

NANOBIOTIX

Société anonyme à directoire et conseil de surveillance au capital de 1.046.276,16 euros
Siège social : 60 rue de Wattignies, 75012 Paris
447 521 600 R.C.S. Paris

EXPOSE SOMMAIRE DE L'ACTIVITE

INFORMATIONS GENERALES ET FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE 2021

1.1. Faits marquants de l'exercice écoulé

Les évènements clés de l'exercice 2021 sont résumés chronologiquement ci-dessous :

Janvier 2021

En janvier, Curadigm, filiale de Nanobiotix, a conclu un nouvel accord de collaboration avec Sanofi axé sur un pipeline de thérapies géniques.

Mai 2021

En mai, la société s'est associée à LianBio pour développer et commercialiser NBTXR3, potentiel *radioenhancer* premier de sa classe, pour tous les types de tumeurs et combinaisons thérapeutiques en Chine et sur d'autres marchés asiatiques.

Juin 2021

En juin, le centre de cancérologie MD Anderson a initié la cinquième étude clinique dans le cadre de l'accord de collaboration clinique avec Nanobiotix évaluant NBTXR3 dans le cancer du poumon.

Octobre 2021

En octobre, Nanobiotix a présenté les premières données de survie de sa voie prioritaire dans les cancers de la tête et du cou parmi cinq autres présentations lors de la réunion annuelle 2021 de l'American Society for Radiation Oncology.

Novembre 2021

En novembre, Nanobiotix a annoncé de nouvelles données précliniques en combinaison avec inhibiteur de point de contrôle immunitaire ayant mis en évidence un potentiel amorçage immunitaire.

Activités et progrès de Nanobiotix en 2021

1.1.1 Activités cliniques

Résultat positifs dans les cancers du rectum (PEP503-RC-10001)

Comme annoncé précédemment, les essais cliniques NBTXR3 menés par PharmaEngine, Inc. (« PharmaEngine ») en Asie, y compris l'essai clinique ouvert de phase I/II PEP503-RC-10001 avec radiothérapie en association avec chimiothérapie pour les patients atteints d'un cancer du rectum non résécable, sont en cours de conclusion ou d'interruption.

Les critères d'évaluation primaires et secondaires de l'essai PEP503-RC-10001 évalueront le profil d'innocuité et détermineront la toxicité limitant la dose, évalueront la posologie recommandée et évalueront l'activité antitumorale en évaluant le taux de réponse de NBTXR3 administré par injection intratumorale et activé par radiothérapie, avec un traitement de chimiothérapie concomitant chez les patients atteints d'un cancer du rectum non résécable. L'essai, qui est mené sur un site à Taïwan, devait traiter jusqu'à 42 patients. PharmaEngine mettra en œuvre la fin anticipée et la fin de cet essai clinique conformément aux lignes directrices de bonnes pratiques cliniques. L'essai sera considéré comme terminé lorsque tous les patients inscrits auront atteint la « fin de l'étude » et que PharmaEngine publiera un rapport d'étude final conformément aux lignes directrices de bonnes pratiques cliniques.

En janvier 2021, PharmaEngine a présenté les premiers résultats cliniques de cette étude lors du symposium 2021 de l'American Society of Clinical Oncology gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI 2021). L'injection intra-tumorale de NBTXR3 avec CCRT s'est avéré réalisable et le produit-candidat a été bien tolérée, à tous les niveaux de dose, et aucun événement indésirable ou événement indésirable grave associé au NBTXR3 n'a été observé dans l'étude. Une toxicité limitant la dose associée à la procédure d'injection a été observée (infection des voies urinaires). Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient la diarrhée (environ 45 %), la leucopénie (environ 45 %) et la dermatite (environ 25 %), mais tous étaient de grade 1 ou de grade 2. Plus de 70 % des patients de l'étude ont présenté une réponse tumorale objective après le CCRT. Environ 90 % des patients ont subi une excision mésorectale totale (chirurgie) ; et 17,6 % ont obtenu une réponse complète pathologique (pCR). 50 % des patients de l'étude ayant subi une intervention chirurgicale ont présenté une bonne régression tumorale (grade de régression tumorale 0 ou 1, suivant le schéma modifié par Ryan).

La dose recommandée pour la phase II (RP2D) a été fixée à 22% du volume de la tumeur.

