



Société anonyme au capital de 424 883,40 €  
Siège social : 60, rue de Wattignies, 75012 Paris

RCS PARIS 447 521 600

## DOCUMENT DE REFERENCE



En application de son règlement général, notamment de l'article 212-13, l'Autorité des marchés financiers a enregistré le présent document de référence le 12 janvier 2016 sous le numéro R.16-001. Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers. Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires. L'enregistrement, conformément aux dispositions de l'article L621-8-1-I du code monétaire et financier, a été effectué après que l'AMF a vérifié « *si le document est complet et compréhensible, et si les informations qu'il contient sont cohérentes* ». Il n'implique pas l'authentification par l'AMF des éléments comptables et financiers présentés.

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

- les comptes retraités selon le référentiel IFRS pour l'exercice clos les 31 décembre 2013 ainsi que le rapport des commissaires aux comptes correspondant, et
- les comptes annuels pour l'exercice clos les 31 décembre 2013 ainsi que le rapport général des commissaires aux comptes correspondant tels que présentés dans le document de référence enregistré le 24 novembre 2014 par l'Autorité des marchés financiers (AMF) sous le numéro R. 14-071, et figurant aux paragraphes 20.3.1., 20.4.1.1, et 27.1 dudit document de référence;
- les comptes retraités selon le référentiel IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2012 ainsi que le rapport des commissaires aux comptes correspondant, et
- les comptes annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2012 ainsi que le rapport général des commissaires aux comptes correspondant tels que présentés dans le document de base enregistré le 27 janvier 2014 par l'Autorité des marchés financiers (AMF) sous le numéro R. 14-002, et figurant aux paragraphes 20.3.1., 20.4.1., 27,1 et 27.2 dudit document de référence.

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

## Table des matières

<b>1 PERSONNES RESPONSABLES .....</b>	<b>6</b>
1.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE .....	6
1.2 ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE .....	6
1.3 RESPONSABLES DE L'INFORMATION FINANCIERE .....	6
<b>2 CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES .....</b>	<b>6</b>
2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES .....	6
2.2 COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS .....	7
<b>3 INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES.....</b>	<b>8</b>
<b>4 FACTEURS DE RISQUES.....</b>	<b>9</b>
4.1 RISQUES LIES A L'ACTIVITE .....	9
4.2 RISQUES JURIDIQUES .....	14
4.3 RISQUES LIES A L'ORGANISATION DE LA SOCIETE.....	17
4.4 ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES .....	18
4.5 RISQUES LIES AUX CONTENTIEUX AUXQUELS LA SOCIETE EST PARTIE .....	19
4.6 RISQUES FINANCIERS .....	20
4.7 RISQUES INDUSTRIELS.....	24
<b>5 INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE .....</b>	<b>25</b>
5.1 HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE .....	25
5.2 INVESTISSEMENTS.....	29
<b>6 APERCU DES ACTIVITES.....</b>	<b>30</b>
6.1 PRESENTATION GENERALE DE NANOBLOTIX .....	30
6.2 LE CANCER ET LES TRAITEMENTS ACTUELS .....	43
6.3 LA NANOMEDECINE : UNE REPOSE AUX LIMITES DES TRAITEMENTS ACTUELS .....	52
6.4 LE POSITIONNEMENT UNIQUE DE NANOBLOTIX.....	56
6.5 LE PORTEFEUILLE DE PRODUITS NANOXRAY .....	62
6.6 NBTXR3, PRODUIT PHARE DE LA TECHNOLOGIE NANOXRAY .....	76
6.7 PROGRAMME CLINIQUE DU NBTXR3 .....	78
6.8 NBTX-IV : UN PRODUIT POUR LES CANCERS AVEC UNE INVASION LOCOREGIONALE.....	95
6.9 NBTX-TOPO: UN PRODUIT POUR LES INDICATIONS DE RADIOTHERAPIE POSTOPERATOIRE.....	97
6.10 UNE STRATEGIE DE DEPLOIEMENT AMBITIEUSE INTEGRANT UN DEPLOIEMENT INTERNATIONAL RAPIDE .....	99
6.11 ORGANISATION DE LA SOCIETE .....	103
6.12 LE CADRE REGLEMENTAIRE .....	110
<b>7 ORGANIGRAMME .....</b>	<b>114</b>
7.1 ORGANIGRAMME JURIDIQUE .....	114
7.2 LISTE DES FILIALES, SUCCURSALES ET ETABLISSEMENTS SECONDAIRES.....	114
7.3 PRINCIPAUX FLUX INTRA-SOCIÉTÉ .....	114
<b>8 PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS.....</b>	<b>115</b>
8.1 PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS .....	115
8.2 QUESTION ENVIRONNEMENTALE .....	115
<b>9 EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE.....</b>	<b>116</b>
9.1 SITUATION FINANCIERE.....	116
9.2 RESULTAT D'EXPLOITATION .....	123
<b>10 TRESORERIE ET CAPITAUX.....</b>	<b>125</b>
10.1 SOURCE ET MONTANT DES FLUX DE TRESORERIE .....	125

10.2	RESTRICTION A L'UTILISATION DES CAPITAUX .....	128
<b>11</b>	<b>RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE.....</b>	<b>129</b>
11.1	POLITIQUE D'INNOVATION .....	129
11.2	BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS.....	130
11.3	CONTRATS DE COLLABORATION, DE RECHERCHES, DE PRESTATIONS DE SERVICE ET DE LICENCES ACCORDES PAR LA SOCIETE OU CONCEDES A CETTE DERNIERE.....	137
11.4	MARQUES, DEMANDES DE MARQUE ET NOMS DE DOMAINE .....	139
<b>12</b>	<b>INFORMATIONS SUR LES TENDANCES.....</b>	<b>140</b>
12.1	PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LE 30 JUIN 2015.....	140
12.2	TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU ÉVÉNEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIÉTÉ.....	140
<b>13</b>	<b>PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE .....</b>	<b>140</b>
<b>14</b>	<b>ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE.....</b>	<b>141</b>
14.1	DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS.....	141
14.2	CONFLITS D'INTERET AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE LA DIRECTION GENERALE.....	144
<b>15</b>	<b>REMUNERATIONS ET AVANTAGES .....</b>	<b>145</b>
15.1	REMUNERATIONS DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS.....	145
15.2	SOMMES PROVISIONNÉES PAR LA SOCIETE AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES ET AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE.....	149
15.3	BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS (BSA) ET/OU BONS DE SOUSCRIPTION DE PARTS DE CREATEUR D'ENTREPRISE(BSPCE) ATTRIBUÉS AUX MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE .....	151
<b>16</b>	<b>FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION.....</b>	<b>152</b>
16.1	DIRECTION DE LA SOCIETE.....	152
16.2	INFORMATIONS SUR LES CONTRATS DE SERVICES LIANT LES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE AVEC LA SOCIÉTÉ.....	152
16.3	CONSEIL DE SURVEILLANCE ET COMITES SPECIALISES – GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE .....	152
16.4	DÉCLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE .....	155
16.5	RAPPORT DU PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE, LE CONTROLE INTERNE ET LA GESTION DES RISQUES .....	157
<b>17</b>	<b>SALARIÉS.....</b>	<b>170</b>
17.1	RESSOURCES HUMAINES.....	170
17.2	PARTICIPATIONS ET VALEURS MOBILIERES DONNANT ACCES AU CAPITAL DÉTENUES PAR LES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE .....	171
17.3	PARTICIPATION DES SALARIÉS DANS LE CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ.....	172
17.4	CONTRATS D'INTÉRESSEMENT ET DE PARTICIPATION .....	172
<b>18</b>	<b>PRINCIPAUX ACTIONNAIRES .....</b>	<b>173</b>
18.1	RÉPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE AU 30 JUIN 2015 .....	173
18.2	ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTÉS AU DIRECTOIRE OU CONSEIL DE SURVEILLANCE....	174
18.3	DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES .....	174
18.4	CONTROLE DE LA SOCIÉTÉ.....	174
18.5	ACCORD POUVANT ENTRAÎNER UN CHANGEMENT DE CONTROLE.....	175
18.6	ETAT DES NANTISSEMENTS .....	175
<b>19</b>	<b>OPÉRATIONS AVEC LES APPARENTÉS .....</b>	<b>176</b>
19.1	OPÉRATIONS INTRA-GROUPE.....	176
19.2	OPÉRATIONS AVEC LES APPARENTÉS .....	176
19.3	RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES ÉTABLIS AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2014 .....	177

<b>20 INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'ÉMETTEUR .....</b>	<b>179</b>
20.1 COMPTES CONSOLIDÉS ÉTABLIS EN NORMES IFRS POUR LES EXERCICES CLOS LES 31 DÉCEMBRE 2014 ....	179
20.2 INFORMATIONS FINANCIERES PROFORMA.....	179
20.3 ETATS FINANCIERS HISTORIQUES DE NANOBIO TIX S.A. ....	180
20.4 VERIFICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES ANNUELLES.....	211
20.5 DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES.....	213
20.6 INFORMATIONS FINANCIERES INTERMEDIAIRES .....	214
<b>21 INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES .....</b>	<b>235</b>
21.1 CAPITAL SOCIAL.....	235
21.2 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS .....	245
<b>22 CONTRATS IMPORTANTS .....</b>	<b>253</b>
22.1 CONTRATS LIES AU DEVELOPPEMENT PRE CLINIQUE.....	253
22.2 CONTRAT LIE A LA PRODUCTION INDUSTRIELLE DU PRODUIT NBTXR3.....	254
22.3 ACCORD DE LICENCE DE DEVELOPPEMENT, DE FABRICATION ET DE COMMERCIALISATION .....	255
<b>23 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTERETS .....</b>	<b>257</b>
<b>24 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC .....</b>	<b>258</b>
<b>25 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS .....</b>	<b>259</b>
<b>26 GLOSSAIRE.....</b>	<b>260</b>
<b>27 ANNEXES .....</b>	<b>262</b>
27.1 ANNEXE 1 : COMPTES ANNUELS 2014 DE LA SOCIETE ETABLIS SELON LES PRINCIPES COMPTABLES FRANÇAIS.....	262
27.3 ANNEXE 2 : RAPPORT SUR LA RESPONSABILITE SOCIALE & ENVIRONNEMENTALE .....	280
27.4 RAPPORT DE L'ORGANISME TIERS INDEPENDANT SUR LES INFORMATIONS SOCIALES, ENVIRONNEMENTALES ET SOCIETALES FIGURANT DANS LE RAPPORT DE GESTION .....	291

## **REMARQUES GENERALES**

### *Définitions*

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

## **AVERTISSEMENT**

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

*Les investisseurs sont invités à prendre attentivement en considération les facteurs de risques décrits au chapitre 4 « Facteurs de risques » du présent document de référence avant de prendre toute décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet négatif sur les activités, la situation, les résultats financiers de la Société ou ses objectifs. Par ailleurs, d'autres risques, non encore actuellement identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient perdre tout ou partie de leur investissement.*

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

## 1 PERSONNES RESPONSABLES

### 1.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE

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

### 1.2 ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE

« J'atteste, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le présent document de référence sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.

J'ai obtenu des contrôleurs légaux des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle ils indiquent avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes donnés dans le présent document de référence ainsi qu'à la lecture d'ensemble du document de référence.

Le rapport sur les comptes retraités selon les normes IFRS de l'exercice clos au 31 décembre 2013, incorporé par référence au présent document de référence et figurant au paragraphe 20.4.1.1 du document de référence enregistré le 24 novembre 2014 sous le numéro n° R.14-071 contient l'observation suivante: "La note 2 "Arrêté des comptes" de l'annexe qui expose que les comptes présentés ne sont pas des comptes consolidés mais une traduction des comptes sociaux de la société Nanobiotix en normes IFRS.»

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

### 1.3 RESPONSABLES DE L'INFORMATION FINANCIERE

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

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

## 2 CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

### 2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES

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

Le cabinet BASSON a été nommé commissaire aux comptes titulaire par l'assemblée générale réunie le 27 mai 2004 pour une durée de six exercices sociaux expirant à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009. Son mandat et celui du cabinet Audit Finance de la Tour SARL, commissaire aux comptes suppléant ont expiré le 15 juin 2010 à l'issue de l'assemblée générale ayant statué sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009, sans être valablement renouvelés par l'assemblée générale réunie le 7 juillet 2010 à cet effet. En conséquence, par ordonnance du tribunal de commerce de Paris en date du 28 mars 2012, les cabinets BASSON et

Audit Finance de la Tour SARL ont respectivement été désignés, à titre provisoire, en qualité de commissaire aux comptes titulaire et commissaire aux comptes suppléant afin de permettre la convocation régulière d'une assemblée générale des actionnaires à l'effet, notamment, de désigner valablement un commissaire aux comptes titulaire et son suppléant. L'assemblée générale ordinaire des actionnaires du 4 mai 2012 a ainsi nommé le cabinet BASSON en qualité de commissaire aux comptes titulaire pour une durée de six exercices sociaux expirant à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

- **ERNST & YOUNG et Autres représenté par Monsieur Franck SEBAG**

1/2 Place des Saisons. 92400 Courbevoie - Paris - La Défense 1,  
Membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles.

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

## 2.2 COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS

- **Audit Finance de la Tour SARL représenté par Monsieur Jean-François PARINI**

55, rue de la Tour, 75116 Paris,  
Membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles.

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

- **AUDITEX représentée par Monsieur Pierre JOUANNE**

1/2 Place des Saisons. 92400 Courbevoie - Paris - La Défense 1,  
Membre de la Compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles

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

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

### 3 INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Les principales informations financières présentées ci-dessous sont extraites des comptes consolidés de la Société préparés selon les normes IFRS. L'information comparative avec l'exercice précédent s'effectue sur la base des comptes annuels 2013 retraités aux normes IFRS.

Ces principales données comptables et opérationnelles doivent être lues avec les informations contenues dans les chapitres 9 « Examen du résultat et de la situation financière », 10 « Trésorerie et capitaux » et 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de l'émetteur ».

#### • Bilan simplifié

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2014 12 mois audités	Exercice 2013 12 mois audités	30 06 2015 6 mois examen limité	30 06 2014 6 mois examen limité
<b>Actifs non courants</b>	<b>1 549 104</b>	<b>544 946</b>	<b>3 716 236</b>	<b>654 867</b>
<i>Dont immobilisations incorporelles</i>	9941	9073	1 894	522
<i>Dont immobilisations corporelles</i>	1 291 810	467 728	2 629 267	586 199
<i>Dont immobilisations financières</i>	247 353	68 146	1 085 075	68 146
<b>Actifs courants</b>	<b>35 504 660</b>	<b>6 893 722</b>	<b>29 003 000</b>	<b>29 614 032</b>
<i>Dont autres actifs courants</i>	2 518 184	1 892 157	4 234 808	2 585 841
<i>Dont trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	32 986 475	5 001 565	24 768 192	27 026 031
<b>TOTAL ACTIF</b>	<b>37 053 765</b>	<b>7 438 668</b>	<b>32 719 236</b>	<b>30 268 899</b>
<b>Capitaux propres</b>	<b>30 315 339</b>	<b>3 181 772</b>	<b>23 826 445</b>	<b>25 835 453</b>
<b>Passifs non courants</b>	<b>2 314 348</b>	<b>974 935</b>	<b>3 664 952</b>	<b>1 338 655</b>
<i>Dont dettes financières - part non courante</i>	2 002 018	875 170	3 515 552	1 103 001
<b>Passifs courants</b>	<b>4 424 077</b>	<b>3 281 961</b>	<b>5 227 839</b>	<b>3 094 790</b>
<i>Dont dettes financières - part courante</i>	320 971	231 039	1 149 604	236 731
<b>TOTAL PASSIF</b>	<b>37 053 765</b>	<b>7 438 668</b>	<b>32 719 237</b>	<b>30 268 899</b>

#### • Compte de résultat simplifié

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2014 12 mois audités	Exercice 2013 12 mois audités	30 06 2015 6 mois examen limité	30 06 2014 6 mois examen limité
<b>Total des produits de l'activité</b>	<b>2 770 795</b>	<b>1 595 466</b>	<b>1 658 941</b>	<b>997 399</b>
<i>dont chiffre d'affaires</i>	967 500	184 938	91 191	91 191
<b>Résultat opérationnel</b>	<b>(9 619 777)</b>	<b>(8 179 418)</b>	<b>(7 872 080)</b>	<b>(4 203 406)</b>
<b>Coût de l'endettement financier net</b>	<b>140 922</b>	<b>34 488</b>	<b>111 866</b>	<b>39 258</b>
<b>Résultat courant avant impôt</b>	<b>(9 477 255)</b>	<b>(8 144 920)</b>	<b>(7 773 346)</b>	<b>(4 166 391)</b>
<b>Résultat net</b>	<b>(9 556 525)</b>	<b>(8 144 920)</b>	<b>(7 773 346)</b>	<b>(4 166 391)</b>
<b>Résultat global</b>	<b>(9 650 318)</b>	<b>(8 126 480)</b>	<b>(7 566 826)</b>	<b>(4 279 521)</b>

#### • Tableau de flux de trésorerie simplifié

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2014 12 mois audités	Exercice 2013 12 mois audités	30 06 2015 6 mois examen limité	30 06 2014 6 mois examen limité
Capacité d'autofinancement	(8 940 982)	(7 330 921)	(7 055 582)	(3 940 130)
Variation du besoin en fond de roulement lié à l'activité	376 157	500 356	(1 741 496)	(938 706)
<b>Flux net lié aux activités opérationnelles</b>	<b>(8 564 825)</b>	<b>(6 830 566)</b>	<b>(8 797 078)</b>	<b>(4 878 836)</b>
<b>Flux net lié aux activités d'investissement</b>	<b>(1 142 423)</b>	<b>(192 311)</b>	<b>(2 278 004)</b>	<b>(181 809)</b>
<b>Flux net lié aux activités de financement</b>	<b>37 713 781</b>	<b>(358 129)</b>	<b>2 861 047</b>	<b>27 106 209</b>
<i>Incidences des variations des cours des devises</i>	(525)		(4 249)	
<b>Flux net de trésorerie</b>	<b>28 006 008</b>	<b>(7 381 005)</b>	<b>(8 218 284)</b>	<b>22 045 564</b>

## 4 FACTEURS DE RISQUES

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

### 4.1 RISQUES LIÉS A L'ACTIVITE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Enfin, compte tenu de l'environnement particulièrement compétitif de l'industrie pharmaceutique, la Société ne peut garantir que ses partenaires et/ou employés ne préféreront pas, à plus ou moins long

terme, rejoindre ou travailler avec des structures concurrentes, ou que ses concurrents ne lui seront pas préférés par les centres médicaux, les médecins ou les patients.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

cliniques et plus largement le bénéfice pour la Société et pour la population totale qui pourrait en bénéficier.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Au titre de l'exercice 2014, la part des principaux fournisseurs et/ou prestataires dans le montant total des achats et autres charges externes de la Société a été la suivante : 11,1 % pour le premier d'entre eux, 30,6 % pour les cinq plus importants et 45,2 % pour les dix plus importants.

Au titre du premier semestre 2015, la part des principaux fournisseurs et/ou prestataires dans le montant total des achats et autres charges externes de la Société a été la suivante : 4,9 % pour le premier d'entre eux, 22,7 % pour les cinq plus importants et 37,5 % pour les dix plus importants.

## 4.2 RISQUES JURIDIQUES

### 4.2.1 Risques liés au portefeuille de brevets

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

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

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

Toutefois, il ne peut être exclu que :

- La Société ne parvienne pas à développer de nouvelles inventions brevetables.
- Les brevets de la Société soient contestés et considérés comme non valables ou que la Société ne puisse pas les faire respecter. La délivrance d'un brevet ne garantit pas sa validité et l'étendue de sa protection et des tiers pourraient mettre en cause ces deux aspects. Par ailleurs, des actions en justice ou auprès des offices et/ou juridictions compétents pourraient s'avérer nécessaires pour faire respecter les droits de propriété intellectuelle de la Société, protéger ses secrets commerciaux ou déterminer la validité et l'étendue de ses droits de propriété intellectuelle. Tout litige pourrait entraîner des dépenses considérables, influencer négativement sur le résultat et la situation financière de la Société et ne pas apporter la protection recherchée. Les concurrents de la Société pourraient contester avec succès la validité de ses brevets devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures. Cela pourrait réduire la portée de ces brevets, et permettre un contournement par des concurrents. En conséquence, les droits de la Société sur des brevets accordés pourraient ne pas conférer la protection attendue contre la concurrence.
- L'étendue de la protection conférée par un brevet soit insuffisante pour protéger la Société contre les contrefaçons ou la concurrence. La question de la brevetabilité des médicaments et

dispositifs médicaux est très complexe et pose des problèmes juridiques, scientifiques et factuels. Il existe des tendances générales afin d'uniformiser l'approche de la brevetabilité des inventions dans le domaine de la pharmacie par les trois grands organismes de brevets mondiaux aux Etats-Unis, en Europe et au Japon. Néanmoins, il existe encore des incertitudes notamment quant à l'interprétation de la portée des revendications qui pourront être accordées, question qui relève encore du droit national. Des évolutions ou des changements d'interprétation des lois régissant la propriété intellectuelle en Europe, aux Etats-Unis ou dans d'autres pays pourraient modifier la situation juridique et le positionnement de la Société face à des concurrents. En outre, il existe encore certains pays qui ne protègent pas les droits de propriété intellectuelle de la même manière qu'en Europe ou aux Etats-Unis, et les procédures et règles nécessaires à la défense des droits de la Société peuvent ne pas exister dans ces pays.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- cesser de développer, vendre ou utiliser le ou les produits qui dépendraient de la propriété intellectuelle contestée,
- obtenir une licence de la part du détenteur des droits de propriété intellectuelle, licence qui pourrait ne pas être obtenue ou seulement à des conditions économiquement défavorables pour la Société.

