à l'accord sur l'Espace Économique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui en principe peut être compensé par l'impôt sur les sociétés dû sur l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées et des trois années suivantes. Toute partie non utilisée du crédit d'impôt est alors remboursée par le Trésor public. Dans le cas particulier où la Société peut être qualifiée de petite et moyenne entreprise (PME), la société peut demander le remboursement immédiat du solde de crédit d'impôt sans application de la période de trois ans.

La Société a bénéficié de crédits d'impôt recherche depuis sa création. Ces montants sont comptabilisés en tant que "Autres produits" au cours de l'exercice pendant lequel les charges ou les dépenses correspondantes ont été engagées. En cas de capitalisation des dépenses de recherche et développement, la partie de crédit d'impôt

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel

Chapitre 4. ETATS FINANCIERS ANNUELS

recherche relative aux dépenses capitalisées est déduite du montant des dépenses capitalisées dans les états de la situation financière et des charges d'amortissement de ces dépenses dans les états des opérations.

Détail des produits et autres revenus

Le tableau suivant résume les produits et autres revenus de la Société pour les exercices clos le 31 décembre 2022 et le 31 décembre 2021.

(en milliers d'euros)	Au 31 décembre 2023	Au 31 décembre 2022
Services	29 750	—
Autres ventes	308	—
Total du chiffre d'affaires	30 058	—
Crédit d'impôt recherche	3 939	4 091
Subventions	229	135
Autres	1 981	550
Total des autres produits	6 150	4 776
Total des produits des activités ordinaires	36 207	4 776

Total du chiffre d'affaires

En 2023, la Société a comptabilisé du chiffre d'affaires conformément aux règles d'application des normes IFRS15 et d'allocation du prix de transaction sur les différentes obligations de performance identifiées, suite à la signature de l'Accord Janssen. Ainsi, le paiement initial de 30 millions de dollars déjà versé par Janssen à la Société en août 2023 et les 20 millions de dollars provenant de la première étape due par Janssen à la Société au 31 décembre 2023 ont été pris en compte dans le prix de transaction estimé à la date de clôture, conformément à la norme IFRS 15.

Le chiffre d'affaires de la Société de 30,1 millions d'euros en 2023 comprend principalement (i) le chiffre d'affaires « Services » lié au transfert de la licence à Janssen et aux services de R&D rendus au prorata de l'achèvement des études en cours, pour un montant total de 29,6 millions d'euros ; (ii) le revenu de "Services" lié à la refacturation du transfert de technologie pour 0,1 million d'euros ; (iii) et le montant de 0,3 million d'euros d'« Autres ventes » liées à l'approvisionnement de Janssen en produits cliniques (voir Note 4.1.6.15 - *produits des activités ordinaires*).

Aucun produit n'avait été comptabilisé en 2022.

Les revenus de l'exercice clos le 31 décembre 2021 provenaient de refacturations liées aux coûts externes d'organisation de recherche clinique dans le cadre du soutien au développement fourni par la Société à PharmaEngine dans le cadre de l'accord de licence et de collaboration, qui a finalement été résilié en mars 2021.

Crédit d'impôt recherche

Le crédit d'impôt recherche est stable entre 2023 et 2022, et était passé de 2,5 millions d'euros en 2021 à 4,1 millions d'euros de 2021 en 2022, en raison principalement d'une augmentation des dépenses de recherche et développement, et de la prise en compte de dépenses supplémentaires éligibles du contrat organismes de recherche pour les essais cliniques, principalement liés à l'étude 312.

Subventions

Les subventions comprennent le Bpifrance Deep Tech Grant reçu par Curadigm SAS dont 229 milliers d'euros ont été comptabilisés en autres produits sur l'exercice clos le 31 décembre 2023, 135 milliers d'euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2022 et 126 milliers d'euros ont été comptabilisés en autres produits comptabilisés pour l'exercice clos le 31 décembre 2021.

Autres

La ligne Autres comprend principalement des produits pour des prestations d'approvisionnement, dans le cadre de l'accord d'approvisionnement clinique signé en mai 2022 et de l'accord de collaboration d'essai global (le " GTCA ") avec LianBio pour un montant total de 2,0 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre. 2023 contre 0,5 million d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2022.

4.1.6.16. Charges opérationnelles

Méthodes comptables

Les contrats de location exclus de la norme IFRS 16 (contrats de faible valeur et contrats de courte durée) pour lesquels une part significative des risques et avantages est conservée par le bailleur sont classés en contrats de location simple. Les paiements effectués pour ces contrats de location simple, nets de toute mesure incitative, sont constatés en charges au compte de résultat de manière linéaire sur la durée du contrat. Voir Note 4.1.6.22 - Engagements pour des détails complémentaires sur ces locations.

Les méthodes comptables appliquées aux frais de recherche et de développement sont décrites en Note 4.1.6.5.

4.1.6.16.1. Frais de recherche et de développement

(en milliers d'euros)

Achats, sous-traitance et autres charges
 Charges du personnel (dont paiements fondés sur des actions)
 Amortissements et provisions (1)
Total des frais de recherche et de développement

Au 31 décembre 2023	Au 31 décembre 2022
(26 380)	(20 415)
(10 721)	(10 868)
(1 295)	(1 353)
(38 396)	(32 636)

⁽¹⁾ voir Note 4.1.6.16.4 Amortissements et provisions

Achats, sous-traitance et autres charges

Les achats, la sous-traitance et les autres dépenses ont augmenté de 6 millions d'euros, soit 29,2 % pour l'exercice clos le 31 décembre 2023 par rapport à la même période en 2022. Cela reflète l'augmentation des activités de développement clinique, notamment grâce au lancement de notre essai clinique mondial de phase III pour les patients âgés atteints de cancer de la tête et du cou, inéligibles à une chimiothérapie à base de platine (cisplatine) (NANORAY-312) et par l'essai multicohorte de phase 1 sur NBTXR3 activé par RT suivi d'inhibiteurs de point de contrôle anti-PD-1 (étude 1100).

Les achats, sous-traitance et autres dépenses ont augmenté de 0,9 million d'euros, soit 4,4% pour l'exercice clos le 31 décembre 2022 par rapport à la même période de 2021. Cela reflète l'augmentation des activités de développement clinique, notamment tirées par la phase mondiale. 3 essais cliniques 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).

Charges du personnel

Les charges de personnel ont diminué de 0,1 million d'euros, soit 1,4% pour l'exercice clos le 31 décembre 2023, par rapport à la même période de 2022. Les charges de personnel ont augmenté de 1,3 million, soit 13%, pour l'exercice clos le 31 décembre 2022, par rapport à la même période en 2021. Cette variation est principalement due aux ajustements au coût de la vie et aux dépenses de primes plus élevées.

Au 31 décembre 2023, l'effectif de la Société s'élève à 76 personnes en recherche et développement, dont 2 postes supplémentaires créés au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2023.

Au 31 décembre 2022, l'effectif de la Société s'élève à 74 personnes en recherche et développement, dont 1 poste supplémentaire créé au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2022.

L'impact des paiements fondés sur des actions (hors charges patronales) sur les frais de recherche et développement s'élève à 0,4 million d'euros en 2023 contre 0,3 million d'euros en 2022.

4.1.6.16.2. Frais commerciaux, généraux et administratifs

(en milliers d'euros)

Achats, honoraires et autres charges
 Charges du personnel (dont paiements fondés sur des actions)
 Amortissements et provisions (1)
Total des frais commerciaux, généraux et administratifs

Au 31 décembre 2023	Au 31 décembre 2022
(9 889)	(7 792)
(11 772)	(9 688)
(387)	(378)
(22 049)	(17 857)

⁽¹⁾ voir Note 4.1.6.16.4 Amortissements et provisions

Achats, honoraires et autres charges

En 2023, les achats, honoraires et autres charges ont augmenté de 2,1 millions d'euros, soit 27 % pour l'exercice clos le 31 décembre 2023 par rapport à la même période en 2022. Cette variation reflète les honoraires de 1,4 million d'euros versés en 2023 à un conseiller financier conformément au contrat de services signé entre les

parties, qui a finalement été résilié, des frais juridiques de 0,5 million d'euros liés à la signature du contrat avec Janssen et un abandon de créance en faveur de JJDC pour 0,3 millions d'euros.

En 2022, les achats, honoraires et autres dépenses ont diminué de 1,8 million d'euros, soit 19,2 % pour l'exercice clos le 31 décembre 2022, par rapport à la même période de 2021. Cette variation reflète les actions de la Société visant à réduire le recours au soutien externe pour ses activités principales. ainsi que la rationalisation et les économies réalisées par rapport aux services achetés.

Charges du personnel

Les charges de personnel ont augmenté de 2,1 millions d'euros, soit 21,5 % pour l'exercice clos le 31 décembre 2023, par rapport à la même période de 2022, principalement en raison des ajustements annuels du coût de la vie et à l'impact des primes directement lié au coefficient multiplicateur de performance de l'entreprise.

Les charges de personnel ont augmenté de 0,3 million d'euros, soit 3,3 % en 2022, principalement portées par le recrutement d'un Directeur juridique.

Au 31 décembre 2023, l'effectif de la Société s'élève à 26 personnes dans les fonctions SG&A contre un effectif de la Société de 28 personnes dans les fonctions SG&A au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2022.

Au 31 décembre 2022, l'effectif de la Société s'élève à 28 personnes dans les fonctions SG&A contre un effectif de la Société de 27 personnes dans les fonctions SG&A au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

L'impact des paiements fondés sur des actions (hors contribution patronale) sur les frais commerciaux, administratifs et commerciaux s'élève à 2,9 millions d'euros en 2023, contre 2,8 millions d'euros en 2022.

4.1.6.16.3. Charges de personnel

(en milliers d'euros)

	Au 31 décembre 2023	Au 31 décembre 2022
Salaires	(13 621)	(12 345)
Charges sociales	(5 585)	(4 963)
Paiements fondés sur des actions	(3 222)	(3 174)
Engagements de retraite	(65)	(75)
Total des charges du personnel	(22 493)	(20 556)
Effectifs moyens	100	100
Effectifs en fin de période	102	102

Au 31 décembre 2023, l'effectif de la Société s'élève à 102 salariés, contre 102 au 31 décembre 2022.

En 2023, les salaires et charges salariales, ensemble, se sont élevés à 19,2 millions d'euros, contre 17,3 millions d'euros en 2022. Cela est principalement dû à 2 postes supplémentaires créés au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2023, aux ajustements annuels du coût de la vie et à l'impact des primes directement lié au coefficient multiplicateur de performance de l'entreprise.

En 2022, les salaires et charges salariales, ensemble, se sont élevés à 17,3 millions d'euros, contre 15,7 millions d'euros en 2021. Cela est principalement dû à 2 postes supplémentaires créés au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2022, aux ajustements annuels du coût de la vie et à l'impact des primes directement lié au coefficient multiplicateur de performance de l'entreprise.

Conformément à la norme IFRS 2 - Paiement fondé sur des actions, le montant du paiement fondé sur des actions comptabilisé dans le compte de résultat consolidé reflète la charge associée aux droits acquis au cours de l'exercice dans le cadre des plans de rémunération fondés sur des actions de la Société. Les charges liées aux paiements fondés sur des actions se sont élevées à 3,2 millions d'euros pour les exercices clos le 31 décembre 2023 et 31 décembre 2022 (voir Note 4.1.6.17).

4.1.6.16.4. Amortissements et provisions

Amortissements et provisions par fonction :

(en milliers d'euros)

	2023		
	Frais de recherche et développement	Frais commerciaux, généraux et admin.	Total
Amortissement des immobilisations incorporelles	(1)	—	(1)
Amortissement des immobilisations corporelles	(1 247)	(270)	(1 517)
Utilisation des provisions pour litiges	—	—	—
Dotation des provisions pour charges	(47)	(116)	(163)
Utilisation des provisions pour charges	—	—	—
Total des amortissements et provisions hors PIDR	(1 295)	(387)	(1 682)
Provisions des engagements de retraite	(42)	(24)	(65)
Total des provisions IDR	(42)	(24)	(65)
Total des amortissements et provisions	(1 337)	(411)	(1 747)

(en milliers d'euros)

	2022		
	Frais de recherche et développement	Frais commerciaux , généraux et admin.	Total
Amortissement des immobilisations incorporelles	(2)	(1)	(3)
Amortissement des immobilisations corporelles	(1 164)	(334)	(1 497)
Utilisation des provisions pour litiges	—	—	—
Dotation des provisions pour charges	(187)	(43)	(230)
Utilisation des provisions pour charges	—	—	—
Total des amortissements et provisions hors PIDR	(1 353)	(378)	(1 730)
Provisions des engagements de retraite	(48)	(26)	(75)
Total des provisions IDR	(48)	(26)	(75)
Total des amortissements et provisions	(1 401)	(404)	(1 805)

4.1.6.16.5. Autres produits et charges d'exploitation

(en milliers d'euros)

	Au 31 décembre 2023	Au 31 décembre 2022
Autres charges d'exploitation	(2 542)	(985)
Total des autres produits et charges d'exploitation	(2 542)	(985)

Conformément à l'accord de transfert, signé le 22 décembre 2023, par lequel LianBio cède à Janssen ses droits exclusifs de développer et de commercialiser du potentiel radioenhancer *first-in-class* NBTXR3 en Chine, en Corée du Sud, à Singapour et en Thaïlande (voir Note 4.1.6.15 - Chiffre d'affaires et autres produits), la Société a enregistré une perte sur contrat de 1,6 million d'euros suite à l'enregistrement à la juste valeur du nouveau contrat.

En 2023, les autres charges opérationnelles incluent aussi un paiement de 0,7 million d'euros versés à un conseiller financier suite à la signature d'un accord de résiliation du contrat de service liant les deux parties, signé en juillet 2023. Voir la Note 4.1.6.22.6.

Dans le cadre de l'accord de résiliation signé avec PharmaEngine, la Société a effectué plusieurs paiements suite à la réception et à la validation de certains rapports d'études cliniques. Aucun paiement n'a été effectué sur la période 2023 dans le cadre de cet accord, alors qu'un paiement de 1,0 million de dollars avait été effectué en 2022 (985 milliers d'euros convertis au taux de change de la date de paiement en 2022). Voir la Note 4.1.6.4.2 PharmaEngine.

4.1.6.17. Paiements fondés sur des actions

Méthodes comptables

La Société a adopté un certain nombre de plans de rémunération depuis sa création (soit des plans de bons de souscription de parts de fondateur en circulation, des plans de bons de souscription d'actions, des plans d'options sur actions et des plans d'actions gratuites).

Ces plans de paiements fondés sur des actions sont dénoués en instruments de capitaux propres.

La Société a appliqué la norme IFRS 2 - Paiements fondés sur des actions à l'ensemble des instruments de capitaux propres octroyés à des salariés depuis 2006.

En application de la norme IFRS 2, le coût de la rémunération réglée en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres sur la période au cours de laquelle les droits à bénéficier des instruments de capitaux propres sont acquis.

La juste valeur des instruments de capitaux propres octroyés aux employés est déterminée par application du modèle Black-Scholes ou de Monte-Carlo de valorisation d'options comme décrit ci-après.

À chaque date de clôture, le nombre d'options susceptibles d'être exercées est réexaminé. Le cas échéant, l'impact de la révision de l'estimation est comptabilisé dans le compte de résultat consolidé avec un ajustement correspondant dans les capitaux propres.

Analyse des paiements fondés sur des actions

Le nombre de BSPCE, BSA, d'OSA et d'AGA en circulation au 31 décembre 2023 et leurs principales caractéristiques sont détaillés ci-après.

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel
Chapitre 4. ETATS FINANCIERS ANNUELS

Plans de BSPCE en circulation au 31 décembre 2023 :

	Plans de BSPCE avant 2023 et en circulation								
	BSPCE 2012-2	BSPCE 08-2013	BSPCE 09-2014	BSPCE 2015-1	BSPCE 2015-03	BSPCE 2016 Ordinaire	BSPCE 2016 Performance	BSPCE 2017 Ordinaire	BSPCE 2017
Type d'actif sous-jacent	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles
Nombre d'options émises	100 000	50 000	97 200	71 650	53 050	126 400	129 250	117 650	80 000
Date d'AG de mise en place du plan	04/05/2012	28/06/2013	18/06/2014	18/06/2014	18/06/2014	25/06/2015	25/06/2015	23/06/2016	23/06/2016
Date de souscription	18/12/2012	28/08/2013	16/09/2014	10/02/2015	10/06/2015	02/02/2016	02/02/2016	07/01/2017	07/01/2017
Date d'expiration contractuelle	18/12/2022	28/08/2023	16/09/2024	10/02/2025	10/06/2025	02/02/2026	02/02/2026	07/01/2027	07/01/2027
Prix de souscription	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Prix d'exercice	€6,63	€5,92	€18,68	€18,57	€20,28	€14,46	€14,46	€15,93	€15,93
Nombre d'options au 31 décembre 2023	—	—	85 750	68 100	28 400	97 867	99 150	98 100	80 000
Nombre d'options exercées	—	—	—	—	—	333	—	—	—
<i>Dont options exercées de la période</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nombre d'options caduques ou annulées	100 000	50 000	11 450	3 550	24 650	28 200	30 100	19 550	—
<i>Dont options caduques ou annulées dans la période</i>	—	50 000	400	350	1 950	2 700	909	1 050	—

Plans de	BSA	Plans de BSA avant 2023 et en circulation								
		BSA 2013	BSA 2014	BSA 2015-1	BSA 2015-2 (a)	BSA 2015-2 (b)	BSA 2018-1	BSA 2018-2	BSA 2019-1	BSA 2020
Type d'actif sous-jacent	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles
Nombre d'options émises	10 000	14 000	26 000	64 000	6 000	28 000	5 820	18 000	18 000	48 103
Date d'AG de mise en place du plan	04/05/2012	18/06/2014	18/06/2014	18/06/2014	25/06/2015	14/06/2017	23/05/2018	23/05/2018	11/04/2019	30/11/2020
Date de souscription	10/04/2013	16/09/2014	10/02/2015	25/06/2015	25/06/2015	06/03/2018	27/07/2018	29/03/2019	17/03/2020	20/04/2021
Date d'expiration contractuelle	10/04/2023	16/09/2024	10/02/2025	25/06/2025	25/06/2020	06/03/2023	27/07/2028	29/03/2029	17/03/2030	20/04/2031
Prix de souscription	€2,50	€4,87	€4,87	€5,00	€2,80	€1,62	€2,36	€1,15	€0,29	€2,95
Prix d'exercice	€6,37	€17,67	€17,67	€19,54	€19,54	€13,55	€16,10	€11,66	€6,59	€13,47
Nombre d'options au 31 décembre 2023	—	10 000	21 000	64 000	—	—	5 820	18 000	18 000	14 431
Nombre d'options exercées	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Dont options exercées de la période</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nombre d'options caduques ou annulées	10 000	4 000	5 000	—	6 000	28 000	—	—	—	33 672
<i>Dont options caduques ou annulées dans la période</i>	6 000	—	—	—	—	28 000	—	—	—	—

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel
 Chapitre 4. ETATS FINANCIERS ANNUELS

Plans d'OSA en circulation au 31 décembre 2023 :

	Plans d'OSA avant 2023 et en circulation											Plans de stock options 2023
	OSA 2016-1 P	OSA 2016-2	OSA 2017	OSA 2018	OSA 2019-1	OSA LLY 2019	OSA 2020	OSA 2021-04	OSA 2021-06	OSA 2022-06 O	OSA 2022-06 P	OSA 2023-01-O
Type d'actif sous-jacent	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles
Nombre d'options émises	6 400	4 000	3 500	62 000	37 500	500 000	407 972	571 200	120 000	410 500	170 400	338 860
Date d'AG de mise en place du plan	25/06/2015	23/06/2016	23/06/2016	14/06/2017	23/05/2018	11/04/2019	11/04/2019	30/11/2020	28/04/2021	28/04/2021	30/11/2020	27/06/2023
Date de souscription	02/02/2016	03/11/2016	07/01/2017	06/03/2018	29/03/2019	24/10/2019	11/03/2020	20/04/2021	21/06/2021	22/06/2022	22/06/2022	20/07/2023
Date d'expiration contractuelle	02/02/2026	03/11/2026	07/01/2027	06/03/2028	29/03/2029	24/10/2029	11/03/2030	20/04/2031	21/06/2031	22/06/2032	22/06/2032	20/07/2033
Prix de souscription	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Prix d'exercice	€13,05	€14,26	€14,97	€12,87	€11,08	€6,41	€6,25	€13,74	€12,99	€4,16	€4,16	€5,00
Nombre d'options au 31 décembre 2023	400	4 000	500	52 000	25 750	500 000	377 775	396 200	120 000	394 500	146 190	318 860
Nombre d'options exercées	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Dont options exercées de la période</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nombre d'options caduques ou annulées	6 000	—	3 000	10 000	11 750	—	30 197	175 000	—	16 000	24 210	20 000
<i>Dont options caduques ou annulées dans la période</i>	—	—	—	—	—	—	3 398	25 000	—	3 500	10 310	20 000

Plans d'AGA en circulation au 31 décembre 2023 :

	Plan d'actions gratuites avant 2023 non encore acquises		Plan d'actions gratuites 2023 non encore acquises	
	AGA 2021	AGA 2022	AGA 2023 - P1	AGA 2023 - P2
Type d'actif sous-jacent	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles	Actions nouvelles
Nombre d'options émises	362 515	300 039	427 110	439 210
Date d'AG de mise en place du plan	30/11/2020	28/04/2021	27/06/2023	27/06/2023
Date de souscription	20/04/2021	22/06/2022	27/06/2023	27/06/2023
Prix de souscription	—	—	—	—
Prix d'exercice	—	—	—	—
Nombre d'actions au 31 décembre 2023	—	293 776	400 960	432 560
Nombre d'options exercées	354 510	—	—	—
<i>Dont options exercées de la période</i>	—	—	—	—
Nombre d'options caduques ou annulées	8 005	6 263	26 150	6 650
<i>Dont options caduques ou annulées dans la période</i>	201	5 259	26 150	6 650

	BSPCE	BSA	OSA	AGA	Total
Nombre total de titres en circulation au 31 décembre 2023	557 367	151 251	2 336 175	1 127 296	4 172 089

	BSPCE	BSA	OSA	AGA	Total
Nombre total de titres en circulation au 31 décembre 2022	614 726	185 251	2 059 523	653 746	3 513 246

Les méthodes d'évaluation utilisées pour estimer la juste valeur des stock-options, des BSA et des actions gratuites sont décrites ci-dessous :

- Le cours de l'action à la date d'attribution est égal au prix d'exercice, sauf pour les BSA 2014 dont le prix d'exercice a été fixé à 17,67 €, en tenant compte à la fois du cours moyen de l'action sur les 20 jours précédant la date d'attribution et des perspectives de développement attendues de la Société ;
- Le taux sans risque a été déterminé sur la base de la durée de vie moyenne des instruments ; et
- La volatilité a été déterminée sur la base d'un échantillon de sociétés cotées du secteur des biotechnologies à la date d'attribution et pour une période égale à la durée de vie du warrant ou de l'option.

Les conditions de performance pour tous les plans ont été évaluées comme suit :

- Les conditions de performance non liées au marché ont été analysées pour déterminer la date d'exercice probable des warrants et des options et les charges ont été comptabilisées en conséquence en fonction de la probabilité que ces conditions soient remplies ;
- Les conditions de performance liées au marché ont été directement incluses dans le calcul de la juste valeur des instruments.

La juste valeur des bons de souscription et des options a été évaluée à l'aide du modèle Black-Scholes.

La probabilité d'atteindre les conditions de performance des plans de performance 2016 BSPCE, BSA et OSA a été réévaluée au 31 décembre 2023. En conséquence, le seuil de 500 patients traités a été atteint au 31 décembre 2023, de nouveaux instruments ont été émis.

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel
 Chapitre 4. ETATS FINANCIERS ANNUELS

Charge sur plans de BSPCE en circulation au 31 décembre 2023 :

Plan	Cours de l'action (en euros)	Prix d'exercice (en euros)	Volatilité	Maturité (en années)	Taux sans risque	Taux de rendement	Valeur initiale du plan (en K€)	Charge 2023 (en K€)	Charge 2022 (en K€)
BSPCE 08-2013	6,30	5,92	256 %	7	0,90 %	0,00 %	152	—	—
BSPCE 09-2014	18,68	18,68	58 %	5.5/6/6.5	0,64 %	0,00 %	965	—	—
BSPCE 2015-1	18,57	18,57	58% - 62% - 61%	5.5/6/6.5	0,39 %	0,00 %	50	—	—
BSPCE 2015-2	18,57	18,57	58% - 62% - 61%	5.5/6/6.5	0,39 %	0,00 %	705	—	—
BSPCE 2015-3	20,28	20,28	61% - 62% - 61%	5.5/6/6.5	0,56 %	0,00 %	483	—	—
BSPCE 2016 Ordinary	14,46	14,46	59% - 62% - 60%	5.5/6/6.5	0,32 %	0,00 %	1 080	—	—
BSPCE 2016 Performance	14,46	14,46	59 %	5	0,19 %	0,00 %	1 212	18	28
BSPCE 2017 Ordinary	15,93	15,93	58% - 61% - 59%	5.5/6/6.5	0,23 %	0,00 %	1 000	—	—
BSPCE 2017 Performance	15,93	15,93	59 %	5	0,11 %	0,00 %	622	—	—
BSPCE 2017	15,93	15,93	59 %	5	0,11 %	0,00 %	627	—	—
BSPCE 2017 Project	15,93	15,93	59 %	5	0,11 %	0,00 %	94	—	—
Total BSPCE	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	18	28

Charge sur plans de BSA en circulation au 31 décembre 2023 :

Plan	Cours de l'action (en euros)	Prix d'exercice (en euros)	Volatilité	Maturité (en années)	Taux sans risque	Taux de rendement	Valeur initiale du plan (en K€)	Charge 2023 (en K€)	Charge 2022 (en K€)
BSA 2013	6,30	6,37	156 %	6	0,90 %	0,00 %	1	—	—
BSA 2014	18,68	17,67	57 %	5	0,41 %	0,00 %	—	—	—
BSA 2015-1	17,67	17,67	58 %	5	0.26% - 0.27%	0,00 %	63	—	—
BSA 2015-2	19,54	19,54	58%-58% -57%-58% %	5/5.1/5.3/ 5.4	0,39 %	0,00 %	16	—	—
BSA 2018-1	13,55	13,55	38 %	4,8	0.7% - 0.10%	0,00 %	2	—	—
BSA 2018-2	16,10	16,10	38 %	4,8	0.7% - 0.10%	0,00 %	1	—	—
BSA 2019-1	11,66	11,66	37 %	9.8/9.9	0.16% - 0.50%	0,00 %	24	—	—
BSA 2020	6,59	6,59	38 %	10	-0.13%/-0.07%	0,00 %	19	—	—
BSA 2021 (a)	13,47	13,47	39,1 %	10	0,27 %	—	44	—	—
Total BSA	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	—	—

Charge sur plans de OSA en circulation au 31 décembre 2023 :

Plan	Cours de l'action (en euros)	Prix d'exercice (en euros)	Volatilité	Maturité (en années)	Taux sans risque	Taux de rendement	Valeur initiale du plan (en K€)	Charge 2023 (en K€)	Charge 2022 (en K€)
OSA 2016 Ordinary	13,05	13,05	59% - 62% - 60%	5.5 / 6 /6.5	0,32%	0,00%	117	—	—
OSA 2016 Performance	13,05	13,05	59 %	5	0,19%	0,00%	69	—	—
OSA 2016-2	14,26	14,26	58% - 62% - 59%	5.5 / 6 /6.5	0,04%	0,00%	27	—	—
OSA 2017 Ordinary	15,93	14,97	58% - 61% - 59%	5.5 / 6 /6.5	0,23%	0,00%	31	—	—
OSA 2017 Performance	15,93	14,97	59 %	5	0,11%	0,00%	35	—	—
OSA 2018	12,87	12,87	35 %	5.5 / 6 /6.5	—%	0,00%	252	—	—
OSA 2019-1	11,08	11,08	38.10% / 37.40%	6 /6.5	0.103% / 0.149%	0,00%	140	—	(1)
OSA 2019-2	6,41	6,41	37 %	10	0,40%	0,00%	252	—	—
OSA 2020	6,25	6,25	38 %	10	0,31%	0,00%	939	13	101
OSA 2021-04 O	13,60	13,74	38.9% - 37.8% - 38.3 %	5.5 / 6 /6.5	0.38%/0.33%/0.28%	0,00%	684	34	(28)
OSA 2021-04 P	13,60	13,74	39 %	10	0,03%	0,00%	1 816	216	163
OSA 2021-06 O	12,20	12,99	39.2% - 37.9% - 38.1 %	5.5 / 6 /6.5	0.35 % / 0.3 % / 0.26 %	0,00%	246	47	107
OSA 2021-06 P	12,20	12,99	39,1 %	10	0,13%	0,00%	212	24	24
OSA 2022-001 P	6,06	6,17	39,8 %	10	1,29%	0,00%	1	—	1
OSA 2022-06 O	3,68	4,16	42.06% - 41.21% - 40.65 %	5.5 / 6 /6.5	1.83 % / 1.87 % / 1.90 %	0,00%	580	267	178
OSA 2022-06 P	3,68	4,16	40 %	10	2,28%	0,00%	80	20	4
OSA 2023 - 01 O	6,75	5,00	45,07 % - 44,11 % - 43,41 %	5,55 / 6 / 6,5	2,85 % / 2,83 % / 2,82 %	0,00%	1 255	321	—
Total OSA	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	941	549

Charge sur plans d'AGA en circulation au 31 décembre 2023 :

Plan	Cours de l'action (en euros)	Prix d'exercice (en euros)	Volatilité	Maturité (en années)	Taux sans risque	Taux de rendement	Valeur initiale du plan (en K€)	Charge 2023 (en K€)	Charge 2022 (en K€)
AGA 2020	5,90	—	n.a.	n.a.	-0.74% / -0.69%	0 %	287	—	28
AGA 2021	13,60	—	n.a.	n.a.	0.63% / 0.59%	0 %	4 869	694	2 283
AGA 2022	3,68	—	n.a.	n.a.	0.95% / 1.46%	0 %	1 092	530	286
AGA 2023 - P1	4,87	—	n.a.	n.a.	3,20 % / 3 %	0 %	2 071	497	—
AGA 2023 - P2	4,87	—	n.a.	n.a.	3,20 % / 3 %	0 %	2 130	543	—
Total AGA	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	2 264	2 597

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel
Chapitre 4. ETATS FINANCIERS ANNUELS

<i>(en milliers d'euros)</i>	BSPCE	BSA	OSA	AGA	Total
Charge au 31 décembre 2023	18	—	941	2 264	3 222

<i>(en milliers d'euros)</i>	BSPCE	BSA	OSA	AGA	Total
Charge au 31 décembre 2022	28	—	549	2 597	3 174

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel
 Chapitre 4. ETATS FINANCIERS ANNUELS

4.1.6.18. Résultat financier

(en milliers d'euros)

	2023	2022
Revenus sur trésorerie et équivalents de trésorerie	1 217	256
Gains de change	785	3 277
Autres produits financiers	—	—
Total des produits financiers	2 002	3 533
Charges d'intérêts	(7 779)	(5 599)
Impact de l'évaluation de la dette de la BEI	285	(6 855)
Charges d'Intérêts de la dette de location	(203)	(238)
Charges d'intérêts - Dérivé SPA	(4 230)	—
Pertes de change	(2 877)	(1 171)
Total des charges financières	(14 803)	(13 863)
Résultat financier	(12 801)	(10 329)

Charges d'intérêts

Pour l'exercice clos le 31 décembre 2023, les charges d'intérêts s'élèvent à 7,8 millions d'euros, principalement en raison des charges d'intérêts sur le prêt de la BEI (voir Note 4.1.6.12.1 Avances conditionnées, prêt bancaire et prêt accordé par les autorités publiques) qui se composent d'intérêts à taux fixe et variable de 1,6 million d'euros et 5,9 millions d'euros respectivement.

Pour l'exercice clos le 31 décembre 2022, le coût des intérêts s'élève à 5,6 millions d'euros, principalement en raison des intérêts du prêt BEI (voir Note 4.1.6.12.1 Avances conditionnées, emprunt bancaire et prêt accordé par les autorités publiques) qui s'ajoutent aux charges fixes du prêt BEI et des intérêts à taux variable pour respectivement 1,6 millions d'euros et 3,7 millions d'euros.

Impact valorisation de la dette IFRS 9

Au cours de l'année 2023, suite à la signature de l'accord de l'Accord Janssen (voir Note 4.1.6.4.1 - Accord Janssen), la Société a réévalué la valeur actuelle des liquidités futures actualisées estimées. flux en utilisant le taux d'actualisation initial de 21,3 %. En conséquence, la Société a enregistré un rattrapage de dette par résultat pour un montant de 0,3 million d'euros,

Pour l'exercice clos le 31 décembre 2022, la perte financière de 6,9 millions d'euros concerne la différence entre la valeur comptable du passif financier éteint (27,5 millions d'euros) et la juste valeur du nouveau passif financier (34,4 millions d'euros) dans le cadre de l'exécution de l'accord de modification avec la BEI (voir Note 4.1.6.12).

Pertes sur variation de juste valeur

Dans le cadre de la prise de participations de JJDC (voir Note 4.1.6.15 – Chiffre d'affaires et autres produits et Note 4.1.6.10 – Capital social), la Société a enregistré une perte de juste valeur de 4,2 millions d'euros. Étant donné que la tranche initiale devait être réglée à une date ultérieure, qu'elle ne nécessitait aucun investissement initial de la part de JJDC et que sa valeur variait en fonction de l'évolution du cours de l'action de la Société et qu'elle créait une exposition au risque de change puisque le prix d'exercice était fixé en dollars américain, cette tranche initiale a donné lieu à la comptabilisation d'un dérivé évalué à la juste valeur jusqu'à son règlement. La charge financière représente la perte liée à la variation de juste valeur du dérivé résultant de la première tranche de la prise de participation et est due à la variation significative du prix de l'action entre la date de signature de l'accord et la date de règlement de la transaction. Au 31 décembre 2023, la transaction ayant été réglée, aucun passif dérivé n'est enregistré.