Premier patient injecté avec NBTXR3 chez un patient atteint d'un cancer de l'œsophage (MD Anderson, étude 2020-0122)

En janvier 2021, le premier patient a été injecté dans le cadre d'une étude de phase I évaluant NBTXR3 activé par radiothérapie avec chimiothérapie concomitante chez les patients adultes (âgés > 18 ans) atteints d'adénocarcinome de stade II-III de l'œsophage qui sont naïfs de traitement et radiographiquement non métastatiques au dépistage. Cet essai est une étude prospective de phase I ouverte à un seul bras composée de deux parties : (i) une escalade de dose pour déterminer la RP2D de NBTXR3 activée par radiothérapie avec chimiothérapie concomitante, et (ii) l'expansion à la P2D avec surveillance de la toxicité. Les objectifs de l'étude sont la détermination de la toxicité limitant la dose, la dose maximale tolérée et la RP2D.

Lancement d'une nouvelle étude clinique dans le cancer du poumon (MD Anderson, étude 2020-0123)

En juin 2021, une nouvelle étude de phase I évaluant NBTXR3 activé par radiothérapie (RT) chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) pouvant être réinjectés a été lancée.

Cette étude de phase I, dirigée par Saamil Gandhi, professeur adjoint du département de radio-oncologie, division de radio-oncologie, au MD Anderson, étudie la tolérance et la dose optimale de NBTXR3 activé par radiothérapie dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules qui ne peut pas être traité par chirurgie (inopérable) et qui récidive (récurrent).

Cette étude est une étude ouverte structurée en deux parties. La première est composée de deux cohortes: (i) une cohorte de sécurité évaluant la tolérance de la RT qui inclura jusqu'à 10 patients et (ii) une cohorte de détermination de la dose de NBTXR3 (RP2D) activé par RT qui inclura jusqu'à 12 patients. La seconde partie est une expansion à la RP2D (recommended Phase II dose, dose recommandée pour la Phase II) avec surveillance de la toxicité, qui inclura 12 patients. Les niveaux de dose à explorer sont de 22% et 33% du volume tumoral macroscopique de base. La période de recrutement prévue est de trois ans maximum.

La population de patients comprendra des adultes (âge ≥ 18 ans) atteints de CPNPC récurrent, antérieurement traité par RT et médicalement inopérable. Dans le cadre de la conception de l'étude, les patients de la première cohorte recevront une RT dont la tolérance sera surveillée, avant l'ouverture de la deuxième cohorte où les patients recevront une injection de NBTXR3.

Résultats en collaboration précliniques

De nouvelles données précliniques présentées lors de la première conférence spéciale virtuelle de l'American Association of Cancer Research (AACR) sur les radiations dans le domaine de la science et de la médecine

En mars 2021, des chercheurs de MD Anderson ont présenté des données précliniques dans une présentation par affiche à la conférence spéciale virtuelle de l'American Association of Cancer Research (AACR) sur les radiations dans le domaine de la science et de la médecine.

Cette étude a examiné NBTXR3 activé par radiothérapie en association avec anti-PD-1 ainsi que des inhibiteurs de TIGIT et LAG3 dans un modèle *in vivo* murin résistant aux anti-PD-1 (344SQR). Les données ont montré que la thérapie combinée de NBTXR3, activée par radiothérapie, en combinaison avec anti-PD-1, anti-LAG3 et anti-TIGIT (thérapie Combo) 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.

L'efficacité antitumorale de la thérapie Combo dépendait fortement des lymphocytes T CD4+ et CD8+. Les données ont montré que les souris ayant survécu maintenaient des pourcentages significativement plus élevés de lymphocytes T CD4+ mémoire et CD8+, ainsi que des activités immunitaires antitumorales plus fortes que le contrôle. De plus les souris du groupe traité avec la thérapie Combo étaient immunisées contre les réinjections de cellules tumorales. Dans cette étude préclinique, la thérapie Combo a également augmenté la réponse antitumorale dans les tumeurs irradiées et non irradiées (effet abscopale).