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

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

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

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

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

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

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

La Société pourrait être exposée à des risques de mise en jeu de sa responsabilité lors du développement clinique ou de l'exploitation commerciale de ses produits, en particulier la responsabilité du fait des produits, liée aux essais, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques chez l'homme et/ou chez l'animal. Sa responsabilité pourrait ainsi être engagée par des patients participant aux essais cliniques dans le cadre du développement des produits thérapeutiques testés et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ces produits. Des plaintes pénales ou des poursuites judiciaires pourraient également être déposées ou engagées contre la Société par des patients, les agences réglementaires, des Sociétés pharmaceutiques et tout autre tiers utilisant ou commercialisant ses produits. Ces actions peuvent inclure des réclamations résultant d'actes de ses partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels la Société n'exerce pas ou peu de contrôle. La Société ne peut garantir que sa couverture d'assurance actuelle (se référer au paragraphe 4.4 « Assurances et couverture des risques ») soit suffisante pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre

elle, ou pour répondre à une situation exceptionnelle ou inattendue. Si sa responsabilité ou celle de ses partenaires, licenciés et sous-traitants était ainsi mise en cause, si elle-même ou si ses partenaires, licenciés et sous-traitants n'étaient pas en mesure d'obtenir et de maintenir une couverture d'assurance appropriée à un coût acceptable, ou de se prémunir d'une manière quelconque contre des actions en responsabilité, ceci aurait pour conséquence d'affecter gravement la commercialisation des produits de la Société et plus généralement de nuire à ses activités, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives de développement.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles avec la nature de son activité. Le montant des charges supportées par la Société au titre de l'ensemble des polices d'assurances s'élevait respectivement à 87,3 K€ 68,6 K€ et 54,1 K€ au cours des exercices clos les 31 décembre 2014, 2013 et 2012.

Compte tenu de la spécificité de ses activités concentrées à ce stade sur la recherche et le développement, la quantification des risques éventuels en l'absence d'une sinistralité directe ou d'indicateurs de sinistralité dans son secteur d'activité, rend difficile la détermination d'un montant de garantie, notamment en matière de responsabilité civile mais la Société estime que les polices d'assurance décrites ci-dessous couvrent de manière adaptée les risques inhérents à ses activités et que sa politique d'assurance est cohérente avec les pratiques dans son secteur d'activités. La Société n'envisage pas de difficultés particulières pour conserver, à l'avenir, des niveaux d'assurance adaptés dans la limite des conditions et des capacités du marché.

Les polices dont bénéficie la Société sont résumées ci-après :

Police d'assurance / Risques couverts	Assureur	Montant des Garanties	Expiration
<p><b><u>Responsabilité Civile Professionnelle</u></b></p> <p><u>Responsabilité civile exploitation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tous dommages</li> </ul> <p>dont:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Faute inexcusable</li> <li>- Dommages matériels et immatériels</li> <li>- Dommages résultant de pollution accidentelle</li> </ul> <p><u>Responsabilité civile professionnelle</u></p>	CHUBB	<p>3 500 000 €</p> <p>300 000 €</p> <p>1 500 000 €</p> <p>300 000 €</p> <p>1 000 000 €</p>	<p>Renouvelable annuellement</p> <p>au 24 Septembre</p>
<p><b><u>Responsabilité Civile Professionnelle recherches biomédicales</u></b></p> <p><u>Essai Clinique Phse II/III Essai Pivot sur le Sarcome des Tissus Mous - NBTXR3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tous préjudices confondus</li> <li>- Par victime</li> <li>- Préjudices confondus liés au protocole de recherche</li> </ul> <p><u>Essai Clinique Phse 1 Monobras - NBTXR3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tous préjudices confondus</li> <li>- Par victime</li> </ul> <p><u>Essai Clinique Phse 1 Open Label, feasibility &amp; Safety - NBTXR3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tous préjudices confondus</li> <li>- Par victime</li> </ul>	CHUBB	<p>6 000 000 €</p> <p>1 000 000 €</p> <p>10 000 000 €</p> <p>6 000 000 €</p> <p>1 000 000 €</p> <p>6 000 000 €</p> <p>1 000 000 €</p>	<p>Date prévisionnelle d'échéance au 31 Déc 2015</p> <p>Date prévisionnelle d'échéance au 31 Déc 2015</p> <p>Date prévisionnelle d'échéance au 31 Déc 2015</p>
<p><b><u>Expédition &amp; Transport des Marchandises</u></b></p> <p>Expédition Aérienne</p> <p>Expédition Terrestre</p> <p>Par lieu de séjour et/ou transit</p>	ACE EUROPE	<p>200 000 €</p> <p>200 000 €</p> <p>200 000 €</p>	<p>Renouvelable annuellement par tacite reconduction au 9 Juillet</p>
<p><b><u>Déplacements professionnels du personnel</u></b></p> <p>La société a souscrit à une assurance au profit de tout salarié, mandataire social, dirigeant, administrateur, ou toute personne en mission.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Risques aériens</li> <li>- Risques terrestres</li> </ul> <p>L'assurance couvre notamment les dommages suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Décès, invalidités, frais médicaux</li> <li>- Frais d'annulation</li> <li>- Rappatriements</li> <li>- Enlèvement, évacuation politique</li> <li>- Responsabilité civile à l'étranger</li> </ul>	AIG GROUP	<p>25 000 000 €</p> <p>50 000 000 €</p>	<p>Renouvelable annuellement par tacite reconduction au 1 er Janvier</p>

#### 4.5 RISQUES LIES AUX CONTENTIEUX AUXQUELS LA SOCIETE EST PARTIE

Se reporter à la section 20.8 du présent document de référence.

## 4.6 RISQUES FINANCIERS

### 4.6.1 Risques liés aux pertes historiques

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

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

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

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

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

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

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

Depuis sa création, la Société a bénéficié d'environ 82,4 M€ de sources de financements (levées de fonds externes, avances remboursables et crédit impôt recherche). D'importants efforts de recherche et de développement et de dépenses liées à des études précliniques et cliniques ont été engagés depuis le démarrage de l'activité de la Société ayant généré des flux de trésorerie opérationnels négatifs jusqu'à ce jour.

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

- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux anticipés pour ses programmes de recherche et de développement et d'études cliniques ;
- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux anticipés pour l'obtention des autorisations réglementaires de mise sur le marché de ses produits ainsi que de leur accès au remboursement, y compris le temps de préparation des dossiers de demandes auprès des autorités compétentes ; et
- des opportunités nouvelles de développement de nouveaux produits ou d'acquisition de technologies, de produits ou de sociétés.

La Société a procédé ainsi à deux levées de fonds en mars et novembre 2014 lui permettant de financer la phase d'enregistrement de son premier produit NBTXR3 dans l'indication du Sarcome des Tissus Mous ainsi que les lancements des Phases I/II pour les indications dans le foie et de la tête et du cou.

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

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

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

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

Pour plus de détails, se reporter au paragraphe 4.5.5 présenté à l'annexe aux états financiers consolidés du présent document.

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

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

La Société a reçu le remboursement par le Trésor Public du crédit d'impôt recherche pour l'exercice 2013 en octobre 2014. Au titre du crédit impôt recherche constaté au titre de 2014 et les années à venir, il ne peut être exclu que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenues par la Société ou que le CIR soit remis en cause par un changement de réglementation ou par une contestation des services fiscaux alors même que la Société se conforme aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses. Si une telle situation devait se produire, cela pourrait avoir un effet défavorable sur les résultats, la situation financière et les perspectives de la Société.

Il est précisé qu'à la date du présent document de référence, la Société n'a pas fait l'objet d'un contrôle de l'administration fiscale sur les sommes perçues au titre du CIR.

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

Au 31 décembre 2014, après prise en compte de la perte nette dégagée sur l'exercice, la Société dispose d'un déficit reportable s'élevant à 43 367 K€. A ce jour, ce déficit est indéfiniment reportables sur les bénéfices futurs.

En France, pour les exercices clos à partir du 31 décembre 2013, l'imputation de ces déficits est plafonnée à 1 M€, majoré de 50% de la fraction des bénéfices excédant ce plafond. Le solde non utilisé du déficit reste reportable sur les exercices suivants, et est imputable dans les mêmes conditions sans limitation dans le temps.

Il ne peut être exclu que les évolutions fiscales à venir en matière de fiscalité des sociétés viennent à remettre en cause, pour toute ou partie, la possible imputation de ces déficits antérieurs sur les bénéfices futurs ou à limiter dans le temps, leur imputation

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

Au 30 juin 2015, la Société a bénéficié au total de cinq aides remboursables à l'innovation accordées par OSEO/Bpifrance pour un montant global de 3 552 K€. Les deux aides encore en cours, et dont les remboursements ne sont pas encore exigibles, sont détaillées dans le paragraphe 9.1.2.4 du présent document de référence. Le solde restant à rembourser à ce jour et qui s'élève à 2 125 K€ au 30 juin 2015 concerne les 4<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup> dont le détail est le suivant :

	Montants encaissés	Montants à rembourser		
		Au 30.06.2014	Au 31.12.2014	Au 30.06.2015
1 ère aide (échue)	290 K€			
2 ième aide (échue)	450 K€			
3 ième aide (échue)	500 K€			
4 ième aide	1 000 K€	1 000 K€	938 K€	813 K€
5 ième aide				
1er versement ISI - NICE	294 K€	294 K€	294 K€	294 K€
2nd versement ISI - NICE	1 018 K€		1 018 K€	1 018 K€
<b>TOTAL</b>	<b>3 552 K€</b>	<b>1 294 K€</b>	<b>2 250 K€</b>	<b>2 125 K€</b>

Depuis début juillet 2013, la Société s'est engagée auprès d' OSEO/Bpifrance et de quatre autres acteurs, dans le projet collaboratif « NICE », lui permettant de bénéficier d'un financement total de 2 795,1 K€ structuré comme suit :

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

Sur l'exercice 2014, la Société a reçu d'OSEO/Bpifrance pour le projet « NICE » une première tranche de financement pour un montant total de 1 604 K€ :

- sous forme de subvention à hauteur de 292 K€ (166 K€ en janvier et 126 K€ en octobre),
- sous forme d'avance remboursable à hauteur de 1 312 K€ (294 K€ en janvier et 1 018 K€ en octobre).

En octobre 2015, la Société a reçu 509 K€ d'OSEO/Bpifrance pour le projet « NICE » sous forme d'avance remboursable.

La Société a procédé le 30 septembre 2015 au remboursement trimestriel de la 4<sup>ème</sup> aide pour un montant de 62.5K€.

#### 4.6.6 Risque de change

La Société est exposée à ce stade de développement à un risque de change très peu significatif du fait de sa faible exposition aux échanges hors zone euro. Au titre de l'exercice 2014, la perte nette de change s'est établie à 8,0 K€.

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

#### 4.6.7 Risque de crédit

La Société exerce une gestion prudente de sa trésorerie disponible placée exclusivement en SICAV monétaires au 30 juin 2015.

Par ailleurs, la Société a souscrit en avril 2015 un emprunt bancaire de 2,5 M€ à taux variable, remboursable à échéance trimestrielle sur une durée de 3 ans et prévoyant une exigibilité anticipée dans le cas où la trésorerie de la Société serait inférieure à 10 M€.

#### 4.6.8 Risque de taux d'intérêt

La Société estime son exposition à un risque de taux d'intérêt comme suit :

- la rémunération de la trésorerie et équivalents de trésorerie, exclusivement composés de Comptes à Terme, est soumise à la variation des taux d'intérêt de ces dépôts à terme.
- l'emprunt contracté auprès de la BNP pour un montant de 2,5 M€ est soumis à un taux variable lié à l'évolution de l'Euribor à 3 mois.

#### 4.6.9 Risque de dilution

Depuis sa création, la Société a émis ou attribué des bons de souscription d'actions (BSA) et des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE). A la date du présent document de référence, l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation à ce jour permettrait la souscription de 3 361 815 actions nouvelles, soit une dilution égale à 23,73% sur la base du capital pleinement dilué.

Comme expliqué au paragraphe 21.1.4 du présent document de référence détaillant les BSPCE et BSA attribués à ce jour, et plus particulièrement au paragraphe 21.1.4.3, l'exercice de 53,54 % des instruments dilutifs existants est directement lié à la performance boursière de l'action. La dilution issue des instruments non liés à l'évolution du cours de bourse représente une dilution maximum de 11,03% sur la base du capital et des droits de vote pleinement dilués. Elle pourrait être portée à un maximum de 8,91% dans l'hypothèse d'une multiplication par 15 du cours d'introduction en bourse qui était de 6,00 € par action.

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants et salariés et afin d'attirer des compétences complémentaires, la Société pourrait procéder à l'avenir à l'émission ou l'attribution d'actions ou de nouveaux instruments financiers donnant accès au capital de la Société pouvant entraîner une dilution supplémentaire, potentiellement significative, pour les actionnaires actuels et futurs de la Société.

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

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

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

De surcroît, dans certaines zones géographiques, les patients autofinancent l'achat de leurs médicaments en l'absence de systèmes organisés de couverture sociale, et pourraient voir leurs ressources financières réduites du fait de la crise financière. Enfin, dans les pays qui assurent une couverture sociale publique ou privée des dépenses de santé, l'impact de la crise financière pourrait pousser les organismes payeurs

à accroître la pression qu'ils exercent sur les prix des médicaments, augmenter la participation financière des patients ou devenir plus sélectifs sur leurs critères de remboursement. L'ensemble de ces risques pourrait affecter à l'avenir la capacité de la Société à atteindre ses objectifs financiers.

## **4.7 RISQUES INDUSTRIELS**

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

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

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

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

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

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

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

## 5 INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE

### 5.1 HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE

#### 5.1.1 Dénomination sociale de la Société

La Société a pour dénomination sociale : NANOBOTIX.

#### 5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement de la Société

La Société a été inscrite auprès du registre du commerce et des sociétés de Paris le 4 mars 2003 sous le numéro 447 521 600.

#### 5.1.3 Date de constitution et durée

La Société a été constituée pour une durée de 99 ans s'achevant le 4 mars 2102, sauf dissolution anticipée ou prorogation.

#### 5.1.4 Siège social de la Société, forme juridique, législation régissant ses activités

Initialement constituée sous forme de société à responsabilité limitée, la Société a été transformée en société anonyme à directoire et conseil de surveillance par décision de l'assemblée générale des associés réunie le 27 mai 2004.

La Société, régie par le droit français, est principalement soumise pour son fonctionnement aux articles L. 225-1 et suivants du Code de commerce.

Le siège social de la Société est situé au 60, rue de Wattignies, 75012 Paris. Les coordonnées de la Société sont les suivantes :

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

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

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

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

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

##### 2003

- Création de la Société ;

##### 2004

- Mai : 1<sup>er</sup> tour de financement à hauteur de 241 K€ ;

##### 2005

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

##### 2006

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

## 2008

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

## 2009

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

## 2010

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

## 2011

- Août : autorisation de l'Afssaps pour la réalisation de la première étude de Phase I (étude pilote) chez l'homme pour l'indication des sarcomes des tissus mous, à l'institut Gustave Roussy ;
- Novembre : démarrage du traitement du 1<sup>er</sup> patient recruté au sein de l'étude ;
- Novembre : obtention d'une 3<sup>ème</sup> aide remboursable OSEO de 1 M€ encaissée le 30 avril 2012 ;

## 2012

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

## 2013

- Mai : présentation des résultats intermédiaires de l'étude de Phase Pilote apportant la « preuve de concept » du NBTXR3 en terme de sécurité fondé sur le traitement de 12 patients atteint d'un sarcome des tissus mous ;
- Juin : - accord de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) pour démarrer une nouvelle étude clinique de phase pilote relative à une seconde indication - le cancer de la tête et du cou ;  
- sélection du NBTX-IV (second produit issu de la technologie NanoXray) par le Nanotechnology Characterization Laboratory (NCL) aux Etats-Unis, organisme dépendant du National Cancer Institute (NCI), en vue notamment d'initier des études de caractérisation ;
- Juillet : obtention d'un financement complémentaire de 2,8 M€ de Bpifrance pour accélérer le développement du NBTXR3 dans une nouvelle indication - le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) - dans le cadre du projet collaboratif NICE ;
- Décembre : renforcement du portefeuille NanoXray avec le lancement du développement de NBTX-TOPO, le premier produit thérapeutique nano avec un radar embarqué ;

## 2014

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

- Mars : dans le cadre d'une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription permettant de lever 28,1 M€ après exercice intégral de la clause d'extension a été réalisée ;
- Juin : résultats positifs et très prometteurs de la phase I de l'étude clinique du produit NBTXR3 présentés lors de la conférence de l'ASCO et lors du Best of ASCO ;
- Septembre : création de la première filiale américaine de la Société dans la région de Boston, Massachusetts (Etats-Unis), et recrutement de Patrick TRICOLI au poste de Vice-Président Corporate Development de Nanobiotix pour diriger le développement de cette filiale américaine ;
- Octobre : - Actualisation du plan de développement du produit NBTXR3 en Asie-Pacifique. PharmaEngine va s'associer à l'essai pivot qui devrait être mené par Nanobiotix pour le produit NBTXR3 dans le sarcome des tissus mous, afin d'accélérer son développement en Asie-Pacifique. Nanobiotix recevra en octobre 2014 un paiement d'étape de 1 MUSD de PharmaEngine ;
  - Dans le cadre du projet NICE, un 2<sup>nd</sup> versement de 1.1 M€ a été perçus au titre des subventions et avances remboursables ;
  - Nanobiotix a reçu l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, l'ANSM, afin de démarrer son étude d'enregistrement de phase II/III pour son premier produit NBTXR3 chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous localement évolué (STM).
- Novembre : Entrée d'un nouvel investisseur américain, Capital Ventures International, par voie de placement privé et émission d'actions nouvelles avec bons de souscription d'actions attachés pour un montant total de 10,4 M€ avec un potentiel de 24,1 M€ supplémentaires (si tous les Bons de souscription d'actions attachés aux actions émises lors de l'augmentation de capital étaient exercés et la faculté de tirage additionnel de la Société utilisée), pour adresser le marché américain et annonce du nouveau plan de développement pour NBTXR3 : nouvelles indications et une approche globale des marchés européen, asiatique et américain

## 2015

- Février : Le Professeur Robert Langer *Institute Professor* du Massachusetts Institute of Technology (MIT) rejoint Nanobiotix en tant que Conseiller Scientifique.
- Mars : Annonce d'un partenariat avec CordenPharma pour la production. L'ouverture d'une nouvelle unité de production afin d'augmenter les capacités de production est une étape importante dans le chemin de NBTXR3 vers sa commercialisation.
- Mai : Expansion de l'étude pivot de phase II/III pour NBTXR3 dans le sarcome des tissus mous (STS) en Europe et au-delà, conformément au plan de la Société.
- Juin : Annonce des résultats préliminaires positifs de l'essai clinique de phase I/II dans les cancers de la tête et du cou avec le produit NBTXR3, évaluation du profil de sécurité du NBTXR3 par un comité indépendant et élargissement de la population cible.
- Juillet : Nanobiotix reçoit l'autorisation de démarrer un essai clinique de phase I/II dans les cancers primitifs et métastatiques du foie avec son produit NBTXR3, quatrième et cinquième indications, après le Sarcome des Tissus Mous, le cancer de la Tête et du Cou et le cancer du Rectum (PharmaEngine) représentant une expansion significative du potentiel d'utilisation du produit NBTXR3
- Novembre : Annonce du développement dynamique de l'essai clinique pivot dans le Sarcome des Tissus Mous (étude Act.in.sarc) avec 29 sites ouverts dans 7 pays. Le taux de recrutement des patients augmente de façon conforme aux attentes de la société.

## 2016

- - Janvier : Nanobiotix annonce que la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a accepté le 30 décembre 2015 sa demande d'*Investigational New Drug* (IND). Cette autorisation permet à la Société de démarrer sa première étude clinique aux Etats-Unis avec NBTXR3 dans le cancer de la Prostate, une nouvelle indication touchant une très large population.
  - Nanobiotix démarre un nouveau programme de recherche, en Immuno Oncologie, avec son produit leader NBTXR3

## 5.2 INVESTISSEMENTS

### 5.2.1 Principaux investissements réalisés depuis 2014

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

<b>Investissements nets - Nanobiotix SA (Normes IFRS, en €)</b>	<b>Exercice 2014 12 mois audités</b>	<b>Exercice 2013 12 mois audités</b>	<b>30 06 2015 6 mois Examen limité</b>	<b>30 06 2014 6 mois Examen limité</b>
Immobilisations incorporelles	16 100	17 100	0	0
Immobilisations corporelles	947 115	175 667	1 440 282	181 809
Immobilisations financières	179 207	(457)	837 723	0
<b>TOTAL</b>	<b>1 142 423</b>	<b>192 311</b>	<b>2 278 004</b>	<b>181 809</b>

Au titre de l'exercice 2014, Nanobiotix a réalisé des investissements corporels nets s'élevant à 947 K€ et composés principalement d'équipements industriels et d'aménagement de locaux. Ces investissements entamés en 2014 ont été finalisés au premier semestre 2015 pour 1 440 K€.

Au cours du premier semestre 2015, les investissements correspondent pour 827K€ à de l'activation d'immobilisations en cours depuis le 31/12/2014 et pour 685K€ d'investissements complémentaires.