Gains et pertes de change

En 2023, la Société a subi des pertes de change nettes de 2,1 millions d'euros, contre des gains de change nets de 2,1 millions d'euros au 31 décembre 2022. Les pertes de change s'expliquent principalement aux comptes bancaires HSBC libellés en dollars américains et à l'évolution défavorable du taux de change \$/€. Certaines augmentations des pertes de change ont également été générées par les dépôts à court terme en dollars américains et par les opérations de levée de fonds en dollars américains enregistrées en 2023.

En 2022, la Société a réalisé des gains de change pour un montant total de 2,1 millions d'euros. Ces gains de change concernent le compte bancaire HSBC libellé en dollars américains.

4.1.6.19. Impôt sur les Sociétés

Méthode comptable

La Société et ses filiales sont assujetties à l'impôt sur les sociétés dans leurs pays respectifs.

Les impôts différés sont constatés selon la conception étendue et selon la méthode du report variable, pour toutes les différences temporaires provenant de la différence entre la base fiscale et la base comptable des actifs et passifs figurant dans les états financiers.

Les différences temporaires principales sont liées aux pertes fiscales reportables. Les taux d'impôts en vigueur à la date de clôture sont retenus pour déterminer les impôts différés. Les actifs d'impôts différés correspondant principalement aux pertes reportables ne sont constatés que dans la mesure où il est probable qu'un bénéfice imposable futur soit suffisant pour absorber les pertes reportables ou les différences temporaires. Le Groupe doit faire appel à son jugement pour déterminer la probabilité de l'existence d'un bénéfice futur imposable. Compte tenu de son stade de développement actuel et de ses perspectives de bénéfices à court terme, la Société n'est pas à même d'établir des projections de résultat jugées suffisamment fiables, et n'a donc pas comptabilisé d'actifs nets d'impôts différés, ou ne les a absorbés qu'à hauteur des passifs d'impôts différés dans les mêmes entités imposables.

Analyse de l'impôt sur les sociétés

Au 31 décembre 2023, selon la législation en vigueur, la Société dispose de pertes fiscales indéfiniment reportables pour un montant total de 367 millions d'euros, en comparaison avec 331 millions d'euros en France au 31 décembre 2022.

Les reports de pertes fiscales cumulés pour les entités américaines de la Société s'élevaient à 0.2 millions de dollars au 31 décembre 2023, en comparaison avec 3,1 millions de dollars au 31 décembre 2022. Les pertes fiscales reportables générées avant le 1er janvier 2018 sont reportables indéfiniment et peuvent être appliqués à 100 % des revenus imposables futurs ; ceux générés après cette date sont également reportables indéfiniment mais peuvent être appliqués à 80 % des revenus imposables futurs. Les reports prospectifs de pertes fiscales aux États-Unis sont conformes aux règles fédérales et de chaque État en matière de perte d'exploitation nette (Net Operating Loss ou "NOL") mises à jour par la Tax Cuts and Jobs Act (« TCJA ») de 2017.

Conformément au Tax Cuts and Jobs Act, à compter du 1er janvier 2022, les contribuables sont tenus de capitaliser et d'amortir fiscalement les dépenses de R&D payées ou engagées dans le cadre de leurs activités et de les amortir sur 5 ans pour les activités de R&D basées aux États-Unis. Ainsi, Nanobiotix Corp a appliqué la capitalisation des coûts de R&D à des fins fiscales américaines, pour les exercices 2022 et 2023 et a généré un revenu imposable plus élevé qui a été en partie compensé par les pertes d'exploitation nettes disponibles; l'utilisation de celles-ci explique la diminution des reports déficitaires cumulés à fin 2023 pour les entités américaines.

Le tableau ci-après rapproche la charge d'impôt théorique de la Société et sa charge d'impôt effective :

(en milliers d'euros)

	2023	2022
Résultat net	(39 700)	(57 041)
Charge d'impôt effective	120	10
Résultat courant avant impôt	(39 580)	(57 030)
Taux d'impôt théorique (taux en vigueur en France)	25,00 %	25,00 %
Charge (crédit) d'impôt théorique	(9 895)	(14 258)
Paiements fondés sur des actions	805	794
Autres différences permanentes	(660)	45
Autres différences non taxable (CIR)	(985)	(1 023)
Non reconnaissance d'impôt différé sur différences temporaires et sur pertes fiscales	10 854	14 452
Charge d'impôt effective	120	10
Taux d'impôt effectif	(0,30 %)	—%

Le montant des impôts différés actifs net non reconnus s'élèvent à 95,0 millions d'euros en 2023, dont 91,8 millions d'euros de reports de pertes d'exploitation nettes de 2023, par rapport à 88,3 millions d'euros en 2022, dont 86,2 millions d'euros de reports de pertes d'exploitation nettes de 2021.

Le taux d'imposition différé de la Société est de 25,8 % en 2023 et en 2022 sur la base des réductions de taux d'imposition adoptées pour les années futures.

4.1.6.20. Information sectorielle

Conformément à IFRS 8 - Secteurs opérationnels, la présentation d'informations par secteur opérationnel repose sur l'organisation interne des activités de la Société. Elle reflète le point de vue de la direction et se base sur le reporting interne utilisé par les décideurs opérationnels, à savoir le directeur général et les présidents du directoire et du conseil de surveillance, pour affecter les ressources et évaluer la performance.

La Société est présente dans un seul secteur opérationnel, à savoir la recherche et le développement de produits candidats qui exploitent les principes de la physique pour transformer le traitement du cancer. Les actifs, passifs et résultats opérationnels sont principalement situés en France.

4.1.6.21. Résultat par action

Méthode comptable

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice.

Le résultat dilué par action est calculé en divisant le résultat par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation, majoré des actions ordinaires ayant un effet potentiellement dilutif. Les actions ayant un effet potentiellement dilutif comprennent notamment les BSA, les OSA et les BSPCE, tels que détaillés en Notes 4.1.6.10 et 4.1.6.17.

La dilution désigne une réduction du bénéfice par action ou une augmentation de la perte par action. Lorsque l'exercice des OSA, BSPCE et BSA en circulation diminue la perte par action, ces instruments sont considérés comme anti-dilutifs et sont exclus du calcul du résultat par action.

Analyse du résultat par action

	2023	2022
Résultat net (en milliers d'euros)	(39 700)	(57 041)
Nombre moyen pondéré d'actions	36 928 161	34 851 868
Résultat de base par action (en euros)	(1,08)	(1,64)
Résultat dilué par action (en euros)	(1,08)	(1,64)

Les instruments donnant un accès différé au capital sont considérés comme anti-dilutifs car ils entraînent une diminution de la perte par action. Par conséquent, la perte diluée par action est identique à la perte de base par action car tous les instruments de capitaux propres émis mais non attribués, représentant au 31 décembre 2023, 9 372 089 actions ordinaires supplémentaires potentielles, ont été considérés comme anti-dilutifs (dont 5 200 000 bons de souscription d'actions liés à l'Equity line, voir la Note 4.1.6.10 pour plus de détails).

4.1.6.22. Engagements

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

Outre l'obligation liée au remboursement du principal et au paiement des intérêts, 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 au montant le plus élevée entre (a) la valeur actualisée des redevances futures attendues dans le cadre du contrat de prêt BEI telle que déterminée par un expert indépendant, (b) le montant tel que défini par la BEI nécessaire pour que le taux de rendement interne sur le prêt s'élevé à 20 %, et (c) un montant équivalent à 35,0 millions d'euros.

Dans le cadre de l'avenant signé en octobre 2022, la Société s'était initialement engagée à maintenir un solde minimum de trésorerie et d'équivalents de trésorerie égal au principal restant dû à la BEI. La dérogation au covenant a été signée en octobre 2023 suite au remboursement anticipé du PIK. Au 31 décembre 2023, aucun engagement n'est rompu.

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 Directoire, 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.

4.1.6.22.2. 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 (avec renouvellement annuel automatique) sont les suivants :

- Un contrat de location à court terme d'un bureau par Nanobiotix Corp, dont le loyer annuel est de 130 milliers de dollars ; 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 milliers d'euros.

4.1.6.22.3. 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 millions de dollars 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 millions de dollars au début de la collaboration et un deuxième paiement de 1,0 millions de dollars 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 millions de dollars s'il s'était produit en 2020 jusqu'à 16,4 millions de dollars s'il se produit en 2030.

Aux 31 décembre 2023 et 2022, la Société a comptabilisé des charges constatées d'avance pour 1,2 millions d'euros et 1,5 millions d'euros, 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.

4.1.6.22.4. Engagements liés 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 millions de dollars à PharmaEngine (5,4 millions d'euros convertis au taux de change en vigueur à la date du paiement) et 1 millions de dollars à PharmaEngine (1,0 millions d'euros 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. Aucun versement n'a eu lieu sur la période 2023.

PharmaEngine reste éligible pour recevoir un paiement supplémentaire de 5 millions de dollars 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. Au 31 décembre 2023, ces événements déclencheurs ne se sont pas produits.

4.1.6.22.5. Engagements liés 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. Le 22 décembre 2023, l'accord a été prolongé jusqu'en septembre 2024, suite aux opérations de levées de fonds opérées à partir d'octobre 2023.

Les actions, si elles sont émises, le seront 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 %.

4.1.6.22.6. Engagements liés à l'accord de résiliation de contrat avec un prestataire financier

Le 28 novembre 2018, la Société et un prestataire de conseil en services financiers avaient conclu un accord de services de conseil pour agir en tant que conseiller exclusif de la Société dans le cadre de certaines transactions, incluant la conclusion d'accords majeurs de licence.

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel

Chapitre 4. ETATS FINANCIERS ANNUELS

Dans le cadre de l'accord de cessation et de résiliation contractuelle signé entre la Société et ce prestataire de services financiers en date du 19 juillet 2023, et en complément des sommes déjà versées en 2023 (voir les détails dans la partie des 'Faits Marquants de l'exercice' de la Note 4.1.6.1 - Informations relatives à l'entreprise), la Société s'est engagée à payer à ce même prestataire un montant forfaitaire supplémentaire de 750 000 dollars, sous condition de l'atteinte et de la rémunération de la Société de futures étapes de développement conformément à l'accord de licence signé avec Janssen.

4.1.6.22.7. Engagements liés à l'accord de production et d'approvisionnement avec Janssen

Le 22 décembre 2023, la Société a conclu un accord de services cadre (*Master Service Agreement* ou « MSA ») avec Janssen qui comprend la fabrication clinique et la fourniture de produits par la Société, ainsi que des services d'expertise technique et de développement, tels que définis dans l'Accord Janssen signé en juillet 2023.

Dans le cadre de cet accord, au 31 décembre 2023, la Société a déjà reçu des commandes d'achat de la part de Janssen pour un montant de 0,8 millions d'euros pour la livraison des matières premières et des lots cliniques et techniques de NBTXR3 prévue au cours du premier trimestre 2024.

4.1.6.23. Parties Liées

Rémunération des principaux dirigeants

Les rémunérations présentées ci-après, octroyées aux membres du directoire et du Conseil de surveillance ont été comptabilisées en charges au cours des exercices présentés :

(en milliers d'euros)

	2023	2022
Rémunérations, traitements et avantages en nature	1 735	1 464
Paiements fondés sur des actions	2 386	2 501
Rémunération des membres du conseil de surveillance	225	225
Total de la rémunération des parties liées	4 346	4 190

Les modalités d'évaluation des paiements fondés sur des actions sont présentées en note 4.1.6.17.

4.1.6.24. Honoraires des commissaires aux comptes

Le montant total des honoraires des commissaires aux comptes au titre du contrôle légal des comptes 2023 est de 864 milliers d'euros et se répartit de la façon suivante :

Honoraires au 31 décembre 2023			Total
(en milliers d'euros)	Grant Thornton	Ernst & Young	
Commissariat aux comptes	117	747	864
Services autres que la certification des comptes	27	166	193

4.1.6.25. Évènements postérieurs à la clôture

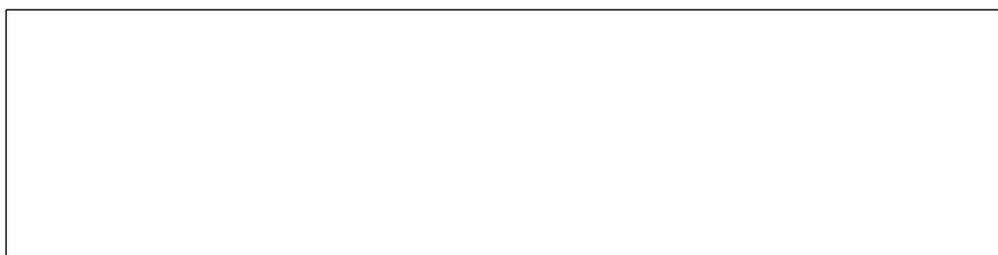
Méthodes comptables

L'état de la situation financière consolidée et l'état des résultats consolidés sont ajustés pour refléter les événements ultérieurs qui modifient les montants liés à des situations existant à la date de clôture. Les événements ultérieurs qui ne donnent pas lieu à des ajustements sont divulgués. Les ajustements et les informations à fournir sont effectués jusqu'à la date à laquelle les états financiers consolidés sont approuvés et autorisés à être publiés par le Conseil de surveillance.

Détails des événements postérieurs à la clôture

À la connaissance de la Société, il n'y a pas eu d'évènements significatifs dans la situation financière ou commerciale de la Société depuis le 31 décembre 2023.

**4.2. RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDÉS
2023**



Nanobiotix
Exercice clos le 31 décembre 2023

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

GRANT THORNTON

Membre français de Grant Thornton International
29, rue du Pont - CS 20070
92200 Neuilly-sur-Seine
S.A.S. au capital de € 2 297 184
632 013 843 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles et du Centre

ERNST & YOUNG et Autres

Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
438 476 913 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles et du Centre

Nanobiotix

Exercice clos le 31 décembre 2023

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

A l'Assemblée Générale de la société Nanobiotix,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société Nanobiotix relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2023, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

▪ **Référentiel d'audit**

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés » du présent rapport.

▪ **Indépendance**

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le Code de commerce et par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes sur la période du 1^{er} janvier 2023 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 821-53 et R. 821-180 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes consolidés pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes consolidés pris isolément.

- **Évaluation des factures non parvenues relatives aux dépenses engagées pour la réalisation des essais cliniques**

Risque identifié	Notre réponse
<p>Dans le cadre du développement de ses produits, la société réalise des essais cliniques en collaboration avec des centres de recherche clinique. La note 13.1 « Fournisseurs et comptes rattachés » de l'annexe aux comptes consolidés expose la méthode d'estimation des dépenses engagées à ce titre selon l'avancement des études cliniques. A la clôture, une estimation des coûts de traitements par patient non facturés est déterminée par la direction pour chaque étude sur la base des contrats signés avec les centres de recherche clinique, en tenant compte de la durée du traitement et de la date d'injection de chaque patient. Le montant total estimé pour chaque étude est diminué du montant des factures reçues et enregistré en facture non parvenue de l'exercice.</p>	<p>Nos travaux ont notamment consisté à examiner l'évaluation et les éléments sous-tendant les hypothèses clés utilisées par la direction pour déterminer le montant des factures non parvenues. Dans ce cadre, nous avons :</p> <ul style="list-style-type: none">• examiné les contrats significatifs conclus avec les centres de recherche clinique ;• rapproché ces contrats avec les données utilisées dans les fichiers de calcul de la provision établis par la direction et recalculé le coût par patient ;• testé les facturations émises par les centres de recherche clinique postérieurement à la clôture afin d'apprécier la cohérence de l'estimation de la direction au regard du montant effectif des dépenses engagées par les centres ;• rapproché les états déclaratifs des centres d'essais cliniques indiquant le nombre de patients recrutés et les dates de début de traitement avec le nombre de patients et les dates de traitement prises en compte dans le calcul de la provision.
<p>Le risque porte à la fois sur l'identification de la totalité des essais cliniques en cours à la date de la clôture des comptes, et sur la correcte estimation des provisions à la fin de l'exercice. Une erreur relative à ces éléments conduirait à une mauvaise évaluation du poste « Frais de recherche et de développement » du compte de résultat.</p>	
<p>Nous avons considéré l'évaluation des factures non parvenues relatives aux dépenses engagées pour la réalisation des essais cliniques comme étant un point clé de l'audit compte tenu de la complexité à déterminer les hypothèses clés qui sous-tendent leur estimation à la clôture de l'exercice.</p>	

▪ **Évaluation de la dette financière relative au prêt accordé par la BEI**

Risque identifié	Notre réponse
<p>Comme décrit dans la note 12 « Dettes financières » de l'annexe aux comptes consolidés, la société a obtenu un prêt auprès de la Banque européenne d'investissement (BEI) en juillet 2018 et a reçu une première tranche de MEUR 16 en octobre 2018, puis une seconde tranche de MEUR 14 en mars 2019. Un amendement à cet accord de prêt a été signé le 18 octobre 2022 par les parties.</p> <p>Au 31 décembre 2023, le passif financier s'élève à M EUR 36,4 et sa juste valeur à M EUR 38,7.</p> <p>L'évaluation du coût amorti de ce passif financier et de sa juste valeur nécessite des estimations et des jugements importants de la part de la direction en ce qui concerne :</p> <ul style="list-style-type: none">la détermination des montants et du calendrier des sorties de trésorerie futures liés à ce passif financier, qui dépendent de la date de commercialisation du NBTXR3 et des redevances fondées sur ses ventes ;le taux d'actualisation des sorties de trésorerie futures, s'agissant de la détermination de la juste valeur du passif financier. <p>Nous avons donc considéré l'évaluation de la dette financière relative au prêt accordé par la BEI comme étant un point clé de l'audit.</p>	<p>Nos procédures d'audit ont consisté à comprendre les méthodes de détermination de la juste valeur du passif financier et d'évaluation du passif financier au coût amorti, à apprécier la conformité de ces méthodes avec les normes comptables, à examiner les éléments probants et la justification des hypothèses clés utilisées dans ces méthodes et notamment pour déterminer l'échéancier et le montant des sorties de trésorerie futures. Dans ce contexte, nous avons :</p> <ul style="list-style-type: none">apprécié les hypothèses utilisées pour déterminer le montant et le calendrier des flux de trésorerie futurs, telles que la date de commercialisation prévue du NBTXR3 et les prévisions de ventes ;rapproché les prévisions de ventes utilisées dans le modèle de celles approuvées par le conseil de surveillance. <p>Nous avons également fait appel à des membres ayant une compétence particulière en comptabilisation des instruments financiers et à des experts en évaluation pour apprécier :</p> <ul style="list-style-type: none">le caractère approprié des modèles utilisés pour déterminer le coût amorti du passif financier et sa juste valeur ;le caractère raisonnable des données utilisées pour déterminer la valeur actuelle des flux de trésorerie futurs actualisés estimés à l'aide d'un taux d'intérêt moyen représentatif des conditions de marché en vigueur et du risque de crédit de la société ; <p>Enfin, nous avons apprécié le caractère approprié des informations présentées dans les notes de l'annexe aux comptes consolidés relatives au passif financier, notamment les analyses de sensibilité des hypothèses clés qui y sont présentées.</p>

▪ **Évaluation du chiffre d'affaires issu de l'accord de licence avec la société Janssen**

Risque identifié	Notre réponse
<p>Comme indiqué dans la note 15 « Chiffre d'affaires et autres produits » de l'annexe des comptes consolidés, la société a conclu un accord de licence mondial avec la société Janssen au mois de juillet 2023, accordant à la société Janssen une licence exclusive pour le développement, la fabrication, la commercialisation et d'autres formes d'exploitation du produit sous licence.</p> <p>En vertu de cet accord de licence, la société a reçu un paiement initial de M USD 30 , et est éligible à recevoir des paiements d'étapes supplémentaires liés au potentiel succès de jalons de développement et réglementaires. Au 31 décembre 2023, la société estime que la réalisation du premier jalon est hautement probable et, par conséquent, le paiement conditionnel de M USD 20 est inclus dans le prix de transaction estimé.</p> <p>Le montant des produits et des bénéfices concernant cet accord de licence dépend de l'évaluation du prix de la transaction en application de la norme IFRS 15 « Produits des activités ordinaires tirés de contrats conclus avec des clients », en particulier des contreparties variables, de l'identification des obligations de performance, et de l'allocation du prix de la transaction aux obligations de performance.</p> <p>Le chiffre d'affaires au 31 décembre 2023 s'élève à M EUR 30,1 dont M EUR 27,5 au titre de la licence cédée à Janssen et M EUR 2,1 au titre des services de R&D de ce même contrat. A cet effet, la société a identifié deux principales obligations de performance distinctes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • octroi de licence, • études en cours menées par la société : dans le cadre de ces études, cette dernière fournit des services de développement en lien avec la licence. • Afin d'allouer le prix de transaction aux obligations de performance, la société a déterminé que : • les étapes commerciales et les redevances sont affectées directement à l'octroi de la licence, • les paiements restant (c'est-à-dire le paiement initial et les étapes de R&D liées aux études en cours menées par la société) sont affectés à chaque obligation de performance, en allouant aux études en cours un montant déterminé par le prix de vente autonome des études en cours sur la base du coût plus la marge et en affectant la valeur résiduelle à l'octroi de licence. <p>Nous avons considéré l'évaluation du chiffre d'affaires de ce contrat comme un point clé de l'audit étant donné qu'une évaluation inappropriée du prix de la transaction, notamment du montant des contreparties variables, une identification inappropriée des obligations de performance et/ou une allocation inappropriée du prix de la transaction aux obligations de performance pourraient avoir un impact significatif sur le montant du chiffre d'affaires comptabilisé au titre de l'exercice.</p>	<p>Nos procédures ont essentiellement consisté à :</p> <ul style="list-style-type: none"> • prendre connaissance de l'accord de licence signé par votre société avec la société Janssen ; • mener une procédure de demande de confirmation auprès de la société Janssen des conditions contractuelles clés liées à l'accord de licence ; • analyser, au regard de la norme IFRS 15, la pertinence des obligations de performance identifiées par votre société dans le cadre de ce contrat ; • examiner le prix de la transaction estimé par la société au regard des flux de trésorerie attendus selon les termes du contrat ; • examiner l'estimation du prix de vente autonome des services de développement, en rapprochant les sorties de trésorerie attendues pour ces services des prévisions de flux de trésorerie présentées dans le budget de la société, et apprécier la pertinence du taux de marge retenu sur ces services ; • recalculer le montant du chiffre d'affaires de ce contrat à reconnaître sur l'exercice ; • apprécier le caractère approprié des informations fournies dans les notes de l'annexe des comptes consolidés.

▪ **Évaluation et présentation du risque de liquidité**

Risque identifié	Notre réponse
<p>La société a enregistré des pertes nettes de M EUR 39,7 en 2023 et a accumulé des pertes de M EUR 316,5 depuis sa création (y compris la perte nette de 2023).</p> <p>Néanmoins, tel qu'expliqué dans la note 2.3 « Principes et conventions générales / Continuité d'exploitation » de l'annexe des comptes consolidés, la situation déficitaire historique de la société s'explique par le caractère innovant des produits qu'elle développe, ce qui implique ainsi une phase de recherche et de développement durant plusieurs années.</p> <p>De plus, la société considère disposer de suffisamment de disponibilités pour faire face à ses obligations financières prévisionnelles et financer ses opérations au-delà des 12 prochains mois à compter de la date d'autorisation pour la publication de états financiers consolidés, compte tenu des éléments exposés dans les notes 2.3 « Principes généraux et base de présentation des états financiers / Continuité d'exploitation » et 14 « Instruments financiers inscrits au bilan et effet sur le résultat / Risque de liquidité » de l'annexe des comptes consolidés. En raison des jugements critiques exercés par la direction lors de l'élaboration de l'estimation des flux de trésorerie, nous avons considéré l'évaluation et les informations à fournir concernant le risque de liquidité comme un point clé de l'audit.</p>	<p>Nos procédures d'audit pour apprécier l'évaluation et la présentation par la direction du risque de liquidité ont principalement consisté à :</p> <ul style="list-style-type: none">• prendre connaissance du processus mis en œuvre par la société pour établir ses prévisions de trésorerie ;• examiner les documents fournis par la société pour étayer sa capacité à poursuivre son activité au-delà des 12 prochains mois ;• comparer les prévisions de trésorerie avec le budget approuvé par le conseil de surveillance ;• comparer les hypothèses utilisées pour déterminer la rentabilité, y compris les entrées et sorties de trésorerie, avec l'historique des performances de l'entreprise et les prévisions de trésorerie à fin mars 2024 avec le solde de trésorerie réel à cette date ;• effectuer des tests de sensibilité des hypothèses clés ;• examiner le caractère approprié des informations fournies dans l'annexe des comptes consolidés.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion du directoire.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

▪ **Format de présentation des comptes consolidés destinés à être inclus dans le rapport financier annuel**

Nous avons également procédé, conformément à la norme d'exercice professionnel sur les diligences du commissaire aux comptes relatives aux comptes annuels et consolidés présentés selon le format d'information électronique unique européen, à la vérification du respect de ce format défini par le règlement européen délégué n° 2019/815 du 17 décembre 2018 dans la présentation des comptes consolidés destinés à être inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L. 451-1-2 du Code monétaire et financier, établis sous la responsabilité du président du directoire. S'agissant de comptes consolidés, nos diligences comprennent la vérification de la conformité du balisage de ces comptes au format défini par le règlement précité.

Sur la base de nos travaux, nous concluons que la présentation des comptes consolidés destinés à être inclus dans le rapport financier annuel respecte, dans tous ses aspects significatifs, le format d'information électronique unique européen.

En raison des limites techniques inhérentes au macro-balisage des comptes consolidés selon le format d'information électronique unique européen, il est possible que le contenu de certaines balises des notes annexes ne soit pas restitué de manière identique aux comptes consolidés joints au présent rapport.

Par ailleurs, il ne nous appartient pas de vérifier que les comptes consolidés qui seront effectivement inclus par votre société dans le rapport financier annuel déposé auprès de l'AMF correspondent à ceux sur lesquels nous avons réalisé nos travaux.

▪ **Désignation des commissaires aux comptes**

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Nanobiotix par vos assemblées générales du 14 juin 2017 pour le cabinet GRANT THORNTON et du 4 mai 2012 pour le cabinet ERNST & YOUNG et Autres.

Au 31 décembre 2023, le cabinet GRANT THORNTON était dans la septième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG et Autres dans la douzième année (dont onze années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé).

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le directoire.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

▪ **Objectif et démarche d'audit**

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 821-55 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en

cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;
- concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

▪ **Rapport au comité d'audit**

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537/2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 821-27 à L. 821-34 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Neuilly-sur-Seine et Paris- La Défense, April 24, 2024

Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON
Membre français de Grant Thornton International

ERNST & YOUNG et Autres

Virginie Palethorpe

Claire Cesari-Walch

4.3. COMPTES ANNUELS DE NANBIOTIX SA POUR L' EXERCICE CLOS AU 31 DECEMBRE 2023

4.3.1. Bilan

Bilan Actif

(en milliers d'euros)

	31 décembre 2023			31 décembre 2022
	Brut	Depr. /Amort. & Prov.	Net	
Concessions, brevets	728	719	8	1
Autres immobilisations incorporelles	—	—	—	—
Immobilisations incorporelles	728	719	8	1
Constructions et agencements	3 321	2 274	1 047	1 360
Installations techniques	2 264	1 687	577	348
Autres immobilisations corporelles	994	920	74	88
Immobilisations en cours	44	—	44	344
Avances et acomptes	144	—	144	—
Immobilisations corporelles	6 767	4 881	1 887	2 140
Titres de participation	4 052	2 250	1 802	4 052
Autres immobilisations financières	386	—	386	354
Créances rattachées à des participations	2 546	40	2 506	2 381
Immobilisations financières	6 983	2 290	4 693	6 787
TOTAL	14 478	7 890	6 588	8 927
Avances et acomptes versés sur commandes	1 309	—	1 309	2 687
Avances	1 309	—	1 309	2 687
Clients et comptes rattachés	18 917	—	18 917	101
Autres actifs courants	7 568	2 583	4 985	7 138
Créances	26 485	2 583	23 902	7 239
Valeurs mobilières de placement				2 825
Disponibilités	73 476	—	73 476	37 233
Trésorerie	73 476	—	73 476	40 058
Charges constatées d'avance	2 696	—	2 696	3 086
TOTAL	103 966	2 583	101 383	53 070
Ecart de conversion actif	—	—	—	—
TOTAL ACTIF	118 444	10 473	107 972	61 997

Bilan Passif

(en milliers d'euros)

	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Capital	1 414	1 046
Primes	312 777	255 780
Report à nouveau débiteur	(270 317)	(227 649)
Résultat de l'exercice	(30 370)	(42 667)
CAPITAUX PROPRES	13 504	(13 490)
Provisions pour risques et charges	607	280
PROVISIONS	607	280
Emprunts et dettes financières diverses	34 360	41 506
Dettes fournisseurs	19 865	10 477
Dettes fiscales et sociales	5 881	5 242
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	173	228
Autres dettes	764	1 067
Produits constatés d'avance	32 555	16 518
DETTES	93 597	75 038
Écart de conversion passif	264	169
TOTAL PASSIF	107 972	61 997

4.3.2. Compte de résultat

(en milliers d'euros)

	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Ventes de marchandises	117	185
Production vendue de biens	525	261
Prestation de services	31 510	178
Chiffre d'affaires	32 152	624
Production stockée	—	—
Production immobilisée	—	—
Subvention d'exploitation	52	5
Reprises sur dépréciations, provisions, transferts de charges	89	29
Autres produits	182	182
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION	32 475	840
Achats de marchandises	—	—
Variation de stock de marchandises	—	—
Achats de matières premières et autres approvisionnements	710	515
Variation de stock	—	—
Autres achats et charges externes	41 317	33 201
Impôts et taxes et versements assimilés	422	363
Salaires et traitements	9 284	7 877
Charges sociales	4 732	4 045
Dotations aux amortissements	549	533
Dotations aux dépréciations	425	6
Dotations aux provisions	150	230
Autres charges	263	461
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION	57 852	47 231
RÉSULTAT D'EXPLOITATION	(25 376)	(46 391)
Produits financiers de participations	165	136
Autres intérêts et produits assimilés	1 219	201
Reprises sur dépréciations, provisions, transferts de charges financières	335	201
Différence positive de change	489	3 132
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement	—	28
TOTAL DES PRODUITS FINANCIERS	2 208	3 698
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions financières	20	16
Intérêts et charges assimilés	2 511	1 804
Différence négative de change	2 916	977
Charges nettes sur cession de valeurs mobilières de placement	—	78
TOTAL DES CHARGES FINANCIÈRES	5 447	2 876
RÉSULTAT FINANCIER	(3 239)	822
RÉSULTAT COURANT AVANT IMPÔTS	(28 616)	(45 569)
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	89	—
Produits exceptionnels sur opérations en capital	28	—
Reprises sur dépréciations, provisions, transferts de charges exceptionnelles	—	16
TOTAL DES PRODUITS EXCEPTIONNELS	116	16
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	704	998
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	4	—
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions exceptionnelles (1)	4 925	—
TOTAL DES CHARGES EXCEPTIONNELLES	5 633	998
RÉSULTAT EXCEPTIONNEL	(5 516)	(982)
Participation des salariés	—	—
Crédit d'impôt	3 762	3 884
RÉSULTAT NET	(30 370)	(42 667)

(1) dont 4 925 K€ au titre de la correction d'erreur liée à la dépréciation des titres de participations et des actifs rattachés relative aux exercices antérieurs.

4.3.3. Annexes

Annexe au bilan avant répartition du résultat de l'exercice, dont le total est de 107 972 K€ et au compte de résultat de l'exercice présenté sous forme de liste, dont le chiffre d'affaires est de 32 152 K€ et dégageant un déficit de 30 370 K€.

L'exercice a une durée de 12 mois, couvrant la période du 1er janvier 2023 au 31 décembre 2023.

Les notes et les tableaux présentés ci-après, font partie intégrante des comptes annuels, les tableaux sont présentés en milliers euros.

FAITS CARACTÉRISTIQUES DE L'EXERCICE

Accord de collaboration d'essai avec LianBio

Au 30 juin 2023, la Société a signé un accord de collaboration d'essai global (le " GTCA ") avec LianBio dans le cadre de l'accord de licence signé le 11 mai 2021. Conformément aux termes et conditions de cet accord GTCA, LianBio participera à l'essai mondial de Phase 3 d'enregistrement dans le HNSCC mené par Nanobiotix dans le cadre de la réalisation de l'essai appelé, également NANORAY-312, mené dans les territoires sous licence LianBio. Selon le contrat GTCA, LianBio est aussi responsable de tous les coûts internes et externes encourus dans le cadre de l'étude NANORAY-312 se déroulant sur les territoires sous licence et de tous les coûts et dépenses externes encourus pour l'étude globale qui sont applicables à la fois (i) à l'étude menée dans les territoires sous licence en ce qui concerne les patients recrutés dans le cadre de l'engagement de recrutement, et (ii) à la partie de l'étude globale menée en dehors des territoires sous licence. En décembre 2023, LianBio a transféré ses droits et obligations découlant du GTCA à Janssen.

Accord Janssen

Le 7 juillet 2023, la Société a conclu un accord de licence mondiale, de co-développement et de commercialisation avec Janssen Pharmaceutica NV ("Janssen"), une entité de Janssen Pharmaceutical du groupe Johnson & Johnson, pour le potentiel premier radioenhancer de sa catégorie NBTXR3, à l'échelle mondiale, à l'exclusion du territoire dévolu par la Licence Asie. Selon les termes de l'accord de licence, la Société accorde à Janssen une licence exclusive pour le développement et la commercialisation de NBTXR3. Cette licence est mondiale à l'exception des territoires déjà couverts par le contrat de licence avec LianBio, partenaire de Nanobiotix.

Nanobiotix conservera le contrôle opérationnel de NANORAY-312 et de toutes les autres études en cours, ainsi que la fabrication de NBTXR3 et l'approvisionnement clinique et commercial initial. Janssen sera entièrement responsable d'une première étude de Phase 2 évaluant NBTXR3 chez des patients atteints d'un cancer du poumon de stade 3 et aura la faculté de prendre le contrôle des études actuellement menées par Nanobiotix.