Publication par le Red Journal de données précliniques montrant que le *radioenhancer* NBTXR3 pourrait « reprogrammer » le microenvironnement tumoral pour surmonter la résistance aux anti-PD-1 et amplifier un effet abscopal

En septembre 2021, Nanobiotix a annoncé la publication des résultats précliniques avec le MD Anderson Cancer Center (MD Anderson) de l'Université du Texas dans l'International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics (Red Journal). Ces nouvelles données soutiennent l'intérêt de poursuivre l'étude de la triple combinaison NBTXR3/RT/anti-PD-1 comme nouvelle option thérapeutique dans le traitement du cancer du poumon primaire et métastatique, en réalisant potentiellement la promesse de transformer les tumeurs irradiées en « auto-vaccins ». Ces résultats pourraient avoir une importance pour l'application clinique du radioenhancer, car la forte activation d'une réponse immunitaire efficace dans les tumeurs résistantes aux anti-PD-1 pourrait élargir les possibilités de traitement pour la majorité des patients qui ne répondent pas à la thérapie anti-PD-1.

De nouvelles données précliniques seront présentées lors de la 36e réunion annuelle de la Society for the Immunotherapy of Cancer (SITC) mettant en évidence la combinaison d'amorçage immunitaire NBTXR3 et d'inhibiteur de point de contrôle

En novembre 2021, de nouvelles données d'immunothérapie préclinique pour NBTXR3, thérapie potentielle « first-in-class » applicable à toutes les tumeurs solides et en combinaison avec différents agents anticancéreux, ont été présentées lors de la réunion annuelle 2021 de la Society for the Immunotherapy of Cancer (SITC). Les données précliniques présentées lors de la réunion par Nanobiotix ont montré que NBTXR3 activé par radiothérapie augmente l'infiltration des cellules T CD8+ et module le répertoire des récepteurs des cellules T (TCR) ainsi que l'immunopeptidome dans les cellules tumorales traitées d'un modèle murin. Ces variations pourraient indiquer que NBTXR3 activé par radiothérapie déclenche un amorçage immunitaire plus robuste que la radiothérapie seule et mérite une évaluation plus approfondie de la réponse médiée par les CD8+ et de l'effet abscopal.

Contrôle local en monothérapie pour les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou (expansion de l'étude 102)

L'étude 102 est une étude d'escalade et d'expansion de dose, multicentrique, ouverte, non randomisée, évaluant NBTXR3 activé par radiothérapie chez les patients âgés et fragiles atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé (LA-HNSCC) difficiles à traiter, inéligibles au cisplatine et intolérants au cetuximab. Les critères d'évaluation principaux de l'étude sont le taux de réponse objective (ORR) et le taux de réponse complète (CRR) de la tumeur primaire.

Les données mises à jour de l'expansion de l'étude 102 présentées à ASTRO soutiennent davantage l'administration de NBTXR3 activé par radiothérapie, comme étant faisable et bien tolérée. Les données montrent une médiane de survie globale (mOS) de 18,1 mois et une médiane de survie sans progression (mPFS) de 10,6 mois dans la population évaluable (n=41) de la partie expansion de l'étude 102 de phase I. L'étude 102 est une étude d'escalade et d'expansion de dose, multicentrique, ouverte, non randomisée, évaluant NBTXR3 activé par radiothérapie chez les patients âgés et fragiles atteints de LA-HNSCC difficiles à traiter, inéligibles au cisplatine et intolérants au cetuximab. Dans l'ensemble de la population de la partie expansion de l'étude (patients évaluable et non évaluable, n=54), les données ont montré une mOS de 14,1 mois et une mPFS de 9,4 mois. Les données suggèrent que la mOS et la mPFS inférieures observées

dans l'ensemble de la population (n=54) de l'étude par rapport à la population évaluable pourraient être liées au décès précoce associé à un degré élevé de comorbidité dans la population non-évaluée.

Dans la partie expansion de l'étude 102, pour être considéré comme évaluable, un patient devait avoir reçu au moins 80% de la dose intratumorale prévue de NBTXR3 et au moins 60 Gy de radiothérapie. De plus, l'évaluation de la lésion cible par imagerie était requise au début de l'étude et au moins une fois après le traitement.

Les taux de réponse restent cohérents avec les résultats précédemment rapportés dans l'étude 102, et montrent un meilleur taux de réponse objective (ORR) de la lésion cible observé de 85,4 %, et un meilleur taux de réponse complète (CRR) de la lésion cible observé de 63,4 % (y compris un patient évalué comme réponse complète par l'investigateur principal par eCRF).

Sur les 21 patients évaluable dont la meilleure réponse globale observée était une réponse complète (CR) avec un suivi moyen de 16,1 mois, 6 patients sont décédés pour des raisons non oncologiques et un seul est décédé en raison de la progression de sa maladie.