En ce qui concerne les investissements en immobilisation financières, ils sont principalement constitués des titres de Fonds Communs de Placement relatifs à un nantissement sur titres de 500 K€ associée à l'obtention d'un emprunt BNP sur 2015 destiné à financer un programme d'investissement de la Société.

### 5.2.2 Principaux investissements en cours de réalisation

Depuis la clôture semestrielle de l'exercice 2015, la Société n'a pas réalisé d'investissements significatifs.

### 5.2.3 Principaux investissements envisagés

La Société prévoit, d'ici la fin de l'année 2015, de finaliser les investissements en matériel en vue de accélérer prochainement le développement industriel du produit NBTXR3. Ces investissements s'effectueraient pour l'essentiel sur fonds propres, en France pour la plus grande partie d'entre eux.

## 6 APERCU DES ACTIVITES

### 6.1 PRESENTATION GENERALE DE NANOBIOFIX

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

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

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde et l'on observe, depuis la mise en place de mesures statistiques, que son incidence ne cesse de croître. Selon l'Organisation mondiale de la santé (« OMS »), plus de 15 millions de nouveaux cas de cancer sont anticipés pour 2020.

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

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

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

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

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

---

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

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

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

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

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

Les produits basés sur ce concept simple devraient pouvoir couvrir l'ensemble des applications de la radiothérapie. Un très grand nombre de patients traités aujourd'hui par radiothérapie pourrait bénéficier de cette approche novatrice. Les populations cibles qui constituent les premières indications identifiées par la Société représentent environ 1 million de personnes à traiter chaque année sur les sept principaux marchés selon une étude de GroupH<sup>2</sup>.

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

Plusieurs essais cliniques avec le premier produit NBTXR3 sont actuellement en cours dans diverses indications dont un essai d'enregistrement de phase II/III. La Société a changé de dimension et la progression du développement clinique témoigne d'une expansion significative du potentiel d'utilisation du produit NBTXR3.

### **NBTXR3**

Ce sont des nanoparticules conçues pour être injectées directement dans la tumeur ou dans l'artère qui la nourrit. NBTXR3 fait l'objet de trois études cliniques en Europe et une en Asie (PharmaEngine). Ce produit destiné à avoir une action locale, pourrait avec la radiothérapie, permettre de traiter plus

efficacement les tumeurs pour les rendre plus facilement opérables ou pour les détruire complètement *in situ* dans d'autres situations cliniques.

Les premières indications potentiellement visées pour NBTXR3 sont le sarcome des tissus mous, les cancers tête et cou, le carcinome hépatocellulaire, les métastases du foie, le cancer du rectum, le cancer de la prostate, le cancer de l'œsophage, le cancer du pancréas ou encore le glioblastome multiforme (une forme spécifique du cancer du cerveau). Plus de 500.000 patients sont concernés dans les 7 marchés principaux en oncologie (Etats-Unis, Japon, Allemagne, France, Angleterre, Italie et Espagne) selon une étude de GroupH. Se reporter au paragraphe 6.5.5 du présent document de référence. Un partenariat dédié à ce produit pour son développement et sa commercialisation dans la zone Asie-Pacifique a été signé avec la Société Taïwanaise PharmaEngine en 2012.

### **NBTX-TOPO (NBTXR3 + gel)**

NBTX-TOPO est un gel contenant des nanoparticules NBTXR3 conçu pour une application directement dans la cavité tumorale et un usage chirurgical (pendant l'opération à l'issue de l'ablation de la tumeur), pour préparer le lit tumoral à la radiothérapie postopératoire destinée à détruire les cellules cancéreuses résiduelles.

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

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

### **NBTX-IV**

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

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

Fort des résultats des études précliniques ayant démontré l'absence d'effets indésirables significatifs ainsi qu'une très bonne tolérance à long terme du produit NBTXR3 et fait la démonstration d'une efficacité anti tumorale très intéressante dans des modèles animaux portant des cancers humains, NBTXR3 a reçu en août 2011, l'autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament

et des Produits de Santé) pour être testé dans une étude chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous.

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

En juin 2015, Nanobiotix a annoncé les résultats préliminaires positifs de son essai clinique de phase I/II dans les cancers de la tête et du cou avec son produit NBTXR3. Cet essai clinique est en cours à l'Institut Curie, à Paris (France) et au sein de deux sites cliniques en Espagne. Les résultats intermédiaires ont démontré la faisabilité de l'injection du produit NBTXR3 et un bon profil de sécurité du produit dans cette indication. Ces bons résultats permettront d'ouvrir à une population beaucoup plus importante parmi les patients atteints d'un cancer de tête et du cou, en incluant ceux traités par chimiothérapie associée à de la radiothérapie. Ceci représente un pas de plus vers l'usage et la transférabilité de l'approche thérapeutique de NBTXR3 dans des tumeurs de types différents.

De plus, Bpifrance a attribué 2,8M€ à la Société au travers d'un programme d'Innovation Stratégique Industrielle (ISI) permettant d'accélérer le développement clinique et industriel de son produit NBTXR3 dans une nouvelle indication : les cancers du foie (carcinome hépatocellulaire et cancers secondaires). Ce financement est réalisé dans le cadre d'un projet plus large appelé NICE (Nano Innovation for Cancer), auquel appartiennent Nanobiotix et 4 autres partenaires publics et privés. L'objectif de NICE est de développer des produits de nanomédecine et de structurer cette filière en France. En juillet 2015, Nanobiotix a reçu l'autorisation de l'ANSM de démarrer un essai clinique de phase I/II dans les cancers primitifs et métastatiques du foie avec son produit NBTXR3 en France.

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

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

La Société entend mener une stratégie ambitieuse pour s'imposer rapidement comme l'acteur de référence dans le domaine de la nanomédecine appliquée au marché de l'oncologie. Nanobiotix poursuit une stratégie de développement et de commercialisation autonome de son produit leader NBTXR3 en Europe.

En Europe, la Société prévoit un programme clinique et de déploiement commercial totalement intégré. Sur un plan clinique, plusieurs applications prioritaires ont été retenues en raison de leur gravité et de la faible efficacité des traitements existants (par exemple une espérance de survie très limitée) : le sarcome

des tissus mous, les cancers du foie, le cancer de la tête et du cou et le cancer de la prostate à haut risque de récurrence.

A la suite du placement privé souscrit par un investisseur américain en novembre 2014, la Société dispose des fonds nécessaires pour adopter une stratégie de développement similaire pour le produit NBTXR3 aux Etats-Unis.

Dans le cadre de sa stratégie de développement international, Nanobiotix a créé en septembre 2014 une filiale à Cambridge aux Etats-Unis.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Un programme clinique « dérisqué »**

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

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

- il repose sur un modèle solide en raison de l'aire thérapeutique visée et de son insertion dans la pratique médicale existante ;
- le programme clinique est maîtrisé en raison de la nature du produit et de son mode d'action physique. L'effet antitumoral du portefeuille NanoXray résulte d'un mécanisme d'action purement physique sans aucune interaction moléculaire dans son mode d'action primaire, et parfaitement connu puisqu'il s'agit de celui de la radiothérapie mais amplifié de façon significative. Ces caractéristiques permettent une application très large sur différentes maladies cancéreuses. Ainsi, ces produits «First-in-class» ont le potentiel de « blockbuster » ;
- les risques potentiels liés à la toxicité sont minimisés du fait des caractéristiques décrites ci-dessus et de la possibilité de contrôler l'activation du produit. En effet, un médicament présent dans le corps humain est actif continuellement sans pouvoir être cantonné à un organe spécifique, tandis que les nanoparticules NBTXR3 ne sont actives que dans le champ d'irradiation et uniquement quand elles sont exposées à la radiothérapie (contrôle d'action dans le temps et l'espace).

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

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

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

### **Un développement clinique en phase avancé et déjà 5 indications**

Les premiers éléments de démonstration clinique ont permis à Nanobiotix d'élargir son développement clinique et plusieurs indications sont en cours d'essai clinique: un essai d'enregistrement de phase II/III dans le sarcome des tissus mous (STM), dernière étape avant le marquage CE ; un essai de phase I/II dans les cancers de la tête et du cou ; un essai de phase I/II dans les cancers du foie (carcinome

hépatocellulaire et métastases du foie) et un essai de phase I/II dans le cancer du rectum (mené par PharmaEngine). Ces essais cliniques sont en cours en Europe et en Asie.

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

Nanobiotix se concentre actuellement sur le développement clinique de son produit leader NBTXR3, premier produit de son pipeline NanoXray, dont le marquage CE est anticipé fin 2016.

En juin 2014, lors du congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), la Société a présenté les résultats de l'étude clinique de phase I, démontrant que l'injection intratumorale du produit NBTXR3 suivie par la radiothérapie était faisable et que le produit avait un bon profil de sécurité chez des patients atteints d'un Sarcome des Tissus Mous (STM) localement avancé. Des signes prometteurs d'efficacité ont également été constatés.

Ces résultats positifs ont conduit l'ANSM (l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) à donner l'autorisation à la Société de démarrer la phase pivot, dernière étape avant l'enregistrement du produit (marquage CE). L'étude pivot a commencé à la fin de l'année 2014 en France et poursuivra son extension à travers l'Europe dès réception des autorisations. En région Asie-Pacifique, PharmaEngine participe à cette étude en ouvrant des sites cliniques dans plusieurs pays.

En juin 2015, la Société a annoncé les résultats préliminaires positifs avec son produit leader NBTXR3 dans l'essai de phase I/II de son étude pour les cancers de la tête et du cou. Ces résultats intermédiaires démontrent la faisabilité de l'injection du produit NBTXR3 et un bon profil de sécurité du produit dans cette indication.

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

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

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

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

Le parcours réglementaire à venir du produit NBTXR3 en vue de sa mise sur le marché est parfaitement identifié. La FDA aux Etats-Unis le considère comme un médicament et en Europe, plusieurs autorités réglementaires, dont l'ANSM pour la France, lui ont reconnu une classification de « dispositif médical de classe III ». Le marquage CE en Europe pourrait ainsi intervenir dès fin 2016 et permettre au produit de générer rapidement des revenus.

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

Grâce à une très solide capacité d'innovation, Nanobiotix s'est construit un important portefeuille de propriété industrielle couvrant un large périmètre technologique autour des nanoparticules activables par un champ externe (IRM, Laser et Rayons X). La Société possède en propre 11 familles de brevets couvrant la technologie NanoXray ce qui lui procure une position unique sur ce sujet.

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

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

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

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

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

## **Des partenariats stratégiques**

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

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

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

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

### **Des capacités de fabrication en extension**

Avec un marquage CE anticipé en 2016, la Société se prépare à intensifier sa production pour répondre aux futurs besoins de la commercialisation. Nanobiotix anticipe également les besoins en produit pour les essais cliniques en Europe et aux États-Unis dans les prochaines années. Par conséquent, en mars 2015, Nanobiotix a désigné CordenPharma comme partenaire pour la production. La nouvelle unité de production permettra d'augmenter la quantité de produit NBTXR3 disponible pour la commercialisation et les essais cliniques. Cette nouvelle unité de production est située en France.

### **Un actionnariat structuré**

La Société a bénéficié d'un total de financements de 78 millions d'euros, dont 69 millions d'euros sous forme d'augmentations de capital successives auprès d'un actionnariat structuré. Depuis le 23 octobre 2012, la Société est cotée sur le marché réglementé NYSE Euronext de Paris (compartiment B depuis janvier 2015).

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

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

A terme, le portefeuille NanoXray pourrait être à même de s'adresser à tous les types de cancers traités par radiothérapie. L'étude de GroupH « *Commercial Evaluation of NanoXray portfolio, January 2010* » estime à près d'1 million de patients la population cible des produits de la Société, bien supérieure à celle de la plupart des produits pharmaceutiques généralement destinés à un nombre spécifique/réduit de cancers. (source : cabinet GroupH – Etude d'avril 2011).

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

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

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

La Société envisage également de développer NBTXR3 pour traiter des patients atteints d'un cancer de la prostate à haut risque, avec comme objectif le contrôle efficace de la tumeur associé à sa destruction. Cette indication pourrait représenter un marché potentiel significatif. L'essai pilote envisagé devrait commencer dans les prochains mois aux Etats-Unis.

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

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

#### Bénéfices potentiels pour les patients :

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

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

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

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

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

#### Bénéfices potentiels pour les industriels pharmaceutiques :

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

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

#### 6.1.4 Une année 2014 marquée par des avancées cliniques significatives et une accélération du développement du produit leader NBTXR3

2014 a été une année importante pour la Société. Les deux augmentations de capital réalisées en 2014 ont permis à la Société d'avoir une solide trésorerie. Ces 38,5 M€ supplémentaires devraient permettre d'exécuter le plan stratégique global de développement et notamment la préparation du marquage CE du produit NBTXR3 prévu d'ici fin 2016.

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

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

**Mars 2014** : dans le cadre d'une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription avec un prix de souscription de 10,60 euros par action, la Société lève 28,1 M€ après exercice intégral de la clause d'extension (15%).

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

**Juin 2014** : la Société annonce les résultats positifs et très prometteurs de la phase I de l'étude clinique du produit NBTXR3 présentés lors de la conférence de l'ASCO à Chicago et lors du Best of ASCO à Paris.

Le même mois, Nanobiotix annonce son intégration dans l'indice CAC® PME, et ce à compter de l'ouverture du marché le 17 Juin 2014.

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

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

**Octobre 2014** : dans le cadre du projet NICE, un 2<sup>nd</sup> versement de 1.1 M€ est perçu au titre des subventions et avances remboursables.

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

**Novembre 2014** : Entrée d'un nouvel investisseur américain, Capital Ventures International, par voie de placement privé et émission d'actions nouvelles avec bons de souscription d'actions attachés pour un montant total de 10,4 M€ (prix d'émission de 15,99€ par action) avec un potentiel de 24,1 M€ supplémentaires (en cas d'exercice de l'intégralité des bons de souscription d'actions attachés auxdites actions, pour un prix d'exercice de 21,63€ par action et de l'utilisation par la Société de la faculté de tirage additionnel), pour adresser le marché américain.

Annonce du nouveau plan de développement pour NBTXR3 : nouvelles indications et une approche globale des marchés européen, asiatique et américain.

### 6.1.5 2015 : un premier semestre déterminant pour le développement clinique

Les six premiers mois de l'année ont été marqués par d'importants développements dans plusieurs essais cliniques en cours pour le produit NBTXR3. Avec ces développements cliniques allant au-delà des attentes, la Société a réussi à maintenir les dépenses en conformité avec les prévisions internes. Les événements clés de la période sont résumés ci-dessous.

**Février 2015** : Le Professeur Robert Langer Institute Professor du Massachusetts Institute of Technology (MIT) rejoint Nanobiotix en tant que Conseiller Scientifique.

**Mars 2015** : Annonce d'un partenariat avec CordenPharma pour la Production. L'ouverture d'une nouvelle unité de production afin d'augmenter les capacités de production est une étape importante dans le chemin de NBTXR3 vers sa commercialisation.

**Mai 2015** : Expansion de l'étude pivot de phase II/III pour NBTXR3 dans le sarcome des tissus mous (STS) en Europe et au-delà, conformément au plan de la Société.

**Juin 2015** : Annonce des résultats préliminaires positifs de l'essai clinique de phase I/II dans les cancers de la tête et du cou avec le produit NBTXR3, évaluation du profil de sécurité du NBTXR3 par un comité indépendant et élargissement de la population cible.

**Juillet 2015** : Nanobiotix reçoit l'autorisation de l'ANSM de démarrer un essai clinique de phase I/II dans les cancers primitifs et métastatiques du foie avec son produit NBTXR3, quatrième et cinquième indications, après le sarcome des tissus mous, le cancer de la tête et du cou et le cancer du rectum (PharmaEngine) représentant une expansion significative du potentiel d'utilisation du produit NBTXR3.

Pour le reste de l'année, la Société devrait notamment lancer son premier essai clinique aux Etats-Unis chez des patients atteints de cancer de la prostate à haut risque et continue de préparer la future commercialisation de son produit leader, NBTXR3.

La Société prévoit également la montée en puissance de sa filiale américaine afin d'accompagner les développements tant cliniques que corporate du groupe.

## 6.2 LE CANCER ET LES TRAITEMENTS ACTUELS

### 6.2.1 Données chiffrées

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

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

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

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde dont l'incidence<sup>3</sup> n'a cessé de croître depuis 1980.

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

#### *Évolution de l'incidence (taux standardisé monde estimé) des cancers de 1980 à 2012 selon le sexe<sup>4</sup>*

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

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

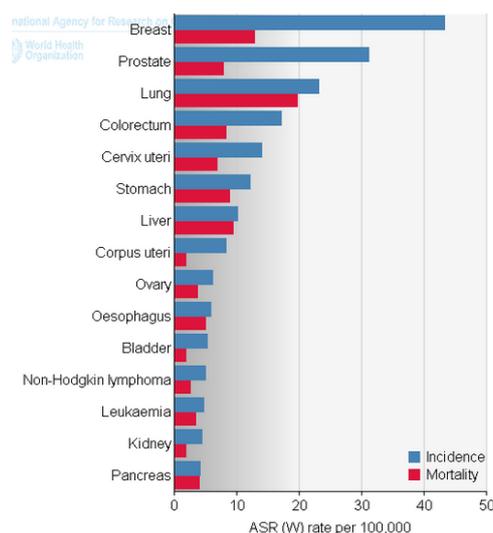
<sup>3</sup> Le taux d'incidence standardisé est le taux que l'on observerait si les populations avaient la même structure par âge qu'une population de référence.

<sup>4</sup> Sources : Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides-Traitement : INCa 2013 <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/38-ensemble-des-cancers/#ind5>

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

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

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



### *Incidence des cancers dans le monde: femmes et hommes<sup>5</sup>*

La situation en France est représentative des aspects épidémiologiques en occident<sup>6</sup>.

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

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

<sup>5</sup> Source : Globocan 2012, IARC, 2010

<sup>6</sup> Source des données ci-dessous : rapport « Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 » publié en juillet 2013 par l'Institut National du Cancer

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

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

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

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

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

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

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

L'incidence du cancer du foie a augmenté au cours de la période 1985-2005 en raison de l'augmentation de l'incidence de la cirrhose due au virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Le cancer du foie devient un problème inquiétant en cancérologie.

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

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

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

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

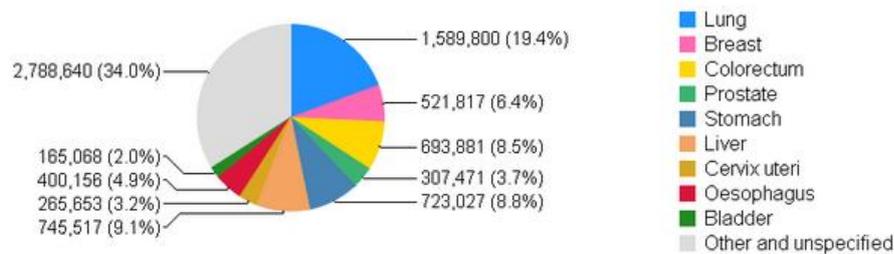
### **Mortalité liée aux cancers**

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

En 2008, près de 70% des décès par cancer sont survenus dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Dans ces pays, on impute jusqu'à 20% des décès par cancer à des infections virales, notamment par le virus de l'hépatite B, C ou le papillomavirus humain (HPV). D'après les projections de l'Organisation Mondiale de la Santé<sup>7</sup> la mortalité due au cancer va continuer à augmenter pour dépasser, selon les estimations, 13,1 millions de décès en 2030.

---

<sup>7</sup> <http://www.who.int/cancer/fr/>



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

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

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

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

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

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

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

## **Le traitement local**

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

## **La chirurgie**

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

## **La radiothérapie**

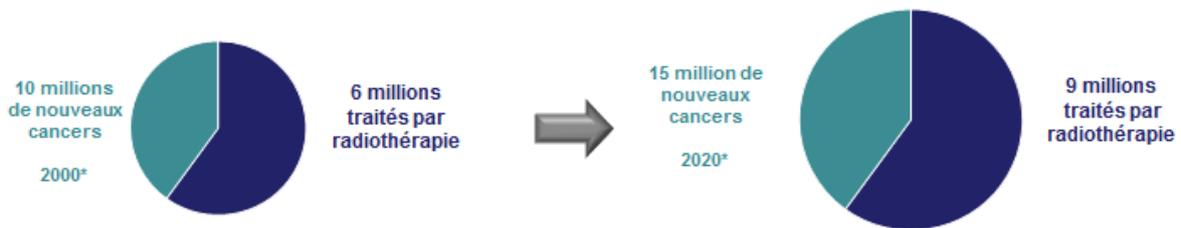
La radiothérapie est un traitement local par excellence qui a permis, seule ou combinée à d'autres approches thérapeutiques, de changer le pronostic vital de quelques cancers. Elle a la capacité de réduire le stade anatomopathologique de la maladie et de permettre une augmentation de la résecabilité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

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

- ✓ **La radiothérapie par voie externe** délivre le traitement sous forme de petites doses quotidiennes (fractions) à l'aide de machines appelées accélérateurs linéaires. Les rayons traversent donc la peau et d'autres tissus pour atteindre la tumeur. C'est la technique la plus souvent utilisée. Avant de débiter le traitement, une séance de planification de dose et de repérage des structures anatomiques est nécessaire. Cette phase consiste à définir très précisément la zone à traiter, c'est-à-dire la zone à viser avec le faisceau de rayons. Les protocoles sont variables, spécifiques pour chaque type de cancer mais aussi adaptés au moment de l'administration, c'est-à-dire avant, après ou sans association avec la chirurgie.