Suite à l'approbation antitrust du *Hart-Scott-Rodino (HSR)*, la Société a reçu un paiement initial de 30 millions de dollars pour l'accord de licence global. Nanobiotix est éligible à des paiements d'étape pouvant atteindre 1,8 milliard de dollars au total, liés à l'atteinte d'objectifs de développement, réglementaires et de commercialisation. L'accord prévoit de plus, des paiements d'étapes supplémentaires pouvant aller jusqu'à 650 millions de dollars liés au succès de jalons de développement et réglementaires pour un ensemble de cinq indications additionnelles pouvant être développées par Janssen, à sa seule discrétion. Enfin, et en accord avec Janssen, Nanobiotix pourrait aussi être éligible à des paiements d'étapes supplémentaires pouvant aller jusqu'à 220 millions de dollars au total pour toute nouvelle indication que Nanobiotix développerait en propre. Nanobiotix recevra également des redevances échelonnées (tiered-royalties) à deux chiffres (de 10 à 20 %) sur les ventes nettes de NBTXR3.

Par ailleurs, la Société était aussi éligible à recevoir jusqu'à 30 millions de dollars en capital de Johnson & Johnson Innovation – JJDC, Inc. (« JJDC »), dont la tranche initiale égale à 5 millions de dollars émise sans droits préférentiels de souscription a été reçue au 13 septembre 2023. Une seconde tranche de 25 millions de dollars a été reçue en deux étapes : (i) 20,2 millions de dollars le 7 novembre 2023 et (ii) 4,8 millions de dollars le 4 décembre 2023.

Transfert des droits de développement et de commercialisation de LianBio pour NBTXR3 en Chine et dans d'autres marchés asiatiques à Janssen

Le 22 décembre 2023, la Société a annoncé que son partenaire LianBio a conclu un accord de cession au bénéfice de Janssen par lequel LianBio transfère à Janssen les droits exclusifs de développement et de commercialisation du potentiel radioenhancer *first-in-class* NBTXR3 dans les territoires sous licence Asie.

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel

Chapitre 4. ETATS FINANCIERS ANNUELS

Cet accord de cession de droits inclut le transfert des termes et conditions économiques stipulés entre Nanobiotix et LianBio, y compris le droit pour Nanobiotix d'être éligible à recevoir jusqu'à un total de 225 millions de dollars éventuels sous réserve de l'atteinte de certaines étapes de développement et de commercialisation (hormis 20 millions de dollars déjà versés à la Société par LianBio), et à percevoir des redevances graduelles à deux chiffres, basées sur les ventes nettes dans les territoires asiatiques.

À compter de la date de conclusion de l'accord de transfert, LianBio apportera son support pour la transmission des actifs vers Janssen sur une période déterminée de six mois.

Augmentation de capital

Dans le cadre du contrat d'achat de titres signé avec JJDC, la Société a émis le 13 septembre 2023, 959 637 actions ordinaires, souscrites par JJDC, Inc. en contrepartie d'une tranche initiale égale à 5 millions de dollars entraînant une augmentation de capital d'un montant nominal total montant de 29 K€.

Le 7 novembre 2023, la Société a annoncé la clôture d'une offre globale de suivi réservée à des catégories déterminées d'investisseurs, y compris après exercice partiel par les souscripteurs de leur option d'achat d'actions ordinaires supplémentaires sous forme d'ADS. L'offre globale a généré un montant brut de 31,8 millions d'euros.

La clôture a consisté en : (i) 3 786 907 ADS, représentant chacune une action ordinaire de la Société, d'une valeur nominale de 0,03 € par action, aux Etats-Unis, dont 680 000 ADS au titre de l'exercice partiel de l'option de surallocation, émises au prix 5,36 \$ par ADS, et (ii) 2 492 223 actions ordinaires, exclusivement offertes à des « investisseurs qualifiés » en Europe (y compris en France) et dans certains autres pays (à l'exclusion des États-Unis d'Amérique et du Canada) émises au prix de 5,07 € par action ordinaire. L'offre américaine et l'offre européenne sont désignées, ensemble, comme l'"Offre Globale".

Parallèlement, dans le cadre du contrat d'achat de titres signé avec JJDC, JJDC s'est engagé à souscrire, sous réserve des approbations réglementaires requises, une deuxième tranche de 25,0 millions de dollars d'ADS restreints de la Société, émises au prix de 5,36 dollars par ADS aux États-Unis.

Conformément aux règles françaises de contrôle des investissements étrangers, le montant du placement tel que prévu initialement a été réduit, de sorte que JJDC a dans un premier temps souscrit à 3 762 923 *restricted* ADS (représentant, avec la participation existante de JJDC, 9,9 % des droits de vote en circulation de la Société) pour un montant brut de 20,2 millions de dollars.

Le 4 décembre 2023, après approbation du ministère français de l'Économie, JJDC a souscrit à 901 256 ADS restants, émises au prix de 5,36 \$ par ADS aux États-Unis, soit un montant brut de 4,8 millions de dollars.

Accord de résiliation avec un prestataire de services financiers

La Société et un prestataire de services financiers ont conclu un accord de conseil le 28 novembre 2018 pour agir en tant que conseiller financier exclusif de la Société relatif à certaines transactions, y compris la conclusion d'accords de licence majeure. Dans ce contexte, la Société a versé à son prestataire de services financiers 1,5 million de dollars en août 2023 suite à la signature de l'Accord Janssen.

Dans le cadre de l'accord de libération et de résiliation signé par et entre la Société et ce prestataire de services financiers en date du 19 juillet 2023, la Société a versé un premier montant de 750 000 \$ en décembre 2023 suite à l'augmentation de capital de novembre 2023 (voir paragraphe sur l'augmentation de capital ci-dessus). En plus de ce paiement, la Société est engagée à payer un deuxième montant de 750 000 \$ à la condition de l'atteinte d'autres étapes de développement conformément à l'accord de licence signé avec Janssen.

Renonciation aux engagements de trésorerie avec la BEI

Conformément à l'accord de prêt de la Société avec la Banque européenne d'investissement (la « BEI »), Nanobiotix s'était initialement engagée à maintenir, aussi longtemps que le prêt de la BEI reste en cours, un solde minimum de trésorerie et d'équivalents de trésorerie égal au principal restant dû détenu par la BEI.

La BEI a accepté de renoncer à l'engagement relatif au maintien d'un montant minimum de trésorerie et d'équivalents de trésorerie au titre du prêt BEI, avec effet au 13 octobre 2023, sous réserve de respect des conditions suivantes : (i) le remboursement à la BEI des intérêts courus en tant que paiement en nature ("PIK") pour environ 5,4 millions d'euros conformément aux termes de l'amendement du prêt BEI pour le montant d'intérêts courus accumulés jusqu'au 12 octobre 2023 ("condition de paiement du PIK"), (ii) l'introduction d'un mécanisme supplémentaire pour le paiement anticipé du paiement d'étape supplémentaire des 20 millions d'euros conformément à l'amendement du prêt de la BEI, avec un mécanisme de remboursement anticipé correspondant à un pourcentage progressif à un chiffre dans le bas de la fourchette appliqué aux futures transactions de financement par capitaux propres ou par dette jusqu'à un montant total de 100 millions d'euros, sur une base cumulative,

pourcentage qui serait augmenté à un chiffre moyen pour les financements supérieurs à 100 millions d'euros (le « mécanisme de remboursement anticipé d'étape »).

La condition de paiement du PIK a été satisfaite le 12 octobre 2023, autorisant la suppression définitive de la clause financière.

La condition du mécanisme de remboursement anticipé d'étape a été satisfaite lors des augmentations de capital souscrites en novembre et décembre 2023, générant un versement de 0,8 millions d'euros à la BEI (19,2 millions d'euros sont encore dus au 31 décembre 2023).

Cet accord avec la BEI a été modifiée, mise à jour et consolidée de l'accord de prêt de la BEI et de l'accord de redevances connexe en date du 18 avril 2024.

ÉVÉNEMENTS SIGNIFICATIFS POSTÉRIEURS A LA CLÔTURE

À la connaissance de la Société, il n'y a pas eu d'évènements significatifs dans la situation financière ou commerciale de la Société depuis le 31 décembre 2023.

RÈGLES ET MÉTHODES COMPTABLES

Principes et conventions générales

Les comptes annuels de l'exercice ont été élaborés et présentés conformément au règlement ANC 2014-3 du 5 juin 2014 modifié par les règlements 2015-06 (PCG 2014) du 23 novembre 2015 et 2016-07 du 4 novembre 2016.

Les conventions générales ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, et conformément aux articles 121-1 et suivants du Plan comptable général :

- image fidèle ;
- comparabilité des exercices et continuité de l'exploitation ;
- régularité et sincérité ;
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre ;
- indépendance des exercices ; et
- conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

La Société a préparé ses états financiers en appliquant le principe de continuité d'exploitation.

Bien que la Société ait bénéficié d'importantes entrées de trésorerie provenant directement du produit net de l'offre globale d'augmentation de capital et de l'accord de licence globale, de co-développement et de commercialisation signé avec Janssen, la capacité de la Société à réussir sa transition vers une situation de profitabilité dépendra de l'atteinte d'un niveau suffisant de revenus lui permettant de couvrir sa structure de coûts, ainsi que de la réalisation des étapes de développement, réglementaires et commerciales relatives au nouvel accord de licence avec Janssen. Par conséquent, la Société ne peut garantir qu'elle sera un jour rentable ou qu'elle générera des flux de trésorerie positifs provenant de ses activités d'exploitation.

De plus, la Société peut rencontrer des difficultés imprévues, des complications, des retards de développement et d'autres facteurs inconnus qui nécessiteront des dépenses supplémentaires.

La Société a enregistré des pertes nettes de 30,4 millions d'euros en 2023 et a accumulé des pertes de 300.7 millions d'euros depuis sa création (y compris la perte nette de 2023). Pour l'exercice clos le 31 décembre 2023, le groupe a généré des flux de trésorerie positifs de 46 millions d'euros et dispose d'un total de 73,5 millions d'euros de trésorerie et d'équivalents de trésorerie.

La BEI a approuvé la suppression définitive de l'obligation du maintien d'une position minimale de trésorerie et d'équivalents de trésorerie, avec une date effective au 13 octobre 2023 et la Société doit recevoir le premier paiement d'étape de 20,0 millions de dollars de Janssen en Mai 2024, dû à la réalisation du premier jalon de développement fin 2023 et de l'émission de la facture à Janssen en janvier 2024.

Par conséquent, et selon les facteurs exposés ci-dessus, la Société estime que sa trésorerie et équivalents de trésorerie lui permettront de couvrir ses dépenses au-delà des 12 prochains mois, et la Direction n'a pas de doute substantiel sur la capacité de la Société à maintenir sa continuité d'exploitation.

Permanence des méthodes

Les méthodes d'évaluation et de présentation retenues pour cet exercice n'ont pas été modifiées par rapport à l'exercice précédent.

COMPLÉMENT D'INFORMATIONS RELATIF AU BILAN

Etat des immobilisations corporelles et incorporelles

(en milliers d'euros)	Valeur brute en début d'exercice	Augmentations Poste à poste	Acquisitions	Diminutions Poste à poste	Cessions	Valeur brute en fin d'exercice
Immobilisations incorporelles diverses (logiciels, licences)	719	—	9	—	—	728
Immobilisations incorporelles capital	—	—	—	—	—	—
Immobilisations incorporelles en cours	—	—	—	—	—	—
Installations générales agencements, aménagements des constructions	3 318	—	2	—	—	3 321
Installations techniques, Matériel et outillage industriel	2 065	344	69	—	214	2 264
Installations générales agencements, aménagements divers	79	—	—	—	—	79
Matériel de bureau et informatique, Mobilier	890	—	33	—	8	915
Immobilisations corporelles en cours	344	—	44	344	—	44
Avances et acomptes	—	—	144	—	—	144
TOTAL	7 416	344	301	344	222	7 495

La Société a poursuivi ses investissements au cours de l'exercice 2023 pour 301 K€ comprenant :

- achats de nouveaux logiciels et licences informatiques pour 9 K€ ;
- installations techniques et matériel pour 69 K€ ;
- achats de matériels informatiques et équipements divers pour 33 K€ ;
- immobilisations corporelles en cours pour 44K€ ;
- avance et acomptes versés sur immobilisations pour 144 K€ ;

Les affectations de poste à poste concernent essentiellement l'activation de l'irradiateur acquis en 2022 pour 313 K€.

Les cessions de l'exercice s'élèvent à 222 K€ et correspondent aux mises au rebut d'immobilisations complètement amorties pour 32 K€ et aux cessions de matériel quasiment complètement amortis pour une valeur brute s'élevant à 190 K€.

Frais de recherche et de développement

La Société estime qu'en raison des risques et des incertitudes liées à l'obtention des autorisations réglementaires de commercialisation de ses produits candidats, la faisabilité technique des projets en développement ne sera établie qu'une fois les autorisations réglementaires obtenues pour la commercialisation des produits. En conséquence, la Société a comptabilisé en charges l'ensemble de ses frais de recherche et de développement engagés en 2023 et durant les périodes précédentes.

Les frais de recherche et de développement exposés au titre de l'exercice 2023, s'élèvent à 38 396 K€.

Depuis le début de ses essais cliniques, Nanobiotix a engendré des coûts qui ne lui ont pas encore été facturés. Au 31 décembre 2023, ces coûts estimés à 11 369 K€ ont donc été provisionnés conformément aux principes de prudence et de séparation des exercices, et estimés pour chaque étude, sur la base des contrats signés avec les centres de recherche clinique, en tenant compte de la durée du traitement et de la date d'injection de chaque patient. Le montant total estimé pour chaque étude au 31 décembre 2023 a été diminué des factures reçues jusqu'à la date de clôture de l'exercice.

Évaluation des immobilisations corporelles

La valeur brute des éléments corporels de l'actif immobilisé correspond à la valeur d'entrée des biens dans le patrimoine compte tenu des frais nécessaires à la mise en état d'utilisation de ces biens, mais à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

Évaluation des immobilisations incorporelles

Les brevets, concessions et autres valeurs incorporelles immobilisés ont été évalués à leur coût d'acquisition, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

Évaluation des amortissements

Les méthodes et les durées d'amortissement retenues ont été les suivantes :

Catégorie	Mode	Durée
Autres immobilisations incorporelles	Linéaire	1 à 5 ans
Installations générales agencements, aménagements et constructions	Linéaire	5 à 10 ans
Installations techniques, matériel et outillage industriel	Linéaire	3 à 10 ans
Installations générales, agencements, aménagements	Linéaire	3 à 5 ans
Matériel de bureau et informatique, mobilier	Linéaire	1 à 10 ans

Etat des amortissements

(en milliers d'euros)	Montant en début d'exercice	Mouvement de poste à poste	Dotations de l'exercice	Diminutions reprises	Montant en fin d'exercice
Immobilisations incorporelles diverses (logiciels, licences)	718	—	1	—	719
Installations générales agencements, aménagements des constructions	1 959	—	315	—	2 274
Installations techniques, Matériel et outillage industriel	1 711	—	187	211	1 687
Installations générales agencements, aménagements	45	—	12	—	57
Matériel de bureau et informatique, Mobilier	837	—	35	8	863
TOTAL	5 270	—	550	219	5 600

La diminution des dotations aux amortissements se rapporte aux sorties d'immobilisation.

Etat des immobilisations financières

(en milliers d'euros)	Valeur brute en début d'exercice	Augmentations	Diminutions	Valeur brute en fin d'exercice
Dépôts	271	16	—	287
Titres de participation	4 052	—	—	4 052
Créances rattachées à des participations	2 381	165	—	2 546
Titres immobilisés	—	—	—	—
Actions propres	99	—	—	99
Compte de Liquidité	—	—	—	—
TOTAL	6 802	181	—	6 983

Titres immobilisés

Les titres de participation, ainsi que les autres titres immobilisés ont été évalués au prix pour lequel ils ont été acquis, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

En cas de cession portant sur un ensemble de titres de même nature conférant les mêmes droits, la valeur d'entrée des titres cédés a été estimée selon la méthode du "premier entré, premier sorti".

Les titres immobilisés ont le cas échéant été dépréciés par voie de provision pour tenir compte de leur valeur actuelle à la clôture de l'exercice.

Nanobiotix détient 100% des actions de la Société Nanobiotix Corp., dont le capital est de 3 001 K€. Cette filiale présente un résultat comptable positif de 214 K€ pour son exercice clos au 31 décembre 2023.

Nanobiotix détient également 100% des actions des sociétés Nanobiotix Spain, S.L.U. et Nanobiotix Germany GmbH dont le capital est respectivement de 3 K€ et 25 K€.

Enfin, Nanobiotix détient 100% des actions de la Société Curadigm SAS créé le 3 juillet 2019, dont le capital s'élève à 1 023 K€ au 31 décembre 2023.

A la fin de l'exercice, une provision pour dépréciation est constituée lorsque la valeur d'usage est inférieure à la valeur d'entrée dans le patrimoine. La valeur d'usage est déterminée en fonction de l'actif net comptable réévalué, de la rentabilité, des prévisions de trésorerie et de la valeur d'utilité de la participation.

Correction d'erreur relative à la dépréciation des titres de participation et actifs rattachés :

Nous avons identifié une erreur dans les états financiers de Nanobiotix SA relative à des exercices antérieurs concernant la dépréciation des titres de participation et des actifs associés de certaines de nos filiales, notamment Nanobiotix Corp., et Curadigm SAS. À la suite d'une diminution substantielle de leur valeur d'utilité constatée au cours des exercices précédents, il aurait été approprié de déprécier les titres de participation, les créances et les comptes courants correspondants le cas échéant. Nous avons évalué le montant total des dépréciations insuffisamment constituées à l'ouverture de l'exercice 2023 à 4 925 K€ et corrigé cette erreur pour les filiales Nanobiotix Corp. et Curadigm SAS, en impact résultat de l'exercice 2023. Conformément au PCG art. 122-6 et la Note de présentation du règlement ANC 2018-01, cette correction d'erreur a été reconnue en dehors du résultat courant, sur une ligne distincte du compte de résultat au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2023 dans la rubrique *Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions exceptionnelles* du compte de résultat.

Les principaux postes de bilan des exercices antérieurs présentés, corrigés de l'erreur sont détaillés dans le tableau ci-après (en l'absence d'une allocation précise de ces dépréciations sur les exercices antérieurs, les postes de résultat ne sont pas présentés corrigés de l'erreur).

Postes comptables

(en K€)	31/12/2022 (Publié)	Correction	Informations Proforma
Titres de participation	4 052	—	4 052
Dépréciation titres	—	(2 559)	(2 559)
Créances rattachées	2 381	—	2 381
Dépréciation créances rattachées	—	(20)	(20)
Total immobilisations financières	6 433	(2 579)	3 854
Compte courant	2 158	—	2 158
Dépréciation C/C	—	(2 158)	(2 158)
Total compte courant	2 158	(2 158)	—
Provision situation nette	—	(188)	(188)
Total provision	—	(188)	(188)
TOTAL CORRECTION		(4 925)	

Action propres :

Suite à l'arrêt du contrat de liquidité avec la banque Gilbert Dupont au 20 Décembre 2022, le solde d'actions de 22 118 a été maintenu en auto-détention. La valeur comptable des titres s'élève à 99 K€. Aucune dépréciation n'a été constatée, la valeur de marché étant supérieure à la valeur comptable à la clôture.

Variation des capitaux propres

(en milliers d'euros)	Capital	Primes liées au capital	Réserves	Report à nouveau débiteur	Résultat	TOTAL
31 décembre 2022	1 046	255 760	20	(227 649)	(42 667)	(13 490)
Affectation résultat N-1	—	—	—	(42 667)	42 667	—
Augmentation de capital	368	57 007	(11)	—	—	57 364
Attributions gratuites d'action	—	(25)	25	—	—	—
Souscription BSA	—	—	—	—	—	—
Exercice BSPCE	—	—	—	—	—	—
Résultat de la période N	—	—	—	—	(30 370)	(30 370)
31 décembre 2023	1 414	312 743	34	(270 317)	(30 370)	13 504

Au 31 décembre 2023, la variation des capitaux propres se présente comme suit :

- 368 K€ sur le capital social dont 357 K€ s'expliquant par les opérations d'augmentation de capital intervenues entre septembre et décembre 2023 et 11K€ relatifs à l'augmentation de capital par attribution gratuite d'actions (Voir note sur les événements significatifs de l'exercice);
- 57 007 K€ relatifs aux primes d'émission des opérations d'augmentation de capital (Voir note sur les événements significatifs de l'exercice) ;
- 42 667 K€ relatifs à l'affectation du résultat N-1 en report à nouveau débiteur ;
- 25 K€ relatifs aux attributions gratuites d'actions se composant de 26 K€ d'attribution au titre de l'année 2023 et 1 K€ au titre des attributions caduques du fait de départ des bénéficiaires ;
- 30 370 K€ correspondant à la perte de l'exercice.

Composition du capital social

Différentes catégories de titres	valeur nominale	Au début de l'exercice	Créés	Remboursés	En fin d'exercice
	€				
Actions normales	0,03	34 875 872	12 257 456	—	47 133 328

Titres dilutifs donnant accès au capital

Au 31 décembre 2023, la Société disposait des types de plans d'actions suivants : plans de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE), de bons de souscription d'actions (BSA), d'options de souscription d'actions (OSA) et d'attribution gratuite d'actions (AGA).

Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (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.

Les conditions d'exercice des BSPCE sont détaillées dans le présent document d'enregistrement universel - Section 5.1.4.

	BSPCE 08-2013	BSPCE 09-2014	BSPCE 2015-1	BSPCE 2015-3	BSPCE Performance 2016	BSPCE 2017 Ordinary	BSPCE 2017
Date d'Assemblée Générale	28 juin 2013	18 juin 2014	18 juin 2014	18 juin 2014	25 juin 2015	23 juin 2016	23 juin 2016
Date d'attribution par le conseil de surveillance	28 août 2013	16 sept. 2014	10 févr. 2015	10 juin 2015	2 févr. 2016	7 janv. 2017	7 janv. 2017
Nombre total de BSPCE autorisés	500 000	450 000	450 000	450 000	450 000	450 000	450 000
Nombre total de BSPCE attribués	50 000	97 200	71 650	53 050	129 250	117 650	80 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	50 000	97 200	71 650	53 050	129 250	117 650	80 000
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux:	—	21 000	24 000	—	23 500	26 400	32 000
Dont Laurent LEVY	—	21 000	24 000	—	23 500	26 400	32 000
Nombre de bénéficiaires non mandataires (à l'émission)	1	30	13	42	50	42	3
Point de départ de l'exercice des BSPCE	28 août 2013	16 sept. 2015	10 févr. 2016	10 juin 2016	2 févr. 2016	7 janv. 2018	7 janv. 2017
Date d'expiration des BSPCE	28 août 2023	16 sept. 2024	10 févr. 2025	10 juin 2025	2 févr. 2026	7 janv. 2027	7 janv. 2027
Prix d'exercice des BSPCE	5,92 €	18,68 €	18,57 €	20,28 €	14,46 €	15,93 €	15,93 €
Nombre d'actions souscrites à la date de clôture	—	—	—	—	—	—	—
Nombre total de BSPCE annulés ou caducs à la date de clôture	50 000	11 450	3 550	24 650	30 100	19 550	0
Nombre total de BSPCE restants à la date de clôture	0	85 750	68 100	28 400	99 150	98 100	80 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date de clôture	0	85 750	68 100	28 400	99 150	98 100	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 des dites BSPCE soient remplies)	—	85 750	68 100	28 400	99 150	98 100	80 000

Bons de souscription d'actions (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 6 mars 2018 qui peuvent être exercés au plus tard dans les cinq (5) années suivant leur date d'attribution par le directoire.

Les conditions d'exercice des BSA sont détaillées dans le Document d'Enregistrement Universel - Section 5.1.4.

	BSA 2013	BSA 2014	BSA 2015-1	BSA 2015-2 (a)	BSA 2018	BSA 2018-1	BSA 2018-2	BSA 2019-1	BSA 2020	BSA 2021 (a)
Date d'Assemblée Générale	4 mai 2012	18 juin 2014	18 juin 2014	18 juin 2014	14 juin 2017	14 juin 2017	23 mai 2018	23 mai 2018	11 avr. 2019	30 nov. 2020
Date d'attribution par le conseil de surveillance	10 avr. 2013	16 sept. 2014	10 févr. 2015	25 juin 2015	6 mars 2018	6 mars 2018	27 juil. 2018	29 mars 2019	17 mars 2020	20 avr. 2021
Nombre total de BSA autorisés	200 000	100 000	100 000	100 000	116 000	116 000	140 000	140 000	500 000	650 000
Nombre total de BSA attribués	10 000	14 000	26 000	64 000	18 000	10 000	5 820	18 000	18 000	48 103
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	10 000	14 000	26 000	64 000	18 000	10 000	5 820	18 000	18 000	48 103
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux:	—	8 000	15 000	—	12 700	—	—	12 700	14 024	—
Dont Anne-Marie GRAFFIN	—	—	5 000	—	2 900	—	—	2 900	3 843	—
Dont Enno SPILLNER	—	—	3 000	—	4 000	—	—	4 000	3 829	—
Dont Alain HERRERA	—	4 000	5 000	—	2 900	—	—	2 900	3 195	—
Dont Gary PHILIPS	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nombre de bénéficiaires non mandataires (à l'émission)	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1
Point de départ de l'exercice des BSA	30/4/2014	16/9/2014	10/2/2015	25/6/2015	6/3/2018	6/3/2018	27/7/2018	29/3/2019	17/3/2020	20/4/2021
Date d'expiration des BSA	10/04/2023	16/09/2024	10/02/2025	25/06/2025	06/03/2023	06/03/2023	27/07/2028	29/03/2029	17/03/2030	20/04/2031
Prix d'émission des BSA	2,50 €	4,87 €	4,87 €	5,00 €	1,62 €	1,62 €	2,36 €	1,15 €	0,29 €	2,95 €
Prix d'exercice des BSA	6,37 €	17,67 €	17,67 €	19,54 €	13,55 €	13,55 €	16,10 €	11,66 €	6,59 €	13,47 €
Nombre de BSA souscrits à la date de clôture	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nombre total de BSA annulés ou caducs à la date de clôture	10 000	4 000	5 000	—	18 000	10 000	—	—	—	33 672
Nombre total de BSA restants à la date de clôture	—	10 000	21 000	64 000	—	—	5 820	18 000	18 000	14 431
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date de clôture	—	—	—	—	—	—	—	—	—	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)	—	10 000	21 000	64 000	—	—	5 820	18 000	18 000	14 431

Chapitre 4. ETATS FINANCIERS ANNUELS

Stock options (OSA)

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, son incapacité ou son décès.

Les conditions d'exercice des OSA sont détaillées dans le Document d'Enregistrement Universel - Section 5.1.4.

	OSA 2016-1-P	OSA 2016-2	OSA 2017-P	OSA 2018	OSA 2019-1	OSA 2019 LLY	OSA 2020	OSA 2021-04- O	OSA 2021-04- P	OSA 2021-06- P	OSA 2021-06- O	OSA 2022-06- P	OSA 2022-06- O	OSA 2023-01- O
Date(s) d'assemblée(s)	25 juin 2015	23 juin 2016	23 juin 2016	14 juin 2017	23 mai 2018	11 avr. 2019	11 avr. 2019	30 nov. 2020	30 nov. 2020	30 nov. 2020	28 avr. 2021	30 nov. 2020	28 avr. 2021	27 juin 2023
Date d'attribution par le directoire	2 févr. 2016	3 nov. 2016	7 janv. 2017	6 mars 2018	29 mars 2019	24 oct. 2019	11 mars 2020	20 avr. 2021	20 avr. 2021	21 juin 2021	21 juin 2021	22 juin 2022	22 juin 2022	20 juil. 2023
Nombre total de OSA autorisés	450 000	450 000	450 000	526 800	648 000	500 000	500 000	850 000	1 000 000	1 000 000	850 000	1 000 000	850 000	1 700 000
Nombre total de OSA attribués	6 400	4 000	3 500	62 000	37 500	500 000	407 972	143 200	428 000	60 000	60 000	170 400	410 500	338 860
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	6 400	4 000	3 500	62 000	37 500	500 000	407 972	143 200	428 000	60 000	60 000	170 400	410 500	338 860
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux:	—	—	—	—	—	500 000	180 000	—	240 000	60 000	60 000	—	245 000	298 860
Dont Laurent LEVY	—	—	—	—	—	500 000	120 000	—	180 000	—	—	—	150 000	200 116
Dont Anne-Juliette HERMANT	—	—	—	—	—	—	60 000	—	60 000	—	—	—	35 000	33 354
Dont Bart VAN RHIJN	—	—	—	—	—	—	—	—	—	60 000	60 000	—	60 000	65 390
Dont Louis KAYITALIRE	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nombre de bénéficiaires non mandataires (à l'émission)	2	1	2	5	12	—	104	13	14	—	—	83	49	2
Point de départ de l'exercice des OSA	02/02/17	03/11/17	08/01/18	07/03/19	30/03/21	24/10/19	11/03/21	20/04/22	20/04/22	21/06/22	21/06/22	22/06/23	22/06/23	20/07/23
Date d'expiration des OSA	02/02/26	03/11/26	07/01/27	06/03/28	29/03/29	24/10/29	11/03/30	20/04/31	20/04/31	21/06/31	21/06/31	22/06/32	22/06/32	20/07/33
Prix d'exercice des OSA	13,05 €	14,26 €	14,97 €	12,87 €	11,08 €	6,41 €	6,25 €	13,74 €	13,74 €	12,99 €	12,99 €	4,16 €	4,16 €	5,00 €
Nombre d'actions souscrites à la date de clôture	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nombre total de OSA annulés ou caducs à la date de clôture	6 000	—	3 000	10 000	11 750	—	30 197	103 000	72 000	—	—	24 210	16 000	20 000
Nombre total de OSA restants à la date de clôture	400	4 000	500	52 000	25 750	500 000	377 775	40 200	356 000	60 000	60 000	146 190	394 500	318 860
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date de clôture	400	4 000	500	52 000	25 750	—	377 775	30 134	—	—	40 000	—	140 500	—
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	377 775	40 200	356 000	60 000	60 000	146 190	394 500	318 860

Attributions gratuites d'actions (AGA)

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 à deux ans pour les résidents fiscaux français, 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.

Les conditions d'exercice des AGA sont détaillées dans le Document d'Enregistrement Universel - Section 5.1.4.

	AGA 2021	AGA 2022	AGA 2023 - P1	AGA 2023 - P2
Date d'Assemblée Générale	30 novembre 2020	28 avril 2021	27 juin 2023	27 juin 2023
Date d'attribution par le Directoire	20 avril 2021	22 juin 2022	27 juin 2023	27 juin 2023
Nombre total de AGA autorisés	850 000	850 000	1 200 000	1 200 000
Nombre total de AGA attribués	362 515	300 039	427 110	439 210
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux:	270 000	245 000	298 860	298 860
Dont Laurent LEVY	180 000	150 000	200 116	200 116
Dont Bart Van Rhijn	—	60 000	65 390	65 390
Dont Anne-Juliette HERMANT	90 000	35 000	33 354	33 354
Nombre de bénéficiaires non mandataires (à l'émission)	79	79	88	89
Date d'acquisition (fin de la période d'acquisition)	20 avril 2023	22 juin 2024	27 juin 2025	27 juin 2025
Nombre d'actions souscrites à la date de clôture	354 510	—	—	—
Nombre total de OSA annulés ou caducs à la date de clôture	8 005	6 263	26 150	6 650
Nombre total de OSA restants à la date de clôture	—	293 776	400 960	432 560
Durée de la période de conservation	1 an	1 an	1 an	1 an

Sur l'exercice 2023, la contribution sociale due au titre de l'attribution d'actions gratuites aux employés de la Société s'élève à 392K€. Cette évaluation repose sur une valorisation totale des actions attribuées s'élevant à 18 710 K€, étalés sur la période d'acquisition.

Bons de souscriptions d'actions KEPLER - Equity Line KEPLER CHEUVREUX

La Société a conclu une convention de financement en fonds propres avec Kepler Cheuvreux en Mai 2022 (Equity Line).

Conformément aux termes de la convention, Kepler Cheuvreux, agissant en tant que preneur ferme, s'est engagé à souscrire 5 200 000 actions sur une période maximale de 24 mois, à compter de mai 2022, pour autant que les conditions contractuelles requises soient satisfaites. Le prix d'émission fixe global des bons de souscription d'actions (ou BSA) est de €500.

Les actions nouvellement émises par l'émetteur suite à l'exercice des BSA par Kepler Cheuvreux, le seront en vertu de la délégation de compétence consentie par l'Assemblée Générale Mixte de la Société en date du 28 avril 2021, aux termes de la 21ème résolution. Les actions seront émises sur la base du plus bas des deux cours de bourse moyens pondérés en fonction du volume quotidien pour les deux jours de bourse précédant chaque émission, diminué d'une décote maximale de 5,0 %. Selon l'accord, le prix d'exercice minimum peut être modifié (à la hausse ou à la baisse) à la discrétion de la Société. Le 22 décembre 2023, l'accord a été prolongé de 120 jours jusqu'en septembre 2024.

La Société contrôle " si " et " quand " activer l'accès à son capital et conserve la faculté de suspendre l'exercice des bons de souscription d'actions ou de résilier cette convention de financement en fonds propres à tout moment, sans frais.

	Nombre de bons de souscription (BSA) émis au 18 mai 2022	Nombre de bons de souscription (BSA) exercés	Nombre d'actions émises	Nombre de bons de souscription (BSA) en circulation	Nombre maximum d'actions à émettre
		Pour les douze mois clos le 31 décembre 2023		Au 31 décembre 2023	
Total	5 200 000	—	—	5 200 000	5 200 000

Aucun BSA n'a été exercé au 31 décembre 2023.