L'administration de NBTXR3 s'est révélée faisable et bien tolérée dans l'ensemble. Au total, 8 événements indésirables (EI) de grade 3-4 liés à NBTXR3 ont été observés chez 8 patients, ce qui représente 1,3 % des EI observés. Parmi ces EI liés à NBTXR3, 5 événements indésirables graves (EIG) ont été observés, notamment une dysphagie, une septicémie, une nécrose des tissus mous, une stomatite et une hémorragie tumorale. Parmi les EIG, un décès dû à une septicémie évaluée par l'investigateur comme pouvant être lié à NBTXR3, à la radiothérapie et au cancer, a été observé.

Une revue des données en date d'arrêt du 22 février 2022 de l'expansion de l'étude 102 montre une survie globale médiane (mOS) de 23 mois chez les patients évaluable (n = 44) démontrant une amélioration continue par rapport à l'analyse présentée à ASTRO 21 et cohérente avec les données précédemment rapportées de la phase d'escalade de dose de l'étude 102.

Combinaison d'amorçage de la réponse immunitaire et de l'immunothérapie dans les cancers avancés (étude 1100)

Les données présentées par Nanobiotix au cours de l'ASCO 2021 de son étude en cours 1100, une étude de phase I étudiant NBTXR3 activée par radiothérapie chez des patients atteints de cancers avancés traités par un traitement anti-PD-1 ont montré qu'à la date d'extraction des données, 16 patients de l'étude avaient reçu NBTXR3 activé par radiothérapie et 13 étaient évaluable pour leur réponse au traitement. Une régression tumorale a été observée chez 76,9% (10/13) des patients évaluable, indépendamment de leur exposition antérieure aux anti-PD-1.

Une régression tumorale a été observée chez 80% (4/5) des patients naïfs aux anti-PD-1 et 60% (3/5) présentaient une réponse objective évaluée par investigateur, dont une (1) réponse complète selon les critères définis par RECIST 1.1.

Les résultats montrent également que NBTXR3 plus la radiothérapie pourrait potentiellement stimuler la réponse immunitaire et convertir les non-répondeurs aux anti-PD-1 en répondeurs. Chez les patients ayant présenté une résistance primaire ou secondaire aux anti-PD-1, 75% (6/8) ont présenté une régression tumorale et 50% (4/8) une réponse objective évaluée par investigateur. Il s'agissait d'une (1) réponse complète et de deux (2) réponses partielles selon RECIST 1.1, ainsi que d'une (1) réponse pathologique

complète additionnelle évaluée par investigateur. Certains patients de l'étude ont présenté une réponse tumorale retardée et/ou un effet abscopal, suggérant la capacité potentielle de NBTXR3 à initier une réponse immunitaire.

L'administration de NBTXR3 par injection intra tumorale est réalisable et bien tolérée. À ce jour, le profil global des événements indésirables (EI) ne diffère pas de ce qui est attendu pour la radiothérapie ou les anti-PD-1. 16 EI graves ont été observés, dont quatre (4) ont été identifiés comme étant liés à NBTXR3 ou à l'injection.

1.1.2 Événements financiers

Nanobiotix et PharmaEngine conviennent mutuellement de mettre fin à leur collaboration

En mars 2021, à la lumière de désaccords sur un certain nombre de questions relatives au développement de NBTXR3 dans la région Asie-Pacifique, Nanobiotix et PharmaEngine ont convenu d'un commun accord de mettre fin à l'accord de licence et de collaboration conclu en août 2012. Par conséquent, le 4 mars 2021, Nanobiotix et PharmaEngine ont conclu un accord de résiliation et de libération. En vertu de l'accord de résiliation, Nanobiotix a conservé tous les droits sur le développement et la commercialisation de NBTXR3 dans la région Asie-Pacifique. Nanobiotix a accepté d'effectuer des paiements totaux à PharmaEngine d'un montant total de 12,5 millions de dollars, comme décrit ci-dessous.

PharmaEngine était éligible et a reçu un paiement de 2,5 millions de dollars à la suite de l'annonce de la collaboration de Nanobiotix avec LianBio pour la région Asie-Pacifique. Au cours du semestre clos le 30 juin 2021, PharmaEngine a également reçu 4,0 millions de dollars dans le cadre de l'accomplissement de diverses étapes administratives liées à la fin de la collaboration.