- ✓ **La radiothérapie par voie interne ou brachythérapie** est basée sur l'utilisation des sources radioactives (par exemple iridium-192, césium-137, iode-125) prenant la forme de petites billes, ou de petits fils que l'on implante directement au sein de la tumeur. Le plus souvent, cette technique nécessite une hospitalisation, pour implanter la source radioactive (parfois sous anesthésie) une première fois, puis durant tout le traitement. En outre, le patient doit être isolé pendant la durée de son hospitalisation.

La radiothérapie constitue à ce jour, le traitement le plus utilisé, seul ou en complément d'une chirurgie. Ainsi, selon le rapport *Radiation Therapy Equipment*<sup>8</sup>, environ 60% des patients atteints d'un cancer sont traités par radiothérapie à une étape de leur parcours de soin. En 2000, près de 6 millions de personnes ont été traités par radiothérapie dans le monde.



*Estimation de l'évolution du nombre de patients traités par radiothérapie<sup>9</sup>*

### Le traitement systémique

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

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

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

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

Le cancer est le paradigme de la maladie dégénérative. Bien que les tissus sains et le tissu cancéreux proviennent de la même information génétique, ils constituent un exemple de mosaïque corporelle, c'est-à-dire la coexistence chez un individu de deux systèmes biologiques différents. L'un, celui des tissus sains, est soumis au contrôle équilibré du milieu interne, l'autre, chaotique, à la capacité d'envahir des

<sup>8</sup> RADIATION THERAPY EQUIPMENT - A global strategic business report 08/06

<sup>9</sup> Source : \*Organisation Mondiale de la Santé (<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/>) et rapport \* RADIATION THERAPY EQUIPMENT - A global strategic business report 08/06

structures voisines ou distantes de la tumeur, nommées respectivement invasion locorégionale et métastase. Ils sont similaires, mais les cellules malignes n'ont pas de régulation appropriée des fonctions de prolifération, différenciation, croissance et mort. Il est ainsi aisé de comprendre pourquoi tous les traitements, même ciblés, interagissent avec les deux composantes de la mosaïque corporelle, avec un manque de spécificité et d'action différentielle des traitements pour détruire les cellules anormales. Cette situation est appelée en médecine « fenêtre thérapeutique restreinte » et représente la plus grande limitation à l'utilisation adéquate (dose et fréquence) des agents pour la destruction des tumeurs. Pour toutes ces raisons, de nombreux efforts ont été mis en œuvre dans l'amélioration des traitements actuels, que ce soit en termes d'innovation technologique ou de compréhension du fonctionnement des voies des signaux moléculaires qui interviennent dans les réponses au traitement.

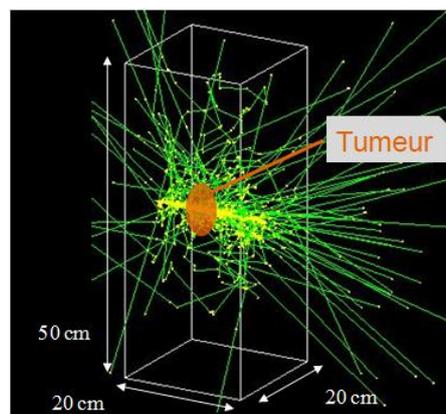
Il y a un intérêt majeur dans le domaine du cancer à vouloir améliorer l'efficacité et la tolérance des traitements anticancéreux et donc le ratio bénéfice/risque pour les patients. .

### **Les limites de la radiothérapie**

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

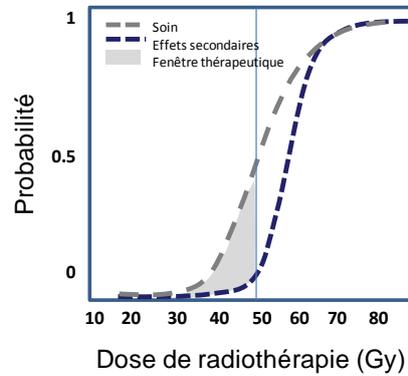
Actuellement, la pratique en radiothérapie est encore essentiellement empirique. Même après 100 ans d'utilisation en clinique, le régime optimal de fractionnement de la dose totale n'est pas encore clairement défini. L'incidence des réactions sévères est dépendante de la dose totale de radiation, de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

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



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

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



*Représentation schématique de la fenêtre thérapeutique de la radiothérapie*

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

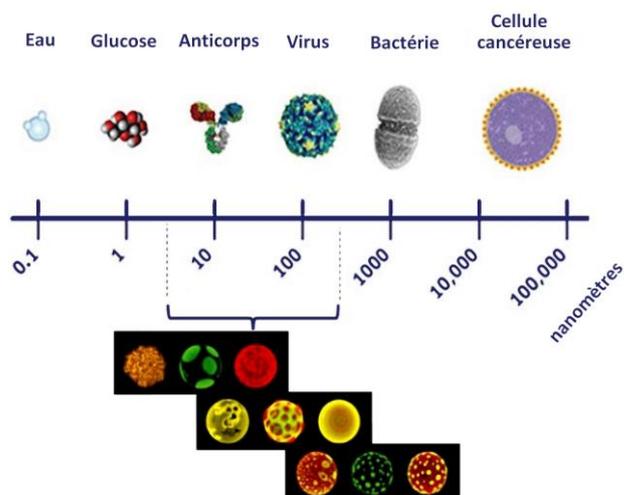
## 6.3 LA NANOMEDECINE : UNE REPOSE AUX LIMITES DES TRAITEMENTS ACTUELS

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

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

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

Les nanotechnologies, déjà présentes dans un nombre important de produits, révolutionnent de manière profonde de nombreux domaines. Elles sont déjà largement présentes dans des applications comme l'électronique, les pigments pour les peintures ou le papier, le renfort des pneus, les systèmes de délivrance pour les médicaments, et intégrées dans un nombre de produits finis important. Le marché des nanotechnologies pourrait dépasser les 1.000 Md\$ d'ici 2015<sup>10</sup> (se reporter au paragraphe 6.4.1 ci-après). La santé est un secteur en pleine croissance qui devrait bénéficier largement de l'apport des nanotechnologies.



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

### La nanomédecine

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

<sup>10</sup> Source : étude de LEEM et Bionest Partners en octobre 2008

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

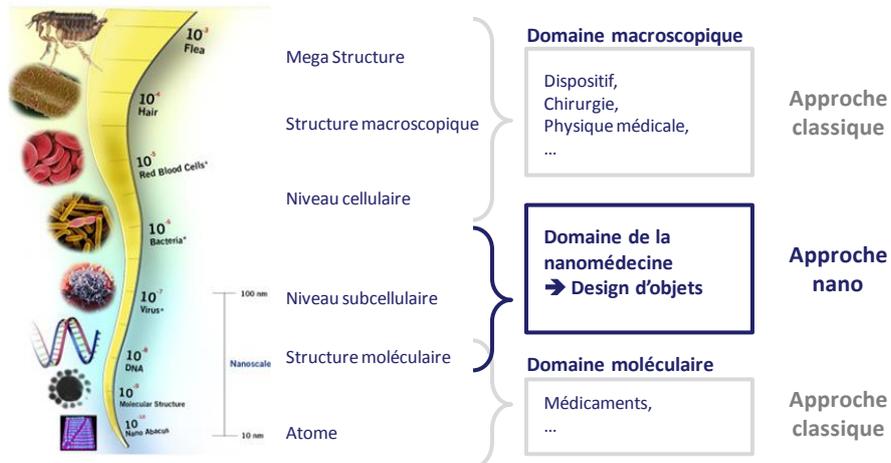
Disposer de matériaux à l'échelle du nanomètre permet deux choses essentielles :

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

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

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

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

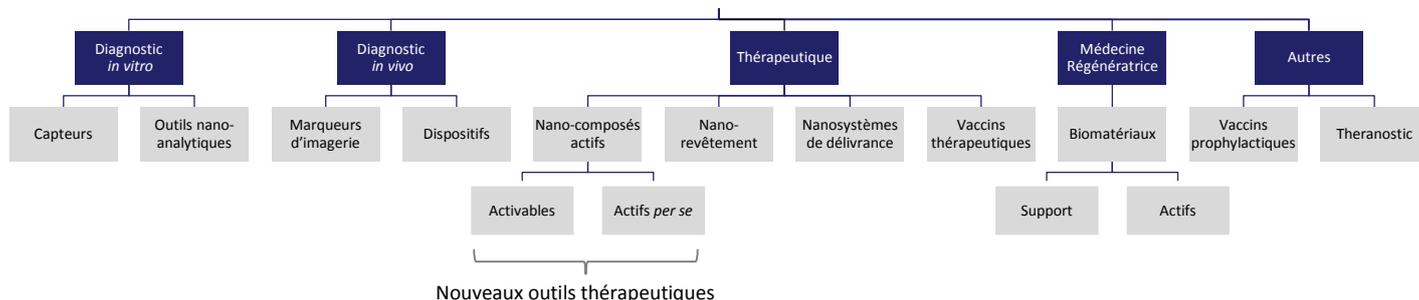


*Position de la nanomédecine comparée aux approches thérapeutiques habituelles*

### Quelles applications ? Pour quelle valeur ?

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

# Nanomédecine



## *Applications de la nanomédecine<sup>11</sup>*

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

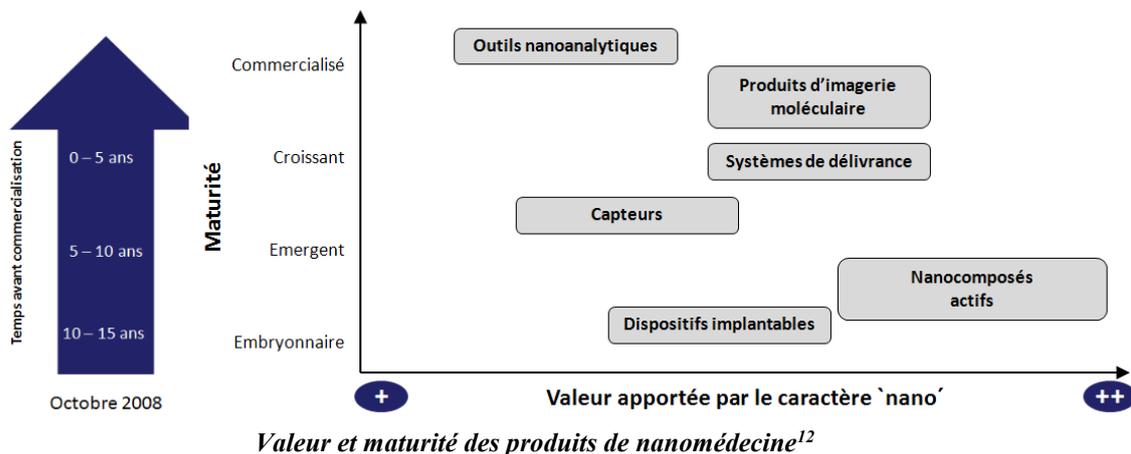
Le premier concerne les améliorations d'approches existantes. Par exemple, les systèmes pour la délivrance des médicaments (principe actif) ou nanovecteurs, qui visent à améliorer la distribution des produits dans le corps et/ou à diminuer leur toxicité. Ces approches donnent des outils plus efficaces,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

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

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

---

<sup>11</sup> étude du LEEM et de Bionest Partners sur la nanomédecine-oct 2008 ; actualisée en dec 2013



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

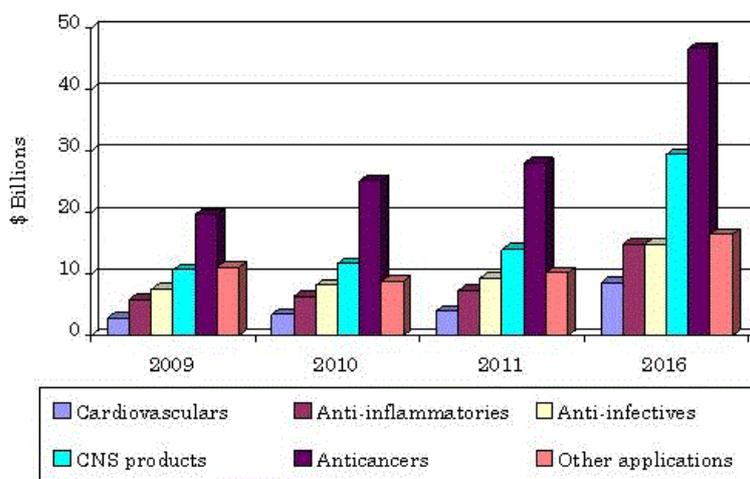
<sup>12</sup> étude du LEEM et de Bionest Partners sur la nanomédecine-oct 2008

## 6.4 LE POSITIONNEMENT UNIQUE DE NANOBOTIX

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

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

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



*Evolution du marché de la nano médecine par domaine thérapeutique 2009-2016 (En Md\$)<sup>13</sup>*

Le marché de l'oncologie se caractérise en ce qui le concerne par un nombre croissant de cancers diagnostiqués et traités. Sur ce marché, le chiffre d'affaires réalisé à partir des 20 médicaments les plus importants atteint 36 milliards dans les sept principaux pays (i.e., États-Unis, Japon, l'Allemagne, France, Angleterre, Italie et Espagne) comme présenté dans le tableau ci-dessous<sup>14</sup>.

<sup>13</sup> Sources: Market Research Report - 229027 -Nanotechnology in Medical Applications: The Global Market

<sup>14</sup> Datamonitor Market and Product Forecasts: Top 20 Oncology Therapy Brands oct 2011

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

*Chiffre d'affaires réalisé en 2012 et 2013 des 20 médicaments les plus importants dans les sept principaux pays<sup>15</sup>*

La Société se positionne au carrefour de ces deux marchés stratégiques. Avec son portefeuille NanoXray, Nanobiotix devrait être à même d'adresser une partie considérable de la population de patients atteints d'un cancer traités par radiothérapie, estimée à près de 15 millions de personnes en 2020 basé sur une étude de l'OMS<sup>16</sup> et sur le rapport *RADIATION THERAPY EQUIPMENT*<sup>17</sup>.

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

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

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

<sup>15</sup> The Top 25 Best-Selling Drugs of 2013, Genetic Engineering & Biotechnology News, March 03, 2014 <http://www.genengnews.com/insight-and-intelligenceand153/the-top-25-best-selling-drugs-of-2013/77900053?page=1>

<sup>16</sup> <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/>

<sup>17</sup> RADIATION THERAPY EQUIPMENT, A global strategic business report 08/06.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- **MagForce Nanotech (Allemagne)** : Société allemande cotée, développe des nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques, générant de la chaleur lorsqu'elles sont activées par un champ magnétique alternatif. Son premier produit a obtenu le marquage CE en 2011 pour le traitement du glioblastome multiforme au stade avancé (cancer du cerveau). En Europe, une nouvelle étude randomisée est en cours chez des patients atteint d'un glioblastome multiforme récurrent utilisant la technologie «NanoTherm™» seule ou en combinaison avec la radiothérapie, en comparaison avec la radiothérapie seule. Aux Etats-Unis, l'agence américaine Food and Drug Administration (FDA) a accordé une IDE (« Investigational Device Exemption ») en mai 2015, pour traiter des patients atteint d'un cancer de la prostate avec un risque intermédiaire.

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

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

Nanobiotix estime bénéficier d'un positionnement extrêmement concurrentiel dans la mesure où seule son approche vient s'insérer dans les pratiques médicales existantes en utilisant les radiations ionisantes (puissantes et pénétrantes) sans nécessiter d'investissements technologiques supplémentaires (appareils spécifiques). En effet, les centres de traitement du cancer disposent tous d'équipements de radiothérapie alors que chacun des projets mentionnés ci-dessus nécessiteraient des équipements différents, ainsi que des formations adaptées pour les praticiens et le personnel de santé.

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

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

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

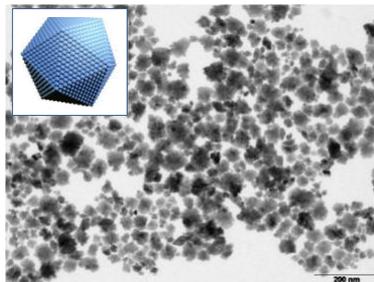
## 6.5 LE PORTEFEUILLE DE PRODUITS NANOXRAY

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

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

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

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



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

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

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

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

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

#### **Etape 1: principe d'activité / inactivité**

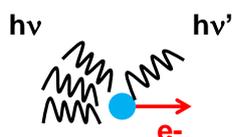
Quand les particules ne sont pas exposées aux radiations ionisantes (radiothérapie), elles n'ont aucun effet car elles sont inertes.

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

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

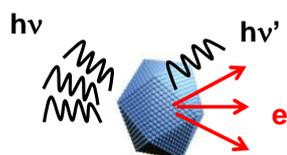
#### Radiothérapie Conventiennelle

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



#### Radiothérapie avec NanoXray

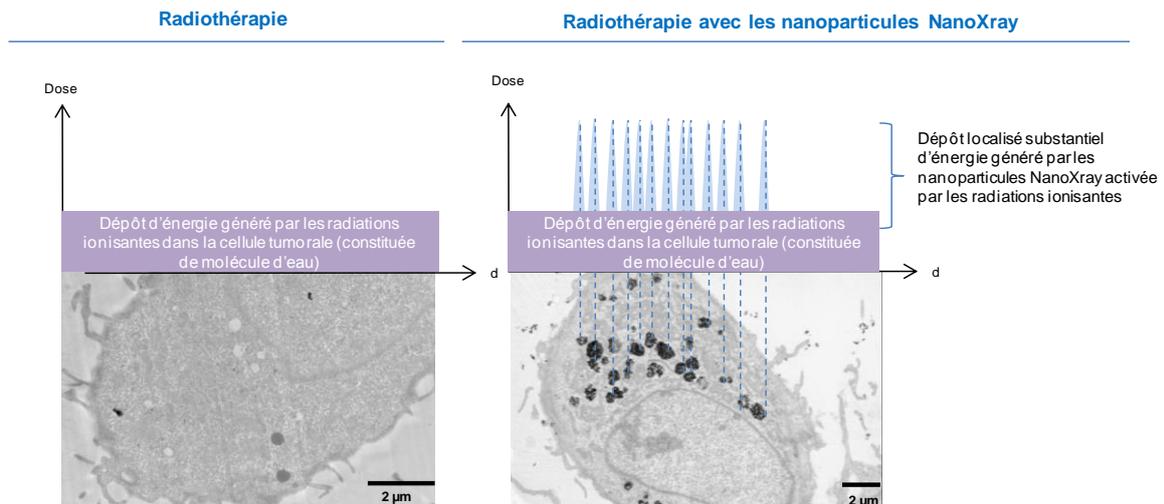
L'interaction du rayonnement avec les nanoparticules d'oxyde d'hafnium (de densité électronique élevée) génère un nombre important d'électrons



- $h\nu$  photon incident avec une énergie  $E = h\nu$
- $h\nu'$  photon avec une énergie  $E' = h\nu'$  (réduite par rapport à l'énergie incidente:  $E' < E$ )
- $e^-$  électron possédant une énergie cinétique élevée
-  Molécule d'eau
-  Nanoparticule d'oxyde d'hafnium

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

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



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

## Étape 2 : les dommages cellulaires

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

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

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

## Étape 3 : actions ultérieures sur les cellules

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

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

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

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

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

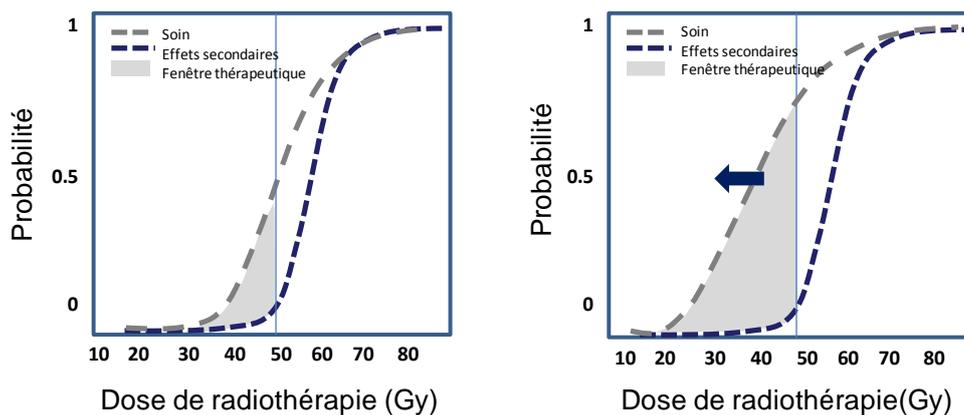
Selon la finalité recherchée en cancérologie, les nanoparticules NanoXray sont destinées à être administrées chez le patient par différentes voies, locale intra-tumorale ou intra-artérielle, systémique intraveineuse ou appliquées directement sur le lit tumoral, après l'enlèvement chirurgical de la tumeur.