Etat des provisions

<i>(en milliers d'euros)</i>	Montant en début d'exercice	Augmentations Dotations	Diminutions Montants utilisés	Diminutions Montants non utilisés	Montant en fin d'exercice
Provisions pour Risques et Charges					
Pertes de change	—	—	—	—	—
Provisions pour litiges	130	60	—	—	190
Provision pour impôt	—	—	—	—	—
Provision pour risques	150	—	—	—	150
Autre provision pour risques	—	188	—	11	177
Autre provision pour charges	—	90	—	—	90
SOUS-TOTAL Provisions pour Risques et Charges	280	338	—	11	607
Provisions pour Dépréciation					
Sur actifs corporels	6	—	—	6	—
Sur autres immobilisations financières	16	40	—	16	40
Sur titres de participations	—	2 559	—	309	2 250
Sur comptes courants d'associés	—	2 583	—	—	2 583
SOUS-TOTAL Provisions pour Dépréciations	22	5 182	—	331	4 873
TOTAL PROVISIONS	302	5 520	—	341	5 480
<i>dont dotations et reprises d'exploitation</i>	—	575	—	6	—
<i>dont dotations et reprises financières</i>	—	20	—	335	—
<i>dont dotations et reprises exceptionnelles</i>	—	4 925	—	—	—

La Société a comptabilisé au cours de l'exercice 2023 :

- Une dotation complémentaire pour provision pour charges de 60 K€ relative à de nouveaux litiges salariés.
- Une dotation pour autre provision pour risque de 188 K€ relative à la situation nette négative de sa filiale Curadigm diminuée d'une reprise de 11 K€.
- Une provision pour charge de 90 K€ a été dotée au titre du forfait social.
- Une provision pour franchise de loyer pour un montant de 150 K€ avait été constatée au 31 décembre 2022 et aucune évolution n'a été notée au cours de l'exercice.

Les dépréciations de l'exercice se rapportent :

- A la dépréciation sur créances rattachées à des participations détenues auprès de la filiale Curadigm pour 40 K€.
- A la dépréciation sur titres de participations pour 2 559 K€ se rapportant aux titres de Nanobiotix Corp. pour 1 536 K€ et aux titres de Curadigm pour 1 023 K€.
- A la dépréciation sur le compte courant débiteur de Curadigm à hauteur de 2 583 K€.

Les reprises correspondent pour 6 K€ à la dépréciation sur immobilisation corporelle, pour 16 K€ à la dépréciation des actions propres constatées au 31 Décembre 2022 et enfin à l'ajustement de la dépréciation des titres de Nanobiotix Corp. pour 309 K€.

Etat des échéances des créances et des dettes

Etat des échéances des créances <i>(en milliers d'euros)</i>	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
Créances rattachées à des participations	2 546	—	2 546
Autres immobilisations financières	386	386	—
Avances et acomptes versés	1 309	1 309	—
Autres créances clients	18 917	18 917	—
Personnel et comptes rattachés	—	—	—
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	14	14	—
Impôts sur les bénéfices	3 762	3 762	—
Taxe sur la valeur ajoutée	989	989	—
Divers état et autres collectivités publiques	57	57	—
Groupe et associés	2 710	—	2 710
Débiteurs divers	36	36	—
Charges constatées d'avance	2 696	1 412	1 284
TOTAL	33 422	26 882	6 540
Montant des prêts accordés en cours d'exercice	—		
Montant des remboursements obtenus en cours d'exercice	—		

Les autres créances clients s'élevant à 18,9 M€ au 31 décembre 2023 se composent principalement de la Facture à établir pour 20 millions de dollars (équivalent en euros à 18,5 M€) dans le cadre du premier paiement d'étape de Janssen.

Le montant du CIR calculé pour l'exercice 2023 s'élève à 3 762 K€ contre 3 884 K€ pour l'exercice 2022.

Le remboursement du CIR au titre de l'exercice 2022 a été obtenu par la Société en Novembre 2023.

Au 31 décembre 2023, la Société reconnaît dans ses comptes une charge constatée d'avance à hauteur de 1 283 K€ liée à l'accord de collaboration avec MD Anderson. La Société reconnaît les charges en compte de résultat au fur et à mesure de l'avancement du recrutement des patients, les premiers recrutements ayant eu lieu au second semestre 2020.

Etat des échéances des dettes <i>(en milliers d'euros)</i>	Montant brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts et dettes financières divers	34 360	3 205	5 463	25 692
Fournisseurs et compte rattachés	19 865	19 865	—	—
Personnel et comptes rattachés	2 711	2 711	—	—
Sécurité sociale et autre organismes sociaux	2 894	2 894	—	—
Taxe sur la valeur ajoutée	157	157	—	—
Autres impôts et taxes assimilés	118	118	—	—
Dettes sur immobilisations et comptes attachés	173	173	—	—
Groupe et associés	461	461	—	—
Autres dettes	303	303	—	—
Produits constatés d'avance	32 555	6 084	26 472	—
TOTAL	93 597	35 971	31 935	25 692
Montant des emprunts contractés au cours de l'exercice	—			
Montant des emprunts remboursés au cours de l'exercice	8 333			

En juillet 2013, BpiFrance avait accordé une aide à la Société d'un montant maximum de 2 795 K€ pour le développement d'une nouvelle indication pour le produit NBTXR3 : cancer du foie primaire et secondaire, au travers d'un programme d'Innovation Stratégique Industrielle (ISI) permettant d'accélérer le développement clinique et

industriel de son produit NBTRX3 dans cette nouvelle indication. L'aide comprend une avance remboursable d'un montant maximum de 2 451 K€ (dont le remboursement s'étale entre 2022 et 2024) et d'une subvention d'un montant maximum de 344 K€.

Au 31 décembre 2023, l'avance remboursable qui figure au passif dans la rubrique « emprunts et dettes financières diverses » s'élève à 1,8 million d'euros, le montant des remboursements effectués sur l'année 2023 s'élevant à 0,3 millions d'euros.

La convention de financement signée entre la société et la BEI en juillet 2018, modifiée par l'amendement signé le 18 octobre 2022 a permis à la société de bénéficier de deux tranches d'emprunts respectivement de 16 millions d'euros et de 14 millions d'euros.

Les termes de l'amendement signé entre Nanobiotix et la BEI prévoient de différer les remboursements du principal pour les deux tranches, totalisant 25,3 millions d'euros de capital restant dû, jusqu'en juin 2029 au plus tard.

Selon les termes de l'accord, le principal de la première tranche produit des intérêts au taux de 6 % par an, ces intérêts étant capitalisés et ajoutés au principal restant dû. Ces intérêts de la première tranche, courant depuis 2018 et constitutifs du "PIK" pour un montant de 5,4 millions d'euros, ont été payés en octobre 2023 suite à la signature de l'accord de collaboration avec Janssen. Le montant du principal de la 1ère tranche n'a pas fait l'objet de remboursement et s'élève à 16 millions d'euros au 31 décembre 2023.

Les intérêts sur le principal restant dû sur la deuxième tranche continueront de courir à un taux fixe de 5 % et seront remboursés en versements semestriels jusqu'en juin 2029 au plus tard. Le principal de la 2ème tranche n'a pas fait l'objet de remboursement sur la période 2023 et le capital restant dû s'élève à 9,3 millions d'euros au 31 décembre 2023.

Au 31 décembre 2023, le montant de la dette financière vis-à-vis de la BEI qui figure au passif dans la rubrique « emprunts et dettes financières diverses » s'élève à 25,7 millions d'euros,

Enfin, pour soutenir l'innovation, la société Nanobiotix a eu recours au dispositif exceptionnel de prêt garanti par l'Etat pour un montant total de 10 M€ réparti comme suit :

– 5 M€ reçu en juin 2020 par la banque HSBC (à taux 0, remboursement étalé sur 5 ans avec un différé d'un an pour la première échéance). Au 31 décembre 2022, 311 K€ ont été remboursés. Au 31 décembre 2023, 1 246 K€ ont été remboursés.

– 5 M€ reçu en juillet 2020 par la BPI (à un taux fixe de 2,25%, remboursement étalé sur 5 ans avec un différé d'un an pour la première échéance). Au 31 décembre 2022, 313 K€ ont été remboursés. Au 31 décembre 2023, 1 250 K€ ont été remboursés.

Au 31 décembre 2023, le montant des prêts garantis par l'Etat qui figure au passif dans la rubrique « emprunts et dettes financières diverses » s'élève à 6,6 millions d'euros.

Le poste fournisseurs et comptes rattachés s'élevant à 19,9 M€ se composent du solde des fournisseurs pour 5,3 M€, des factures non parvenues relatives aux études cliniques pour 11,4 M€ et enfin des factures non parvenues qui se rapportent aux frais généraux pour 3,2 M€.

Créances immobilisées

Les prêts, dépôts et autres créances ont été évalués à leur valeur nominale.

Les créances immobilisées ont le cas échéant été dépréciées par voie de provision pour tenir compte de leur valeur actuelle à la clôture de l'exercice.

Évaluation des créances et des dettes

Les créances et dettes ont été évaluées pour leur valeur nominale.

Les coûts de traitements des patients ne sont pas encore totalement facturés au moment de la clôture des comptes annuels, ils ont été estimés sur la base du nombre de patients traités sur l'exercice écoulé et ont été provisionnés conformément aux principes de prudence et de séparation des exercices.

Dépréciation des créances

Les créances ont, le cas échéant, été dépréciées par voie de provision pour tenir compte des difficultés de recouvrement auxquelles elles étaient susceptibles de donner lieu.

Évaluation des valeurs mobilières de placement

Aucune valeur mobilière de placement n'a été constatée à la clôture.

Disponibilités en Euros

Les liquidités disponibles en banque ont été évaluées pour leur valeur nominale.

Produits à recevoir

Montant des produits à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan <i>(en milliers d'euros)</i>	Montant
Clients factures à établir	18 546
Charges sociales - Produits à recevoir	4
Etat - Produits à recevoir	57
Total	18 607

Charges à payer

Montant des charges à payer incluses dans les postes suivants du bilan <i>(en milliers d'euros)</i>	Montant
Emprunts et dettes financières divers - Intérêts courus à verser	674
Personnel - Charges à payer	3 985
Fournisseurs - Factures non parvenues	14 562
Etat - Charges à payer	30
Jetons de présence - charges à payer	177
Franchises de loyer à étaler	126
Total	19 554

Charges et produits constatés d'avance

Charges constatées d'avance <i>(en milliers d'euros)</i>	Montant
Charges constatées d'avance	2 696
Total	2 696

Au 31 décembre 2023, les charges constatées d'avance concernent principalement :

- les accords de recherche liés à l'accord MD Anderson (voir Note Engagements liés au contrat MD Anderson) pour 1,3 M€ (Voir note **Etat des échéances des créances et des dettes**);
- les contrats d'assurance dont ceux liés aux administrateurs et dirigeants pour 666 K€.

Produits constatés d'avance <i>(en milliers d'euros)</i>	Montant
Produits constatés d'avance Janssen	16 037
Produits constatés d'avance Lianbio	16 518
Total	32 555

Les produits constatés d'avances s'élevant à 32,6 M€ se détaillent comme suit :

Janssen :

Au 31 décembre 2023, le montant des revenus non reconnus est comptabilisé en produits constatés d'avance, s'élève à 16,04 millions d'euros et sera reconnu en revenu en fonction de l'avancement des services de R&D (Voir note Chiffre d'affaires : *Reconnaissance du revenu dans le cadre de l'accord de licence et de collaboration et de l'approvisionnement clinique avec Janssen*).

Lianbio :

En mai 2021, la Société a signé un accord de licence, de développement et de commercialisation avec LianBio, société de biotechnologies portant sur l'attribution de droits sur des programmes de recherche et de développement, le partage de coûts de recherche et de développement sur l'étude clinique 312 ainsi que des redevances au bénéfice de la Société sur des ventes futures en Chine (Chine continentale, Hong Kong, Taïwan et Macao), en Corée du Sud, à Singapour et en Thaïlande (référéncé ci après par « le territoire ») réalisées par LianBio sous réserve de l'obtention des autorisations réglementaires de mise sur le marché sur chaque pays du territoire. Cet accord prévoit également une fourniture exclusivement par la Société du produit licencié pour les besoins cliniques et commerciaux de LianBio

Selon les termes de cet accord, la Société a perçu un paiement initial non remboursable de 20 millions de dollars (16,5 millions d'euros). La Société a vocation à percevoir d'autres montants additionnels sous réserve de l'obtention par LianBio d'autorisation réglementaires notamment de mise sur le marché.

En vertu de cet accord, Nanobiotix cède la licence de distribution associée à l'engagement de fournir les produits sous licence. Nanobiotix commencera à remplir ses obligations lorsque le bénéfice de cette licence deviendra effectif pour LianBio, lorsque ce dernier aura obtenu l'autorisation de mise sur le marché et pourra commercialiser les produits. Le chiffre d'affaires sera donc reconnu en conséquence selon les jalons de développement.

Par conséquent, le paiement initial a été enregistré en produit constaté d'avance pour les futurs droits, services et produits sous licence à fournir, en raison de l'absence d'avancement dans les jalons.

Le 22 décembre 2023, la Société, LianBio et Janssen ont signé un accord de transfert "novation agreement" par lequel tous les droits et obligations de LianBio en vertu du Contrat de licence, daté du 11 mai 2021, entre la Société et LianBio, ainsi que d'autres accords connexes, sont cédés par LianBio à Janssen. Cet accord de novation n'a pas d'incidence comptable et le produit constaté d'avance de 16,5M€ reste inchangé.

Eléments relevant de plusieurs postes du bilan

Postes du bilan <i>(en milliers d'euros)</i>	Montant
Participations	4 052
Prêt à Nanobiotix Corp.	2 502
Compte courant - Nanobiotix Corp.	(425)
Compte courant - Nanobiotix S.L.U.	127
Compte courant - Nanobiotix GmbH	(36)
Compte courant - Curadigm SAS	2 583

COMPLÉMENT D'INFORMATIONS RELATIF AU COMPTE DE RÉSULTAT

Chiffre d'affaires

Catégories d'activité <i>(en milliers d'euros)</i>	Marchés géographiques			
	UE	France	Export	Total
Ventes de marchandises	—	—	117	117
Production vendue de biens	308	—	217	525
Prestation de services	29 767	98	1 644	31 510
Total Chiffre d'affaires	30 075	98	1 979	32 153

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

La Société refacture également 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.

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.

Principes comptables de reconnaissance du chiffre d'affaires dans le cadre des accords de licence :

Selon les normes françaises, le chiffre d'affaires est comptabilisé lorsque les conditions suivantes sont simultanément remplies :

- Le produit est certain à 100% tant dans son principe que dans son montant (PCG art. 513-3 et art. L 123-21 du Code de commerce). Cette condition est généralement remplie lorsqu'un contrat est conclu entre les parties, prévoyant la nature de l'obligation à réaliser et le prix des biens ou des services ;
- Les biens sont livrés ou les services sont rendus au client, c'est-à-dire que l'entité n'a plus d'obligation de résultat à l'égard du client (livraison de biens ou prestation de services) (PCG art. 512-4).

Reconnaissance du revenu dans le cadre de l'accord de licence et de collaboration et de l'approvisionnement clinique avec Janssen :

Rappel du contexte :

En juillet 2023, la Société a conclu l'accord Janssen, accordant à Janssen une licence globale exclusive pour le développement, la fabrication et la commercialisation de NBTXR3. La licence est exclusive, à l'exception des territoires précédemment concédés à la société par le licencié initial LianBio. Janssen a le droit de résilier le contrat sans motif, à condition de donner un préavis écrit à la Société.

Aux termes de la licence, Janssen s'engage à effectuer les paiements suivants :

- Paiement initial : frais initiaux non remboursables de 30 millions de dollars, payables dans les 10 jours suivant la date d'exécution du contrat telle que définie dans le contrat ;
- Réalisation de jalons : succès relatifs aux jalons de développement, réglementaires et de vente pour un montant total pouvant atteindre 1,8 milliard de dollars ;
- Redevances : redevances basées sur les ventes.

De plus, l'accord prévoit des paiements d'étapes supplémentaires liés au potentiel succès de jalons de développement et réglementaires :

- Jusqu'à 650 millions de dollars au total pour un ensemble de cinq indications additionnelles pouvant être développées par Janssen, à sa seule discrétion ; et
- Jusqu'à 220 millions de dollars au total pour toute nouvelle indication que Nanobiotix développerait en propre.

Traitement du versement initial : 30 millions de dollars :

Le versement initial est considéré comme étant 100% certain à la signature du contrat.

Le contrat n'indique pas expressément quels services sont rémunérés par le versement initial. Par conséquent, nous considérons que le versement couvre à la fois :

- le transfert de la licence relative à la technologie IP ;
- et l'exécution de travaux de R&D qui doivent encore être fournis.

Le versement initial a donc été alloué à ces deux éléments, conformément aux obligations restant à exécuter.

Le versement est comptabilisé comme suit :

- Immédiatement en chiffre d'affaires pour la part rémunérant des prestations déjà réalisées : transfert de la licence, qui est une licence de " droit d'usage " dans la mesure où Nanobiotix n'a pas d'obligation résiduelle de résultat. Toute la technologie est mise à disposition à Janssen dès la signature du contrat;
- A l'avancement (sur la période de développement) pour les prestations de R&D restant à réaliser.

Traitement du versement d'étape de 20 millions de dollars :

Au 31 décembre 2023, l'obtention de ce paiement est certain à 100% car les conditions d'obtention sont réunies à cette date, il a été reconnu à l'avancement des travaux de prestations de R&D.

Analyse du chiffre d'affaires global :

La société a enregistré un chiffre d'affaires de 32,2 M€ au 31 Décembre 2023 contre 624 K€ au 31 Décembre 2022. La hausse significative du chiffre d'affaires est principalement consécutive à la signature du contrat de collaboration avec Janssen.

La société réalise principalement son chiffre d'affaires en dehors du territoire Français.

Les transactions de l'exercice concernent principalement :

- Les prestations de service intra-communautaires pour 29,8 M€ qui se composent du chiffre d'affaires reconnu à l'avancement dans le cadre de l'accord de collaboration signé avec Janssen pour 29,6 M€ dont 27,5 M€ au titre de la licence et 2,1 M€ dans le cadre de l'avancement des services de R&D, des refacturations de coûts à Janssen dans le cadre du "Master Service Agreement" pour 165 K€ et des refacturation aux filiales européennes pour 18 K€.
- Les prestations de service en France s'élevant à 98 K€ constitués par les refacturations auprès de la filiale Française.
- Les prestations de service export correspondent aux refacturations de coûts à Lianbio pour 1 644 K€.
- La vente de produits finis concerne la livraison de NBXTR3 dans le cadre des accords de fournitures de produits conclus avec les partenaires. Sur l'exercice la société a livré pour 308 K€ de produits à Janssen en Europe et pour 217 K€ à Lianbio en Asie.
- Les ventes de marchandises correspondent aux livraisons à Lianbio de médicaments achetés et utilisés dans les essais cliniques en combinaison avec le NBXTR3.

Rémunération des dirigeants et des parties liées

Rémunérations allouées aux membres : (en milliers d'euros)	Montant
des organes de direction ou de gérance	1 735
des organes de surveillance:	
- Jetons de présence	225
- Honoraires de conseil	—
Total	1 960

Effectif moyen

Effectif Moyen	Personnel salarié
Cadres	93
Agents de maîtrise et techniciens	9
Total	102

Cet effectif correspond au nombre moyen de salariés au cours de l'exercice, liés à la Société par un contrat de travail. Il est égal à la moyenne arithmétique des effectifs au dernier jour de chaque trimestre civil.

Honoraires des commissaires aux comptes

Le montant total des honoraires des commissaires aux comptes afférents à l'exercice 2023 est de :

- 857 K€, au titre du contrôle légal des comptes.
- 193 K€, au titre des conseils et prestations de services entrant dans les services autres que la Certification des Comptes (SACC).

Charges et produits exceptionnels

Les charges et les produits exceptionnels se sont élevés respectivement à (5 632) K€ et 116 K€ entraînant un résultat exceptionnel déficitaire de 5 516 K€ se détaillant comme suit :

Résultat exceptionnel en K€	31/12/2023	31/12/2022
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	89	—
Produits exceptionnels sur opérations en capital	28	—
Reprises sur dépréciations, provisions, transferts de charges	—	16
TOTAL DES PRODUITS EXCEPTIONNELS	116	16
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	704	998
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	4	—
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions	4 925	—
TOTAL DES CHARGES EXCEPTIONNELLES	5 633	998
RÉSULTAT EXCEPTIONNEL	(5 516)	(982)

Les produits exceptionnels correspondent essentiellement aux dégrèvements de la CET obtenus ou demandés s'élevant à 51K€, aux produits sur exercices antérieurs pour 24 K€ et aux produits de cession d'immobilisations corporelles pour 28 K€.

Les charges exceptionnelles sont composées principalement de l'indemnité de fin de contrat versé à un partenaire financier pour 702 K€ (Voir note Engagement hors bilan) ainsi que la correction d'erreur portant sur la dépréciation et provision de titres de participation et actifs assimilés pour 4 925 K€ (Voir note Titres immobilisés).

Impôt sur les sociétés

Aucune charge d'impôt n'a été constatée sur l'exercice du fait de la situation déficitaire de la société.

Aucune dépense somptuaire au sens de l'article 39.4 du Code Général des Impôts et non déductible de l'assiette de l'impôt sur les sociétés n'a été enregistrée dans les comptes.

Le montant des déficits fiscaux reportables au 31 décembre 2023 y compris le résultat fiscal de l'exercice s'élève à 362,2 M€.

ENGAGEMENTS FINANCIERS ET AUTRES INFORMATIONS

ENGAGEMENTS HORS BILAN

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

Outre l'obligation liée au remboursement du principal et au paiement des intérêts, 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 au montant le plus élevée entre (a) la valeur actualisée des redevances futures attendues dans le cadre du contrat de prêt BEI telle que déterminée par un expert indépendant, (b) le montant tel que défini par la BEI nécessaire pour que le taux de rendement interne sur le prêt s'élève à 20 %, et (c) un montant équivalent à 35,0 millions d'euros.

Dans le cadre de l'avenant signé en octobre 2022, la Société s'était initialement engagée à maintenir un solde minimum de trésorerie et d'équivalents de trésorerie égal au principal restant dû à la BEI. La dérogation au covenant a été signée en octobre 2023 suite au remboursement anticipé du PIK. Au 31 décembre 2023, aucun engagement n'est rompu.

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 Directoire, 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.

Engagements liés à l'accord 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 millions de dollars 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 millions de dollars au début de la collaboration et un deuxième paiement de 1,0 millions de dollars 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 millions de dollars s'il s'était produit en 2020 jusqu'à 16,4 millions de dollars s'il se produit en 2030.

Aux 31 décembre 2023 et 2022, la Société a comptabilisé des charges constatées d'avance pour 1,2 millions d'euros et 1,5 millions d'euros, 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.

Engagements 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 millions de dollars à PharmaEngine (5,4 millions d'euros convertis au taux de change en vigueur à la date du paiement) et 1 millions de dollars à PharmaEngine (1,0 millions d'euros 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. Aucun versement n'a eu lieu sur la période 2023.

PharmaEngine reste éligible pour recevoir un paiement supplémentaire de 5 millions de dollars 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. Au 31 décembre 2023, ces événements déclencheurs ne se sont pas produits.

Engagements liés 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. Le 22 décembre 2023, l'accord a été prolongé jusqu'en septembre 2024, suite aux opérations de levées de fonds opérées à partir d'octobre 2023.

Les actions, si elles sont émises, le seront 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 %.

Engagements liés à l'accord de résiliation avec un prestataire financier

Le 28 novembre 2018, la Société et un prestataire de conseil en services financiers avaient conclu un accord de services de conseil pour agir en tant que conseiller exclusif de la Société dans le cadre de certaines transactions, incluant la conclusion d'accords majeurs de licence.

Dans le cadre de l'accord de cessation et de résiliation contractuelle signé entre la Société et ce prestataire de services financiers en date du 19 juillet 2023, et en complément des sommes déjà versées en 2023, la Société s'est engagée à payer à ce même prestataire un montant forfaitaire supplémentaire de 750 000 dollars, sous condition de l'atteinte et de la rémunération de la Société de futures étapes de développement conformément à l'accord de licence signé avec Janssen.

Engagements liés à l'accord de résiliation de contrat avec un prestataire financier

Le 28 novembre 2018, la Société et un prestataire de conseil en services financiers avaient conclu un accord de services de conseil pour agir en tant que conseiller exclusif de la Société dans le cadre de certaines transactions, incluant la conclusion d'accords majeurs de licence.

Dans le cadre de l'accord de cessation et de résiliation contractuelle signé entre la Société et ce prestataire de services financiers en date du 19 juillet 2023, et en complément des sommes déjà versées en 2023 (voir les détails dans la partie des 'Faits Marquants de l'exercice' de la Note 4.1.6.1 - Informations relatives à l'entreprise), la Société s'est engagée à payer à ce même prestataire un montant forfaitaire supplémentaire de 750 000 dollars, sous condition de l'atteinte et de la rémunération de la Société de futures étapes de développement conformément à l'accord de licence signé avec Janssen.

Engagements liés à l'accord de production et d'approvisionnement avec Janssen

Le 22 décembre 2023, la Société a conclu un accord de services cadre (*Master Service Agreement* ou « MSA ») avec Janssen qui comprend la fabrication clinique et la fourniture de produits par la Société, ainsi que des services d'expertise technique et de développement, tels que définis dans l'Accord Janssen signé en juillet 2023.

Dans le cadre de cet accord, au 31 décembre 2023, la Société a déjà reçu des commandes d'achat de la part de Janssen pour un montant de 0,8 millions d'euros pour la livraison des matières premières et des lots cliniques et techniques de NBTXR3 prévue au cours du premier trimestre 2024.

Engagements financiers

Engagements donnés

Engagements donnés (en milliers d'euros)	Montant
Bail commercial siège social - Wattignies Loyer hors charges locatives (période ferme de 10 ans à compter du 01/07/2017)	2 256
Bail commercial - Villejuif Loyer hors charges locatives (période allant du 30/06/2021 au 29/06/2030)	2 493
Total	4 749

Engagement en matière de pensions et retraites

La Société n'a signé aucun accord particulier en matière d'engagements de retraite. Ces derniers se limitent donc à l'indemnité conventionnelle de départ à la retraite. La convention collective est celle de la Pharmacie (fabrication et commerce des produits à usage pharmaceutique).

Aucune provision pour charge n'a été comptabilisée au titre de cet exercice. La société a opté pour la mention en annexe de la charge liée à l'indemnité de départ à la retraite.

Au 31 décembre 2023, l'engagement de la Société à ce titre s'élève à 323 K€, calculé sur la base des hypothèses suivantes :

Date d'évaluation	31/12/2023	31/12/2022
Modalités de départ à la retraite	<i>Cadres : 66 ans Non Cadres : 64 ans</i>	<i>Cadres : 66 ans Non Cadres : 64 ans</i>
Taux de charges sociales	45.03%	44.03%
Taux d'actualisation	3.30%	3.69%
Tables de mortalité	Table réglementaire	Table réglementaire
	INSEE TD-TV 17-19	INSEE TD-TV 16-18
Taux de rotation	Taux moyen de 8,4% constant	Taux moyen de 8,57% constant
Durée	20 ans	20 ans

Liste des filiales et des participations

Nanobiotix SA possède quatre filiales :

- Nanobiotix Corp., détenue à 100%. Son siège social se situe au 185 Alewife Brook Parkway suite 210 Cambridge, MA 02138 USA.
- Nanobiotix Spain, S.L.U., détenue à 100%. Son siège social se situe 37, Pas Recoletos 28 004, Madrid.
- Nanobiotix Germany GmbH, détenue à 100%. Son siège social se situe Prinzregentenstraße 11, 80538 München.
- Curadigm SAS, détenue à 100%. Son siège social se situe 60 rue de Wattignies, 75012 Paris.

Filiales (en milliers d'euros)	Capital Social	Capitaux Propres autres que le Capital Social	Quote- part détenu (%)	Valeur Brut Comptable des Titres Détenus	Prêt(s) et Avance(s) Consentis par la maison mère et non encore remboursé(s)	Compte courant lié à la maison mère	Chiffre d'Affaires HT du dernier exercice écoulé	Résultat 2023
Nanobiotix Corp.	3 222	(3 654)	100%	3 001	2 542	(425)	—	214
Nanobiotix S.L.U.	3	(148)	100%	3	—	127	—	11
Nanobiotix GmbH	25	29	100%	25	—	(36)	—	14
Curadigm SAS	1 023	(3 239)	100%	1 023	—	2 583	—	(738)

4.4. RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS DE LA SOCIÉTÉ 2023

GRANT THORNTON
*Membre français de Grant Thornton
International*

ERNST & YOUNG et Autres



Nanobiotix
Exercice clos le 31 décembre 2023

**Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes
annuels**

GRANT THORNTON

Membre français de Grant Thornton International
29, rue du Pont - CS 20070
92200 Neuilly-sur-Seine
S.A. au capital de € 2 297 184
632 013 843 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles et du Centre

ERNST & YOUNG et Autres

Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
438 476 913 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles et du Centre

Nanobiotix

Exercice clos le 31 décembre 2023

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

A l'Assemblée Générale de la société Nanobiotix,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Nanobiotix relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2023, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

▪ **Référentiel d'audit**

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion. Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

▪ **Indépendance**

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le Code de commerce et par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes sur la période du 1er janvier 2023 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 821-53 et R. 821-180 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

▪ Evaluation des factures non parvenues relatives aux dépenses engagées pour la réalisation des essais cliniques

Risque identifié

Dans le cadre du développement de ses produits, la société réalise des essais cliniques en collaboration avec des centres de recherche. Le paragraphe « Frais de recherche et de développement » de l'annexe des comptes annuels expose la méthode d'estimation des dépenses engagées à ce titre selon l'avancement des études cliniques. A la clôture, une estimation des coûts de traitement par patient non facturés est déterminée par la direction pour chaque étude sur la base de contrats signés avec les centres de recherche clinique, en tenant compte de la durée du traitement et de la date d'injection de chaque patient. Le montant total estimé pour chaque étude est diminué du montant des factures reçues et enregistré en factures non parvenues de l'exercice.

Le risque porte à la fois sur l'identification de la totalité des essais cliniques en cours à la date de clôture des comptes et sur la correcte estimation des provisions à la fin de l'exercice. Une erreur relative à ces éléments conduirait à une mauvaise évaluation du poste « Autres achats et charges externes » du compte de résultat. Nous avons considéré l'évaluation des factures non parvenues relatives aux dépenses engagées pour la réalisation des essais cliniques comme étant un point clé de l'audit compte tenu de la complexité à déterminer les hypothèses clés qui sous-tendent leur estimation à la clôture de l'exercice.

Notre réponse

Nos travaux ont notamment consisté à examiner l'évaluation et les éléments sous-tendant les hypothèses clés utilisées par la direction pour déterminer le montant des factures non parvenues.

Dans ce cadre, nous avons :

- ▶ examiné les contrats significatifs conclus avec les centres de recherche clinique ;
- ▶ rapproché ces contrats avec les données utilisées dans les fichiers de calcul de la provision établis par la direction et recalculé le coût par patient ;
- ▶ testé les facturations émises par les centres de recherche clinique postérieurement à la clôture afin d'apprécier la cohérence de l'estimation de la direction au regard du montant effectif des dépenses engagées par les centres ;
- ▶ rapproché les états déclaratifs des centres d'essais cliniques indiquant le nombre de patients recrutés et les dates de début de traitement avec le nombre de patients et les dates de traitement prises en compte dans le calcul de la provision.

▪ **Evaluation des titres de participation, des créances rattachées et des comptes courants**

Risque identifié	Notre réponse
<p>Les titres de participation dans les filiales, les créances rattachées et les comptes courants sont inscrits au bilan pour une valeur nette comptable de M EUR 4,8. Comme indiqué dans la note « Titres immobilisés » des comptes annuels, ils sont comptabilisés à leur date d'entrée au coût d'acquisition.</p> <p>Une provision pour dépréciation est comptabilisée lorsque la valeur comptable devient supérieure à leur valeur d'usage. Cette valeur d'usage est déterminée en fonction de l'actif net comptable réévalué, de la rentabilité, des prévisions de trésorerie et de la valeur d'utilité de la participation.</p> <p>La note « Correction d'erreur relative à la dépréciation des titres de participation et actifs rattachés » de l'annexe expose la correction d'erreur effectuée relative à la dépréciation des titres de participation à l'ouverture de l'exercice.</p> <p>Nous avons considéré l'évaluation de la valeur d'usage des titres de participation et des créances rattachées comme un point clé de l'audit, compte tenu de l'importance des jugements de la direction, notamment dans la détermination des hypothèses de flux de trésorerie utilisées pour la détermination de la valeur d'usage.</p>	<p>Afin d'examiner l'évaluation et les éléments sous-tendant les hypothèses clés utilisées par la direction pour déterminer les valeurs d'usages, nos travaux ont notamment consisté à :</p> <ul style="list-style-type: none">▶ comparer les capitaux propres retenus avec les comptes des filiales et la documentation probante des ajustements opérés, le cas échéant, sur ces capitaux propres ;▶ le cas échéant, prendre connaissance des prévisions de flux de trésorerie des filiales concernées et examiner leur cohérence avec les plans d'affaires approuvés par la direction ;▶ comparer les hypothèses retenues avec l'historique de performance des sociétés concernées ;▶ effectuer des tests de sensibilité sur les principales hypothèses retenues par la direction ;▶ intégrer à notre équipe des spécialistes en évaluation afin, notamment, d'analyser le taux d'actualisation retenu par la direction et de le comparer à des références de marché. <p>Nous avons également apprécié les changements d'hypothèses, recalculé le montant de la correction d'erreur, examiné sa conformité avec les règles et les principes comptables français, et apprécié le caractère approprié de l'information relative à cette correction dans l'annexe des comptes annuels.</p>

• **Evaluation du chiffre d'affaires issu de l'accord de licence avec la société Janssen**

Risque identifié	Notre réponse
<p>Comme indiqué dans la note « Compléments d'informations relatifs au compte de résultat – chiffre d'affaires » de l'annexe des comptes annuels, la Société a conclu un contrat de licence mondial avec la société Janssen au mois de juillet 2023, accordant à la société Janssen une licence exclusive pour le développement, la fabrication, la commercialisation et d'autres formes d'exploitation du produit sous licence. En vertu de cet accord de licence, la Société a reçu un paiement initial de M USD 30 et est éligible à recevoir des paiements d'étapes supplémentaires liés au potentiel succès de jalons de développement et réglementaires. Au 31 décembre 2023, la Société estime que la réalisation du premier jalon est atteinte et a, par conséquent, reconnu le paiement conditionnel de M USD 20 en chiffre d'affaires à l'avancement des travaux de prestations de R&D.</p> <p>Le chiffre d'affaires au 31 décembre 2023 s'élève à M EUR 32,2, dont M EUR 27,5 au titre de la licence cédée à la société Janssen et M EUR 2,1 au titre des services de R&D de ce même contrat.</p> <p>Nous avons considéré l'évaluation du chiffre d'affaires de ce contrat comme un point clé de l'audit étant donné qu'une analyse comptable inappropriée de ce contrat pourrait avoir un impact significatif sur le montant du chiffre d'affaires comptabilisé au titre de l'exercice.</p>	<p>Nos procédures ont essentiellement consisté à :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ prendre connaissance du contrat de licence signé par la Société avec la société Janssen ; ▶ mener une procédure de demande de confirmation auprès de la société Janssen sur les conditions contractuelles clés liées à cet accord de licence ; ▶ examiner la conformité de l'analyse comptable des termes du contrat établie par la direction avec les normes comptables françaises ; ▶ recalculer le montant du chiffre d'affaires du contrat à reconnaître sur l'exercice ; ▶ examiner le caractère approprié des informations fournies dans l'annexe des comptes annuels.