PharmaEngine pourra percevoir 1,0 million de dollars supplémentaires en frais administratifs et un paiement final de 5,0 millions de dollars supplémentaires lors de la deuxième approbation réglementaire du NBTXR3 dans n'importe quelle juridiction au monde et pour n'importe quelle indication. PharmaEngine recevra également des redevances à des taux bas en ce qui concerne les ventes nettes de NBTXR3 dans la région Asie-Pacifique pour une période de 10 ans commençant à la première date correspondante de ventes dans la région. Au 31 décembre 2021, ces paiements futurs n'étaient pas constatés parce que les événements déclencheurs ne s'étaient pas produits.

Dans le cadre de l'accord de résiliation, PharmaEngine a réattribué à Nanobiotix les droits pour le développement, la fabrication, la commercialisation et l'exploitation de NBTXR3 dans la région Asie-Pacifique, ainsi que toutes les données de développement, les documents réglementaires et toutes les approbations réglementaires au nom de PharmaEngine ou de ses filiales. Par conséquent, les essais cliniques NBTXR3 menés par PharmaEngine en Asie sont en cours de conclusion ou de résiliation.

Nanobiotix et PharmaEngine ont également convenu d'une libération mutuelle de toutes les réclamations contre l'autre partie et ses sociétés affiliées respectives.

Nanobiotix s'associe à LianBio pour le développement et la commercialisation de NBTXR3 dans plusieurs indications en oncologie et en combinaison avec plusieurs thérapies anti-cancéreuses, en Chine et sur d'autres marchés asiatiques

En mai 2021, Nanobiotix a conclu un partenariat avec LianBio, une société de biotechnologie dédiée à accélérer le développement et d'accélérer 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 principal produit candidat de Nanobiotix, NBTXR3 en Chine élargie (Chine continentale, Hong Kong, Taiwan et Macao), en Corée du Sud, à Singapour et en Thaïlande.

LianBio collaborera au développement de NBTXR3 en Asie-Pacifique et contribuera au recrutement de patients dans cinq futures études mondiales d'enregistrement sur plusieurs types de tumeurs et combinaisons thérapeutiques, y compris l'immunothérapie. LianBio soutiendra également l'expansion de l'étude mondiale d'enregistrement de phase III dans le cancer de la tête et du cou en Chine élargie avec un alignement stratégique à plus long terme sur de multiples indications tumorales et combinaisons thérapeutiques.

Selon les termes de l'entente, la Société a reçu un paiement initial de 20 millions de dollars et a le droit de recevoir jusqu'à un total de 220 millions de dollars U.S. de paiements supplémentaires potentiels sous réserve de l'atteinte de certaines étapes de développement et de commercialisation. Nanobiotix pourra également recevoir des redevances graduelles à deux chiffres basées sur les ventes nettes de NBTXR3 dans les territoires sous licence. LianBio financera toutes les dépenses de développement et de commercialisation sur le territoire de collaboration, et Nanobiotix continuera de financer toutes les dépenses de développement et de commercialisation dans toutes les autres zones géographiques.

1.1.3 Nominations

Nanobiotix annonce la cooptation du Dr Gary Phillips au poste de Président du Conseil de Surveillance

En mai 2021, le Dr Gary Phillips a été coopté Président du conseil de surveillance de la Société. Le Dr Phillips a succédé à Laurent Condomine, qui a pris sa retraite du Conseil de surveillance après 11 ans de direction.

Nanobiotix annonce la nomination de Bart Van Rhijn au poste de directeur financier et membre du conseil d'administration de la société pour soutenir son expansion internationale

Le 1er juin 2021, la Société a annoncé la nomination de Bart Van Rhijn, MBA, au poste de directeur financier et membre du conseil d'administration de la Société. L'expertise confirmée de Bart Van Rhijn en matière de gestion financière globale, de développement commercial et de commercialisation de produits pharmaceutiques, sera particulièrement bénéfique alors que la Société a lancé la seconde étude clinique d'enregistrement de NBTXR3, son radioenhancer, potentiel « first-in-class », dans le traitement des cancers de la tête et du cou (Etude NANORAY-312), poursuit son développement en immunothérapie ainsi que dans le traitement de tout type de tumeurs solides et en combinaison avec diverses thérapies anti-cancéreuses. Il a succédé à Philippe Mauberna, qui a quitté ses fonctions de directeur financier et de membre du directoire après 8 ans au sein de la Société.

--oo00oo--