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

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

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

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



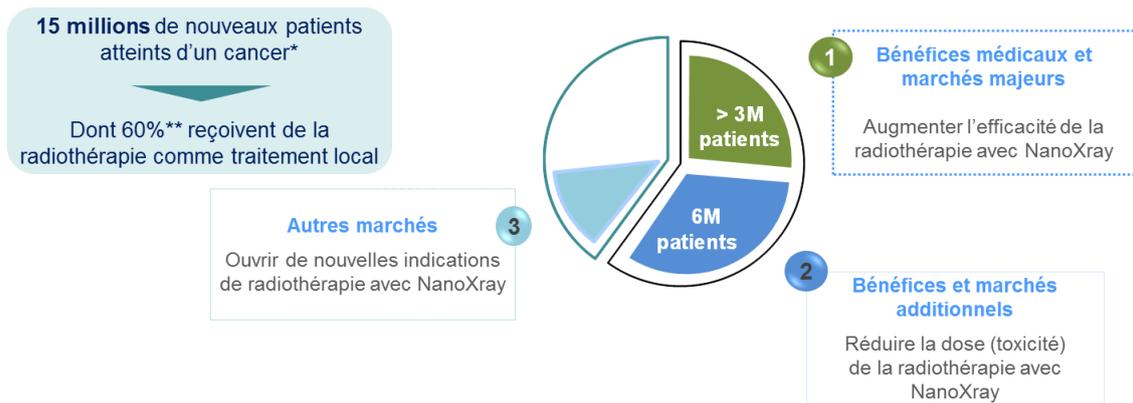
*Représentation schématique de l'ouverture de la fenêtre thérapeutique de la radiothérapie apportée par les nanoparticules NanoXray (à gauche, radiothérapie seule ; à droite, radiothérapie en présence des nanoparticules NanoXray)*

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

NanoXray conjugue deux facteurs clés :

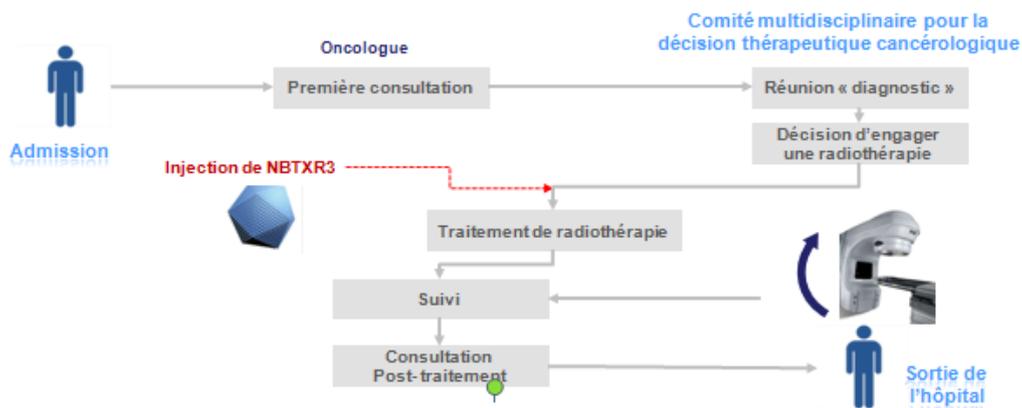
Sur le plan de l'efficacité antitumorale, la technologie NanoXray peut augmenter la dose d'énergie létale à l'intérieur de la masse tumorale, c'est-à-dire localement, sans augmenter la dose dans les tissus sains environnants. Ceci comporte plusieurs aspects très intéressants qui étayent le rationnel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

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



**Utilisation et positionnement de NanoXray dans le monde de l'oncologie<sup>18</sup>**

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



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

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

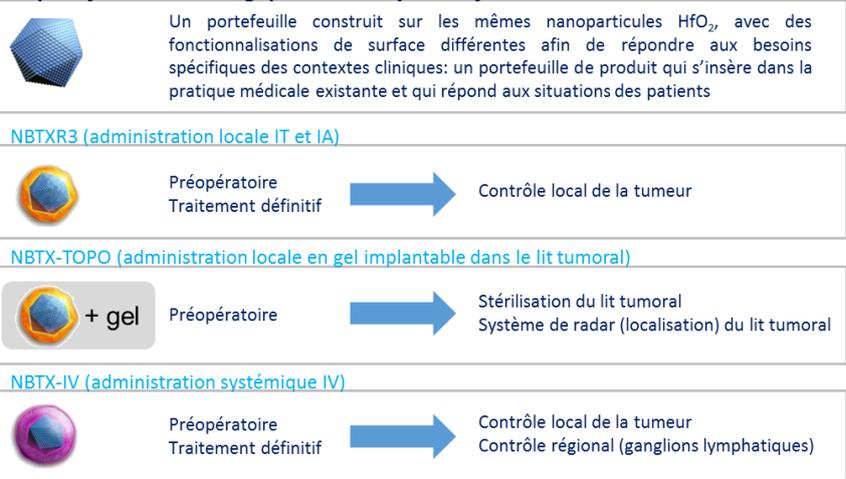
Les perspectives sont prometteuses sur les deux plans cités : l'efficacité du traitement anticancéreux pourrait être renforcée de façon significative et le nombre de patients traités par radiothérapie pourrait augmenter. L'effet amplificateur d'énergie intratumorale par la technologie NanoXray ouvrirait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

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

<sup>18</sup> Sources: \* World Health Organization. \*\* RADIATION THERAPY EQUIPMENT – A global strategic business report 08/06. <http://cology4u.blogspot.com/2011/06/cancer-radiotherapy.html>

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

**La plateforme technologique NanoXray: Portefeuille**



**Portefeuille NanoXray**

**NBTXR3**

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

Le NBTXR3 est le seul produit entré en phase clinique dans 5 indications oncologiques: le sarcome des tissus mous, le cancer de la tête et du cou, le cancer du rectum (PharmaEngine), le carcinome hépatocellulaire et le cancer du foie métastatique.

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

### **NBTX-TOPO (NBTXR3 + gel)**

Le produit NBTX-TOPO est un gel contenant des nanoparticules NBTXR3, ayant vocation à être directement appliqué dans le « lit tumoral », à l'issue d'un acte chirurgical d'ablation de tumeur. En tant que produit thérapeutique, NBTX-TOPO, associé à une radiothérapie, permettra de mieux cibler et détruire les cellules cancéreuses rémanentes, c'est-à-dire non retirées lors de la résection de la tumeur ; le but étant de prévenir les rechutes locales ou distantes dont ces cellules cancéreuses sont responsables. A l'apport thérapeutique, NBTX-TOPO ajoute une qualité fondamentale grâce à la radio-opacité des cristaux d'hafnium qu'il contient. Ces derniers permettront une meilleure évaluation de la localisation du « lit tumoral » par le radiothérapeute. En effet, un ciblage d'une plus grande précision permettrait d'effectuer la délivrance des rayons X exactement sur le site d'intérêt.

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

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

### **NBTX-IV**

Ce sont des nanoparticules conçues pour être injectées par voie intraveineuse afin que le produit puisse atteindre la tumeur mais aussi les tissus l'enveloppant, déjà envahis localement par des cellules cancéreuses. Cela pourrait permettre une augmentation de la destruction tumorale mais aussi contrôler l'échappement ultérieur à distance des cellules malignes qui sont dans les ganglions voisins.

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

Ce produit issu du pipeline NanoXray est entré en développement préclinique et a été sélectionné en juin 2013 par le Nanotechnology Characterization Laboratory (NCL), organisme dépendant du National Cancer Institute (NCI). Cette sélection permet la réalisation d'études de caractérisation préclinique dont les résultats permettront à la Société d'étayer son dossier de soumission IND (Investigational New Drug) auprès de la U.S. Food and Drug Administration (FDA). En parallèle, la Société mènera d'autres études dans le cadre du développement préclinique du produit pour pouvoir soumettre un dossier complet.

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

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

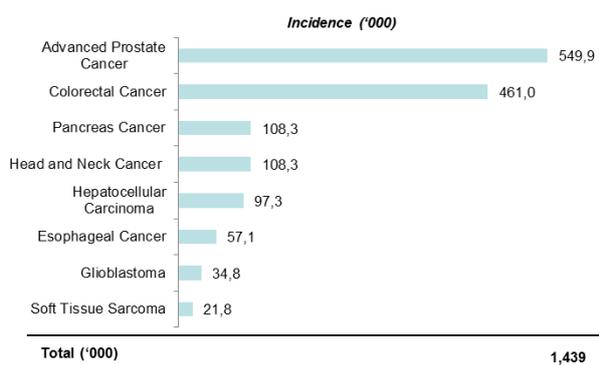
Nanobiotix a pour mission de conduire le développement clinique et d'assurer une partie de la commercialisation des 3 produits NanoXray dont le NBTXR3 prioritairement.

Deux aspects sont d'un grand intérêt :

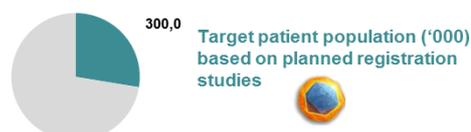
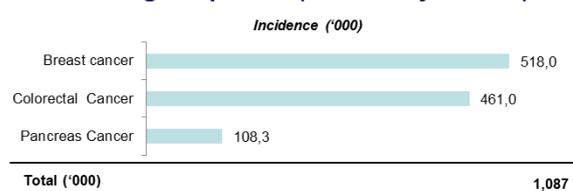
- le pipeline NanoXray a pour objet d'améliorer l'efficacité du traitement local du cancer par radiothérapie. En conséquence, la Société pourrait prétendre toucher une grande partie de l'ensemble des patients traités par cette approche thérapeutique.
- le développement des 3 produits NanoXray pourrait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

Dans un premier temps, avec son produit phare NBTXR3, Nanobiotix a pour ambition de cibler un marché plus de 500 000 patients potentiels sur les sept principaux marchés de l'oncologie que sont les États-Unis, le Japon, l'Allemagne, la France, l'Angleterre, l'Italie et l'Espagne, et ce pour les indications suivantes (tableau ci-dessous).

#### Indication cancer specific



#### Indication organ specific (secondary cancer)



#### *NBTXR3, les indications ciblées et taille de population (populations de patients cibles aux Etats-Unis, Japon et EU top 5 pour les premières indications du portfolio)<sup>19</sup>*

D'autres marchés potentiels sont envisagés, prenant en compte leur épidémiologie spécifique des cancers. La Chine et l'Inde notamment, affichent une incidence particulièrement élevée de cancer de l'œsophage et du carcinome hépatocellulaire (HCC). Selon les estimations de Globocan, il y aurait globalement 782.000 nouveaux cas de cancer du foie et 456.000 nouveaux cas de cancer de l'œsophage

<sup>19</sup> Source: Incidence and target population (1): US, Japan, Top 5 EU markets. Ref Datamonitor ref. DMHC2593, DMHC 2467, DMHC 2339 and DMHC 2319; ref. HC 00044-001, HC 00160-001 and HC 00177-001. Ref J. Gastro Intest Oncol, 2014, 5, 3 178-189. Ref NCCN 2014

en 2012, soit une incidence sensiblement supérieure à celle observée dans les principaux marchés de l'oncologie (tableau ci-dessus). Ainsi, une pénétration même limitée de ces marchés en développement pourrait représenter pour Nanobiotix une formidable opportunité commerciale.

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

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

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

*NBXT-IV: indications ciblées et taille de population<sup>20</sup>*

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

*NBXT-TOPO : indications ciblées et taille de population<sup>21</sup>*

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

Les marchés émergents (Russie, Brésil, Chine, Inde...) n'ont pas été présentés dans ces estimations qui ne totalisent que les sept principaux marchés de l'oncologie. Cependant, ils représentent un potentiel de croissance énorme (1 million de patients potentiels supplémentaires) pour deux raisons différentes : les

<sup>20</sup> Source: DATAMONITOR; GLOBAL DATA; <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/>

<sup>21</sup> Source: DATAMONITOR; GLOBAL DATA; <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/>

spécificités de l'épidémiologie pour quelques types de cancers, qui déterminent un intérêt tout particulier des instances sanitaires, et l'augmentation de l'incidence du cancer dans toutes les populations et cela de façon soutenue au cours des dernières décennies.

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

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

Par ailleurs, l'utilisation de la radiothérapie est très large, elle fait partie du meilleur traitement standard préconisé pour beaucoup d'autres cancers. En outre, des améliorations technologiques de la radiothérapie permettront probablement à certaines populations de patients non traités aujourd'hui de bénéficier d'un traitement dans les années qui suivent, en utilisant des doses moindres. Les produits NanoXray pourraient s'insérer dans ces indications à venir.

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

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

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

Même si la Société a toujours privilégié le dépôt de solides brevets aux publications scientifiques afin de conserver et augmenter son leadership technologique, un certain nombre des travaux de recherche ou des résultats cliniques sur des produits de la Société sont présentés par des médecins académiques ou des membres de la Société lors d'évènements nationaux et internationaux. La liste des principaux évènements de l'année 2014 et du premier semestre 2015 se trouve ci-dessous:

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

- ESMO Congress, September 26-30, **2014**, Madrid, Spain;
- 9<sup>th</sup> International Conference of Anticancer Research, October 6-10, **2014**, Porto Carras, Greece;
- European Technology Platform of Nanomedicine General Assembly, October 15-16 **2014**, San Sebastian, Spain;
- CTOS 19<sup>th</sup> Annual Meeting, October 15-18, **2014**, Berlin, Germany;
- Chemotherapy Foundation Symposium: Innovative Cancer Therapy for Tomorrow, November 7-11, **2014**, New York, USA;
- SFNano Annual Meeting, December 9-12, **2014**, Nancy, France;
- 3rd Annual Sachs Cancer Bio Partnering & Investment Forum, February 23, **2015**, New York, USA;
- BioEurope Spring, March 9-11, **2015**, Paris, France;
- New England and Beyond Annual Life Sciences Panorama 2015 (FACCNE), March 18, **2015**, Boston, USA;
- 3<sup>rd</sup> ESTRO Forum, April 24-28, **2015**, Barcelona, Spain;
- BIO International convention, June 15-18, **2015**, Philadelphia, USA
- 8<sup>th</sup> European Conference for Clinical Nanomedicine (CLINAM 2015), June 28-July 1, **2015**, Basel, Switzerland
- BioPharm America, September 15-17, **2015**, Boston, USA
- 18th ECCO - 40th ESMO European Cancer Congress, September 25-29, **2015**, Vienna, Austria

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

The collage features several articles and images. At the top left, an AFP article titled 'Nanobiotix: lancement cet été d'un essai dans le cancer du foie' shows two men in a laboratory setting. To its right, 'L'Echo' has an article 'Des nanoparticules contre le cancer' with a photo of a person in a lab. Further right, 'Le Parisien' features a large article 'CAN NANO BRING US BACK FROM PERSONALIZED TO MASS MEDICINE?' with a portrait of a man. Below this, 'Sciences Avenir' has an article 'Cancers : lancement de plusieurs essais pour une super-radiothérapie' with a microscopic image. At the bottom left, 'Outsourced Pharma' has an article 'The Drums Of BIO 2015: Dollars, Nano and Data'. Other smaller articles include 'Le Journal du Dimanche' with 'Ambition : devenir la « capitale mondiale de la nanomédecine »' and 'Le Parisien' with 'La plus grande concentration de chercheurs en Europe'.

**Exemple de publications concernant Nanobiotix**

Les publications scientifiques suivantes (articles scientifiques, présentations ou poster présentés lors de congrès) font en outre partie du programme de communication scientifique relative à la plateforme NanoXray à l'attention de la communauté médicale.

- [Nanoscale radiotherapy with hafnium oxide nanoparticles](#). Maggiorella L, Barouch G, Devaux C, Pottier A, Deutsch E, Bourhis J, Borghi E, Levy L. Future Oncology, 2012 Sep; 8(9):1167-1181;
- [New Use of Metals as Nanosized Radioenhancers: Hafnium Oxide for Local Treatment of Cancer](#). Pottier A, Borghi E, Levy L. Anticancer Research 2014, 34: 443-454
- The “Nano” world can bring breakthrough to medicine. Pottier A and Borghi E, Laboratory News, January 2014
- [Hafnium oxide nanoparticles: toward an in vitro predictive biological effect?](#) Marill J, Mohamed Anesary N, Zhang P, Vivet S, Borghi E, Levy L. Radiation Oncology 2014, 9:150
- 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
- NBTXR3: Clinical Development and Medical Benefit. Ait-Sarkouh R. Présentation CLINAM 2014
- The impact of NBTXR3 nanoparticles combined with radiotherapy in advanced soft tissue sarcoma (STS): a phase I/II study. Bonvalot S. Présentation CTOS 2014

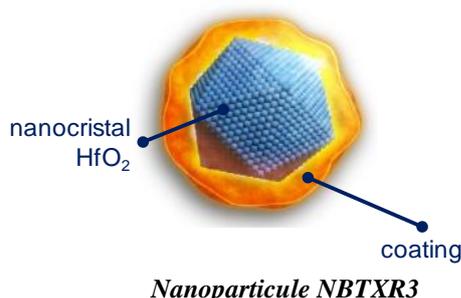
- A phase I/II study evaluating the impact of NBTXR3 nanoparticles activated by pre-operative radiotherapy in locally advanced soft tissue sarcoma., Le Pechoux C, Kantor G, Deutsch E, Sargos P, Levy A, de Baere TJ, Buy X, Martinetti F, Stoeckle E, Terrier P, Le Cesne A, Italiano A, Dimitriu M, Levy L, Soria JC, Bonvalot S. Poster #PD-0045, ESTRO 2015
- [The future of nanosized radiation enhancers.](#) Pottier A, Borghi E, Levy L. Br J Radiol 2015; 88: 20150171
- Metals as radio-enhancers in oncology: The industry perspective. Pottier A, Borghi E, Levy L. Biochem Biophys Res Commun. 2015
- Nanoparticules Therapies. Bonvalot S. Présentation ECCO-ESMO 2015

## 6.6 NBTXR3, PRODUIT PHARE DE LA TECHNOLOGIE NANOXRAY

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

### 6.6.1 Descriptif du produit NBTXR3

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 6.7 PROGRAMME CLINIQUE DU NBTXR3

L'objectif à court terme de la Société est de développer NBTXR3 dans les premières indications où la dose standard administrée aux patients est maintenue avec l'intention d'augmenter l'efficacité.

Résultant d'une évaluation préclinique satisfaisante issue d'un développement préclinique réalisé en collaboration avec l'Institut Gustave Roussy (se reporter à la section 22.1 du présent document de base), le pipeline de la Société comprend actuellement :

- un essai d'enregistrement (phase II/III) dans le sarcome des tissus mous (STS),
- un essai de phase I/II dans les cancers de la tête et du cou,
- un essai de phase I/II dans les cancers du foie métastatique et les carcinomes hépatocellulaires (HCC)
- un essai de phase I/II dans le cancer du rectum (par PharmaEngine).

Ces essais cliniques sont en cours en Europe et en Asie.

Le cadre réglementaire de ces essais est décrit au paragraphe 6.12.2.

### 6.7.1 Un programme clinique dé-risqué

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

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

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

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

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

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

- s'agissant d'un mécanisme d'action physique (i.e. dépôt d'énergie), il présente une transférabilité de l'efficacité de l'animal à l'Homme plus élevée ; et

- les effets physiques proposés sont parfaitement connus et donc prédictibles, ce qui est beaucoup moins aléatoire que le développement d'un médicament à mode d'action par interaction moléculaire.