- **Risque de liquidité et prévisions de trésorerie**

Risque identifié	Notre réponse
<p>La société a enregistré des pertes nettes de M EUR 30,4 en 2023 et a accumulé des pertes de M EUR 300,7 depuis sa création (y compris la perte nette de 2023).</p> <p>Néanmoins, tel qu'expliqué dans la note « Principes et conventions générales » de l'annexe des comptes annuels, la situation déficitaire historique de la société s'explique par le caractère innovant des produits qu'elle développe, ce qui implique ainsi une phase de recherche et de développement durant plusieurs années.</p> <p>De plus, la société considère disposer de suffisamment de disponibilités pour faire face à ses obligations financières prévisionnelles et financer ses opérations au-delà des 12 prochains mois à compter de la date d'autorisation pour la publication de états financiers consolidés, compte tenu des éléments exposés dans la note « Principes et conventions générales » de l'annexe des comptes annuels.</p> <p>En raison des jugements critiques exercés par la direction lors de l'élaboration de l'estimation des flux de trésorerie, nous avons considéré l'évaluation et les informations à fournir sur le risque de liquidité comme un point clé de l'audit.</p>	<p>Nos procédures d'audit pour apprécier l'évaluation et la présentation par la direction du risque de liquidité ont principalement consisté à :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ prendre connaissance du processus mis en œuvre par la société pour établir ses prévisions de trésorerie ; ▶ examiner les documents fournis par la société pour étayer sa capacité à poursuivre son activité au-delà des 12 prochains mois ; ▶ comparer les hypothèses utilisées pour déterminer la rentabilité, y compris les entrées et sorties de trésorerie, avec l'historique des performances de l'entreprise ; ▶ effectuer des tests de sensibilité sur les hypothèses clés ; ▶ examiner le caractère approprié des informations fournies dans l'annexe des comptes annuels.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires.

- **Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires**

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du directoire et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnées à l'article D. 441-6 du Code de commerce.

- **Rapport sur le gouvernement d'entreprise**

Nous attestons de l'existence, dans le rapport du conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L. 225-37-4, L. 22-10-10 et L. 22-10-9 du Code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 22-10-9 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés ou attribués aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des entreprises contrôlées par elle qui sont comprises dans le périmètre de consolidation. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

Concernant les informations relatives aux éléments que votre société a considéré susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique d'achat ou d'échange, fournies en application des dispositions de l'article L. 22-10-11 du Code de commerce, nous avons vérifié leur conformité avec les documents dont elles sont issues et qui nous ont été communiqués. Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur ces informations.

- **Autres informations**

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

- **Format de présentation des comptes annuels destinés à être inclus dans le rapport financier annuel**

Nous avons également procédé, conformément à la norme d'exercice professionnel sur les diligences du commissaire aux comptes relatives aux comptes annuels et consolidés présentés selon le format d'information électronique unique européen, à la vérification du respect de ce format défini par le règlement européen délégué n° 2019/815 du 17 décembre 2018 dans la présentation des comptes annuels destinés à être inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L. 451-1-2 du Code monétaire et financier, établis sous la responsabilité du président du directoire.

Sur la base de nos travaux, nous concluons que la présentation des comptes annuels destinés à être inclus dans le rapport financier annuel respecte, dans tous ses aspects significatifs, le format d'information électronique unique européen.

Il ne nous appartient pas de vérifier que les comptes annuels qui seront effectivement inclus par votre société dans le rapport financier annuel déposé auprès de l'AMF correspondent à ceux sur lesquels nous avons réalisé nos travaux.

- **Désignation des commissaires aux comptes**

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Nanobiotix par vos assemblées générales du 14 juin 2017 pour le cabinet GRANT THORNTON et du 4 mai 2012 pour le cabinet ERNST & YOUNG et Autres.

Au 31 décembre 2023, le cabinet GRANT THORNTON était dans la septième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG et Autres dans la douzième année (dont onze années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé).

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le directoire.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

▪ Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 821-55 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

▪ **Rapport au comité d'audit**

▪

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537/2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 821-27 à L. 821-34 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Neuilly-sur-Seine et Paris-La Défense, le 24 avril 2024

The Statutory Auditors
French original signed by

GRANT THORNTON
Membre français de Grant Thornton International

ERNST & YOUNG et Autres

Virginie Palethorpe

Claire Cesari-Walch

5. INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET LE CAPITAL

5.1. CAPITAL SOCIAL

5.1.1. Montant du capital social

A la date du Document d'Enregistrement Universel, le capital social de la Société s'élève à 1 413 999,85 € divisé en 47 133 328 actions ordinaires entièrement souscrites et libérées d'une valeur nominale de 0,03 € par action.

Au 31 décembre 2023, le capital social s'élevait à 1 413 999,85 €, divisé en 47 133 328 actions ordinaires entièrement souscrites et payées, d'une valeur nominale de 0,03 € par action.

5.1.2. Titres non représentatifs du capital

Néant.

5.1.3. Acquisition par la Société de ses propres actions

5.1.3.1. Programme de rachat d'actions

L'assemblée générale ordinaire des actionnaires de la Société en date du 27 juin 2023 a autorisé, pour une durée de dix-huit mois, le Directoire à mettre en œuvre un programme *de rachat d'actions dans les conditions prévues aux articles L.22-10-62 et suivants du Code de Commerce et par le Règlement (UE) n 596/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 sur les abus de marché*. Les principaux termes de cette autorisation sont les suivants :

Nombre maximum d'actions pouvant être rachetées : 10 % du nombre d'actions composant le capital social à tout moment, étant précisé que (i) lorsque les actions sont acquises en vue de favoriser la liquidité des titres de la Société, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de cette limite correspond au nombre d'actions achetées diminué du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation, et (ii) lorsqu'elles sont acquises en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport en nature, le nombre d'actions acquises ne pourra excéder 5 % du nombre total d'actions.

Objectifs de rachat d'actions :

Assurer la liquidité des actions de l'entreprise dans le cadre d'un contrat de liquidité conclu avec un prestataire de services d'investissement ;

- Les obligations liées aux programmes de stock-options, aux plans d'actions gratuites, aux plans d'épargne salariale ou à d'autres allocations en actions aux employés et aux dirigeants de la société ou des sociétés liées ;
- Délivrer des actions suite à l'exercice de droits attachés à des titres donnant accès au capital ;
- Acquérir des actions en vue de les conserver et de les remettre ultérieurement à titre de paiement ou d'échange dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe, dans le respect notamment de la réglementation boursière ; ou
- Annuler tout ou partie des actions ainsi rachetées dans le cadre d'une réduction du capital social.

Prix d'achat maximum : 60 € par action, hors frais et commissions et ajustements tenant compte des opérations sur titres, le cas échéant ; Montant maximum des fonds pouvant être investis dans le rachat d'actions : €20,000,000. Les actions ainsi rachetées pourront être annulées.

À la date du document d'enregistrement universel, ce programme de rachat d'actions n'est pas utilisé.

5.1.3.2. Contrat de liquidité avec Gilbert Dupont

Le contrat de liquidité conclu le 23 octobre 2012 avec Gilbert Dupont a fait l'objet d'une résiliation par la Société le 20 décembre 2022, et à cette date de résiliation, 22 118 actions restent autodétenues par la Société, correspondant à moins de 0,05 % de son capital social.

5.1.3.3. Attribution de fonds propres aux salariés

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2023, la Société n'a racheté aucune de ses actions propres en vue de les attribuer à ses salariés dans le cadre d'un programme de stock-options, d'un plan d'actions gratuites, d'un plan d'épargne salariale ou d'autres allocations d'actions aux salariés et mandataires sociaux de la Société ou des sociétés qui lui sont liées.

	Situation au 31 décembre 2023
Nombre d'actions détenues	22 118
Valeur comptable du portefeuille	€98,767
Valeur de marché du portefeuille à sa date de clôture définitive	€121,480

Les actions propres sont comptabilisées dans les immobilisations et les capitaux propres réduits (voir la note 7 des états financiers consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2023 préparés selon les normes IFRS, à la section 4.1 du document d'enregistrement universel).

5.1.4. Titres donnant accès au capital

A la date du Document d'Enregistrement Universel, il existe quatre types différents de titres et autres instruments valides donnant droit à une participation dans le capital social de la Société (bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise, bons de souscription (y compris les bons de souscription accordés à Kepler dans le cadre de son equity line), options d'achat d'actions et actions gratuites). Les montants et les caractéristiques de ces instruments sont résumés ci-dessous.

5.1.4.1. 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.

Chapitre 5. INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET LE CAPITAL

	BSPCE 08-2013	BSPCE 09-2014	BSPCE 2015-1	BSPCE 2015-3	BSPCE 2016 - O	BSPCE 2016 - P	BSPCE 2017 - O	BSPCE 2017
Date(s) d'assemblée(s)	28/6/2013	18/6/2014	18/6/2014	18/6/2014	25/6/2015	25/6/2015	23/6/2016	23/6/2016
Date d'attribution par le directoire	28/8/2013	16/9/2014	10/2/2015	10/6/2015	2/2/2016	2/2/2016	7/1/2017	7/1/2017
Nombre total de BSPCE autorisés	500 000	450 000	450 000	450 000	450 000	450 000	450 000	450 000
Nombre total de BSPCE attribués	50 000	97 200	71 650	53 050	126 400	129 250	117 650	80 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	50 000	97 200	71 650	53 050	126 400	129 250	117 650	80 000
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux:	—	21 000	24 000	—	23 500	23 500	26 400	32 000
dont Laurent LEVY	—	21 000	24 000	—	23 500	23 500	26 400	32 000
Nombre de bénéficiaires non mandataires	1	30	13	42	43	50	42	3
Point de départ de l'exercice des BSPCE	28/8/2013	16/9/2015	10/2/2016	10/6/2016	2/2/2017	2/2/2016	7/1/2018	7/1/2017
Date d'expiration des BSPCE	28/8/2023	16/9/2024	10/2/2025	10/6/2025	2/2/2026	2/2/2026	7/1/2027	7/1/2027
Prix d'exercice des BSPCE	€5,92	€18,68	€18,57	€20,28	€14,46	€14,46	€15,93	€15,93
Conditions d'exercice ⁽²⁾	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
Nombre d'actions souscrites à la date du présent document d'enregistrement universel	0	0	0	0	333	0	0	0
Nombre total de BSPCE annulés ou caducs à la date du présent document d'enregistrement universel	50 000	11 450	3 550	24 650	28 200	30 100	19 550	0
Nombre total de BSPCE restants à la date du présent document d'enregistrement universel	0	85 750	68 100	28 400	97 867	99 150	98 100	80 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du présent document d'enregistrement universel	0	85 750	68 100	28 400	97 867	99 150	98 100	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)	0	85 750	68 100	28 400	97 867	99 150	98 100	80 000

⁽¹⁾ A la date du présent rapport, la totalité des BSPCE sont exerçables.

⁽²⁾ Voir également les paragraphes "Durée d'émission des BSPCE" et "Changement de contrôle" ci-dessus.

5.1.4.2. Bons de souscription d'actions ou BSAs

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.

Chapitre 5. INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET LE CAPITAL

	BSA 2013	BSA 2014	BSA 2015-1	BSA 2015-2 (a)	BSA 2018	BSA 2018-1	BSA 2018-2	BSA 2019-1	BSA 2020	BSA 2021 - 1
Date(s) d'assemblée(s)	04/05/12	18/06/14	18/06/14	18/06/14	14/06/17	14/06/17	23/05/18	23/05/18	11/04/19	30/11/20
Date d'attribution par le directoire	10/04/13	16/09/14	10/02/15	25/06/15	06/03/18	06/03/18	27/07/18	29/03/19	17/03/20	20/04/21
Nombre total de BSA autorisés	200 000	100 000	100 000	100 000	116 000	116 000	140 000	140 000	500 000	650 000
Nombre total de BSA attribués	10 000	14 000	26 000	64 000	18 000	10 000	5 820	18 000	18 000	48 103
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	10 000	14 000	26 000	64 000	18 000	10 000	5 820	18 000	18 000	48 103
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux:	—	8 000	15 000	—	12 700	—	—	12 700	14 024	—
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux:										
Anne-Marie GRAFFIN	—	—	5 000	—	2 900	—	—	2 900	3 843	—
Enno SPILLNER	—	—	3 000	—	4 000	—	—	4 000	3 829	—
Alain HERRERA	—	4 000	5 000	—	2 900	—	—	2 900	3 195	—
Gary PHILLIPS	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nombre de bénéficiaires non mandataires	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1
Point de départ de l'exercice des BSA	30/04/14	16/09/14	10/02/15	25/06/15	06/03/18	06/03/18	27/07/18	29/03/19	17/03/20	20/04/21
Date d'expiration des BSA	10/04/23	16/09/24	10/02/25	25/06/25	06/03/23	06/03/23	27/07/28	29/03/29	17/03/30	20/04/31
Prix d'émission des BSA	€2,50	€4,87	€4,87	€5,00	€1,62	€1,62	€2,36	€1,15	€0,29	€2,95
Prix d'exercice des BSA	€6,37	€17,67	€17,67	€19,54	€13,55	€13,55	€16,10	€11,66	€6,59	€13,47
Conditions d'exercice	(1)	(1)	(2)	(3)	(1)	(4)	(4)	(1)	(1)	(5)
Nombre d'actions souscrites à la date du présent document d'enregistrement universel	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nombre total de BSA annulés ou caducs à la date du présent document d'enregistrement universel	10 000	4 000	5 000	—	18 000	10 000	0	—	0	33 672
Nombre total de BSA restants à la date du présent document d'enregistrement universel	0	10 000	21 000	64 000	—	—	5 820	18 000	18 000	14 431
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du présent document d'enregistrement universel	0	—	—	—	—	—	—	—	—	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)	0	10 000	21 000	64 000	—	—	5 820	18 000	18 000	14 431

⁽¹⁾ A la date du Document d'Enregistrement Universel, la totalité des BSA restants sont exerçables.

⁽²⁾ A la date du Document d'Enregistrement Universel, 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⁾ A la date du Document d'Enregistrement Universel 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⁾ A la date du Document d'Enregistrement Universel, 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⁾ A la date du Document d'Enregistrement Universel, 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

Chapitre 5. INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET LE CAPITAL

patients recrutés dans le cadre de l'étude clinique NBTXR3-1100, afin de pouvoir définir la suite du plan de développement en immuno-oncologie, 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.

5.1.4.3. Options de souscription d'actions (Options ou OSAs)

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.

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.

Chapitre 5. INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET LE CAPITAL

	OSA 2016-1 P	OSA 2016-2	OSA 2017- O	OSA 2018	OSA 2019-1	OSA 2019 LLY	OSA 2020	OSA 2021-04 O	OSA 2021-04 P	OSA 2021-06 P	OSA 2021-06 O	OSA 2022-06 P	OSA 2022-06 O	OSA 2023 - 01 P
Date(s) d'assemblée(s)	25/06/15	23/06/16	23/06/16	14/06/17	23/05/18	11/04/19	11/04/19	30/11/20	30/11/20	30/11/20	28/04/21	30/11/20	28/04/21	23/06/23
Date d'attribution par le directoire	02/02/16	03/11/16	07/01/17	06/03/18	29/03/19	24/10/19	11/03/20	20/04/21	20/04/21	21/06/21	21/06/21	22/06/22	22/06/22	20/07/23
Nombre total de OSA autorisés	450 000	450 000	450 000	526 800	648 000	500 000	500 000	850 000	1 000 000	1 000 000	850 000	1 000 000	850 000	1 700 000
Nombre total de OSA attribués	6 400	4 000	3 500	62 000	37 500	500 000	407 972	143 200	428 000	60 000	60 000	170 400	410 500	338 860
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	6 400	4 000	3 500	62 000	37 500	500 000	407 972	143 200	428 000	60 000	60 000	170 400	410 500	338 860
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux:	—	—	—	—	—	500 000	180 000	0	240 000	60 000	60 000	0	245 000	298 860
dont Laurent LEVY	—	—	—	—	—	500 000	120 000	0	180 000	0	0	0	150 000	200 116
dont Bart VAN RHIJN	—	—	—	—	—	—	—	—	—	60 000	60 000	—	60 000	65 390
dont Anne-Juliette HERMANT	—	—	—	—	—	—	60 000	—	60 000	—	—	—	35 000	33 354
Nombre de bénéficiaires non mandataires	2	1	2	5	12	—	104	13	14	—	—	83	49	2
Point de départ de l'exercice des OSA	02/02/17	03/11/17	08/01/18	07/03/19	30/03/21	24/10/19	11/03/21	20/04/22	20/04/22	21/06/22	21/06/22	22/06/23	22/06/23	20/07/23
Date d'expiration des OSA	02/02/26	03/11/26	07/01/27	06/03/28	29/03/29	24/10/29	11/03/30	20/04/31	20/04/31	21/06/31	21/06/31	22/06/32	22/06/32	20/07/33
Prix d'exercice des OSA	€13,05	€14,26	€14,97	€12,87	€11,08	€6,41	€6,25	€13,74	€13,74	€12,99	€12,99	4.16 €	4.16 €	€5,00
Conditions d'exercice	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)
Nombre d'actions souscrites à la date du présent document d'enregistrement universel	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nombre total de OSA annulés ou caducs à la date du présent document d'enregistrement universel	6 000	—	3 000	12 000	12 750	—	30 697	104 668	74 400	—	—	28 860	19 417	20 000
Nombre total de OSA restants à la date du présent document d'enregistrement universel	400	4 000	500	50 000	24 750	500 000	377 275	38 532	353 600	60 000	60 000	141 540	391 083	318 860
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du présent document d'enregistrement universel	400	4 000	500	50 000	24 750	—	377 275	38 532	—	—	40 000	—	199 361	—
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	50 000	24 750	500 000	377 275	38 532	353 600	60 000	60 000	141 540	391 083	318 860

⁽¹⁾ A la date du Document d'Enregistrement Universel, la totalité des OSA 2016-1 Performance sont exerçables.

⁽²⁾ A la date du Document d'Enregistrement Universel, la totalité des OSA 2016-2 restants sont exerçables.

⁽³⁾ A la date du Document d'Enregistrement Universel, la totalité des OSA Ordinaires 2017 restants sont exerçables.

⁽⁴⁾ A la date du Document d'Enregistrement Universel, la totalité 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 (à l'exception d'un salarié). Le 14 avril 2022, le Directoire a décidé de lever la condition de présence continue à laquelle étaient subordonnés l'exercice des OSA 2018 accordées à Alain Dostie.

Chapitre 5. INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET LE CAPITAL

⁽⁵⁾ A la date du Document d'Enregistrement Universel, la totalité des OSA 2019-1 restants sont exerçables, étant précisé que l'exercice de toute OSA 2019-1 demeure sous réserve de la présence continue du bénéficiaire au sein du Groupe.

⁽⁶⁾ A la date du Document d'Enregistrement Universel, les OSA LLY 2019 restants peuvent être exercées dans les conditions suivantes :

- 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⁾ A la date du Document d'Enregistrement Universel, 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 Document d'Enregistrement Universel, 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. Par ailleurs, le directoire a décidé d'accélérer, à compter du 31 mai 2023, l'acquisition définitive les 3 334 OSA 2021-04 O qu'un ancien salarié détenait, lui permettant d'exercer la totalité de ceux-ci, dans le cadre de son départ de la Société. Le 31 juillet 2023, le Directoire a également décidé de lever la condition de présence continue à laquelle était subordonné l'exercice des OSA 2021-04 O attribuées à un ancien employé, dans le cadre de son départ.

⁽⁹⁾ A la date du Document d'Enregistrement Universel, 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 Directoire. Par ailleurs, le directoire a décidé d'accélérer, à compter du 31 mai 2023, l'acquisition définitive les 12 000 OSA 2021-04 P qu'un ancien salarié détenait, lui permettant d'exercer la totalité de ceux-ci, dans le cadre de son départ de la Société. Le 31 juillet 2023, le Directoire a également décidé de lever la condition de présence continue à laquelle était subordonné l'exercice des OSA 2021-04 P attribuées à un ancien employé dans le cadre de son départ. Toutes les autres conditions restent inchangées.

⁽¹⁰⁾ A la date du Document d'Enregistrement Universel, 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 Directoire. 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.

⁽¹¹⁾ A la date du Document d'Enregistrement Universel, deux-tiers des OSA 2021-06 Ordinaires peuvent être exercées. Les OSA 2021-06 Ordinaires peuvent 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 Directoire en date du 28 mars 2023. Toutes les autres conditions restent inchangées.

⁽¹²⁾ Les OSA 2022-06 Performance pourront être exercée dans les conditions suivantes :

Chapitre 5. INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET LE CAPITAL

- 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. Par ailleurs, le directoire a décidé d'accélérer, à compter du 31 mai 2023, l'acquisition définitive les 10 000 OSA 2022-06 P qu'un ancien salarié détenait, lui permettant d'exercer la totalité de ceux-ci, dans le cadre de son départ de la Société. Le 31 juillet 2023, le Directoire a également décidé de lever la condition de présence continue à laquelle était subordonné l'exercice des OSA 2022-06 P attribuées à un ancien employé, dans le cadre de son départ. Toutes les autres conditions restent inchangées.
- (13) A la date du Document d'Enregistrement Universel, un-tiers des OSA 2022-06 Ordinaires peuvent être exercées. Les OSA 2022-06 ordinaires peuvent être exercé dans les conditions suivantes :
- 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.
- Par ailleurs, le directoire a décidé d'accélérer, à compter du 31 mai 2023, l'acquisition définitive les 10 000 OSA 2021-04 O qu'un ancien salarié détenait, lui permettant d'exercer la totalité de ceux-ci, dans le cadre de son départ de la Société. Le 31 juillet 2023, le Directoire a également décidé de lever la condition de présence continue à laquelle était subordonné l'exercice des OSA 2022-06 O attribuées à un ancien employé, dans le cadre de son départ.
- (14) A la date du Document d'Enregistrement Universel, aucun des OSA 2023-01 Ordinaires ne peuvent être exercées. Les OSA 2023-01 O peuvent être exercées dans les conditions suivantes :
- jusqu'à un tiers des options sur actions ordinaires à partir du 20 juillet 2024 ;
 - un tiers supplémentaire des options sur actions ordinaires à partir du 20 juillet 2025,
 - le solde, c'est-à-dire un tiers des options ordinaires sur actions à compter du 20 juillet 2026, , sous réserve, pour chaque tranche, d'une condition de maintien en activité, et dans tous les cas, au plus tard 10 ans après la date d'attribution, étant précisé que les options sur actions qui n'auront pas été exercées à l'issue de cette période de 10 ans seraient caduques de plein droit.

5.1.4.4. Attribution gratuite d'actions (AGA)

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.

	AGA 2021	AGA 2022	AGA 2023 - P1	AGA 2023 - P2
Date(s) d'assemblée(s)	30/11/20	28/04/21	27/06/23	27/06/23
Date d'attribution par le directoire	20/04/21	22/06/22	27/06/23	27/06/23
Nombre total de AGA autorisés	850 000	850 000	1 200 000	1 200 000
Nombre total de AGA attribués	362 515	300 039	427 110	439 210
dont le nombre pouvant être acquises par les mandataires sociaux:	270 000	245 000	298 860	298 860
dont Laurent LEVY	180 000	150 000	200 116	200 116
dont Anne-Juliette HERMANT	90 000	35 000	33 354	33 354
dont Bart VAN RHIJN	—	60 000	65 390	65 390
Nombre de bénéficiaires non mandataires	79	79	88	89
Date d'acquisition (fin de la période d'acquisition)	20/04/23	22/06/24	27/06/25	27/06/25
Conditions d'acquisition	(1)	(2)	(3)	(4)
Durée de la période de conservation	1 an	1 an	1 an	1 an
Nombre d'actions acquises à la date du présent document d'enregistrement universel	354 510	—	—	—
Nombre total de AGA annulés ou caducs à la date du présent document d'enregistrement universel	8 005	6 263	26 150	6 650
Nombre total de AGA restants à la date du présent document d'enregistrement universel	0	293 776	400 960	432 560

⁽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 :

- DRP2 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 DRP2 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 trois parmi ces six événements a été constatée par le directoire, faisant suite à l'accord du conseil de surveillance du 9 février 2024. Par ailleurs, les AGA 2022 sont soumises 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.

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel

Chapitre 5. INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET LE CAPITAL

⁽³⁾ L'acquisition définitive des AGA 2023-P1 attribuées aux membres du directoire et de certains salariés du groupe est soumise à la réalisation de trois des sept événements, dont un obligatoire entre #1 à #3 : ci-dessous dans les 24 prochains mois lors de l'attribution :

1. Établir un accord de collaboration/développement avec un partenaire pharmaceutique ou industriel (term sheet signé) ;
2. Financement non dilutif pour atteindre l'analyse intermédiaire ;
3. Doubler le cours de l'action par rapport à la valeur moyenne pondérée des 6 premiers mois de 2023 ou surperformer un indice Biotech au cours des 12 prochains mois à compter de la date d'attribution ;
4. Lancer un nouvel essai avec NBTXR3 en combinaison avec un traitement d'IO;
5. 2 nouveaux essais lancés par notre/nos partenaire(s) ;
6. Compléter la moitié du recrutement des patients de NANORAY-312 (pour dépasser le nombre nécessaire pour l'analyse de futilité);
7. Données de Phase 1 positives dans le cancer du pancréas permettant d'envisager le passage à la phase clinique suivante ;

La satisfaction de trois parmi ces sept événements a été constatée par le directoire, faisant suite à l'accord du conseil de surveillance du 9 février 2024. Par ailleurs, l'ensemble des AGA 2023-P1 est 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 27 juin 2025. L'acquisition définitive des actions gratuites est conditionnée à la présence des bénéficiaires dans le Groupe à l'issue de la période d'acquisition. Le 31 juillet 2023, le Directoire a décidé de lever la condition de présence continue à laquelle était subordonné l'exercice des AGA 2023 - P1 attribuées à un ancien employé.

⁽⁴⁾ L'acquisition définitive des AGA 2023-P2 attribuées aux membres du directoire et de certains salariés du groupe est soumise à l'atteinte des conditions suivantes, dans les 24 prochains mois lors de l'attribution :

1. Conclusion d'un accord de collaboration/développement avec un partenaire significatif du domaine pharmaceutique ;
2. Réalisation de l'une des deux conditions suivantes :
 1. l'injection du 50ème patient de l'étude NANORAY-312
 2. le démarrage par ce partenaire d'un essai clinique dans une indication donnée.

La satisfaction de ces conditions a été constatée par le directoire, faisant suite à l'accord préalable du conseil de surveillance du 9 février 2024. Par ailleurs, l'ensemble des AGA 2023-P1 est 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 27 juin 2025. L'acquisition définitive des actions gratuites est conditionnée à la présence des bénéficiaires dans le Groupe à l'issue de la période d'acquisition. Le 31 juillet 2023, le Directoire a décidé de lever la condition de présence continue à laquelle était subordonné l'exercice des AGA 2023 - P2 attribuées à un ancien employé.

5.1.4.5. Accord d'Equity Line avec Kepler Cheuvreux - PACEO LINE

Le 18 mai 2022, conformément à la vingt-et-unième résolution adoptée lors de l'assemblée générale annuelle des actionnaires du 28 avril 2021, le Directoire a décidé, avec l'accord préalable du Conseil de surveillance, de mettre en place une ligne de financement avec Kepler Cheuvreux afin de fournir une option financière et une flexibilité à court terme et, en conséquence, a émis pour Kepler Cheuvreux un total de 5 200 000 bons de souscription d'actions (*bons de souscription d'actions* ou " BSA Kepler "). Concomitamment à cette émission, la Société a conclu deux accords avec Kepler Cheuvreux : (1) un accord-cadre régissant les relations entre la Société et Kepler Cheuvreux et (2) un accord d'émission régissant les BSA Kepler.

L'exercice intégral de tous les BSA Kepler entraînerait l'émission de 5 200 000 actions ordinaires de la Société, représentant 11,03% du capital social de la Société avant opération et 9,94% post opération sur une base non diluée. Cet impact dilutif est illustratif par nature, puisque Kepler Cheuvreux n'exercera pas tous les BSA Kepler en une seule fois, mais au fil du temps au cours de la période d'exercice, sous réserve de la volonté de la Société d'initier cette equity line.

Kepler Cheuvreux n'a pas l'intention de conserver la propriété des actions émises dans le cadre de l'equity line. Il est prévu que Kepler Cheuvreux cède ces actions sur le marché réglementé d'Euronext Paris ou à des investisseurs par le biais de cession de bloc de gré à gré.

Le BSA Kepler peut être exercé à tout moment par Kepler Cheuvreux (sous réserve d'une condition de produit minimum et d'un prix d'exercice minimum, qui peuvent être modifiés (à la hausse ou à la baisse) à la discrétion de la Société) au cours d'une période initiale de vingt-quatre mois se terminant le 18 mai 2024 (la " période d'exercice "). Le 22 décembre 2023, l'accord a été prolongé jusqu'en septembre 2024, suite aux opérations de levées de fonds opérées à partir d'octobre 2023.

Cette ligne de financement peut être résiliée en cas de constatation de cas de défaut contractuellement définis. En particulier, ces cas de défaut peuvent survenir en cas de (i) violation par la Société de l'une quelconque de ses obligations au titre de l'equity line, (ii) tout défaut de paiement de la Société dans le cadre de l'equity line, (iii) toute inexactitude significative des déclarations faites par la Société à Kepler Cheuvreux, (iv) toute autorisation ou délégation de la Société dans le cadre de la mise en œuvre de l'equity line invalidée ou annulée, à laquelle la Société ne peut remédier, (v) le fait que les actions de Nanobiotix ne seraient plus cotées sur un marché boursier, (vi) tout changement dans la situation juridique ou financière de la Société qui pourrait compromettre la capacité de la Société à remplir ses obligations au titre de l'equity line, (vii) toute procédure d'insolvabilité ou procédure similaire impliquant la Société..

À la fin de la période d'exercice ou à la cessation du financement conformément au paragraphe précédent, les BSA Kepler encore en circulation seront achetés par la Société à Kepler Cheuvreux à leur prix d'émission et annulés.

Sous réserve des cas de défaut énumérés ci-dessus, la Société peut librement émettre de nouveaux titres. Dans ce cas d'émission de titres, l'equity line serait suspendue et la période d'exercice prolongée en conséquence (sous réserve d'une prolongation maximale cumulée de six mois).

A la date d'émission de ce document d'enregistrement universel, aucun BSA Kepler n'a été exercé.

L'impact de la ligne de financement de Kepler Cheuvreux sur les dettes et les capitaux propres de l'entreprise est décrit plus en détail dans la note 4.1.6.10.4 aux états financiers consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2023.

5.1.4.6. Synthèse des instruments dilutifs

A la date du Document d'Enregistrement Universel, l'exercice intégral de tous les instruments attribués et en circulation donnant droit à une participation dans le capital social de la Société (en supposant que toutes les conditions d'exercice ou d'acquisition de ces instruments soient remplies) entraînerait la souscription de 9 348 253 nouvelles actions ordinaires, composées de :

- 557 367 BSPCE, dont l'exercice entraînerait la création de 557 367 nouvelles actions ordinaires ;
- 151 251 BSA, dont l'exercice entraînerait la création de 151 251 nouvelles actions ordinaires ;
- 2 320 540 OSA, dont l'exercice entraînerait la création de 2 320 540 actions nouvelles ;
- 1 119 095 AGA, dont l'acquisition entraînerait la création de 1 119 095 nouvelles actions ordinaires ;
- 5 200 000 BSA, bons de souscription d'actions, dont l'exercice entraînerait la création de 5 200 000 actions nouvelles.

	Nombre de titres	Conditions		Dilution potentielle
Titres dilutifs non liés à l'évolution du cours de bourse	8 156 293			
BSA	14 431	—		0,03%
BSCPE	557 367	—		1,18%
OSA	1 265 400	—		2,68%
AGA	1 119 095	—		1,53%
BSA Kepler Cheuvreux	5 200 000	—		11,03%
Titres dilutifs liés à l'évolution du cours de la bourse (1)	1 191 960		<i>Nb cumulé de titres exerçables</i>	<i>Dilution potentielle cumulée</i>
2014 BSA	10 000	si cours de bourse ≥ 40€	10 000	0,02%
2015-1 BSA	21 000	si cours de bourse ≥ 40€	31 000	0,07%
2015-2 (a) BSA	64 000	si cours de bourse ≥ 50€	95 000	0,20%
2018-2 BSA	5 820	si cours de bourse ≥ 40€	100 820	0,21%
2019-1 BSA	18 000	si cours de bourse ≥ 40€	118 820	0,25%
2019 LLY OSA	500 000	si cours de bourse ≥ 24€	618 820	1,31%
2020 BSA	18 000	si cours de bourse ≥ 40€	636 820	1,35%
2021-04 Performance OSA	353 600	si cours de bourse ≥ 24€	990 420	2,10%
2021-06 Performance OSA	60 000	si cours de bourse ≥ 24€	1 050 420	2,23%
2022-06 Performance OSA	141 540	si cours de bourse ≥ 24€	1 191 960	2,53%
Dilution potentielle théorique maximale sur la base du capital actuel				19,83%

(1) Pour plus d'informations sur ces titres, notamment leurs conditions d'exercice, voir les sections 5.1.4.2 et 5.1.4.3 du document d'enregistrement universel.

Ce chiffre représente une dilution potentielle maximale de 19,83% sur la base du capital non dilué et de 19,15% sur la base des droits de vote non dilués à la date du Document d'Enregistrement Universel, et respectivement de 16,55% et 16,07% sur la base du capital dilué, étant précisé que l'exercice d'une action de ces instruments dilutifs (soit 12,75%) est conditionné au cours de l'action de la Société à la date d'exercice de l'action.

5.1.5. Capital autorisé

Assemblée générale des actionnaires du 1er Septembre 2023

A la date du document d'enregistrement universel, la délégation accordée par l'assemblée générale des actionnaires du 1er septembre 2023 a été utilisée.

Assemblée générale mixte des actionnaires du 27 juin 2023	Durée de validité/expiration	Limite (valeur nominale)	Méthodes de détermination du prix	Dates et conditions d'utilisation par le Directoire
Délégation de compétence au Directoire à l'effet d'augmenter le capital social de la Société par émission d'actions ordinaires avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une personne dénommée (1ère résolution)	18 mois	€28 789, 14 ^{(b)(c)}	Voir ^(a)	Le Directoire a fait usage de cette autorisation le 11 septembre 2023 en ayant émis 959 638 actions auprès de Johnson & Johnson Innovation – JJDC, Inc.

(a) Le prix de souscription des actions émises a été fixé (hors frais et commissions) à 5,2103 USD (soit 4,8376 euros de prime d'émission et basé sur le dernier taux de change publié par la Banque centrale européenne).

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel
 Chapitre 5. INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET LE CAPITAL

Assemblée générale des actionnaires du 27 juin 2023

A la date du document d'enregistrement universel, toutes les autorisations et délégations accordées par l'assemblée générale des actionnaires du 23 juin 2022 sont en cours de validité.

Assemblée générale mixte des actionnaires du 27 juin 2023	Durée de validité/ expiration	Limite (valeur nominale)	Méthodes de détermination du prix	Dates et conditions d'utilisation par le Directoire
Autorisation au Directoire de procéder au rachat d'actions de la société (16ème résolution)	18 mois	10% du capital social	Voir ^(a)	Voir la section 5.1.3 du document d'enregistrement universel
Autorisation à donner au directoire de réduire le capital social par annulation des actions rachetées dans le cadre de l'autorisation de rachat d'actions de la Société (17ème résolution)	18 mois	10% du montant du capital social par période de vingt-quatre (24) mois	0	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Délégation de compétence au Directoire à l'effet d'augmenter le capital social de la Société par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires (18ème résolution)	26 mois	€1 056 914 49 ^{(b)(c)}	—	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Délégation de compétence au Directoire à l'effet d'augmenter le capital social de la Société par émission d'actions ordinaires, ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, par voie d'offre au public avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires (à l'exclusion des offres visées au 1° de l'article L. 422-1 du code monétaire et financier), ainsi que la faculté d'instituer un droit de priorité (19e résolution)	26 mois	€1 056 914 49 ^{(b)(c)}	Voir ^(d)	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Délégation au Directoire à l'effet d'augmenter le capital social de la société par émission d'actions ordinaires et/ou de toute valeur mobilière donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par une offre au public visée au 1° de l'article L. 422-1 du Code monétaire et financier (20ème résolution)	26 mois	1 056 914 49 € ^{(b)(c)} jusqu'à 20 % du capital social de la société par période de 12 mois	Voir ^(d)	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Autorisation au Directoire, à l'effet de fixer le prix d'émission dans la limite de 10 % du capital social émis dans le cadre d'une augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires (21ème résolution)	26 mois	Dans la limite de 10 % du capital social (tel qu'il existe à la date de la transaction) par période de 12 mois	Voir ^(e)	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Délégation de compétence au Directoire à l'effet d'augmenter le capital social, immédiatement ou à terme, par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées en vue de la mise en œuvre d'un accord de financement en fonds propres (22ème résolution)	18 mois	€1 056 914 49 ^{(b)(c)}	Voir ^(e)	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Délégation de compétence au Directoire à l'effet d'augmenter le capital social, immédiatement ou à terme, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes caractéristiques de la réunion dans le cadre d'un accord de financement en fonds propres sur le marché boursier américain dit "At-the-market" ou "ATM" (23ème résolution)	18 mois	€1 056 914 49 ^(b)	Voir ^(f)	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel
 Chapitre 5. INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET LE CAPITAL

Délégation de compétence au Directoire à l'effet d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (investisseurs et/ou sociétés de gestion de fonds d'investissement ayant une expérience dans le secteur de la santé ou des biotechnologies ; établissements de crédit, prestataires 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 " at the market " ou " ATM ") (24ème résolution).	18 mois	€1 056 914 49 ^{(b)(c)}	Voir ^(e)	Le Directoire a fait usage de cette délégation le 2 novembre 2023 et a procédé à l'émission de 6 438 999 actions ordinaires au prix unitaire de 5,07 euros, prime d'émission incluse, au bénéfice d'investisseurs entrant dans la catégorie de personnes définie à la 24ème résolution
Délégation de compétence au Directoire pour augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (entreprises industrielles, institutions ou entités actives dans le secteur de la santé ou des biotechnologies) (25e résolution)	18 mois	€1 056 914 49 ^{(b)(c)}	Voir ^(e)	Le Directoire, ayant fait usage de cette délégation le 2 novembre 2023 ainsi que le 22 novembre 2023, a procédé à l'émission respectivement de 3 762 923 actions ordinaires et 901 256 actions ordinaires, au prix unitaire identique de 5,07 euros, prime d'émission incluse, au bénéfice d'un même investisseur entrant dans la catégorie de personnes définie à la 25ème résolution.
Délégation de compétence au Directoire à l'effet d'augmenter le nombre de titres à émettre en conséquence d'une augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription réalisée en vertu des délégations susvisées (26ème résolution)	26 mois	Dans la limite de 15% de l'émission ^{(b)(g)}	Même prix que l'émission	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Délégation de compétence au Directoire à l'effet d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières donnant accès au capital, en cas d'offre publique comportant une composante d'échange initiée par la Société (27ème résolution)	26 mois	€1 056 914 49 ^{(b)(c)}	—	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Délégation de compétence au Directoire à l'effet d'augmenter le capital social de la Société par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital, dans la limite de 10 % du capital social, en vue de rémunérer des apports en nature de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de sociétés tierces à l'exclusion des offres visées par toute offre publique d'achat (28ème résolution).	26 mois	Dans la limite de 10 % du capital social (tel qu'il existe à la date de la transaction) ^{(b)(c)}	—	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Délégation à donner au Directoire pour augmenter le capital social par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres (30ème résolution)	26 mois	€25 000	—	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Autorisation à donner au Directoire à l'effet de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions (OSA) de la Société (31ème résolution)	38 mois	1 700 000 OSA ^(h)	Voir ⁽ⁱ⁾	Le 20 juillet 2023 le Directoire a fait usage de cette délégation en attribuant 338 860 stock-options à des employés du Groupe et aux membres du directoire après autorisation du conseil de surveillance. Voir section 5.1.4.3. du document d'enregistrement universel.

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel
 Chapitre 5. INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET LE CAPITAL

Autorisation à donner au Directoire à l'effet de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre (AGA) dans le cadre des dispositions des articles L.225-197-1 et suivants du Code de commerce (32ème résolution)	38 mois	1 700 000 AGA ^(h)	—	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Délégation de compétence à donner au directoire à l'effet d'émettre et d'attribuer des bons de souscription d'actions (BSA) à une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées ((i) membre du conseil de surveillance ou censeur (ii) prestataire de services de la société ou (iii) membre d'un comité à mettre en place par le conseil de surveillance) (33ème résolution).	18 mois	1 700 000 BSA ^(h)	Voir ⁽ⁱ⁾	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.

- (a) Le prix d'achat maximum par action (hors frais et commissions) est fixé à 60,00 euros, avec un plafond global de 1,5 million d'euros. 20 000 000 €, étant précisé que ce prix d'achat fera l'objet des ajustements éventuellement nécessaires pour tenir compte des opérations sur le capital social intervenues pendant la durée de validité de l'autorisation.
- (b) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond maximum autorisé par l'assemblée générale pour les augmentations de capital en valeur nominale est fixé à 1 056 914,49 € par la 29ème résolution.
- (c) Le montant global des émissions de titres de créance sur la Société donnant accès au capital de la Société ne peut, pour sa part, excéder 150 000 000 €, étant précisé que cette limite ne s'applique pas aux titres de créance visés aux articles L. 228-40, L. 228-36-A et L. 228-92 al. 3 du Code de commerce si l'émission a été décidée ou autorisée par le Directoire conformément à l'article L. 228-40 du Code de commerce, ou, dans les autres cas, dans les conditions que la Société déterminerait conformément aux dispositions de l'article L. 228-36-A du Code de commerce.
- (d) Le prix d'émission des actions sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours en volume des trois dernières séances de bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris précédant le début de l'offre au sens du règlement (UE) 2017-1129, diminuée, le cas échéant d'une décote maximale de 10 %, étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera celui de la somme immédiatement perçue par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être ultérieurement perçue par la Société pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini à la dernière phrase précédente.
- (e) Le prix d'émission des actions émises en vertu de la présente délégation sera déterminé par le directoire et sera au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours des actions ordinaires de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris des trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix par le directoire, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 15 %, compte tenu, le cas échéant, de la date de jouissance ; étant précisé que (i) en cas d'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital, le prix d'émission des actions susceptibles de résulter de leur exercice, de leur conversion ou de leur échange pourra être fixé, le cas échéant, à la discrétion du directoire, par référence à une formule de calcul définie par le directoire et applicable postérieurement à l'émission desdites valeurs mobilières (par exemple lors de leur exercice, conversion ou échange), auquel cas la décote maximale susmentionnée pourra être appréciée, si le directoire le juge opportun, à la date d'application de ladite formule (et non à la date de fixation du prix), et (ii) le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital, le cas échéant, émises en vertu de la présente résolution sera tel que la somme, le cas échéant, perçue immédiatement par la Société, majorée de celle correspondant à la différence entre le prix d'émission et le prix d'exercice des valeurs mobilières.
- (f) Le prix d'émission des actions ordinaires à émettre dans le cadre de cette résolution sera fixé par le Directoire, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, conformément aux dispositions de l'article L. 225-138 II du Code de commerce et devra être au moins égal au cours moyen pondéré par les volumes de l'action de la Société cotée sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors de la dernière séance de bourse précédant la fixation du prix d'émission, diminué d'une décote maximale éventuelle de 15 %.
- (g) 15 % ou tout autre pourcentage déterminé par la réglementation en vigueur.
- (h) Cette limite a été initialement fixée à 1 200 000 actions lors de l'assemblée des actionnaires de la société qui s'est tenue le 27 juin 2023, avec une augmentation possible à 1 700 000 actions si, pendant la période de validité de l'autorisation, un accord de collaboration et de commercialisation est signé avec une grande entreprise pharmaceutique. Le 10 juillet 2023, la Société a annoncé qu'elle avait conclu un accord de licence mondial, de co-développement et de commercialisation avec Janssen Pharmaceutica NV. Ces montants ne sont pas cumulatifs ; le nombre cumulé maximum autorisé par l'assemblée générale susceptible de résulter de l'exercice d'options et de bons de souscription d'actions et de l'attribution d'actions gratuites est de 1.700.000 actions.
- (i) Le prix d'achat ou de souscription par action sera déterminé par le Directoire le jour où l'option sera consentie dans les limites légales ; ce prix ne pourra être inférieur à quatre-vingt-quinze pour cent (95 %) de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris précédant le jour de la décision d'attribution des options par le Directoire, arrondie au centime d'euro supérieur, ni en cas d'options d'achat, à 80 % du prix moyen d'achat des actions auto-détenues, arrondi au centime d'euro supérieur.
- (j) Le prix d'émission d'un bon sera déterminé par le Directoire le jour de l'attribution des bons, en fonction des caractéristiques des bons et au moins égal à 5 % du cours moyen pondéré par les volumes des cinq (5) dernières séances de bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris précédant l'attribution desdits bons par le Directoire.

Assemblée générale des actionnaires du 23 juin 2022

A la date du document d'enregistrement universel, toutes les autorisations et délégations accordées par l'assemblée générale du 23 juin 2022 sont devenues caduques ou ont été annulées et remplacées par les autorisations et délégations accordées par l'assemblée générale du 27 juin 2023. Toutefois, les autorisations et délégations listées ci-dessous ont été utilisées au cours de l'exercice écoulé.

Assemblée générale mixte des actionnaires du 23 juin 2022	Durée de validité/expiration	Limite (valeur nominale)	Méthodes de détermination du prix	Dates et conditions d'utilisation par le Directoire
Autorisation au Directoire de procéder au rachat d'actions de la société (17ème résolution)	18 mois	10% du capital social	Voir ^(a)	Voir la section 5.1.3 du document d'enregistrement universel
Autorisation à donner au directoire de réduire le capital social par annulation des actions rachetées dans le cadre de l'autorisation de rachat d'actions de la Société (18ème résolution)	18 mois	10% du montant du capital social par période de vingt-quatre (24) mois	0	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Délégation de compétence au Directoire à l'effet d'augmenter le capital social de la Société par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, tout en en préservant avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires (19ème résolution)	26 mois	€627 766 ^{(b)(c)}	—	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Délégation de compétence au Directoire à l'effet d'augmenter le capital social de la Société par émission d'actions ordinaires, ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, par voie d'offre au public avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires (à l'exclusion des offres visées au 1° de l'article L. 422-1 du code monétaire et financier), ainsi que la faculté d'instituer un droit de priorité (20e résolution)	26 mois	€627 766 ^{(b)(c)}	Voir ^(d)	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Délégation au Directoire à l'effet d'augmenter le capital social de la société par émission d'actions ordinaires et/ou de toute valeur mobilière donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par une offre au public visée au 1° de l'article L. 422-1 du Code monétaire et financier (21ème résolution)	26 mois	210 000 € ^{(b)(c)} jusqu'à 20 % du capital social de la société par période de 12 mois	Voir ^(d)	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Autorisation au Directoire, à l'effet de fixer le prix d'émission dans la limite de 10 % du capital social émis dans le cadre d'une augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires (22ème résolution).	26 mois	Dans la limite de 10 % du capital social (tel qu'il existe à la date de la transaction) par période de 12 mois	Voir ^(e)	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Délégation de compétence au Directoire à l'effet d'augmenter le capital social, immédiatement ou à terme, par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées en vue de la mise en œuvre d'un accord de financement en fonds propres (23ème résolution)	18 mois	€210 000 ^{(b)(c)}	Voir ^(e)	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Délégation de compétence au Directoire à l'effet d'augmenter le capital social, immédiatement ou à terme, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes caractéristiques de la réunion dans le cadre d'un accord de financement en fonds propres sur le marché boursier américain dit "At-the-market" ou "ATM" (24ème résolution)	18 mois	€627 766 ^(b)	Voir ^(f)	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel
 Chapitre 5. INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET LE CAPITAL

Délégation de compétence au Directoire à l'effet d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (investisseurs et/ou sociétés de gestion de fonds d'investissement ayant une expérience dans le secteur de la santé ou des biotechnologies ; établissements de crédit, prestataires 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 " at the market " ou " ATM ") (25ème résolution).	18 mois	€627 766 ^{(b)(c)}	Voir ^(e)	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Délégation de compétence au Directoire pour augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (entreprises industrielles, institutions ou entités actives dans le secteur de la santé ou des biotechnologies) (26e résolution)	18 mois	€627 766 ^{(b)(c)}	Voir ^(e)	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Délégation de compétence au Directoire à l'effet d'augmenter le nombre de titres à émettre en conséquence d'une augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription réalisée en vertu des délégations susvisées (27ème résolution)	26 mois	Dans la limite de 15% de l'émission ^{(b)(g)}	Même prix que l'émission	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Délégation de compétence au Directoire à l'effet d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières donnant accès au capital, en cas d'offre publique comportant une composante d'échange initiée par la Société (28ème résolution)	26 mois	€524 000 ^{(b)(c)}	—	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Délégation de compétence au Directoire à l'effet d'augmenter le capital social de la Société par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital, dans la limite de 10 % du capital social, en vue de rémunérer des apports en nature de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de sociétés tierces à l'exclusion des offres visées par toute offre publique d'achat (29ème résolution).	26 mois	Dans la limite de 10 % du capital social (tel qu'il existe à la date de la transaction) ^{(b)(c)}	—	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Délégation à donner au Directoire pour augmenter le capital social par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres (31ème résolution)	26 mois	€25 000	—	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Autorisation à donner au Directoire à l'effet de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions (OSA) de la Société (32ème résolution)	38 mois	1 200 000 OSA ^(h)	Voir ⁽ⁱ⁾	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.
Autorisation à donner au Directoire à l'effet de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre (AGA) dans le cadre des dispositions des articles L.225-197-1 et suivants du Code de commerce (33ème résolution)	38 mois	1 200 000 AGA ^(h)	—	Le 27 juin 2023, le Directoire a fait usage de cette délégation en attribuant 86-320 AGA à des employés du Groupe et aux membres du directoire après autorisation du conseil de surveillance. Voir section 5.1.4.4. du document d'enregistrement universel.
Délégation de compétence à donner au directoire à l'effet d'émettre et d'attribuer des bons de souscription d'actions (BSA) à une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées ((i) membre du conseil de surveillance ou censeur (ii) prestataire de services de la société ou (iii) membre d'un comité à mettre en place par le conseil de surveillance) (34ème résolution).	18 mois	1 200 000 BSA ^(h)	Voir ^(j)	Le Directoire n'a pas fait usage de cette autorisation au cours de l'exercice écoulé.

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel

Chapitre 5. INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET LE CAPITAL

- (a) Le prix d'achat maximum par action (hors frais et commissions) est fixé à 60,00 euros, avec un plafond global de 1,5 million d'euros. 20 000 000 €, étant précisé que ce prix d'achat fera l'objet des ajustements éventuellement nécessaires pour tenir compte des opérations sur le capital social intervenues pendant la durée de validité de l'autorisation.
- (b) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond maximum autorisé par l'assemblée générale pour les augmentations de capital en valeur nominale est fixé à 627 766 € par la 30ème résolution.
- (c) Le montant global des émissions de titres de créance sur la Société donnant accès au capital de la Société ne peut, pour sa part, excéder 150 000 000 €, étant précisé que cette limite ne s'applique pas aux titres de créance visés aux articles L. 228-40, L. 228-36-A et L. 228-92 al. 3 du Code de commerce si l'émission a été décidée ou autorisée par le Directoire conformément à l'article L. 228-40 du Code de commerce, ou, dans les autres cas, dans les conditions que la Société déterminerait conformément aux dispositions de l'article L. 228-36-A du Code de commerce.
- (d) Le prix d'émission des actions sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours en volume des trois dernières séances de bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris précédant le début de l'offre au sens du règlement (UE) 2017-1129, diminuée, le cas échéant d'une décote maximale de 10 %, étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera celui de la somme immédiatement perçue par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être ultérieurement perçue par la Société pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini à la dernière phrase précédente.
- (e) Le prix d'émission des actions émises en vertu de la présente délégation sera déterminé par le directoire et sera au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours des actions ordinaires de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris des trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix par le directoire, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 15 %, compte tenu, le cas échéant, de la date de jouissance ; étant précisé que (i) en cas d'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital, le prix d'émission des actions susceptibles de résulter de leur exercice, de leur conversion ou de leur échange pourra être fixé, le cas échéant, à la discrétion du directoire, par référence à une formule de calcul définie par le directoire et applicable postérieurement à l'émission desdites valeurs mobilières (par exemple lors de leur exercice, conversion ou échange), auquel cas la décote maximale susmentionnée pourra être appréciée, si le directoire le juge opportun, à la date d'application de ladite formule (et non à la date de fixation du prix), et (ii) le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital, le cas échéant, émises en vertu de la présente résolution sera tel que la somme, le cas échéant, perçue immédiatement par la Société, majorée de celle correspondant à la différence entre le prix d'émission et le prix d'exercice des valeurs mobilières.
- (f) Le prix d'émission des actions ordinaires à émettre dans le cadre de cette résolution sera fixé par le Directoire, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, conformément aux dispositions de l'article L. 225-138 II du Code de commerce et devra être au moins égal au cours moyen pondéré par les volumes de l'action de la Société cotée sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors de la dernière séance de bourse précédant la fixation du prix d'émission, diminué d'une décote maximale éventuelle de 15 %.
- (g) 15 % ou tout autre pourcentage déterminé par la réglementation en vigueur.
- (h) Ces montants ne sont pas cumulatifs ; le nombre cumulé maximum autorisé par l'assemblée générale susceptible de résulter de l'exercice d'options et de bons de souscription d'actions et de l'attribution d'actions gratuites est de 1.200.000 actions.
- (i) Le prix d'achat ou de souscription par action sera déterminé par le Directoire le jour où l'option sera consentie dans les limites légales ; ce prix ne pourra être inférieur à quatre-vingt-quinze pour cent (95 %) de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris précédant le jour de la décision d'attribution des options par le Directoire, arrondi au centime d'euro supérieur, ni en cas d'options d'achat, à 80 % du prix moyen d'achat des actions auto-détenues, arrondi au centime d'euro supérieur.
- (j) Le prix d'émission d'un bon sera déterminé par le Directoire le jour de l'attribution des bons, en fonction des caractéristiques des bons et au moins égal à 5 % du cours moyen pondéré par les volumes des cinq (5) dernières séances de bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris précédant l'attribution desdits bons par le Directoire.

Assemblée générale des actionnaires du 28 avril 2021

A la date du Document d'Enregistrement Universel, toutes les autorisations et délégations accordées par l'assemblée générale du 28 avril 2021 sont devenues caduques ou ont été annulées et remplacées par les autorisations et délégations accordées par l'assemblée générale du 23 juin 2022. Toutefois, les autorisations et délégations listées ci-dessous ont été utilisées au cours de l'exercice écoulé.

Assemblée générale mixte du 28 avril 2021	Durée de validité/ expiration	Limite (valeur nominale)	Méthodes de détermination du prix	Dates et conditions d'utilisation par le Directoire
---	-------------------------------	--------------------------	-----------------------------------	---

2023_Nanobiotix_Document d'Enregistrement Universel
 Chapitre 5. INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET LE CAPITAL

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 obligataire (vingt-et-unième résolution)	18 mois	208 000 € en cas d'augmentation du capital social ^{(a)(b)}	Voir ^(c)	Le Directoire a fait usage de cette délégation le 18 mai 2022 en accordant 5 200 000 BSA à Kepler Cheuvreux dans le cadre de l'equity line conclue avec la Société. Voir section 5.1.4.5. du document d'enregistrement universel.
Autorisation à accorder au directoire de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société (vingt-neuvième résolution)	38 mois	850 000 actions ^(d)	Voir ^(e)	Le 22 juin 2022, le Directoire a fait usage de cette délégation en attribuant 150 000 stock-options à Laurent Levy, 60 000 stock-options à Bart Van Rhijn et 35 000 stock-options à Anne-Juliette Hermant. En outre, le Directoire a également octroyé 165 500 stock-options à des employés du Groupe. Voir section 5.1.4.3. du document d'enregistrement universel.
Autorisation d'être accordée au directoire de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre (AGA) (dans le cadre des dispositions des articles L.225-197-1 et suivants du Code de commerce (trentième résolution)	38 mois	850 000 actions ^(d)	-	Le 22 juin 2022, le Directoire a fait usage de cette délégation en attribuant 150 000 actions gratuites à Laurent Levy, 60 000 actions gratuites à Bart Van Rhijn et 35 000 actions gratuites à Anne-Juliette Hermant. Par ailleurs, le Directoire a également attribué 55 039 actions gratuites à des salariés du Groupe. Voir section 5.1.4.4. du document d'enregistrement universel.

- (a) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond maximum autorisé par l'assemblée générale du 28 avril 2021 pour les augmentations de capital en nominal est fixé à 625 000 € par la résolution 27th.
- (b) Le montant global des émissions de titres de créance sur la Société donnant accès au capital de la Société ne peut, pour sa part, excéder 150 000 000 €, étant précisé que cette limite ne s'applique pas aux titres de créance visés aux articles L. 228-40, L. 228-36-A et L. 228-92 al. 3 du Code de commerce si l'émission a été décidée ou autorisée par le Directoire conformément à l'article L. 228-40 du Code de commerce, ou, dans les autres cas, dans les conditions que la Société déterminerait conformément aux dispositions de l'article L. 228-36-A du Code de commerce.
- (c) Le prix d'émission des actions sera au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours des trois dernières séances de bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris précédant la fixation du prix, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 15 % et corrigée en cas de différence entre les dates de jouissance, étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera celui de la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par la Société pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini à la dernière phrase précédente.
- (d) Ces montants ne sont pas cumulatifs ; le nombre cumulé maximum autorisé par l'assemblée générale susceptible de résulter de l'exercice d'options et de bons de souscription d'actions et de l'attribution d'actions gratuites est de 850 000 actions.
- (e) Le prix d'achat ou de souscription par action sera déterminé par le Directoire le jour où l'option sera consentie dans les limites légales ; ce prix ne pourra être inférieur à quatre-vingt-quinze pour cent (95 %) de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris précédant le jour de la décision d'attribution des options par le Directoire, arrondi au centime d'euro supérieur, ni en cas d'options d'achat, à 80 % du prix moyen d'achat des actions auto-détenues, arrondi au centime d'euro supérieur.

Assemblée générale des actionnaires du 30 novembre 2020.

A la date du Document d'Enregistrement Universel, toutes les autorisations et délégations accordées par l'assemblée générale des actionnaires du 30 novembre 2020 ont été annulées et remplacées par celles accordées par l'assemblée générale des actionnaires du 28 avril 2021, à l'exception de l'autorisation accordée dans sa 15^{eme} résolution.

Assemblée générale extraordinaire du 30 novembre 2020	Durée de validité/expiration	Limite (valeur nominale)	Méthodes de détermination du prix	Dates et conditions d'utilisation par le Directoire
Deuxième autorisation à donner au Directoire à l'effet de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions (OSA) de la Société (Quinzième résolution)	38 mois	1 000 000 d'actions en cas de réalisation de l'introduction en bourse de la société sur le Nasdaq	Voir ^(a)	Le Directoire a utilisé cette délégation à deux reprises : une fois le 14 avril 2022, en attribuant 20 000 options d'achat d'actions à un employé du groupe, et une seconde fois le 22 juin 2022, l'attribution de 170 400 options d'achat d'actions aux employés du groupe. Voir la section 5.1.4.3. du document d'enregistrement universel.

- (a) Le prix d'achat ou de souscription par action sera déterminé par le Directoire le jour où l'option sera consentie dans les limites légales ; ce prix ne pourra être inférieur à quatre-vingt-quinze pour cent (95 %) de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour de la décision d'attribution des options par le Directoire, arrondi au centime d'euro supérieur, ni en cas d'options d'achat, à 80 % du prix moyen d'achat des actions auto-détenues, arrondi au centime d'euro supérieur.

5.1.6. Informations sur le capital de tout membre de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

Au 31 décembre 2023, à la connaissance de la Société, un total de 1 139 060 actions dont l'inscription au registre des actions est gérée par une institution financière sont nanties par Laurent Levy, représentant moins de 2,42% du capital émis. A la connaissance de la Société, ce nantissement sert de garantie au profit d'un établissement bancaire en contrepartie d'un prêt d'une durée de trois ans accordé à Laurent Levy afin de lui permettre de souscrire aux actions de la Société issues des stock-options qui lui ont été précédemment attribuées.

5.1.7. Historique du capital social

5.1.7.1. Évolution du capital au cours des trois derniers exercices

Date	Nature des opérations	Montant nominal	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale	Capital social
	Solde au 31 décembre 2020				34 432	0,03 €	€1,032,963.66
6/3/2021	Acquisition définitive des AGA 2018-1	750,00 €	— €	24 500	34 457	0,03 €	€1,033,698.66
29/3/2021	Acquisition définitive des AGA 2018-2	11 077,50 €	— €	369 250	34 826	0,03 €	€1,044,776.16
	Solde au 31 décembre 2021				34 826	0,03 €	€1,044,776.16
11/3/2022	Acquisition définitive d'AGA 2020	1 500,00 €	— €	50 000	34 875 872	0,03 €	1 046 276,16 €
	Solde au 31 décembre 2022				34 875 872	0,03 €	1 046 276,16 €
20/4/2023	Acquisition définitive des AGA 2021	€10,635.30	— €	354 510	35 230 382	0,03 €	1 056 911,47 €
11/9/2023	Émission en numéraire (augmentation de Capital JJDC, Inc. 1ere tranche)	28 789,11 €	4 642 339,95 €	959 637	36 190 019	0,03 €	1 085 700,58 €
7/11/2023	Émission en numéraire (augmentation de Capital ORD)	74 766,69 €	12 560 803,92 €	2 492 223	38 682 242	0,03 €	1 160 467,27 €
7/11/2023	Émission en numéraire (augmentation de Capital ADS)	113 607,21 €	19 086 011,28 €	3 786 907	42 469 149	0,03 €	1 274 074,48 €
10/11/2023	Émission en numéraire (augmentation de Capital JJDC, Inc. 2eme tranche part I)	112 887,69 €	18 965 131,92 €	3 762 923	46 232 072	0,03 €	1 386 962,17 €
13/12/2023	Émission en numéraire (augmentation de Capital JJDC, Inc. 2eme tranche part II)	27 037,68 €	4 542 330,24 €	901 256	47 133 328	0,03 €	1 413 999,85 €
	Solde au 31 décembre 2023				47 133 328	0,03 €	1 413 999,85 €
	Solde au 24 avril 2024				47 133 328	0,03 €	1 413 999,85 €

Au 31 décembre 2023, le capital social s'élève à 1 413 999,85 € divisé en 47 133 328 actions ordinaires entièrement libérées d'une valeur nominale de 0,03 € chacune, contre un capital social 2022 de 1 046 276,16 € divisé en 34 875 872 actions ordinaires entièrement libérées chacune d'une valeur nominale de 0,03 €.

Le 20 avril 2023, le capital social de la Société a été augmenté d'un montant nominal de 10 635,30 €, par émission de 354 510 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de 0,03 € chacune, portant le capital social de la Société de 1 046 276,16 € à 1 056 911,46 €, à la suite de l'acquisition définitive de 354 510 AGA 2021. Cette acquisition a été constatée par le Directoire du 28 mars 2023 et du 6 juin 2023.

Le 11 septembre 2023, le capital social de la Société a été augmenté d'un montant nominal de 28 789,11 €, par émission de 959 637 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de 0,03 € chacune, portant le capital social de la Société de 1 056 911,47 € à 1 085 700,58 €. , à la suite de l'augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de Johnson & Johnson Innovation – JJDC, Inc. décidée par le Directoire du 11 septembre 2023, conformément à la délégation conférée par l'assemblée générale extraordinaire de la Société tenue le 1er septembre 2023 dans sa première résolution.

Le 7 novembre 2023, suite à la réalisation du règlement-livraison de son offre ADS et de son Offre Européenne, le capital social de la Société a été augmenté d'un montant nominal de 188 373,90 €, par l'émission de 6 279 130 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale d'une valeur de 0,03 € chacun, portant le capital social de la Société de 1 085 700,58 € à 1 274 074,48 €, à la suite d'une augmentation de capital sans droit préférentiel de souscription au profit de catégories de personnes dans le cadre d'une offre aux Etats-Unis d'Amérique et d'une offre à des investisseurs institutionnels hors des Etats-Unis, conformément à la délégation conférée par l'assemblée générale de la Société tenue le 27 juin 2023 dans sa 24ème résolution.

Le 10 novembre 2023, conformément à un contrat de souscription d'actions existant, le capital social de la Société a été augmenté d'un montant nominal de 112 887,69 €, par l'émission de 3 762 923 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de 0,03 €. chacun, portant le capital social de la Société de 1 274 074,48 € à 1 386 962,17 €, par suite d'une augmentation concomitante de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de Johnson & Johnson Innovation – JJDC, Inc., conformément à la délégation accordé par l'assemblée générale des actionnaires de la Société tenue le 27 juin 2023 dans sa 25e résolution.

Le 13 décembre 2023, le capital social de la Société a été augmenté d'un montant nominal de 27 037,68 €, par émission de 901 256 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de 0,03 € chacune, portant ainsi le capital social de la Société de 1 386 962,17 € à 1 413 999,85 €, à la suite de l'augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de Johnson & Johnson Innovation – JJDC, Inc. décidée par le Directoire du 22 novembre 2023, conformément à la délégation conférée par l'assemblée générale de la Société tenue le 27 juin 2023 dans sa 25ème résolution.

A la date du Document d'enregistrement universel, le capital social s'élève à 1 413 999,85 € divisé en 47 133 328 actions ordinaires entièrement libérées d'une valeur nominale de 0,03 € chacune, contre un capital social 2022 de 1 046 276,16 € divisé en 34 875 872 actions ordinaires entièrement libérées chacune d'une valeur nominale de 0,03 €.