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

### 6.7.2 Développement préclinique et preuve du concept

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

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

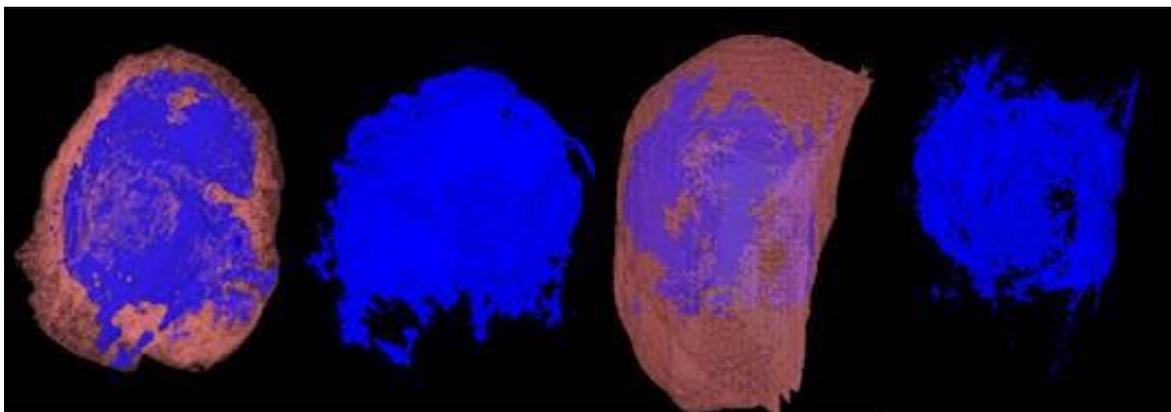
Etant donné que l'interaction des nanoparticules avec les rayons X pourrait différer selon la nature, la dose et le débit des irradiations, plusieurs sources d'énergie ont été explorées. De même, la spécificité biologique des cancers, qui diffèrent des organes/tissus dont ils sont issus, a été prise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

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

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

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

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

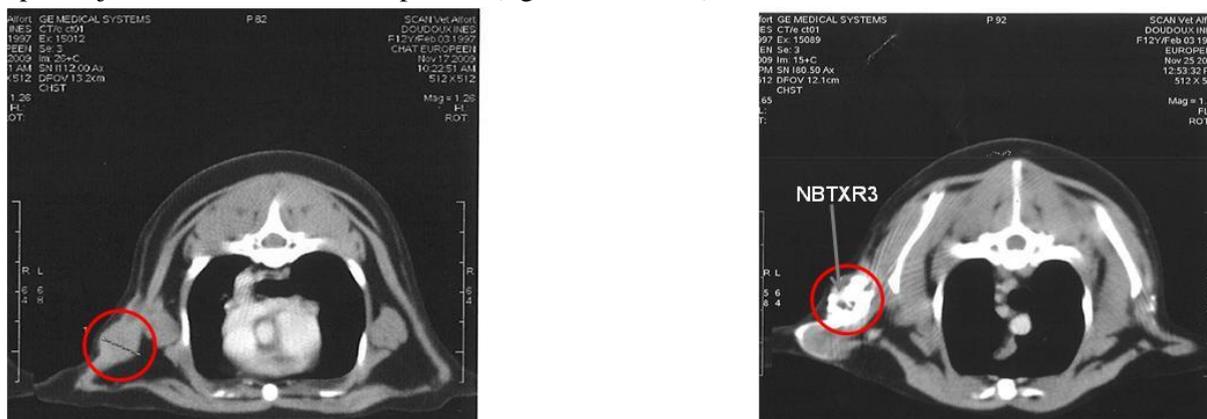


**Tomographie informatisée : reconstruction en 3D de tumeurs, 2 jours (gauche) et 15 jours (droite) après administration intra-tumorale de NBTXR3 (en bleu, NBTXR3 à l'intérieur de la tumeur, en rose).**

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

**L'oncologie comparative**

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



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

**Les études d'efficacité**

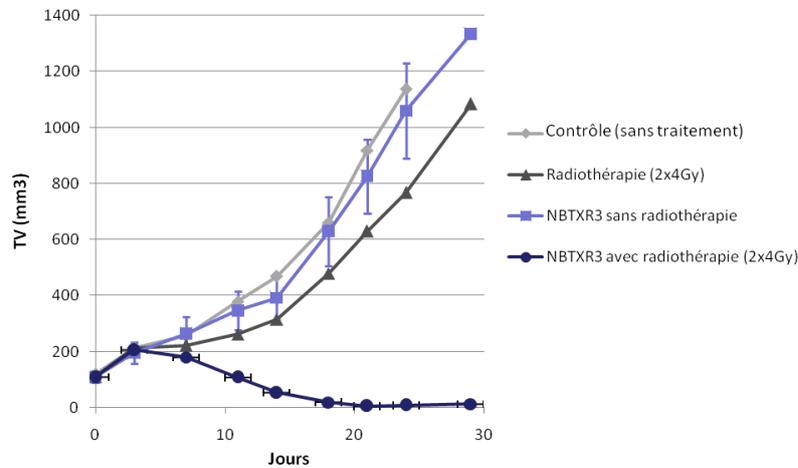
Concernant le contrôle de la tumeur, des études de cancers épithéliaux et de sarcomes humains greffés sur des souris (tableau ci-dessous) ont démontré un avantage substantiel des nanoparticules activées par rayons X par rapport à la radiothérapie délivrée seule en termes de retard de la croissance tumorale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

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

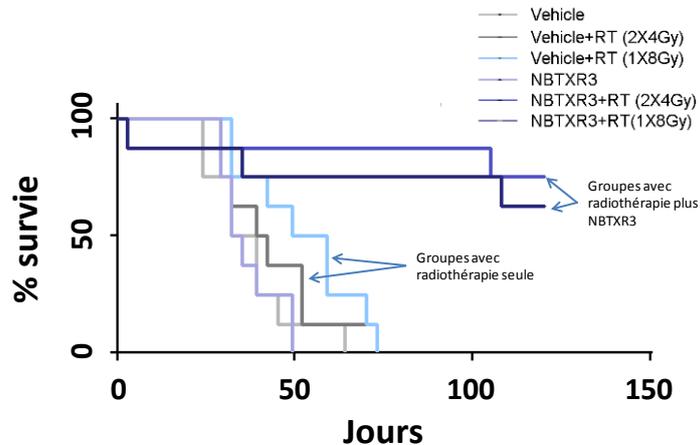
**Exploration de l'efficacité anti-tumorale pour différentes sources d'énergie et selon l'origine et la radiosensibilité des tumeurs**

Les deux figures ci-dessous présentent les résultats de l'étude d'efficacité anti-tumorale conduite sur des souris greffées avec le modèle de cancer colorectal issu de la lignée cellulaire humaine HCT 116 (radiosensible). L'activation de NBTXR3 par une source d'énergie Iridium-192, 24 heures après

injection intra-tumorale du produit, démontre une efficacité anti-tumorale remarquable. Ainsi, des rémissions totales de tumeurs chez la souris traitée furent observées avec absence de rechute.



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



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

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

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

L'évaluation de la tolérance chez des animaux a été effectuée sur différentes espèces de rongeur, comme cela est habituellement pratiqué pour les médicaments, les produits biologiques et les dispositifs médicaux. Ainsi, tous les organes du corps ont été évalués par des mesures biochimiques et par des analyses anatomopathologiques, après une exposition aux nanoparticules de courte, moyenne et longue durée et ce, sur toute la vie de l'animal (afin d'évaluer la toxicité subaiguë, la toxicité sub-chronique et la toxicité chronique du procédé thérapeutique).

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

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

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

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

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

### **6.7.3 Cinq indications oncologiques en cours**

Le pipeline de la Société comprend actuellement un essai d'enregistrement ainsi que 4 essais de phase I/II dont 1 mené par PharmaEngine en Asie. Ces essais cliniques sont en cours en Europe, en Asie et au Canada. La stratégie de l'entreprise comprend également un essai dans le cancer de la prostate qui devrait être lancé plus tard aux États-Unis.

### 6.7.3.1 Sarcome des tissus mous à haut risque

#### 6.7.3.1.1 Phase I chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous à haut risque (étude terminée)

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

La Société a décidé de mener sa première étude pilote sur le sarcome des tissus mous (STM) des membres et de la paroi du tronc à haut risque de récurrence au regard du besoin médical non satisfait important qu'il présente, les résultats actuels de la radiothérapie ne permettant des réponses complètes («*pathological response*») que dans 8% des cas et des réductions de volumes tumoraux non significatives<sup>22</sup>. Cette indication est un choix pour la preuve du concept du NBTXR3, résolument médical dans la mesure où ce type de tumeur impose à Nanobiotix des contraintes maximales en termes de dose à injecter, de mesure d'efficacité et de tolérance chez les patients.

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

Les objectifs principaux ont été :

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

Les objectifs secondaires ont été d'évaluer :

- la réponse tumorale au produit NBTXR3 activé par radiothérapie, en termes de destruction des cellules malignes ;
- le taux de réponse au produit NBTXR3 activé par radiothérapie, évalué par imagerie médicale,
- et pour finir le profil cinétique du produit NBTXR3 dans le corps.

Cette étude Pilote a été menée dans deux centres anticancéreux dans le cadre de conventions de recherche biomédicale, l'une conclue avec l'Institut Gustave Roussy (IGR), un des centres européens de référence mondiale en matière de cancérologie, et l'autre avec l'Institut Bergonié à Bordeaux, centre d'excellence pour la recherche moléculaire et clinique des sarcomes des tissus mous.

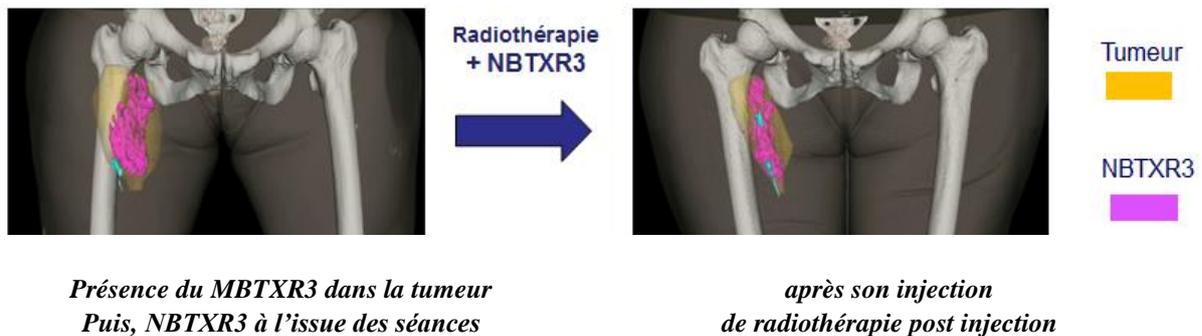
Vingt-deux patients ont été traités dans l'étude. Chacun a reçu une unique injection intra-tumorale de NBTXR3, avec une escalade de volumes, suivie de la radiothérapie standard (dose de 50Gy), conformément à ce qui est fait habituellement dans cette situation clinique.

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

---

<sup>22</sup> D. Roberge et al. Radiotherapy and Oncology 97 (2010) 404-407

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



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

Les données de la première étude clinique chez l'Homme avec NBTXR3 ont été présentées en juin 2014, lors de la conférence annuelle de l'ASCO (American Society for Clinical Oncology) et les données finales ont été présentées lors de la conférence annuelle de l'ESMO en septembre et lors de la conférence annuelle du CTOS en octobre 2014.

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

### Principales conclusions :

- **la faisabilité de l'injection de NBTXR3** dans la masse tumorale pour différents types de tumeurs et différents volumes (de 55,06 ml à 3.682,56 ml) a été démontrée
- **confirmation de l'absence du passage de NBTXR3 vers les tissus sains environnants**
- persistance intratumorale de NBTXR3 sur l'ensemble des séances de radiothérapie : **biodisponibilité optimale pendant toute la durée du traitement**
- **une bonne tolérance générale du produit sur l'ensemble de l'essai** a été observée. **Une très bonne tolérance et une très bonne sécurité locale** du produit pour les 3 paliers correspondant

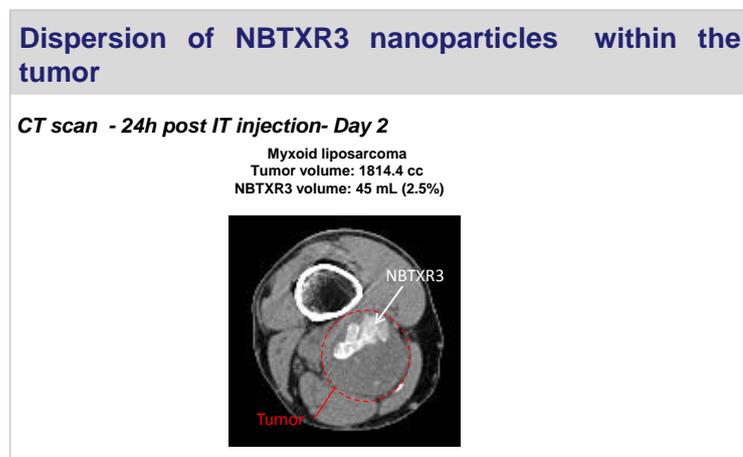
à 2,5 %, 5 %, 10 % du volume tumoral, ont été observées

- **des signes prometteurs d'efficacité antitumorale** ont été observés dans différents types de sarcome, comme les sarcomes indifférenciés, le rhabdomyosarcome et le sarcome synovial
- **le volume recommandé pour l'étude pivot est de 10%**

### Résultats Détaillés :

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

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

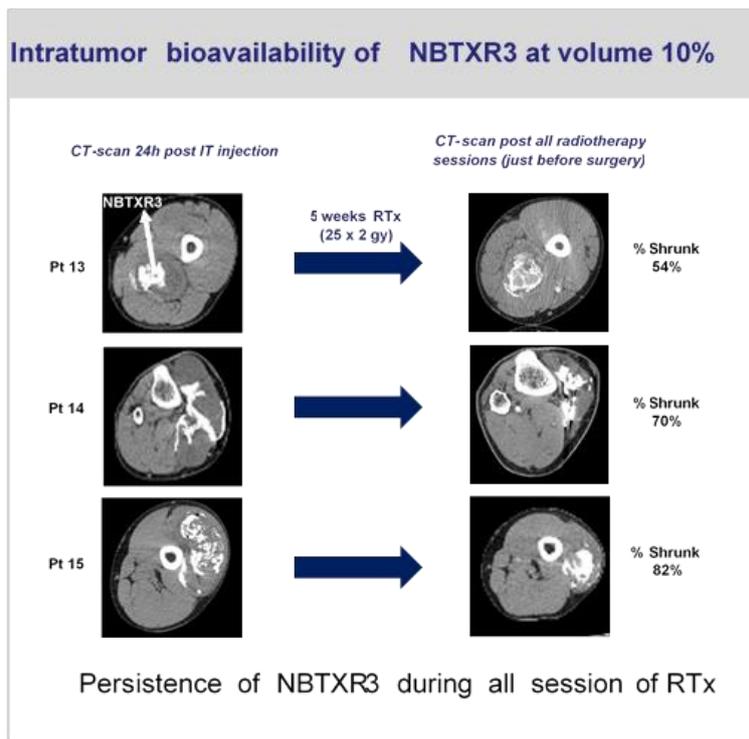


#### *Le traitement s'est avéré sûr*

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

#### *Biodisponibilité adéquate*

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



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

Les résultats finaux de l'étude ont été présentés à l'ESMO après avoir effectué un audit de la base de données et analysé les données finales des patients évaluable.

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

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

- 5 patients sur 22 ont présenté une réponse histologique supérieure ou égale à 90 %
- avec un volume de 10 % de NBTXR3, la réponse histologique médiane a été de 26 %
- la réduction de la taille tumorale s'est accentuée avec la quantité de NBTXR3 injectée :
  - avec un volume de 2,5% de produit, le rétrécissement médian du volume de la tumeur a été de 13%
  - avec un volume de 5%, le rétrécissement médian du volume de la tumeur a été de 40%
  - avec un volume de 10%, le rétrécissement médian du volume de la tumeur a été de 41%
  - avec un volume de 20%, le rétrécissement médian du volume de la tumeur a été de 41%
- tous les patients traités dans l'étude ont eu une exérèse chirurgicale élargie de la tumeur

NBTXR3 (niveau)	2,5%	5%	10%	20%
Rétrécissement médian du volume tumoral (%)	- 13%	- 40%	- 41%	- 41%
Réponse histologique médiane (% cellules mortes)	63%	15%	74%	99%
Résection tumorale complète (exérèse large)	6/6	6/6	8/8	2/2

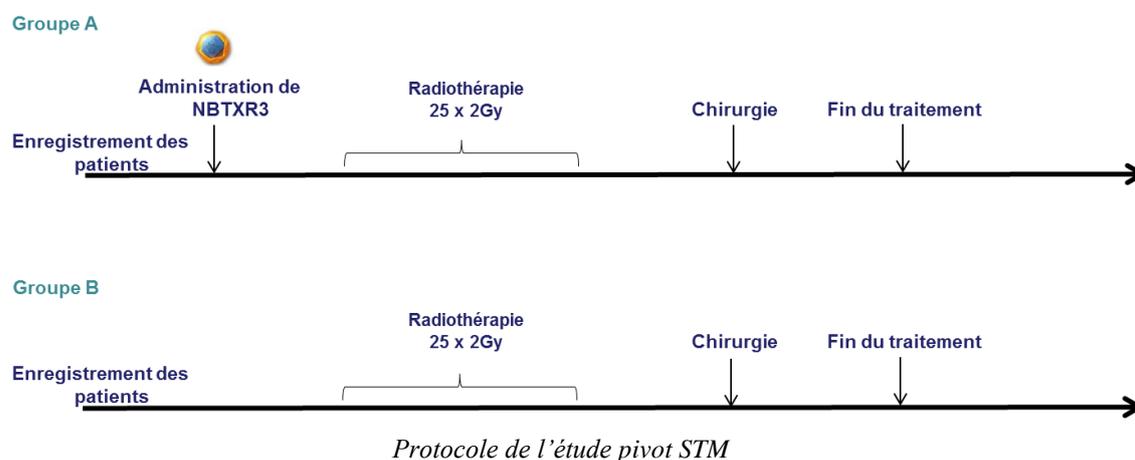
Volume  
Recommandé

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

### 6.7.3.1.2 Etude d'enregistrement (Phase II/III) chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous à haut risque (en cours) – Etude ActIn Sarc

En octobre 2014, les résultats positifs de la phase I ont conduit l'ANSM (l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) à donner l'autorisation à la Société de démarrer la phase pivot, dernière étape avant l'enregistrement du produit (marquage CE). Cette étude pivot internationale devrait être terminée à la fin de l'année 2016, avec des résultats intermédiaires à la fin du premier semestre 2016.

L'étude ActIn Sarc permettra de comparer l'activité antitumorale de NBTXR3 (administré par injection intratumorale) avec radiothérapie par rapport à une radiothérapie seule. Les patients des deux groupes de traitement ont un protocole classique ce qui signifie cinq semaines de radiothérapie, suivies de la résection chirurgicale de la tumeur.



L'objectif principal est l'augmentation de l'activité anti-tumorale en termes de taux de réponse histologique complète (pCR) de NBTXR3 administré par voie intratumorale et activé par radiothérapie (EBRT), par rapport à la radiothérapie (EBRT) seule, chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous des membres et de la paroi du tronc localement évolué.

Les objectifs secondaires sont l'évaluation du profil de tolérance après NBTXR3 activé par radiothérapie comme traitement préopératoire (l'incidence des effets indésirables), la comparaison du taux de réponse objective (ORR), la comparaison du changement du volume tumoral après NBTXR3, la comparaison du taux de résection carcinologique et l'évaluation du taux d'amputation.

Les objectifs exploratoires sont l'évaluation de la réponse tumorale, l'évaluation du temps jusqu'à la survenue de récurrence locale, le taux de récurrence locale (LRR) à 12 mois, l'évaluation du temps jusqu'à la survenue de récurrence à distance et le taux de récurrence à distance (DRR) à 12 mois.

A la suite de l'une des conclusions de l'étude pilote de phase I, le volume recommandé pour l'étude pivot est un volume équivalent à 10% du volume tumoral. Par conséquent, la durée d'injection sera basée sur le volume théorique de la tumeur du patient, tel que déterminé par IRM.

Une analyse intermédiaire de l'efficacité devrait être effectuée à la fin du premier trimestre 2016, lorsque les deux tiers des patients auront été recrutés. Un comité indépendant de surveillance (IDMC) sera en charge de la revue formelle de l'analyse statistique intermédiaire, pour assurer la sécurité de tous les patients inclus dans l'étude, la qualité des données recueillies et la validité scientifique continue du protocole de l'étude.

L'étude a commencé à la fin de l'année 2014 en France et est en cours dans plusieurs centres cliniques d'excellence dans 4 pays européens à ce jour (France, Belgique, Espagne, Hongrie), et des demandes d'approbation sont en cours dans d'autres pays d'Europe. L'approbation a également été demandée auprès du Canada, en ligne avec l'approche stratégique de l'Amérique du Nord par la Société. Cela s'inscrit dans la stratégie de Nanobiotix qui vise l'ouverture de 25 à 30 sites pour cet essai.

En région Asie-Pacifique, PharmaEngine a l'intention de participer à cette étude en ouvrant des sites cliniques dans plusieurs pays.

En fonction des résultats cliniques intermédiaires, attendus à la fin du premier semestre 2016, la Société décidera s'il est envisageable d'étendre son développement aux Etats-Unis via une étude complémentaire pour adresser le marché américain.

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

La deuxième cible du développement clinique de NBTXR3 avec radiothérapie est le carcinome de la tête et du cou localement avancé, chez des patients âgés pour lesquels des nouvelles thérapies sont d'une grande nécessité. En effet, les cancers très évolués de la bouche et la première partie du pharynx constituent un défi majeur; la chimio-radiothérapie est le traitement standard avec un taux de rechute ultérieure très élevé. Cette rechute de la maladie se produit sur le site primitif de la tumeur et sur les ganglions lymphatiques du cou. Du point de vue local, la perméabilité des voies digestives et respiratoires doit être assurée même indépendamment de l'évolution de la maladie ailleurs. C'est sur cet aspect essentiel de la conservation des fonctions du carrefour aéro-digestif que NBTXR3 pourrait jouer un rôle thérapeutique important.

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

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

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

Les objectifs secondaires sont:

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

Lors du lancement de l'étude en 2013, les patients éligibles devaient être âgés de 70 ans et plus. Ceux dont l'âge est compris entre 65 et 70 ans pouvaient également être éligibles en cas de contre-indication à la chimiothérapie. Depuis, en juin 2015, les premiers résultats ont permis d'ouvrir l'étude à une population beaucoup plus importante parmi les patients atteints d'un cancer de tête et du cou, en incluant ceux traités par chimiothérapie associée à de la radiothérapie.

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

Cette étude est menée à l'Institut Curie à Paris (se reporter au descriptif du contrat figurant à la section 22.4 du présent document de référence) et au sein de deux sites cliniques espagnols : START MADRID, Hospital Fundacion Jimenez Diaz et START MADRID, Hospital Universitario Madrid Norte Sanchinarro.

Le recrutement des patients est en cours. La Société considère cette indication d'un grand intérêt stratégique parce qu'elle représente une modalité thérapeutique qui dans le cas de réponse positive au produit, exclut une chirurgie très invalidante dans ce contexte.