5.1.7.2. Évolution de la répartition du capital et des droits de vote au cours des trois derniers exercices

La répartition du capital social et des droits de vote de la Société aux 31 décembre 2021, 2022 et 2023 était, à la connaissance de la Société, la suivante :

	Capital social											
	Au 31 déc. 2023				Au 31 déc. 2022				Au 31 déc. 2021			
	Nombre d'actions	Nombre de droits de vote	% du capital social	% des droits de vote	Nombre d'actions	Nombre de droits de vote	% du capital social	% des droits de vote	Nombre d'actions	Nombre de droits de vote	% du capital social	% des droits de vote
<i>Johnson & Johnson Innovation-JJDC, Inc.</i>	5 623 816	5 623 816	11,93%	11,52%	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Qatar Investment Authority</i>	4 298 507	4 298 507	9,12%	8,80%	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Invus Public Equities Advisors, LLC</i>	4 260 176	4 260 176	9,04%	8,73%	3 069 034	3 069 034	8,80%	8,46%	3 069 034	3 069 034	8,81%	8,53%
<i>Baillie Gifford & Co.</i>	2 869 030	2 869 030	6,09%	5,88%	1 744 126	1 744 126	5,00%	4,81%	1 809 326	1 809 326	5,20%	5,03%
<i>Caisse des Dépôts et Consignation</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	1 921 722	1 921 722	5,52%	5,34%
<i>Amiral Gestion</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	1 750 624	1 750 624	5,03%	4,86%
Sous-total des principaux investisseurs institutionnels (>5% d'actionariat)	17 051 529	17 051 529	36,18%	34,92%	4 813 160	4 813 160	13,80%	13,27%	8 550 706	8 550 706	24,55%	23,76%
Dirigeants et salariés												
Laurent LEVY	1 139 060	2 098 120	2,42%	4,30%	959 060	1 768 120	2,75%	4,88%	959 060	1 690 620	2,75%	4,70%
Bart VAN RHIJN	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Anne-Juliette HERMANT	140 000	140 000	0,30%	0,29%	50 000	50 000	0,14%	0,14%	—	—	—	—
Louis Kayitalire	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Autres dirigeants et salariés	137 492	214 476	0,29%	0,44%	97 184	143 618	0,28%	0,40%	358 818	451 136	1,03%	1,25%
Sous-total dirigeants et salariés	1 416 552	2 452 596	3,01%	5,02%	1 106 244	1 961 738	3,17%	5,41%	1 317 878	2 141 756	3,78%	5,95%
Capital Flottant	28 643 129	29 323 074	60,77%	60,05%	28 934 350	29 490 433	82,96%	81,32%	24 941 832	25 295 471	71,62%	70,29%
Actions auto détenues	22 118	—	0,05%	0,00%	22 118	—	0,06%	0,00%	15 456	—	0,04%	0,00%
TOTAL	47 133 328	48 827 199	100,00%	100,00%	34 875 872	36 265 331	100,00%	100,00%	34 825 872	35 987 933	100,00%	100,00%

	Capital social sur une base entièrement diluée											
	Au 31 déc. 2023				Au 31 déc. 2022				Au 31 déc. 2021			
	Nombre d'actions	Nombre de droits de vote	% du capital social	% des droits de vote	Nombre d'actions	Nombre de droits de vote	% du capital social	% des droits de vote	Nombre d'actions	Nombre de droits de vote	% du capital social	% des droits de vote
<i>Johnson & Johnson Innovation-JJDC, Inc.</i>	5 623 816	5 623 816	9,95%	9,66%	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Qatar Investment Authority</i>	4 298 507	4 298 507	7,61%	7,39%	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Invus Public Equities Advisors, LLC</i>	4 260 176	4 260 176	7,54%	7,32%	3 069 034	3 069 034	7,04%	6,82%	3 069 034	3 069 034	8,15%	7,91%
<i>Baillie Gifford & Co.</i>	2 869 030	2 869 030	5,08%	4,93%	1 744 126	1 744 126	4,79%	4,64%	1 809 326	1 809 326	4,80%	4,66%
<i>Caisse des Dépôts et Consignation</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	1 921 722	1 921 722	5,10%	4,95%
<i>Amiral Gestion</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	1 750 624	1 750 624	4,65%	4,51%
Sous-total des principaux investisseurs institutionnels (>5% d'actionariat)	17 051 529	17 051 529	30,18%	29,30%	4 813 160	4 813 160	11,04%	10,70%	8 550 706	8 550 706	22,71%	22,03%
Dirigeants et salariés												
Laurent LEVY	2 989 808	3 948 868	5,29%	6,79%	2 389 460	3 198 520	5,48%	7,11%	2 089 460	2 821 020	5,55%	7,27%
Bart VAN RHIJN	436 170	436 170	0,77%	0,75%	240 000	240 000	0,55%	0,53%	120 000	120 000	0,32%	0,31%
Anne-Juliette HERMANT	430 062	430 062	0,76%	0,74%	330 000	330 000	0,76%	0,73%	260 000	260 000	0,69%	0,67%
Louis Kayitalire	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Autres dirigeants et salariés	1 732 601	1 809 585	3,07%	3,11%	1 660 029	1 706 463	3,81%	3,79%	1 821 278	1 913 596	4,84%	4,93%
Sous-total dirigeants et salariés	5 588 641	6 624 685	9,89%	11,38%	4 619 489	5 474 983	10,60%	12,17%	4 290 738	5 114 616	11,39%	13,17%
Capital flottant¹	33 843 129	34 523 074	59,89%	59,32%	34 134 350	34 690 433	78,31%	77,13%	24 802 135	25 155 774	65,86%	64,80%
Actions auto détenues	22 118	—	0,04%	0,00%	22 118	—	0,05%	0,00%	15 456	—	0,04%	0,00%
TOTAL	56 505 417	58 199 288	100,00%	100,00%	43 589 117	44 978 576	100,00%	100,00%	37 659 035	38 821 096	100,00%	100,00%

¹ Au 31 décembre 2023, le nombre total d'actions dans la ligne "capital flottant" comprend aussi les actions en supposant l'exercice de tous les 5 200 000 bons de souscription en circulation accordés à Kepler Chevreux dans le cadre de son equity line.

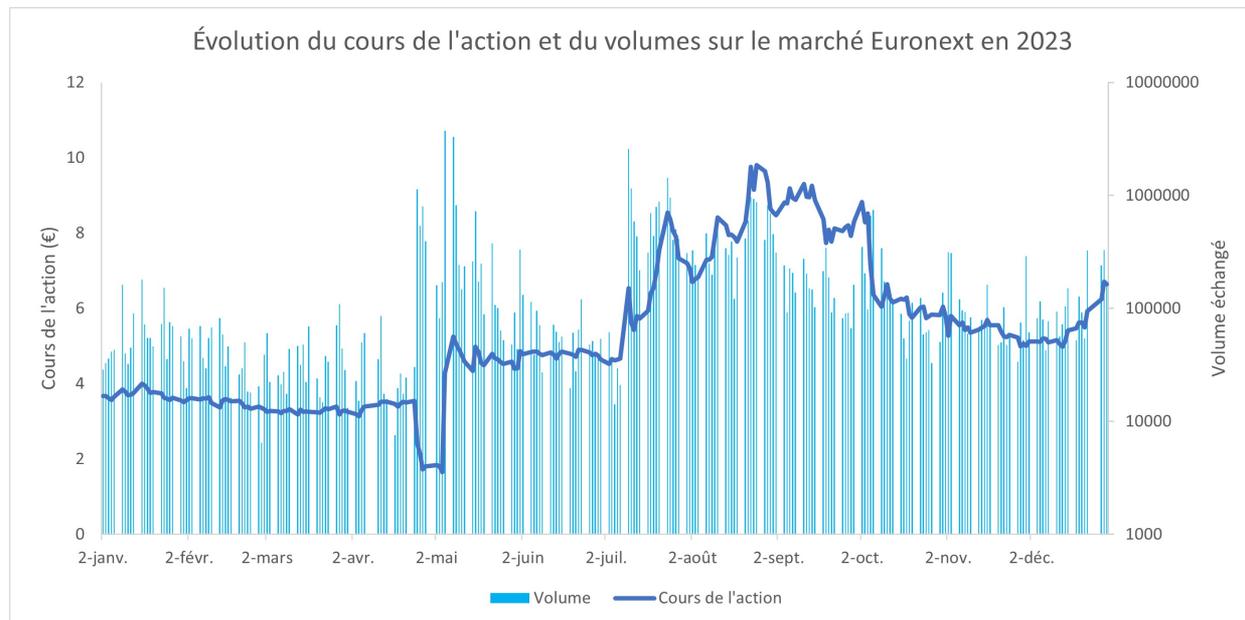
Sur la base des informations reçues par la Société, les actionnaires suivants détiennent plus de 5 % du capital social ou des droits de vote de la Société à la date de ce présent document d'enregistrement universel et ne sont pas représentés à l'un de ses conseils :

- Johnson & Johnson Innovation – JJDC, Inc;
- Qatar Holding LLC;
- Invus Public Equities Advisors, LLC ; et
- Baillie Gifford & Co.

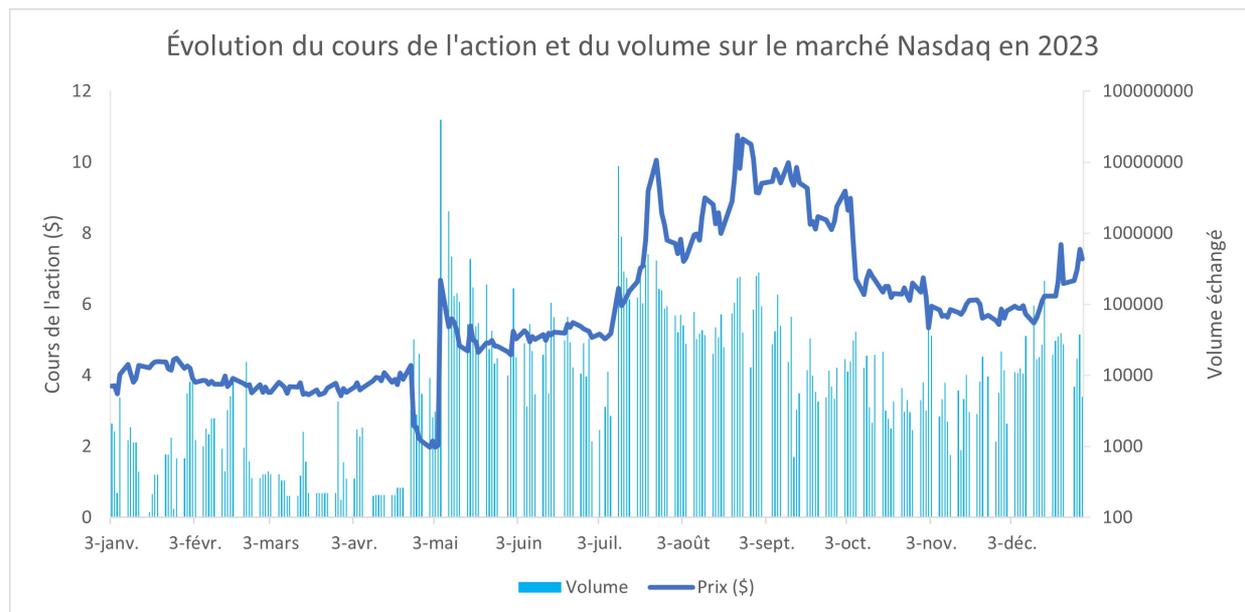
A la connaissance de la Société, il n'y a pas eu d'autre évolution significative du pourcentage de détention des principaux actionnaires au cours des trois dernières années.

5.1.7.3. Informations boursières

Les titres de la Société ont été admis aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris (compartiment C) le 29 octobre 2012 sous le numéro ISIN FR 0011341205. En janvier 2015, la Société a annoncé le transfert de son action du compartiment C au compartiment B du marché réglementé d'Euronext à Paris compte tenu de la progression de sa capitalisation boursière en 2014. La trajectoire boursière de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris au cours de l'année 2023 a été la suivante :



Les titres de la Société ont été admis à la négociation sur le Nasdaq Global Select Market le 11 décembre 2020 sous le symbole "NBTX". La trajectoire boursière de l'action de la Société sur le Nasdaq Global Select Market en 2023 a été la suivante :



Chapitre 5. INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET LE CAPITAL

5.2. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

5.2.1. Répartition du capital et des droits de vote à la date du document d'enregistrement universel

Sur la base des données de propriété publiquement disponibles, la répartition du capital et des droits de vote (en tenant compte de l'annulation des droits de vote attachés aux actions d'autocontrôle) à la date du Document d'Enregistrement Universel est la suivante :

	Base réelle				Base pleinement diluée			
	Capital social				Capital social			
	Nombre d'actions	Nombre de droits de vote	% du capital social	% des droits de vote	Nombre d'actions	Nombre de droits de vote	% du capital social	% des droits de vote
Johnson & Johnson Innovation-JJDC, Inc.	5 623 816	5 623 816	11,93%	11,51%	5 623 816	5 623 816	9,96 %	9,66 %
Qatar Investment Authority	4 298 507	4 298 507	9,12%	8,79%	4 298 507	4 298 507	7,61 %	7,38 %
Invus Public Equities Advisors, LLC	4 260 176	4 260 176	9,04%	8,72%	4 260 176	4 260 176	7,54 %	7,32 %
Baillie Gifford & Co.	2 869 030	2 869 030	6,09%	5,87%	2 869 030	2 869 030	5,08 %	4,93 %
Sous-total des principaux investisseurs institutionnels (>5% d'actionariat)	17 051 529	17 051 529	36,18 %	34,89 %	17 051 529	17 051 529	30,19 %	29,29 %
Dirigeants et salariés								
Laurent LEVY	1 139 060	2 098 120	2,42 %	4,29 %	2 989 808	3 948 868	5,29 %	6,78 %
Anne-Juliette HERMANT	140 000	190 000	0,30 %	0,39 %	430 062	480 062	0,76 %	0,82 %
Bart VAN RHIJN	0	0	— %	— %	436 170	436 170	0,77 %	0,75 %
Louis Kayitalire	0	0	— %	— %	0	0	— %	— %
Autres dirigeants et salariés	132 952	205 596	0,28 %	0,42 %	1 704 225	1 776 869	3,02 %	3,05 %
Sous-total dirigeants et salariés	1 412 012	2 493 716	3,00 %	5,10 %	5 560 265	6 641 969	9,84 %	11,41 %
Capital flottant	28 647 669	29 332 047	60,78 %	60,01 %	33 847 669¹	34 532 047	59,93 %	59,31 %
Actions auto détenues	22 118	0	0,05 %	— %	22 118	-	0,04 %	— %
TOTAL	47 133 328	48 877 292	100,00 %	100,00 %	56 481 581	58 225 545	100,00 %	100,00 %

¹ Y compris les 5 200 000 actions à émettre lors de l'exercice de tous les bons de souscription émis au profit de Kepler Cheuvreux dans le cadre de l'equity line conclu en 2022 avec Kepler Cheuvreux.

5.2.2. Actionnaires significatifs non représentés au directoire ou conseil de surveillance

Sur la base des données de propriété publiquement disponibles, les actionnaires suivants détiennent plus de 5 % du capital social ou des droits de vote de la Société au 24 avril 2024, et ne sont pas représentés à l'un de ses conseils d'administration :

- Johnson & Johnson Innovation - JJDC, Inc.
- Qatar Investment Authority
- Invus Public Equities Advisors, LLC
- Baillie Gifford & Co.

Voir la section 5.2.1 du document d'enregistrement universel pour plus de détails sur ces actionnaires.

La Société n'a pas connaissance d'autres actionnaires détenant plus de 5 % du capital social ou des droits de vote de la Société et qui ne sont pas représentés à l'un de ses conseils d'administration.

5.2.3. Droits de vote des actionnaires

À la date du document d'enregistrement universel, chaque actionnaire a droit à une voix par action. Toutefois, un droit de vote double est attaché à chaque action nominative détenue au nom du même actionnaire depuis au moins deux ans. Il est précisé que les American Depositary Shares ne bénéficient pas du droit de vote double.

En outre, en cas d'augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission, un droit de vote double peut être conféré, dès leur émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions anciennes pour lesquelles ce droit est conféré.

Le droit de vote double est supprimé de plein droit pour toute action convertie au porteur ou transférée à un autre actionnaire, sauf si le transfert résulte d'une succession, de la liquidation d'une communauté de biens entre époux ou d'une donation entre vifs faite par un actionnaire à son conjoint ou à un parent dans la ligne de succession, ou d'un transfert résultant d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

5.2.4. Contrôle de la Société

A la date du Document d'Enregistrement Universel, à la connaissance de la Société, aucun actionnaire ne contrôle la Société au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce.

5.2.5. Accord pouvant entraîner un changement de contrôle

À la connaissance de la Société, il n'existe aucun accord dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle de la Société.

5.2.6. État des nantissements

Au 31 décembre 2023, à la connaissance de la Société, un total de 1 139 060 actions dont l'inscription au registre des actions est gérée par une institution financière sont nanties par Laurent Levy, représentant moins de 2,42% du capital émis. A la connaissance de la Société, ce nantissement sert de garantie au profit d'un établissement bancaire en contrepartie d'un prêt d'une durée de trois ans accordé à Laurent Levy afin de lui permettre de souscrire aux actions de la Société issues des stock-options qui lui ont été précédemment attribuées.

5.3. ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

5.3.1. Objet social (article 3 des statuts)

Notre objet social, directement ou indirectement, notamment par l'intermédiaire de filiales ou de participations, en France et à l'étranger, est :

- La recherche et le développement dans le domaine des sciences naturelles et physiques ;
- Le dépôt, l'étude, l'acquisition, l'octroi de tous brevets, licences, méthodes, marques et la protection des connaissances spécialisées liées ou se rapportant de quelque manière que ce soit aux domaines ou technologies couvrant notre objet social ;
- La conception, le développement, la production, la commercialisation, l'importation, l'exportation et l'exploitation par tous moyens de médicaments, de spécialités pharmaceutiques, de dispositifs médicaux et d'autres biens de santé ;

- La création, l'acquisition, la location, la mise en location-gérance de tous fonds *de commerce*, la location, l'installation, l'exploitation de tous établissements (*fonds de commerce*), usines et ateliers, se rapportant à l'une ou l'autre des activités spécifiées ;
- la participation à toute opération pouvant se rapporter à notre objet social par la création de nouvelles sociétés, la souscription ou l'achat de titres ou de droits sociaux, la fusion ou autre ; et
- Plus généralement, toutes opérations financières, commerciales, industrielles, immobilières ou mobilières se rattachant directement ou indirectement à l'un des objets sociaux précités ou à tout objet similaire ou connexe, afin d'en favoriser le développement ou l'extension.

5.3.2. Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle

Aucune disposition particulière des statuts de la Société ne pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de contrôle. A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'action de concert entre les actionnaires de la Société.

5.3.3. Stipulations particulières régissant les modifications du capital

Aucune disposition particulière des statuts de la société ne régit les modifications du capital.

5.4. INFORMATION ET HISTORIQUE SUR LA VIE JURIDIQUE DE LA SOCIÉTÉ SUR L'EXERCICE

5.4.1. Dénomination sociale de la Société

Le nom de la société est Nanobiotix.

5.4.2. Lieu et numéro d'enregistrement de la Société

La société a été immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Paris le 4 mars 2003 sous le numéro 447 521 600. Le numéro LEI de la société est 969500667RSYIH8YL895.

5.4.3. Date de constitution et durée

La Société a été constituée pour une durée de 99 ans se terminant le 4 mars 2102, sous réserve de dissolution anticipée ou de prorogation.

5.4.4. Siège social de la Société, forme juridique, législation régissant ses activités

Initialement constituée sous la forme d'une société à *responsabilité limitée*, la société a été transformée en *société anonyme* à directoire et conseil de surveillance par décision de l'assemblée générale des actionnaires convoquée le 27 mai 2004. La société, régie par le droit français, est principalement soumise, pour son fonctionnement, aux dispositions des articles L. 225-1 et L. 22-10-1 et suivants du code de commerce français.

Le siège social de la société est situé au 60, rue de Wattignies, 75012 Paris, France. Les coordonnées de la société sont les suivantes :

Téléphone : + 33 (0) 1 40 26 04 70 + 33 (0) 1 40 26 04 70

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

Site web : www.nanobiotix.com Courriel : contact@nanobiotix.com

Les informations figurant sur le site Internet de la société ne font pas partie du document d'enregistrement universel, à moins qu'elles ne soient expressément incorporées par référence.

5.5. INFORMATION SUR LES PARTICIPATIONS

Nanobiotix Corp, société de droit de l'État du Delaware, constituée en septembre 2014, est située dans la région de Boston, Massachusetts, centre mondial des sciences de la vie. Son capital est de 3 560 660 dollars, entièrement détenu par Nanobiotix SA. Basée au sein du Massachusetts Life Sciences Center, reconnu mondialement pour le nombre et la qualité des centres académiques et des sociétés biopharmaceutiques qui y sont implantés, Nanobiotix Corp. se développe en apportant son soutien à une partie de l'activité de la Société aux États-Unis afin de lui donner accès au savoir-faire et à l'expertise de la recherche de très haut niveau.

Nanobiotix Corp. a déclaré des bénéfices de 214 milliers d'euros en 2023 et de 509 milliers d'euros en 2022.

Nanobiotix Spain, S.L.U., société de droit espagnol constituée en décembre 2017, est détenue à 100 % par Nanobiotix SA. Son siège social est situé au 37, Pas Recoletos 28004, Madrid. Son capital social est de 3 000 €. Les comptes sociaux de Nanobiotix Espagne font apparaître un bénéfice de 11 K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2022 et un bénéfice de 12 K€ en 2022.

Nanobiotix Germany GmbH, société de droit allemand constituée en octobre 2017, est détenue à 100 % par Nanobiotix SA. Son siège social est situé Prinzregentenstraße 11, 80538 München. Son capital social est de 25 000 €. Les comptes sociaux de Nanobiotix Germany font apparaître un bénéfice de 14 K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2023 et un bénéfice de 13 K€ en 2022.

Par ailleurs, la Société dispose d'un établissement secondaire au 1 Mail du Professeur Georges Mate -Villejuif Biopark-94800 Villejuif.

Curadigm, filiale à 100% de Nanobiotix SA, a été constituée le 9 juillet 2018. Son capital social est de 1 022 815 €, La société exerce son activité en France et aux États-Unis et son siège social est situé à Paris, 60 rue de Wattignies 75012, dans les locaux de Nanobiotix S.A. Sa perte nette après impôt s'élève à 738 k€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2023 et à 873 k€ en 2022. Curadigm SAS a elle-même une filiale à 100 % Curadigm Corp. une société constituée selon les lois de l'État du Delaware, aux États-Unis. Son siège social est situé dans la région de Boston, Massachusetts, et la société opère dans les locaux de Nanobiotix Corp. à Boston.

La plateforme Curadigm est développée pour être utilisée dans de multiples classes thérapeutiques afin d'utiliser des nanoparticules biocompatibles pour occuper transitoirement les voies responsables de la clairance thérapeutique et de la toxicité hépatique. La technologie des nanoprimères de Curadigm vise à préparer l'organisme à recevoir divers produits thérapeutiques et pourrait redéfinir l'équilibre entre l'efficacité et la toxicité pour les patients en augmentant la biodisponibilité des médicaments tout en diminuant les effets non intentionnels hors cible, en particulier les toxicités pour le foie et la rate. Curadigm se consacre à l'avancement du développement thérapeutique sur la base d'une compréhension approfondie de la manière dont les médicaments interagissent avec l'organisme, afin d'influer sur les médicaments connus et nouveaux dans le cadre de multiples indications cliniques.

Nanobiotix dispose également d'une *succursale* suisse enregistrée le 18 novembre 2021, dont les bureaux sont situés à Lausanne, c/o Berney et Associés SA, succursale de Lausanne, Rue Etraz 4, 1003 Lausanne, Suisse.

5.6. CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES

5.6.1. Accords avec des parties liées

Les transactions avec les parties liées conclues au cours des exercices clos le 31 décembre 2022 et le 31 décembre 2023 sont mentionnées dans le rapport des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées au paragraphe 5.6.3 du Document d'Enregistrement Universel, ainsi que dans la note 23 de l'annexe aux comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2023, établis en normes IFRS, au paragraphe 4.1. du Document de d'Enregistrement Universel. Depuis la rédaction du Rapport spécial du Commissaire aux comptes pour l'exercice 2023 (voir paragraphe 5.6.3.1. ci-dessous), aucune nouvelle convention entre parties liées n'a été conclue par la Société.

5.6.2. Indemnités de départ et contrats de travail

Indemnités de départ

Le 27 mai 2004, notre conseil de surveillance a approuvé les conditions de l'indemnité de départ à accorder au président de notre directoire, le Dr Levy. Ces conditions prévoient que le Dr Levy a droit à une indemnité de départ dans l'une ou l'autre des circonstances suivantes :

- la révocation ou le non-renouvellement du mandat de membre du Directoire pour un motif autre qu'une faute lourde, telle que définie par la jurisprudence française ; ou
- démission dans les six mois suivant un changement de contrôle (au sens de l'article L. 233-3 du code de commerce français) en raison d'une réduction significative des fonctions et responsabilités ou de la rémunération (y compris la rémunération fixe, les avantages en nature, la rémunération variable ou l'indemnité de départ) ou d'un transfert du lieu de travail dans un autre pays, dans chaque cas, sans consentement.

Dans ces circonstances, le cas échéant, le Dr Levy a droit à une indemnité de départ d'un montant ne dépassant pas la rémunération brute annuelle (fixe et variable) qu'il a perçue au cours de l'année précédant son départ.

Le paiement de l'indemnité de départ est soumis au calcul du "taux de réalisation moyen", qui est basé sur des objectifs de performance spécifiques et est utilisé pour calculer la rémunération variable reçue par le bénéficiaire au cours des trois années précédant son départ. Si le taux de réalisation moyen est inférieur à 50 %, aucune indemnité de départ n'est payable, et si le taux de réalisation moyen se situe entre 50 % et 100 %, l'indemnité de départ est payable en totalité. Cette indemnité comprend les indemnités légales, mais exclut les compensations dues au titre d'accords de non-concurrence, sous réserve de certaines limitations.

Toutefois, l'indemnité de départ à verser, ainsi que l'indemnité due séparément au titre de tout accord de non-concurrence, ne peut excéder le double de la rémunération brute annuelle perçue par le bénéficiaire au cours de l'année de démission, de licenciement ou de non-renouvellement de son mandat de membre du Directoire.

Pour éviter toute ambiguïté, aucune indemnité de départ ne sera versée si, à la suite d'une démission, d'un licenciement ou d'un non-renouvellement de son mandat de membre du Directoire, le Dr Levy devient salarié et que ses fonctions, ses responsabilités ou sa rémunération n'ont pas été réduites et qu'il ne lui a pas été demandé de transférer son lieu de travail dans un autre pays, dans chaque cas, sans son consentement.

Cette indemnité de départ est destinée à être remplacée par l'indemnité de départ décrite à la section 2.2.9 ci-dessus, sous réserve d'un vote positif des actionnaires lors de l'assemblée générale annuelle de 2023, faute de quoi cette indemnité de départ sera maintenue.

Contrats de travail

Le 1er avril 2019, Nanobiotix SA a conclu un contrat de travail à durée indéterminée avec Anne-Juliette Hermant en qualité de directeur des ressources humaines, avec effet au 1 avril 2019. En vertu de ce contrat de travail, Anne-Juliette Hermant a droit à un salaire de base annuel de 180 000 € et à une rémunération variable d'un montant pouvant atteindre 50 % du salaire de base annuel, en fonction de la réalisation d'objectifs de performance spécifiés. L'accord prévoit une période de non-concurrence de 12 mois après la cessation d'emploi. À moins que la société ne décide de ne pas appliquer cette disposition de non-concurrence par le biais d'une renonciation, Anne-Juliette Hermant a droit à une rémunération mensuelle pendant la période de non-concurrence de 66 % de son salaire de base annuel. En outre, le contrat prévoit un engagement d'exclusivité pendant la durée du contrat et un engagement de confidentialité pendant la durée du contrat, soit 10 ans après. Ce contrat de travail peut être résilié par Anne-Juliette Hermant ou par la société dans les conditions prévues par la réglementation applicable et la convention collective de travail applicable à l'employé et moyennant un préavis de 3 mois.

Le 11 mai 2021, Nanobiotix Corp. a conclu un contrat de travail avec Bart Van Rhijn en qualité de directeur financier, avec effet au 1er juin 2021. En vertu de ce contrat de travail, Bart Van Rhijn a droit à un salaire de base annuel de 380 000 \$ et à une rémunération variable pouvant atteindre 50 % du salaire de base annuel, en fonction de la réalisation d'objectifs de performance spécifiques. L'accord prévoit la faculté pour Nanobiotix Corp. de mettre en œuvre une période de non-concurrence de 12 mois courant à compter de la cessation du contrat de travail. Dans le cas où Nanobiotix Corp déciderait d'appliquer cette disposition de non-concurrence, Bart Van Rhijn aura droit à une rémunération pendant la période de non-concurrence à un taux égal à 80 % de son salaire de base annuel. En outre, le contrat prévoit un engagement d'exclusivité pendant la durée du contrat et un engagement de confidentialité pendant la durée du contrat et à tout moment par la suite. Ce contrat de travail peut être résilié par Bart Van Rhijn, sous réserve d'un préavis de deux semaines, ou par Nanobiotix Corp. avec ou sans préavis.

5.6.3. Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

5.6.3.1. Rapport spécial des Commissaires aux comptes, au titre de l'exercice 2023

GRANT THORNTON
*Membre français de Grant Thornton
International*

ERNST & YOUNG et Autres



Nanobiotix

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le
31 décembre 2023

**Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les
conventions réglementées**

GRANT THORNTON

Membre français de Grant Thornton International
29, rue du Pont
CS 20070
92200 Neuilly-sur-Seine
S.A.S. au capital de € 2 297 184
632 013 843 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles et du Centre

ERNST & YOUNG et Autres

Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
438 476 913 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles et du Centre

Nanobiotix

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées

A l'Assemblée Générale de la société Nanobiotix,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-58 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-58 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission.

Conventions soumises à l'approbation de l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention autorisée et conclue au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-86 du Code de commerce.

Conventions déjà approuvées par l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention déjà approuvée par l'assemblée générale dont l'exécution se serait poursuivie au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2023.

Neuilly-sur-Seine et Paris-La Défense, April 24, 2024

Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON
Membre français de Grant Thornton International

ERNST & YOUNG et Autres

Virginie Palethorpe

Claire Cesari-Walch

5.7. SALARIÉS

5.7.1. Ressources humaines

5.7.1.1. Effectifs

À la fin des exercices financiers considérés, le nombre moyen d'employés de la société, hors stagiaires, évoluait comme suit :

Effectifs à la clôture	2023	2022	2021	2020	2019	2018	2017
Business Development	1	2	3	2	1	1	2
Direction Générale	3	4	3	4	4	5	4
Finances, Administration, RH, Communication	21	22	21	18	24	21	16
Affaires médicales	5	7	7	4	8	9	12
Recherche/Discovery	11	7	11	8	7	13	13
Développement Clinique, Affaires Réglementaires, Production et Qualité	57	54	49	46	58	53	38
Corporate Development	0	0	0	0	0	0	0
Curadigm	4	6	6	6	8		
TOTAL	102	102	100	88	110	102	85
Nanobiotix SA	85	81	76	70	85	89	75
Nanobiotix Corp.	11	12	16	12	16	10	9
Nanobiotix S.L.U.	1	1	0	0	0	1	1
Nanobiotix GmbH	1	1	1	0	2	2	0
Branche Suisse	0	1	1	NA	NA	NA	NA
Curadigm	4	6	6	6	7	NA	NA
TOTAL	102	102	100	88	110	102	85

5.7.1.2. Instruments financiers donnant accès au capital de la Société attribués ou consentis aux dix premiers salariés non-mandataires sociaux attributaires et exercés ou levés par ces derniers durant l'exercice clos le 31 décembre 2023

	Nombre total d'actions gratuites et d'options sur actions attribuées - actions souscrites ou acquises	Prix moyen pondéré par action ⁽¹⁾	AGA 2021	OSA 2023-01 O	AGA 2023 - P1	AGA 2023 - P2
Nombre d'instruments financiers attribués au cours de l'exercice par la société aux dix salariés non mandataires sociaux de la société dont le nombre d'instruments financiers est le plus élevé (information globale)	172 000	5,00	0	20 000	68 000	84 000
Nombre d'instruments financiers exercés et/ou définitivement acquis par les dix salariés de la société dont le nombre d'instruments financiers ainsi exercés et/ou acquis est le plus élevé (information globale)	39 500	NA	39 500	—	—	—

⁽¹⁾ Ce prix moyen pondéré ne tient pas en compte des AGA 2023 P1 et P2, étant des actions gratuites attribuées aux salariés.

5.7.2. Participation des salariés dans le capital de la Société

Au 31 décembre 2023, à la connaissance de la Société, les salariés de la Société détiennent, directement ou indirectement, 3,01 % du capital social de la Société (sur une base non diluée). Si l'on exclut la participation des membres du Directoire, cette participation serait de 0,29 % du capital social de la Société. Pour plus de détails, voir la section 5.1.7.2 du document d'enregistrement universel.

6. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

6.1. RESPONSABLE DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL

Mr. Laurent LEVY, Président du Directoire de Nanobiotix SA.

6.1.1. Déclaration du responsable du Document d'enregistrement universel

« J'atteste, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le présent document d'enregistrement sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée. »

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la Société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et que les éléments du rapport de gestion contenu dans le présent document d'enregistrement comme précisé dans la table de concordance figurant à la section 6.5 présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation et qu'il décrit les principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées. »

Paris, le 24 Avril 2024,

LAURENT LEVY

Président du directoire

6.1.2. Responsables de l'information financière

Laurent LEVY

Président du directoire

Address: 60, rue de Wattignies, 75012 Paris

Phone: + 33 (0) 1 40 26 04 70

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

Mail: contact@nanobiotix.com

Bart Van Rhijn

Directeur financier

Address: 60, rue de Wattignies, 75012 Paris

Phone: + 33 (0) 1 40 26 04 70

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

Mail: contact@nanobiotix.com

6.2. CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES

6.2.1. Commissaires aux comptes titulaires

ERNST & YOUNG et Autres représenté par Claire Cesari-Walch

Paris La Défense 1 Place des Saisons 92400 Courbevoie.

Membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles et du Centre.

Le mandat d'ERNST & YOUNG en tant que commissaire aux comptes titulaire a été renouvelé par l'assemblée générale réunie le 23 mai 2018 pour une durée de six exercices expirant à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023.

GRANT THORNTON représenté par Virginie Palethorpe

29 rue du Pont 92200 Neuilly sur Seine.

Membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles et du Centre.

Grant Thornton a été nommé en tant que commissaire aux comptes titulaire par l'assemblée générale réunie le 23 mai 2018 pour une durée de six exercices expirant à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023.

6.2.2. Attestation des honoraires versés aux commissaires aux comptes

Les honoraires versés aux commissaires aux comptes au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2023 apparaissent dans la note 24 des annexes aux comptes consolidés de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2023 figurant à la section 4.1 du présent document d'enregistrement.

6.3. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATION D'INTÉRÊTS

Néant.

6.4. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires du présent document d'enregistrement sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 60, rue de Wattignies, 75012 Paris, France. Le présent document d'enregistrement peut également être consulté sur le site Internet de la Société (www.nanobiotix.com) et sur le site Internet de l'AMF (www.amf-france.org). Les statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société, ainsi que les informations financières historiques et toute évaluation ou déclaration établie par un expert à la demande de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires, conformément à la législation applicable, peuvent être consultés, sans frais, au siège social de la Société.

De plus, conformément à l'article 221-3 du Règlement général de l'Autorité des Marchés Financiers (AMF), l'information réglementée au sens de l'article 221-1 de ce même règlement est disponible sur le site internet de la Société (www.nanobiotix.com), ainsi que la dernière version mise à jour des statuts.

Il est précisé que le présent document d'enregistrement a été rédigé sur la base de l'annexe I du Règlement européen (CE) n° 2019/980 du 14 mars 2019.

6.5. TABLE DE CONCORDANCE

Afin de faciliter la lecture du présent document d'enregistrement, la table de concordance ci-dessous permet d'identifier les principales informations prévues par l'annexe 1 et l'annexe 2 du règlement délégué (UE) 2019/980 du 14 mars 2019.

Table de concordance du rapport financier annuel			
	RAPPORT FINANCIER ANNUEL	Chapitre(s) / section(s)	Pages
1	Attestation de la personne responsable	6.1.1	337
2	Comptes annuels sociaux - normes françaises	4.3	264
3	Comptes annuels consolidés - normes IFRS	4.1	191
4	Rapport de gestion	Voir index ci-dessous	
5	Rapport sur le gouvernement d'entreprise	Voir index ci-dessous	
6	Informations relatives aux rachats d'actions	5.1.3	300
7	Communiqué relatif aux honoraires des commissaires aux comptes	6.2.2	337
8	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels et consolidés aux normes françaises et normes IFRS	4.4 and 4.2 respectivement	292 , 255

Table de concordance du rapport de gestion			
RAPPORT DE GESTION		Chapitre(s) / section(s)	Pages
1	Situation de la Société et activité au cours de l'exercice écoulé	1.4	93
2	Progrès réalisés ou difficultés rencontrées	1.3	27
3	Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée / Utilisation des instruments financiers par la Société	1.5	106
4	Activité en matière de recherche et développement	1.3.1 et 1.3.12	28, 56
5	Evolution prévisible et perspectives d'avenir	1.4.2	97
6	Événements importants survenus depuis la clôture de l'exercice social	1.1.3, 1.2	22, 22
7	Dépenses non déductibles	1.4.7	106
8	Résultat net de l'exercice et proposition d'affectation du résultat net	1.4.1	93
9	Dividendes distribués au cours des trois derniers exercices	1.4.6	106
10	Opérations sur titres réalisées par les dirigeants et les personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du code monétaire et financier sur les titres de la société au cours de l'exercice	2.2.6	172
11	Prises de participations significatives dans des sociétés ayant leur siège en France	5.5	329
12	Activités des filiales et des sociétés contrôlées	5.5	329
13	Filiales	1.2.2.3	25
14	Procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financières de la Société	2.4	184
15	Description et gestion des risques environnementaux et climatiques	1.5 and 3	106, 188
16	tableau récapitulatif de l'état des délégations de compétence 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	5.1.5	312
17	Ajustements en cas d'émission de titres donnant accès au capital	N/A	
18	Modifications intervenues au cours de l'exercice dans la composition du capital	5.1.7	321
19	Informations relatives à l'affectation du capital et aux actions propres - Programme de rachat d'actions -	5.1.3	300
20	Actionnariat des salariés	5.7.2	336
21	Informations relatives à l'attribution de stock-options et à l'attribution d'actions gratuites	5.1.4.3 and 5.1.4.4	305, 309
22	Déclaration de la performance extra-financière	N/A	
23	Tableau des résultats des cinq derniers exercices	1.4.8	106
24	Rapport sur le gouvernement d'entreprise	Voir index ci-dessous	

Table de concordance du rapport sur le gouvernement d'entreprise			
RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE		Pages	
1	Liste de tous les mandats et fonctions exercés dans toute Société par chacun des dirigeants au cours de l'exercice	2.1.2	155
2	Composition, conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil de surveillance	2.1.3, 2.1.5	157, 159
3	Limitations apportées par le conseil de surveillance aux pouvoirs du directoire	2.1.5	159
4	Référence à un code de gouvernement d'entreprise et application du principe "se conformer ou s'expliquer"	2.3	183
5	Politique de rémunération des mandataires sociaux	2.2.8	172
6	Rémunérations et avantages de toute nature versés durant l'exercice ou attribués au titre de l'exercice à chaque mandataire social	2.2.2	165
7	Ratio entre la rémunération fixe et la rémunération variable	2.2.3	170

Table de concordance du rapport sur le gouvernement d'entreprise		
RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE		
		Pages
8	Engagements de toute nature pris par la société au bénéfice de ses mandataires sociaux, correspondant à des éléments de rémunération, des indemnités ou des avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de l'acceptation, de la cessation ou du changement de leurs fonctions ou postérieurement à l'exercice de celles-ci.	5.6.2 330
9	Rémunérations versées ou attribuées par une société incluse dans le périmètre de consolidation au sens de l'article L. 233-16 du code de commerce	2.2.8 172
10	Rapports entre le niveau de rémunération de chaque dirigeant mandataire social et la rémunération moyenne et médiane des salariés de l'entreprise	2.2.3 170
11	Evolution annuelle des rémunérations, des performances de l'entreprise, de la rémunération moyenne des salariés de l'entreprise et des ratios susmentionnés au cours des cinq derniers exercices.	2.2.3 165
12	Déclaration sur la conformité de la rémunération totale avec la politique de rémunération adoptée, y compris sur la manière dont elle contribue à la performance à long terme de l'entreprise et sur la manière dont les critères de performance ont été mis en œuvre.	2.2.9.4 182
13	Modalités de prise en compte du vote de la dernière assemblée générale ordinaire de la société	2.2.9.5 183
14	Les éventuels écarts ou dérogations à la procédure de mise en œuvre de la politique de rémunération	2.2.9.6 183
15	L'application des dispositions de l'article L. 225-45 du code de commerce	N/A
16	Conventions conclues entre un membre du directoire ou un actionnaire significatif et une filiale	2.1.6.3 and 5.6 163, 330
17	Procédures spécifiques relatives à la participation des actionnaires à l'assemblée générale des actionnaires	5.2.3 328
18	Tableau récapitulatif des délégations de compétence en cours de validité accordées par l'assemblée générale de la société en matière d'augmentation de capital	5.1.5 312
19	Description de la politique de diversité	N/A
20	Procédure d'évaluation des accords types - Mise en œuvre	2.1.7 163
21	Informations susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique	2.5 186

Table de concordance - Document d'enregistrement universel		
Annexes I et II du règlement délégué n° 2019/980 de la Commission européenne daté du 14 mars 2019.		
		Chapitre(s) / section(s) Pages
1.	PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITÉ COMPÉTENTE	6 337
1.1.	Personnes responsables des informations contenues dans le document d'enregistrement	6.1 337
1.2.	Déclaration des personnes responsables des informations contenues dans le document d'enregistrement universel	6.1.1 337
1.3.	Déclaration ou rapport d'expert	N/A
1.4.	Déclarations concernant des informations provenant de tiers	6.3 338
1.5.	Déclaration avec approbation préalable de l'autorité compétente	Page de couverture
2.	COMMISSAIRES AUX COMPTES	6.2 337
2.1.	Nom et adresse des commissaires aux comptes de la Société	6.1 337
2.2.	Commissaires aux comptes ayant démissionné, ayant été démis de leurs fonctions ou n'ayant pas été reconduits dans leurs fonctions au cours de la période concernée	N/A
3.	FACTEURS DE RISQUE	1.5 106
4.	INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ	1.2, 5.4 22, 329

Table de concordance - Document d'enregistrement universel			
Annexes I et II du règlement délégué n° 2019/980 de la Commission européenne daté du 14 mars 2019.		Chapitre(s) / section(s)	Pages
4.1.	Raison sociale et nom commercial	5.4.1	329
4.2.	Lieu et numéro d'enregistrement, et identifiant de l'entité juridique ("LEI")	5.4.2	329
4.3.	Date de constitution et durée	5.4.3	329
4.4.	Siège social, forme juridique, juridiction, pays d'origine, adresse et numéro de téléphone du siège social et site web	5.4.4	329
5.	DESCRIPTION DES ACTIVITÉS	1.3	27
5.1.	Principales activités	1.2.1, 1.3.1	22 , 28
5.1.1.	<i>Nature des opérations et des activités principales</i>	1.3.1	28
5.1.2.	<i>Nouveaux produits et/ou services importants</i>	N/A	
5.2.	Principaux marchés	1.3	27
5.3.	Événements importants dans le développement des activités	1.2	22
5.4.	Stratégie et objectifs	1.3.1	28
5.5.	Informations concernant le degré de dépendance de l'entreprise à l'égard de brevets ou de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication	1.5	106
5.6.	Fondement de toute déclaration faite par l'entreprise concernant sa position concurrentielle	1.3.1, 1.3.11	28 , 56
5.7.	Investissements	1.2.4	26
5.7.1.	<i>Investissements importants réalisés au cours des trois derniers exercices</i>	1.2.4	26
5.7.2.	<i>Investissements importants en cours ou pour lesquels des engagements fermes ont déjà été pris</i>	1.2.4	26
5.7.3.	<i>Coentreprises et entreprises dans lesquelles l'entreprise détient une fraction du capital susceptible d'avoir une incidence significative sur l'appréciation de son patrimoine, de sa situation financière ou de ses résultats.</i>	1.2.4	26
5.7.4.	<i>Questions environnementales susceptibles d'affecter l'utilisation des immobilisations corporelles par l'entreprise</i>	N/A	
6.	STRUCTURE ORGANISATIONNELLE	1.2.2	23
6.1.	Brève description du groupe	1.2.2	23
6.2.	Liste des principales filiales	5.5	329
7.	REVUE OPÉRATIONNELLE ET FINANCIÈRE		
7.1.	Situation financière	1.4.1	93
7.1.1.	<i>Développement et performances de la société, situation financière, évolution de la situation financière au cours des trois derniers exercices</i>		
7.1.2.	<i>Développement futur probable de la société et activités dans le domaine de la recherche et du développement</i>		
7.2.	Résultats d'exploitation	1.4.1	93
7.2.1.	<i>Facteurs significatifs, y compris les événements inhabituels ou peu fréquents ou les nouveaux développements ayant un impact significatif sur le résultat d'exploitation du groupe</i>	1.4.5	105
7.2.2.	<i>Raisons des changements importants dans les ventes nettes ou les revenus du groupe</i>	1.4.5	105
8.	RESSOURCES EN CAPITAL	1.4	93
8.1.	Informations concernant les ressources en capital de l'entreprise	1.4.2	97
8.2.	Sources, montants et description narrative des flux de trésorerie de la société	1.4.4	102
8.3.	Informations sur les besoins d'emprunt et la structure de financement de la société	1.4.2.4	99
8.4.	Informations concernant toute restriction à l'utilisation des ressources en capital qui a affecté ou pourrait affecter de manière significative, directement ou indirectement, les opérations de la Société	1.4.3.2	102
8.5.	Informations concernant les sources de financement attendues nécessaires pour remplir les engagements visés au point 5.7.2	1.4.4	102

Table de concordance - Document d'enregistrement universel			
Annexes I et II du règlement délégué n° 2019/980 de la Commission européenne daté du 14 mars 2019.		Chapitre(s) / section(s)	Pages
9.	ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE	1.3.17	78
10.	INFORMATIONS SUR LES TENDANCES	1.4.3	102
10.1.	Principales tendances récentes et changements significatifs dans la performance financière du groupe depuis la fin du dernier exercice financier.	1.1.3	22
10.2.	Informations sur les tendances, incertitudes, demandes, engagements ou événements connus qui sont raisonnablement susceptibles d'avoir un effet significatif sur les perspectives de la société	1.4.3.4	102
11.	PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE	1.4.3.3	102
11.1.	Prévisions ou estimations de bénéfices publiées	1.4.3.3	102
11.2.	Déclaration sur les principales hypothèses sur lesquelles l'entreprise a fondé sa prévision ou son estimation	N/A	
11.3.	Déclaration de comparabilité avec les informations financières historiques et de conformité avec les méthodes comptables de l'entreprise	N/A	
12.	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE	2.1	154
12.1.	Informations relatives aux membres des organes d'administration, de direction et de surveillance	2.1	154
12.2.	Conflits d'intérêts au sein des organes d'administration, de gestion et de surveillance et de la direction générale	2.1.6	163
13.	RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES	2.2	164
13.1.	Montant des rémunérations versées et des avantages en nature accordés par le Groupe	2.2.1, 2.2.2	164 , 165
13.2.	Montant total des sommes provisionnées ou constatées par la société ou ses filiales aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages similaires	2.2.5	172
14.	PRATIQUES DU DIRECTOIRE		
14.1.	Date d'expiration des mandats en cours et durée pendant laquelle la personne a exercé ce mandat	2.1.1	154
14.2.	Informations sur les contrats de service des membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance conclus avec la société ou l'une de ses filiales et prévoyant le versement d'indemnités en cas de cessation d'emploi	2.2.2, 5.6.2	165 , 330
14.3.	Informations sur les comités spécialisés de la société	2.1.5	159
14.4.	Gouvernement d'entreprise	2.3	183
14.5.	Incidences matérielles potentielles sur le gouvernement d'entreprise	2.5	186
15.	SALARIES	5.7	335
15.1.	Effectifs	5.7.1.1	335
15.2.	Participations et options d'achat d'actions de toute personne visée au point 12.1	2.2.7, 5.1.4	172 , 301
15.3.	Modalités d'implication des salariés dans le capital de la société	5.7.2	336
16.	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	5.2	327
16.1.	Actionnaires détenant plus de 5 % du capital social ou des droits de vote de la société	5.2.2	328
16.2.	Droits de vote des principaux actionnaires	5.2.3	328
16.3.	Contrôle de la Société	5.2.4	328
16.4.	Accords, connus de la Société, dont la mise en œuvre pourrait entraîner à une date ultérieure un changement de contrôle de la Société.	5.2.5	328
17.	TRANSACTIONS AVEC DES PARTIES LIÉES	5.6.1	330
18.	INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ENTREPRISE	4	191

Table de concordance - Document d'enregistrement universel			
Annexes I et II du règlement délégué n° 2019/980 de la Commission européenne daté du 14 mars 2019.		Chapitre(s) / section(s)	Pages
18.1.	Informations financières historiques	4.1, 4.3	191, 264
18.1.1.	<i>Informations financières historiques auditées pour les trois derniers exercices et rapport d'audit</i>	4	191
18.1.2.	<i>Changement de la date de référence comptable</i>	N/A	
18.1.3.	<i>Normes comptables</i>	4.1.6.2, 4.3.3	197, 267
18.1.4.	<i>Changement du cadre comptable</i>	4.1.6.2	197
18.1.5.	<i>Bilan, compte de résultat, variations des capitaux propres, tableau des flux de trésorerie, méthodes comptables et notes explicatives</i>	4.1, 4.3	191, 264
18.1.6.	<i>États financiers consolidés</i>	4.1	
18.1.7.	<i>Date des dernières informations financières</i>	4	191
18.2.	Informations financières intermédiaires et autres	N/A	
18.3.	Audit des informations financières historiques annuelles	4	191
18.3.1.	<i>Audit indépendant des informations financières historiques</i>	4.2, 4.4	255, 292
18.3.2.	<i>Autres informations contenues dans le document d'enregistrement qui ont été vérifiées par les auditeurs</i>	N/A	
18.3.3.	<i>Informations financières non extraites des états financiers audités de la Société</i>	N/A	
18.4.	Informations financières pro forma	N/A	
18.5.	Politique en matière de dividendes	1.4.6	106
18.5.1.	<i>Description de la politique en matière de distribution de dividendes et de toute restriction y afférente</i>	1.4.6	106
18.5.2.	<i>Montant du dividende par action</i>	N/A	
18.6.	Procédures judiciaires et d'arbitrage	1.5.6	147
18.7.	Changements significatifs dans la situation financière de l'entreprise	1.4.3.4	102
19.	INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES	5	300
19.1.	Capital social	5.1	300
19.1.1.	<i>Montant du capital social émis et autorisé, nombre d'actions émises et entièrement payées et valeur nominale par action</i>	5.1.1, 5.1.5	300, 312
19.1.2.	<i>Informations sur les actions non représentatives du capital social</i>	5.1.2	300
19.1.3.	<i>Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par ou pour le compte de l'entreprise elle-même ou par des filiales de l'entreprise</i>	5.1.3	300
19.1.4.	<i>Informations sur le montant des titres convertibles, échangeables ou assortis de conditions</i>	5.1.4	301
19.1.5.	<i>Informations sur les droits d'acquisition et/ou les obligations sur le capital autorisé mais non émis ou sur l'engagement d'augmenter le capital, ainsi que sur les conditions de ces droits et/ou obligations</i>	N/A	
19.1.6.	<i>Informations sur le capital d'un membre du groupe qui fait l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel de mise sous option.</i>	5.1.6	320
19.1.7.	<i>Historique du capital social</i>	5.1.7	321
19.2.	Actes constitutifs et statuts	5.3	328
19.2.1.	<i>Registre et objet social</i>	5.3.1	328
19.2.2.	<i>Droits, préférences et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions existantes</i>	5.2.3	328
19.2.3.	<i>Dispositions qui auraient pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de contrôle de la Société</i>	5.3.2	329
20.	CONTRATS IMPORTANTS	1.3.14	67
21.	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	6.4	338

6.6. GLOSSAIRE ET PRINCIPALES ABRÉVIATIONS

6.6.1. Glossaire

ACCI : 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 ACCI intègre l'âge du patient comme variable supplémentaire dans le calcul du score.

AMM (Autorisation de mise sur le marché) : autorisation administrative dont l'obtention est un préalable nécessaire à la vente de médicaments, tant en médecine humaine que vétérinaire. Elle est accordée, au sein de l'Union européenne, par l'EMA (European Medicines Agency – Agence européenne des médicaments), et aux États-Unis, par la Food and Drug Administration (FDA).

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. L'ANSM a deux missions principales : offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients ; et garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché. Elle est notamment en charge de délivrer les autorisations de mise sur le marché (AMM), retrait ou suspension d'AMM et les autorisations d'essais cliniques.

BPC (Bonnes Pratiques Cliniques) : ensemble des mesures assurant la qualité des essais cliniques.

BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) : partie de l'assurance de la qualité pharmaceutique qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à l'usage prévu et en conformité avec les spécifications de ces médicaments

Carcinome hépatocellulaire : cancer qui se développe à partir de cellules du foie, les hépatocytes. On parle aussi de CHC ou d'hépatocarcinome.

Champ d'irradiation : zone du corps sur laquelle on projette les rayons lors d'une radiothérapie.

Checkpoint inhibiteur (ou inhibiteur de checkpoints) : Les cellules tumorales sont capables de détourner les dispositifs de contrôle du système immunitaire pour éviter d'être attaquées et détruites. Pour cela, la tumeur déclenche des mécanismes très précis qui inactivent les cellules immunitaires et plus particulièrement les lymphocytes T. L'organisme ne peut pas alors fournir une réponse adaptée de l'organisme pour lutter contre les cellules cancéreuses. On dit que la tumeur « freine » le système immunitaire. Des éléments clés de ces mécanismes, appelés « checkpoint » ou « points de contrôle » (CTLA-4, PD-1, PD-L1 entre autres) peuvent être bloqués par des traitements, appelés « checkpoints inhibiteurs » ou « inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ». Le blocage de ces freins réactive alors le système immunitaire et lui permet ainsi de lutter plus efficacement contre les cellules tumorales.

CIH : Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain - en anglais ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - est une structure internationale qui rassemble les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. La mission de la CIH est de parvenir à l'harmonisation des données et des règlements et de s'assurer ainsi de la sûreté, de la qualité et de l'efficacité des médicaments développés et enregistrés par les différents pays participants.

Clairance : capacité d'un tissu, organe ou organisme à éliminer une substance donnée.

CMO (Contract Manufacturing Organization) : société de recherches sous contrat auxquelles l'industrie pharmaceutique/cosmétique peut sous-traiter la planification, la réalisation et le suivi d'études de recherche préclinique et/ou des essais cliniques ainsi que la production à grande échelle de médicaments.

Critères RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) : les critères d'évaluation de réponse dans les tumeurs solides ont défini une méthode simple d'évaluation unidimensionnelle créée afin de fournir des critères standardisés et simplifiés qui permettent une comparaison entre les essais cliniques. Ils sont devenus les critères les plus largement acceptés pour l'évaluation de la réponse dans les essais cliniques dans la plupart des tumeurs solides.

CRO (Contract Research Organization) : société de recherches sous contrat auxquelles l'industrie pharmaceutique/cosmétique peut sous-traiter la planification, la réalisation et le suivi d'études de recherche préclinique et/ou des essais cliniques.

Dispositif médical : tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre matériel utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et les logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

Dose limitante de toxicité (DLT) : dose pour un médicament donné pour laquelle une toxicité apparaît. Cette dose permet de définir la dose thérapeutique qui sera nécessairement inférieure.

Effet abscopal : L'effet abscopal (du latin ab- « éloigné » et du grec skopos « cible », littéralement « loin de la cible ») est l'effet provoqué par l'irradiation sur les tissus éloignés du site irradié. Dans le domaine de la cancérologie, le terme renvoie à l'effet antitumoral provoqué par une radiothérapie en dehors du champ d'irradiation (c'est-à-dire la régression des métastases après irradiation de la tumeur primitive).

Effet (ou évènement) indésirable : Incident ou risque d'incident mettant en cause un dispositif ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers.

Électron : un des constituants fondamentaux de la matière, chargé négativement. Il peut être émis par des appareils appelés accélérateurs de particules pour être utilisé en radiothérapie.

EMA (European Medicines Agency) : Agence Européenne du médicament) : basé à Amsterdam, cet organe décentralisé de l'Union européenne a pour principale mission la protection et la promotion de la santé publique à travers l'évaluation et la supervision des médicaments à usage humain. L'EMA est chargée de l'évaluation scientifique des demandes d'autorisation européennes de mise sur le marché des médicaments (procédure centralisée). Lorsqu'il est recouru à la procédure centralisée, les sociétés ne soumettent à l'EMA qu'une seule demande d'autorisation de mise sur le marché.

FDA (Food and Drug Administration) : administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments, cet organisme a, entre autres, pour mission d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis.

Ganglion lymphatique : petit renflement sur le trajet des vaisseaux lymphatiques. Souvent disposés en chaîne ou en amas, les ganglions sont soit superficiels (dans le cou, l'aisselle, l'aîne), soit profonds (dans l'abdomen, le thorax). Ils assurent un rôle essentiel dans la protection du corps contre les infections ou les cellules cancéreuses. Ils mesurent normalement moins d'un centimètre de diamètre. Si leur taille est anormale, on parle d'adénopathie. L'augmentation de volume d'un ganglion peut être liée à autre chose qu'un cancer

GMED : Organisme notifié français des dispositifs médicaux.

Gray : unité de dose de rayons, abrégée en Gy, du nom d'un radiobiologiste anglais, Stephan Gray.

Immunogénicité : c'est le potentiel d'un antigène à induire la réponse immunitaire.

Immuno-Oncologie (« IO ») : approche médicale ayant pour objectif de restaurer et de stimuler le système immunitaire du patient (ses défenses naturelles, les globules blancs et les lymphocytes T par exemple), pour lui permettre d'aider les cellules des défenses naturelles de l'organisme (globules blancs, lymphocytes T) à reconnaître les cellules cancéreuses et à les détruire.

Immunothérapie : thérapie qui agit principalement sur le système immunitaire du patient pour le rendre apte à attaquer les cellules cancéreuses. L'immunothérapie spécifique consiste à stimuler certaines cellules immunitaires pour les rendre plus efficaces ou à rendre les cellules tumorales plus reconnaissables par le système immunitaire. Elle repose sur les anticorps monoclonaux, notamment les inhibiteurs de points de contrôle, les anticorps bispécifiques, le transfert adoptif de cellules ou encore la vaccination antitumorale.

Incidence : nombre de cas où une pathologie donnée est détectée.

IND (Investigational New Drug) : un nouveau médicament expérimental (IND) désigne un nouveau médicament ou produit biologique qui sera ou est utilisé dans le cadre d'un essai clinique. Les IND ont été testés en laboratoire et ont reçu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour être testés sur des patients dans un cadre de recherche (essai cliniques) après soumission et examen d'une demande d'IND. Une thérapie précédemment approuvée par la FDA peut toujours être considérée comme une IND si elle est étudiée pour traiter une maladie ou une pathologie différente.

Investigateur Coordonnateur : personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche et assure la coordination de tout investigateur qui serait dans un centre différent (essai multicentrique).

IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) : images en coupes dans différents plans, basées sur les propriétés magnétiques des tissus, qui permet de reconstruire en trois dimensions la structure analysée.

LEEM : organisation professionnelle qui fédère et représente les entreprises du médicament présentes en France. Il promeut des démarches collectives de progrès, de qualité et de valorisation du secteur.

Liaison covalente : liaison chimique dans laquelle chacun des atomes liés met en commun un électron d'une de ses couches externes afin de former un doublet d'électrons liant les deux atomes. C'est une des forces qui produit l'attraction mutuelle entre atomes

Marquage CE : En vigueur depuis 1993, le marquage CE matérialise la conformité d'un produit aux exigences communautaires incombant au fabricant du produit. Il doit être apposé avant qu'un produit ne soit mis sur le marché

européen. Il confère aux produits concernés le droit de libre circulation sur l'ensemble du territoire de l'Union européenne.

Médicament : On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique (Article L5111-1 du code de la santé publique).

Métastase : dissémination de cellules cancéreuses d'une partie du corps vers d'autres.

Oncologie : spécialité médicale axée sur le cancer.

Oncologue radiothérapeute : médecin spécialiste des traitements des cancers par radiothérapie, appelé aussi oncologue radiothérapeute. Une radiothérapie consiste à exposer la tumeur et, parfois, certains ganglions reliés à l'organe atteint, à des rayons afin de détruire les cellules cancéreuses. En collaboration avec une équipe spécialisée qui comprend un physicien et un dosimétriste, le radiothérapeute calcule la dose de rayons nécessaire au traitement du patient et planifie les séances de radiothérapie. Celles-ci seront effectuées par un manipulateur de radiothérapie. Des consultations régulières permettent au radiothérapeute de vérifier le bon déroulement du traitement et de prescrire des médicaments pour traiter d'éventuels effets secondaires.

Pharmacovigilance : science et activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments.

p-value : la « *p-value* », ou valeur de probabilité, également citée dans les graphiques du document d'enregistrement 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.

Protocole : plan détaillé d'une expérience scientifique ou médicale, d'un traitement ou d'une procédure. Le protocole d'une étude clinique décrit ce qui est fait, comment et pourquoi.

Radiothérapie : traitement du cancer par des rayons qui détruisent les cellules cancéreuses ou stoppent leur développement. Contrairement à la chimiothérapie qui agit sur les cellules cancéreuses dans l'ensemble du corps, la radiothérapie est un traitement local, comme la chirurgie. Les rayons en eux-mêmes ne sont pas douloureux, mais ils peuvent provoquer des effets secondaires, parfois plusieurs semaines après la radiothérapie.

Randomisé(e) : dans une étude clinique randomisée, les patients sont répartis au hasard entre différents groupes pour comparer différents traitements.

Rapport bénéfice/risque : cette expression décrit le rapport théorique qui existe entre le bénéfice thérapeutique attendu du traitement et le risque potentiel d'effets indésirables de ce traitement.

Rayon X : rayon de lumière invisible. Les rayons X traversent la matière et sont plus ou moins arrêtés en fonction des différents composants qu'ils rencontrent. Les rayons qui passent peuvent être détectés, ce qui permet de réaliser des images de l'intérieur du corps. Selon leur puissance, ils sont utilisés pour réaliser des examens d'imagerie (radiologie) ou des traitements (radiothérapie). Les rayons X sont également appelés photons X.

Sarcome : cancer qui se développe au niveau des tissus conjonctifs (tissus servant de soutien, d'emballage, de protection ou de remplissage aux autres organes du corps : os, muscle, graisse, vaisseaux...). Chacun de ces éléments peut être à l'origine d'un sarcome.

Surveillance post-commercialisation : collecte, analyse et interprétation actives, systématiques et scientifiquement valables de données ou d'autres informations concernant un dispositif commercialisé.

Système immunitaire : système complexe de défense de l'organisme contre les maladies ; une des propriétés du système immunitaire est sa capacité à reconnaître les substances étrangères au corps et à déclencher des mesures de défense, par exemple la synthèse d'anticorps.

Toxicité : ensemble des effets indésirables liés à l'administration d'un traitement. La toxicité est graduée sur une échelle de 0 à 4.

Traitement de référence : traitement (ou autre intervention) couramment utilisé(e) et considéré(e) comme étant efficace sur la base d'études précédentes. Il s'agit du meilleur traitement connu.

Traitement local : traitement qui consiste à agir directement sur la tumeur ou sur la région où elle est située. Le but de ce type de traitement est d'éliminer toutes les cellules cancéreuses dans cette région. La chirurgie et la radiothérapie sont des traitements locaux du cancer. On parle aussi de traitement locorégional.

Traitement néoadjuvant : traitement qui précède un traitement principal. Le plus souvent, le but d'un traitement néoadjuvant est de réduire la taille de la tumeur avant de pratiquer une opération chirurgicale ou une radiothérapie qu'il rend ainsi plus faciles. Une chimiothérapie, une radiothérapie ou une hormonothérapie peuvent être des traitements néoadjuvants.

Tumeur solide : amas anormal de tissu qui ne contient généralement ni kyste ni liquide. Les tumeurs solides peuvent être bénignes (non cancéreuses) ou malignes (cancéreuses).

6.6.2. Principales abréviations

Principales abréviations utilisées dans le présent document d'enregistrement universel

AACR	<i>American Association of Cancer Research</i>
ACA	<i>Patient Protection and Affordable Care Act</i> (loi des États-Unis sur la protection des patients et les soins abordables)
ACCI	<i>Age-adjusted Charlson Comorbidity Index</i> (Index de Comorbidité de Charlson ajusté sur l'âge)
ACCP(-LA)	Adénocarcinome canalaire pancréatique (localement avancé)
ADS	American Depositary Shares
AGA	Actions gratuites (free shares)
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASCO	<i>American Society for Clinical Oncology</i>
ASTRO	<i>American Society for Radiation Oncology</i>
BEI	Banque européenne d'investissement
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPI	Banque Publique d'Investissement
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
BRPC	Borderline resectable pancreatic cancer
BSA	Bons de souscription d'actions
BSPCE	Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise
CCT	Clause contractuelle type
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CIR	Crédit d'Impôt Recherche
CJUE	Cour de justice de l'Union européenne
CMO	<i>Contract manufacturing organization</i> (organisation de fabrication sous contrat)
CMO	<i>Chief Medical Officer</i> (directeur médical)
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPNPC	Cancer du poumon non à petites cellules
CRO	<i>Contract research organization</i> (organisme de recherche sous contrat)
CRR	<i>Complete response rate</i> (taux de réponse complète)
DLT	<i>Dose-limiting toxicity</i> (toxicité limitant la dose)
EBRT	<i>External beam radiation therapy</i> (radiothérapie externe)
CE	Commission européenne
DM	Dispositif médical
DOR	<i>Duration of response</i> (durée de réponse)
DRP2	Dose recommandée pour la Phase 2
EEE	Espace économique européen

EIG	Évènement indésirable grave
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (agence européenne des médicaments)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i> (Société Européenne d'Oncologie Médicale)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GMP (ou cGMP)	<i>(Current) Good Manufacturing Practice</i> (bonnes pratiques de fabrication)
Gy	Gray
HIPAA	<i>Health Insurance Portability and Accountability Act</i> (loi fédérale américaine établissant les exigences de sécurité et de confidentialité des données pour les organisations chargées de sauvegarder les données de santé protégées des patients)
HPV	<i>Human papilloma virus</i> (papilloma virus humain)
IMRT	<i>Intensity-modulated radiation therapy</i> (radiothérapie par modulation d'intensité)
IND	<i>Investigational New Drug</i> (nouveau médicament expérimental)
I-O	Immuno-oncologie
IRA	<i>Inflation Reduction Act</i> (loi américaine sur la réduction de l'inflation)
IRB	<i>Institutional review board</i> (comité d'examen de l'établissement indépendant)
NDA	<i>New Drug Application</i> (demande d'autorisation de nouveau médicament)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORR	<i>Overall response rate</i> (taux de réponse globale)
OS	<i>Overall survival</i> (survie globale)
OSA	Options de Souscription d'Actions (<i>stock options</i>)
PACEO	Programme d'augmentation de capital par exercice d'options (<i>equity line</i>)
PD	<i>Progressive disease</i> (progression de la maladie)
PFS	<i>Progression-free survival</i> (survie sans progression)
PIK	<i>Payment in kind</i> (paiement en nature)
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
R&D	Recherche et développement
R/M	Récurrent ou métastatique
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i> (critères d'évaluation de la réponse tumorale)
RLR	Récidive loco-régionale
RT	Radiothérapie
SBRT	<i>Stereotactic body radiation therapy</i> (radiothérapie stéréotaxique corporelle)
SD	<i>stable disease</i> (stabilité de la maladie)
SITC	<i>Society for Immunotherapy of Cancer</i>
STM	Sarcome des tissus mous
TEAE	<i>Treatment-emergent adverse events</i> (évènements indésirables survenant durant le traitement)
UE	Union Européenne
USD	Dollars américain

Nanobiotix

Société anonyme au capital de €1 413 999,85 €

Siège social: 60, rue de Wattignies, 75012 Paris

RCS PARIS 447 521 600

Tel: 01 40 26 04 70

Fax: 01 40 26 62 72

www.nanobiotix.com