### **Des premiers résultats positifs en juin 2015**

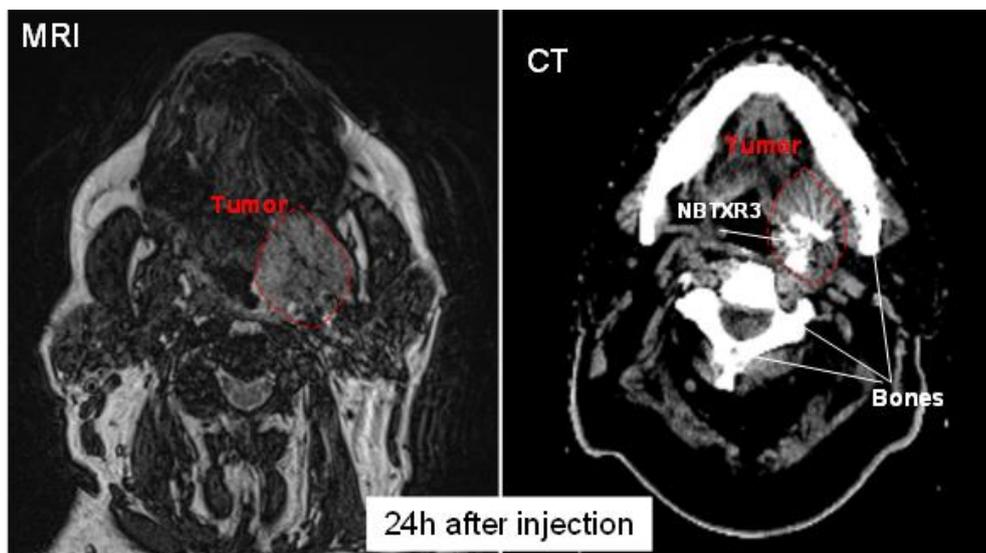
En juin 2015, la Société a annoncé des résultats préliminaires positifs avec son produit leader NBTXR3 dans l'essai de phase I/II de son étude pour les cancers de la tête et du cou :

- Ces résultats intermédiaires démontrent la faisabilité de l'injection du produit NBTXR3 et un bon profil de sécurité du produit dans cette indication
- Ces bons résultats, appuyés par un programme préclinique réalisé en collaboration avec l'université Thomas Jefferson (Philadelphie), permettent d'ouvrir à une population beaucoup plus importante parmi les patients atteints d'un cancer de tête et du cou, en incluant ceux traités par chimiothérapie associée à de la radiothérapie
- Cela représente un pas de plus vers l'usage et la transférabilité de l'approche thérapeutique de NBTXR3 dans différents types de tumeurs

**Les résultats intermédiaires montrent la faisabilité de l'injection NBTXR3 aux 2 premiers niveaux évalués.** Des volumes équivalant à 5 et à 10% de la taille de la tumeur ont été testés par injection intratumorale.

Pour mémoire, 10% du volume de la tumeur est le niveau recommandé dans l'indication du Sarcome des Tissus Mous avec le produit NBTXR3, actuellement en phase d'enregistrement (II/ III).

**Ces résultats confirment également un bon profil de sécurité.** Ainsi, aucun effet indésirable grave (SAE) lié au produit n'a été observé, et il apparaît que le produit reste dans la tumeur sans fuite dans les tissus sains environnants.



*Illustration: patient traité avec NBTXR3; MRI (visualisation de la tumeur) et CT Scan (visualisation des nanoparticules) pris chacun 24h après l'injection et montrant la distribution du produit au sein de la tumeur.*

Dans cet essai, les patients sont évalués notamment sur leur tolérance au produit. Les critères exploratoires d'efficacité seront évalués et présentés à la fin de cet essai clinique.

### **Elargissement de l'essai pour adresser une plus large population de patients**

**La première partie de cet essai clinique de phase I/II** a ciblé les patients fragiles et les personnes âgées qui ne peuvent pas recevoir de la chimiothérapie associée à de la radiothérapie et ont besoin de nouveaux traitements innovants. Ces patients représentent environ 11% de la population de patients atteints de cancers de la tête et du cou.

Les résultats positifs concernant la sécurité sur les premiers niveaux de dose évalués ainsi que les données précliniques supplémentaires qui ont été générées, permettent d'élargir le spectre de patients qui pourraient être inclus dans l'essai parmi la population de patients atteints de cancer de la tête et du cou.

C'est pourquoi **pour la suite de cet essai de phase I/II**, Nanobiotix envisage d'inclure également les patients qui reçoivent du Cisplatine en combinaison avec de la radiothérapie, cette combinaison étant le traitement de référence pour les cancers de la tête et du cou.

Dans cette population, la récurrence locorégionale demeure la principale cause d'échec du traitement. L'utilisation de NBTXR3 est fortement justifiée pour améliorer le contrôle locorégional via une amplification de l'effet de la radiothérapie, en vue de la réussite du traitement des cancers de la tête et du cou.

Les études chez les animaux chez qui l'on a combiné NBTXR3 avec de la radiothérapie et du Cisplatine, ont montré une synergie antitumorale et une très bonne tolérance. Ces données associées au bon profil d'innocuité observé chez les patients traités jusque-là ont déterminés cette stratégie plus ambitieuse. Actuellement, le Cisplatine associé à de la radiothérapie concerne 35 à 40% des patients ayant des carcinomes de la tête et du cou. L'inclusion de ces patients augmenterait significativement la population totale potentiellement traitable avec NBTXR3 dans cette indication.

### **Un pas de plus vers la transférabilité de l'approche thérapeutique de NBTXR3**

Le Sarcome des tissus mous est l'indication la plus avancée pour le produit NBTXR3. Actuellement dans sa phase d'enregistrement (II / III), le marquage CE est prévu fin 2016. La phase I / II de cet essai a montré la faisabilité et la sécurité d'utilisation de l'injection et du produit NBTXR3 avec des volumes variables et cela en de très différents sous-types de sarcomes.

Les résultats similaires en terme de comportement du produit, constatés dans les cancers de la tête et du cou est une indication supplémentaire de la transférabilité du produit à de nombreuses indications.

#### **6.7.3.3 Phase I (étude pilote) chez des patients atteints d'un cancer du rectum (étude menée par PharmaEngine)**

La troisième indication clinique est le cancer du rectum, une indication développée par le partenaire taiwanais de la Société, PharmaEngine. PharmaEngine mène actuellement un essai de phase I intitulé : « *A Study of PEP503 (Radio-enhancer) With Radiotherapy and Chemotherapy for Patients With Unresectable Rectal Cancer* », le PEP503 étant le nom donné par PharmaEngine au produit NBTXR3 de Nanobiotix. L'étude a démarré en juin 2015 et devrait se poursuivre jusqu'en décembre 2017.

Les cancers du rectum se développent à partir des cellules qui tapissent la paroi interne du rectum. Le plus souvent, ils proviennent d'une tumeur bénigne qui évolue lentement et finit par devenir cancéreuse. L'objectif de NBTXR3 est d'apporter, en combinaison avec la radiothérapie, un bénéfice suffisamment important pour réduire la taille de la tumeur et la rendre plus facile à opérer.

#### **6.7.3.4 Phase I (étude pilote) chez des patients atteints de cancers du foie (HCC et métastatique)**

Les quatrième et cinquième indications cliniques développées par la Société pour son produit NBTXR3 sont les cancers primitifs et métastatiques du foie. Les cancers du foie sont potentiellement parmi les indications les plus importantes pour le produit NBTXR3.

Les cancers du foie sont des pathologies difficiles à traiter avec une très grande incidence globale (plus de 1,5 million de patients par an). La plupart des patients, atteints soit de carcinome hépatocellulaire (HCC) soit de métastases hépatiques ne peuvent bénéficier de la chirurgie et ont peu ou pas d'options thérapeutiques.

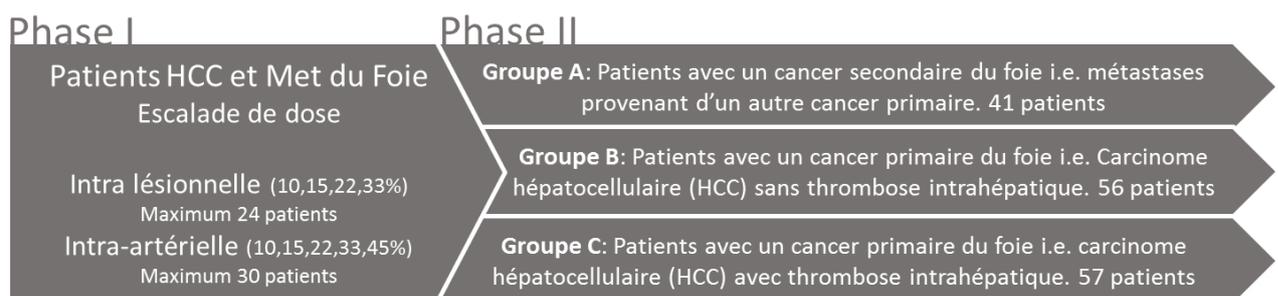
L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a donné son feu vert pour initier un essai clinique de Phase I/II dans deux nouvelles populations de cancer – le carcinome hépatocellulaire (HCC) et les métastases du foie – dans le cadre du développement clinique de NBTXR3. L'étude de phase I/II, internationale, non randomisée, ouverte, évaluera le produit NBTXR3 activé par radiothérapie de haute précision délivrée par hypo-fractionnement (radiothérapie externe stéréotaxique

- SBRT), représentant la radiothérapie la plus sûre et la plus moderne pour le traitement des tumeurs malignes du foie. Le démarrage de cet essai clinique a été supporté par un vaste programme préclinique spécifique pour ces cancers. La faisabilité de cette approche et la tolérance du produit NBTXR3 ont été démontrées chez les animaux. Ce projet fait partie du consortium de nanomédecine NICE, financé par Bpifrance.

Il est intéressant de noter que de précédents essais cliniques ont montré une corrélation directe entre des doses plus élevées de radiothérapie et l'amélioration des bénéfices cliniques, y compris la survie. Cependant, l'application de doses élevées est difficilement réalisable dans le foie (organe vital). La SBRT a démontré son efficacité seulement chez un sous-ensemble spécifique de la population ayant de petites tumeurs. L'obtention d'une réponse complète est un événement rare et le contrôle local est compromis pour les grandes tumeurs, les métastases et le HCC avec une thrombose tumorale de la veine porte ce qui engendre une Survie Sans Progression (PFS) et Survie Globale courtes (OS). Le produit NBTXR3 lorsqu'il est activé par radiothérapie, permet un dépôt de doses d'énergie élevées (radioenhancement) au sein de la tumeur. L'administration de NBTXR3 devrait augmenter significativement la dose d'énergie intratumorale et pourrait permettre une meilleure destruction afin d'améliorer le bénéfice pour les patients en termes de réduction tumorale, de contrôle local et de survie globale.

Le but de cette investigation clinique (Phase I et II) est d'introduire l'utilisation de NBTXR3 activé par SBRT chez des patients atteints de cancers du foie qui ont besoin d'une stratégie de traitement alternative lorsque les soins standards ne peuvent pas être utilisés ou n'existent pas:

- Des patients atteints de cancers du foie avec une maladie hépatique sous-jacente qui rendent irréalisables certains traitements incluant la chimiothérapie, les produits biologiques
- Des patients chez qui les traitements locaux disponibles sont reconnus comme inefficaces comme par exemple pour les patients ayant des tumeurs de grandes tailles
- Des patients atteints de HCC avec thrombose tumorale de la veine porte
- Des patients atteints de métastases hépatiques inopérables



**Phase I : Escalade de dose, évaluation de la sécurité et détermination de la dose recommandée (Volume) pour la partie Phase II**

A partir d'un algorithme clinique classique, 3 différents types de tumeurs seront traitées avec une escalade de dose par niveau du produit NBTXR3. Cette étape de l'étude vise à déterminer la dose recommandée, qui sera ensuite évaluée au cours de la Phase II avec une stratégie plus spécifique.

## **Phase II : Evaluation de l'efficacité et de la sécurité d'utilisation de la dose recommandée (volume)**

La Phase II comprend l'évaluation de NBTXR3 au sein de 3 groupes de patients ciblés, qui seront étudiés simultanément. Leur définition a été basée sur les caractéristiques de la maladie des patients, à savoir :

**Groupe A:** Patients avec un cancer secondaire du foie i.e. métastases provenant d'un autre cancer primaire.

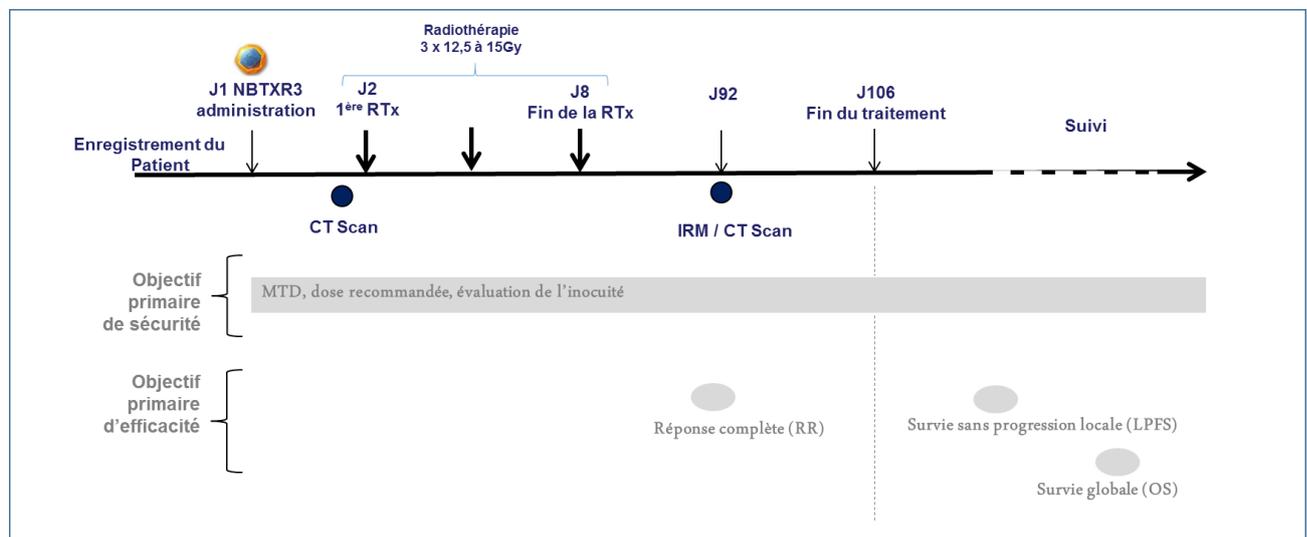
**Groupe B:** Patients avec un cancer primaire du foie i.e. Carcinome hépatocellulaire (HCC) sans thrombose intrahépatique tumorale du tronc de la veine porte.

**Groupe C:** Patients avec un cancer primaire du foie i.e. carcinome hépatocellulaire (HCC) avec thrombose intrahépatique tumorale du tronc de la veine porte.

Le recrutement des patients dans chaque groupe débutera une fois que la dose recommandée sera déterminée au sein de la précédente Phase I.

L'innocuité et la tolérance seront évaluées pour tous les patients par la surveillance des événements indésirables pouvant intervenir pendant le traitement et post-traitement.

L'efficacité primaire sera évaluée à travers le taux de réponse complète (CRR) selon mRECIST et d'autres biomarqueurs spécifiques. La survie sans progression locale (LPFS) ainsi que la survie globale (OS) seront évaluées en tant qu'objectifs secondaires.



*Protocole de traitement des patients dans l'étude de phase I/II pour les cancers du foie*

### **6.7.3.5 Autres développements**

Au cours des prochains mois et sous réserve de l'accord des autorités réglementaires compétentes, le programme clinique de la Société pourrait être élargi à une sixième indication, les cancers de la prostate à haut risque. Cette étude serait lancée aux Etats-Unis.

Ces premières indications développées ne représentent qu'une petite partie des applications potentielles de ces produits. D'autres indications, concernant NBTXR3 (par exemple dans le but de réduire la

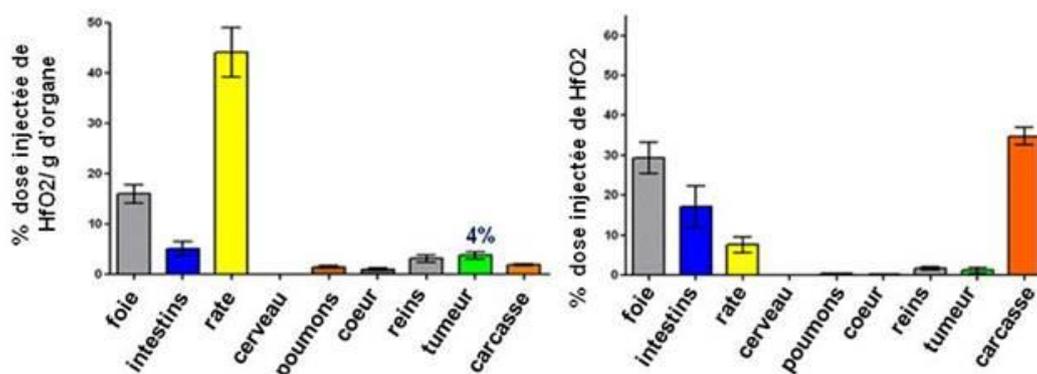
toxicité de la radiothérapie) ou concernant les autres produits du pipeline (NBTX-TOPO, NBTX-IV) seront développées ultérieurement.

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

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

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

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

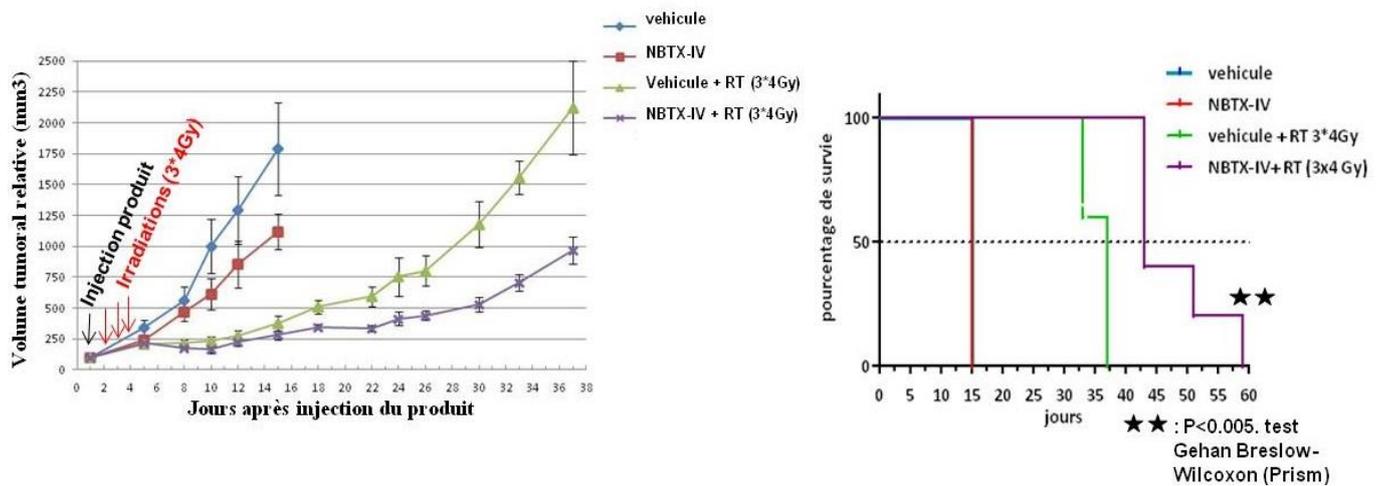


*Biodistribution du produit NBTX-IV chez la souris porteuse d'une xénogreffe d'adénocarcinome pulmonaire humain: le hafnium est quantifié dans les tissus par dosage ICP-MS, après injection intraveineuse*

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

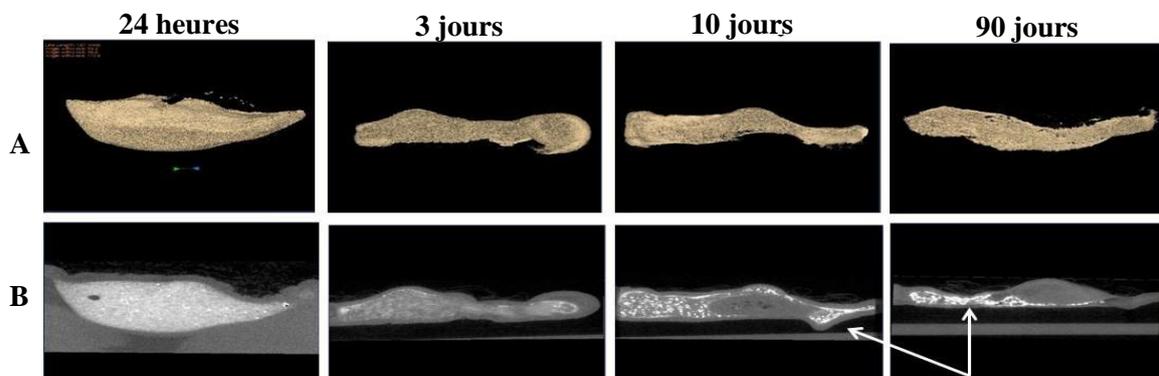
Troisième produit issu de la plateforme NanoXray, le produit NBTX-TOPO est constitué de nanoparticules NBTXR3 dans un gel. Il a été conçu pour être directement appliqué dans le « lit tumoral », à l'issue d'un acte chirurgical d'ablation de tumeur. Il pourrait préparer ainsi la cavité tumorale à la radiothérapie postopératoire (adjuvante) et permettre de mieux détruire les cellules cancéreuses résiduelles (non enlevées par la chirurgie).

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

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

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

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



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

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

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

La délimitation du lit tumoral devrait permettre une meilleure définition du volume cible lors de la radiothérapie postopératoire (les nanoparticules NBTXR3 sont radio-opaques) et améliorer l'efficacité du traitement local du cancer par radiothérapie.

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

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

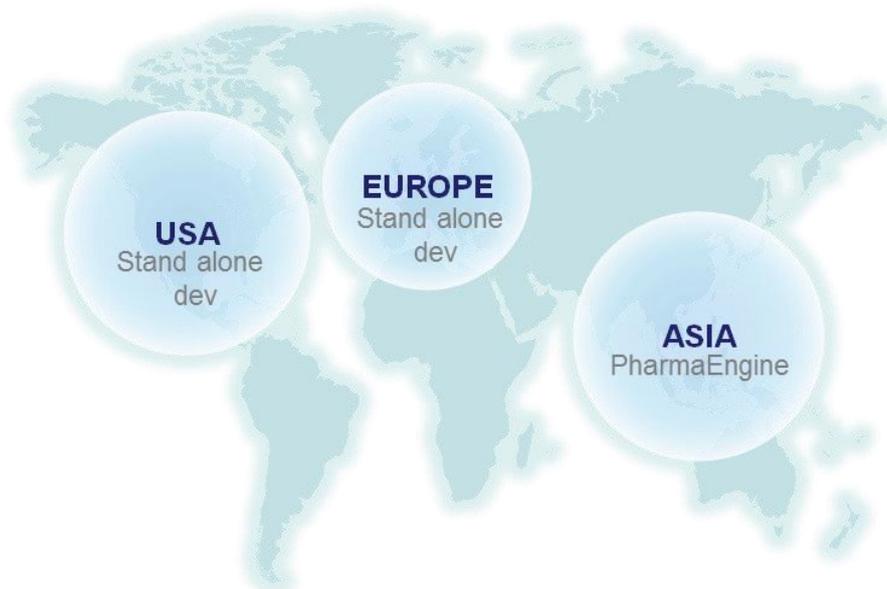
## 6.10 UNE STRATEGIE DE DEPLOIEMENT AMBITIEUSE INTEGRANT UN DEPLOIEMENT INTERNATIONAL RAPIDE

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

Dans un premier temps, concernant NanoXray, les efforts de la Société sont concentrés exclusivement sur le développement clinique du produit NBTXR3 dans différentes indications afin d'obtenir rapidement les données cliniques indispensables à l'obtention du marquage CE.

En vue d'accélérer le développement sur les régions Asie-Pacifique et Etats-Unis, la Société se réserve la possibilité de s'appuyer sur des partenariats.

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



*Stratégie de développement internationale de Nanobiotix*

**En Europe**, il est prévu que les programmes de développement et de déploiement commercial de NBTXR3 soient totalement intégrés.

Ainsi, à la suite des essais pilotes, Nanobiotix a lancé une première phase pivot pour enregistrer le produit dans une première indication, le sarcome des tissus mous (étude ActIn Sarc). Sous réserve de l'aboutissement du programme clinique en cours, la Société estime que le marquage CE pourrait intervenir fin 2016.

Nanobiotix envisage plusieurs options stratégiques de déploiement commercial en Europe, seul ou en partenariat. Les pays comme l'Australie ou le Canada qui reconnaissent le marquage CE pourraient être également abordés commercialement.

A la suite du placement privé souscrit par un investisseur américain en novembre 2014, la Société dispose des fonds nécessaires pour adopter une stratégie de développement similaire pour le produit NBTXR3 aux **Etats-Unis**.

Dans le cadre de sa stratégie de développement international, Nanobiotix a annoncé en septembre 2014, l'ouverture d'une filiale à Cambridge aux Etats-Unis. Cette filiale est dirigée par Patrick TRICOLI, qui a été nommé Vice-Président Corporate Development de Nanobiotix.

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

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

Dans ce contexte, PharmaEngine mène actuellement une première étude pilote dans le cancer du rectum à Taiwan.

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

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

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

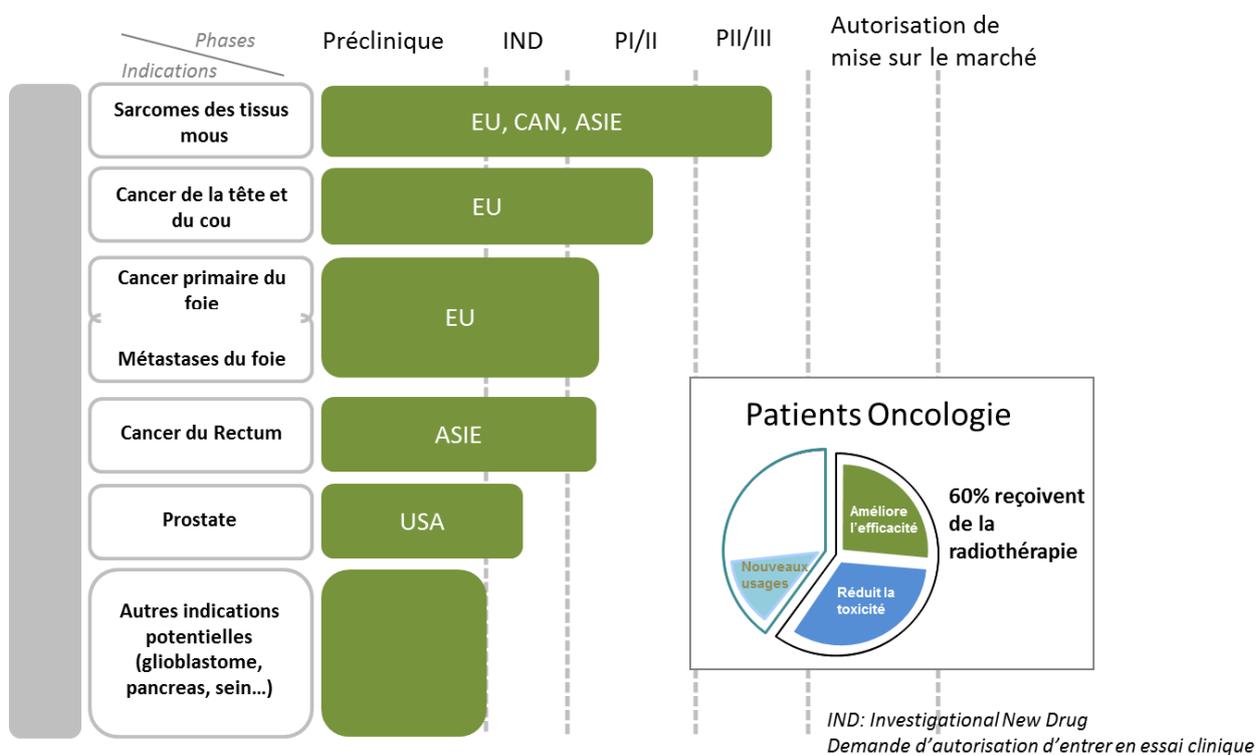
#### **6.10.1 D'autres indications cibles à envisager de façon prioritaire**

A ce jour, la stratégie clinique qui sera mise en place directement par Nanobiotix à l'horizon 2016, prévoit un programme d'études pilotes couvrant les indications prioritaires suivantes retenues au regard de l'intérêt clinique (besoins non satisfaits) et de l'importance du marché adressable ainsi que des études pivots sur certaines de ces indications.

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

L'objectif à court terme de la Société est de développer NBTXR3 dans les premières indications où la dose standard administrée aux patients est maintenue avec l'intention d'augmenter l'efficacité. Le pipeline de la Société comprend actuellement : un essai d'enregistrement dans le sarcome des tissus mous (STS), un essai de phase I/II dans les cancers de la tête et du cou, un essai de phase I/II dans les cancers du foie métastatique, un essai de phase I/II dans les carcinomes hépatocellulaires (HCC) et un essai de phase I/II dans le cancer du rectum (par PharmaEngine). Ces essais cliniques sont en cours en Europe, en Asie et au Canada. La stratégie de l'entreprise comprend également un essai dans le cancer de la prostate qui devrait être lancé plus tard aux États-Unis.

Ces premières indications développées ne représentent qu'une petite partie des applications potentielles de ces produits. D'autres indications, concernant NBTXR3 (par exemple dans le but de réduire la toxicité de la radiothérapie) ou concernant les autres produits du pipeline (NBTX TOPO, NBTX IV) seront développées ultérieurement.



Les 6 premières indications du pipeline du produit NBTXR3

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

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

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

#### 6.10.2 Prochaines communications attendues

- Cancer de la tête et du cou : les données de l'étude pilote (phase I/II) devraient être publiées au cours du premier semestre 2016
- Sarcome des Tissus Mous : des résultats intermédiaires de l'étude pivot (phase II/III) devraient être publiés à la fin du premier semestre 2016
- Cancers du foie : multiples résultats intermédiaires de l'étude pilote (phase I/II) dans les différentes indications devraient être publiés au second semestre 2016
- Cancer du rectum et autres indications développées en zone Asie-Pacifique : informations publiées par PharmaEngine en fonction de son calendrier

Nanobiotix travaille déjà sur les stratégies d'industrialisation, d'accès au marché et de remboursement du produit NBTXR3 afin de préparer le potentiel marquage CE du produit prévu vers la fin de l'année 2016.

La Société prépare également le futur avec ses deux autres produits du pipeline NanoXray (NBTX-TOPO et NBTX-IV) et au-delà.

La Société prévoit la montée en puissance de sa filiale américaine afin d'accompagner les développements tant cliniques que corporate du Groupe.

## 6.11 ORGANISATION DE LA SOCIETE

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

Nanobiotix compte 54 collaborateurs (hors stagiaires) à fin juin 2015, encadrés par un management complémentaire et très expérimenté ainsi que par un comité consultatif composé de personnalités faisant référence dans leur domaine.

#### 6.11.1.1 Un management de qualité

La direction de la Société compte des profils particulièrement expérimentés.

#### Directoire / Executive Board



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

Laurent est le Vice-président de l'ETPN, où il s'engage à promouvoir la nanomédecine pour en faire un enjeu crucial auprès des pouvoirs publics et à mettre les Petites et Moyennes Entreprises (PMEs) au 1<sup>er</sup> plan de ce secteur.



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



**Elsa BORGHI, MD, Directeur des affaires médicales** : responsable du développement et des affaires médicales, Elsa a rejoint l'équipe de Nanobiotix en 2008, après avoir travaillé pour le département de R&D Oncologie d'Aventis, puis Sanofi. Elle a conduit avec succès dans le monde entier des essais cliniques pour des médicaments majeurs jusqu'à leurs enregistrements dans le domaine de la cancérologie. Elsa a démarré sa carrière dans l'industrie pharmaceutique en 1996 dans le secteur de la sécurité des médicaments, principalement en oncologie. Elle a travaillé dès 1999, sur des essais cliniques pivots, notamment pour le traitement du cancer du côlon, le cancer du sein et le cancer de la prostate. En outre, le Dr. Borghi a travaillé sur le sarcome des tissus mous, le cancer du poumon et sur des phases I de chimiothérapie, d'agents antivasculaires et de thérapies ciblées. Diplômée de l'Université de Cordoba School of Medicine en 1984, elle a obtenu l'équivalent français en 1994 à l'Université de Paris V complété d'une spécialisation en génétique humaine en 1995. En parallèle de son diplôme de médecine, elle a obtenu également un master en sciences biologiques à l'Université Paris VI.

---



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

---

## Directeurs



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

---



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

---



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

---



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



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



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



**Eveline BOUCHER, MD, Directeur des Affaires Cliniques** : Eveline Boucher a rejoint Nanobiotix en mars 2015, après plus de 17 ans de pratique clinique en oncologie au centre régional de Lutte contre le cancer de Rennes. Elle a suivi des études de médecine à la Faculté de médecine Paris VI, obtenue une licence de Physique et une Maîtrise de biologie moléculaire avant d'effectuer son internat et clinat en hépatogastro entérologie avec une spécialisation complémentaire en Cancérologie. Elle est l'auteure de plus de 100 publications dans le domaine de la cancérologie.

---

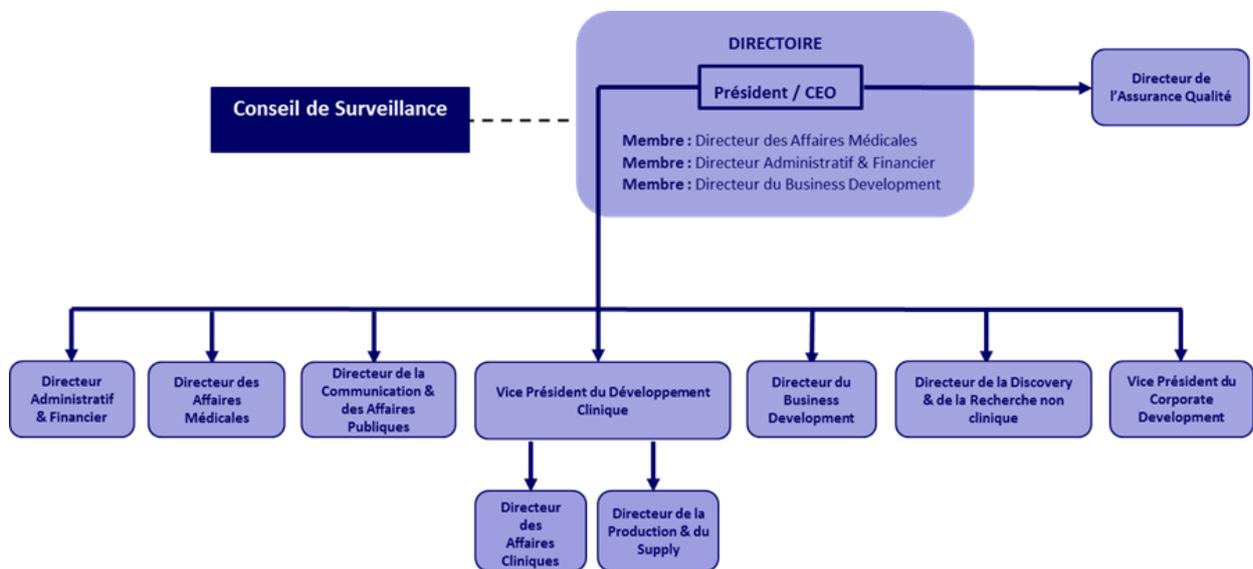
### 6.11.2 Un important soutien et une forte contribution des experts

Nanobiotix crée des projets pionniers et innovants en nanomédecine. La Société connaît une expansion et une maturation très dynamiques basées sur une activité de recherche et développement porteurs de progrès dans le domaine de la santé humaine. Pour développer les axes stratégiques, et aussi dans l'objectif d'améliorer la cohérence et l'efficacité des moyens mis en place, la Société s'est entourée de conseils scientifiques composés de personnalités - chercheurs de renom et experts français et internationaux.

Pour maintenir sa croissance, Nanobiotix a accru la participation de ces groupes consultatifs qui apportent leur contribution sur le contenu et les orientations stratégiques de la Société. Ils sont constitués de représentants de la communauté scientifique, médicale, clinique et de l'industrie. Forts de leurs connaissances scientifiques et de leur expérience en développement de produits de santé, ils interviennent en tant que force de recommandation concernant les différents domaines de l'entreprise, en constante évolution.

### 6.11.3 Organigramme opérationnel

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



*Organigramme*

### 6.11.4 La direction de la Discovery et de la Recherche non-clinique

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

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

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

La direction de la Discovery et de la recherche non clinique collabore étroitement avec la direction du Développement Clinique, la direction des Affaires Médicales et la direction de l'Assurance Qualité (Chemical, Manufacturing and Controls).

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

#### 6.11.5 La direction des Affaires Médicales

Nanobiotix se consacre au développement de traitements innovants dans le domaine de l'oncologie, pour les patients présentant des besoins médicaux significatifs. Le directeur des Affaires Médicales en collaboration avec la direction du Développement Clinique, garantit l'intégrité de la recherche et l'application des normes éthiques les plus strictes à tous les niveaux de l'organisation du développement clinique et du contrôle de la sécurité (safety vigilance). Il est aussi le garant de l'application des réglementations nationales et internationales. En outre, la mise sur le marché des thérapies sûres et efficaces pour des patients atteints d'un cancer est la mission essentielle du développement clinique et du pôle de safety-vigilance

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

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

La direction des Affaires Médicales devra assurer également la commercialisation des produits de la Société en apportant une expertise médicale à tous les niveaux de l'organisation.

La direction des affaires médicales est en charge pour le moment des Affaires Réglementaires qui couvrent divers domaines qui vont de l'obtention de l'autorisation pour la réalisation des essais cliniques, jusqu'à l'obtention du marquage CE en passant par des relations entre Nanobiotix et les différents professionnels de la santé.

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

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

Nanobiotix a désigné son correspondant de matériovigilance au sein du département des Affaires Réglementaires (décret 96-32 relatif à la matériovigilance). La matériovigilance organise les règles de sécurité que les pouvoirs publics imposent aux fabricants des dispositifs médicaux, conformément à la réglementation sur la veille sanitaire et ses obligations. Les affaires réglementaires participent à la formation en matériovigilance et à ses référents afin d'élargir et améliorer le programme de Nanobiotix qui englobe le contexte législatif et réglementaire de la matériovigilance, ses champs, et la préparation de l'entreprise pour la gestion des incidents et des situations de crise.

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

#### 6.11.6 La Direction du Développement Clinique

Le département du Développement Clinique a été structuré comme identité indépendante en décembre 2012. C'est le département le plus important de la Société, qui regroupe 21 collaborateurs. Il s'appuie sur les Affaires Médicales.

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

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

Les objectifs opérationnels fondamentaux se résument ainsi:

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

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

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

Nanobiotix sous-traite les activités :

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

Les sociétés prestataires ci-dessus mentionnées sont dotées d'un système d'Assurance Qualité et ont obtenu du Ministère de la recherche l'agrément Crédit Impôt Recherche (CIR).

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

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

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

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

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

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

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

Enfin, la démarche qualité s'inscrit également dans les processus d'obtention des certifications et de marquage CE coordonnés par la direction des affaires réglementaires qui sont nécessaires à la commercialisation des produits en Europe (se reporter à la section 16.5 du présent document de référence). La documentation CMC (Chemistry, Manufacturing and Control) sera établie et intégrée au dossier de demande de mise sur le marché.

## 6.12 LE CADRE REGLEMENTAIRE

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

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

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

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

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

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

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

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

### 6.12.2 Cadre réglementaire applicable en Europe

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A ce jour, la Société est engagée dans 3 études pilotes (phase I) et 1 étude pivot (étude d'enregistrement) avec le produit NBTXR3. Une quatrième étude pilote est actuellement menée par la partenaire taiwanais de la Société, PharmaEngine.

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

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

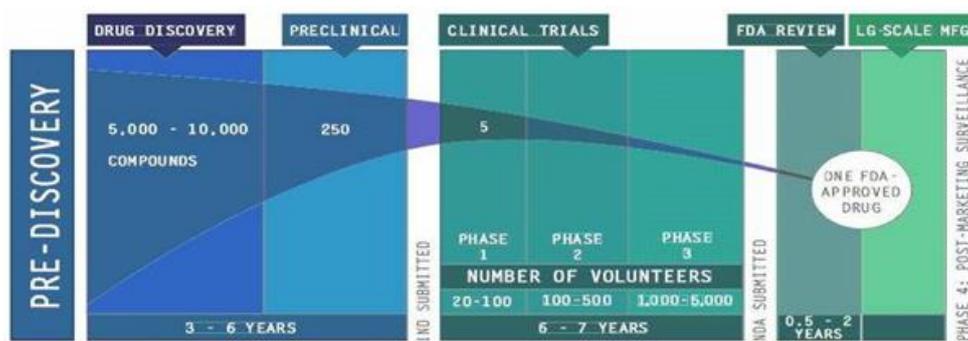
Dans les faits, il n'y a pas de procédure unique d'évaluation applicable à tous les médicaments mais plutôt un ensemble de procédures se rapportant aux différentes catégories de médicaments (médicament contenant une nouvelle entité chimique, produit biologique, médicament générique, etc.).

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

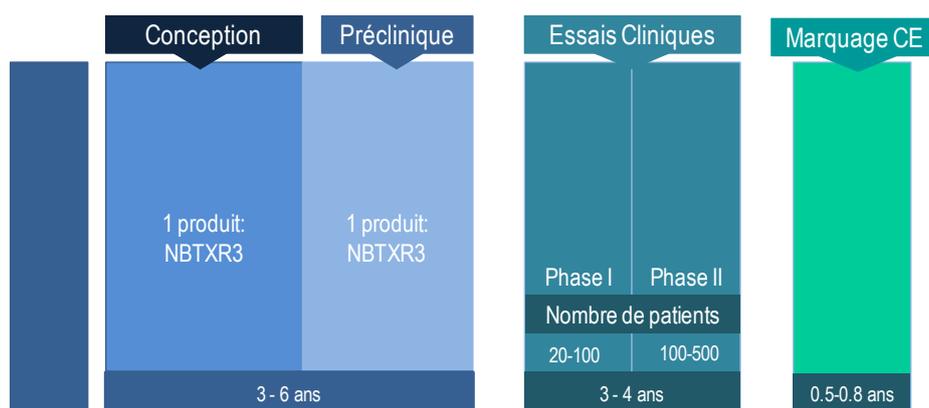
Le développement clinique suivra 3 phases de recherche différentes dont les objectifs sont clairement définis. Elles se succéderont afin d'obtenir la démonstration d'un bénéfice clinique significatif chez des patients atteints d'un type spécifique de cancer (phases II et III). Ceci permettrait l'obtention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

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

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



**Développement clinique d'un médicament pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) - Coût moyen : 250 M\$<sup>23</sup>**



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

<sup>23</sup> Source : <http://www.alzdiscovery.org/index.php/alzheimers-disease/hope-through-drugs/drug-discovery-process>

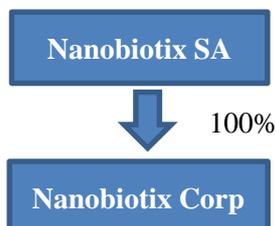
#### 6.12.4 Autres réglementations

Dans le domaine de la nanomédecine, des nouvelles réglementations seront probablement applicables à court terme. En conséquence, les produits du portefeuille NanoXray pourraient faire l'objet des nouveaux besoins non cliniques, leur nature étant en grande partie prévisible. Nanobiotix fait partie des précurseurs dans ce domaine, en conséquence une partie de ces nouvelles exigences réglementaires ont été anticipées. La Société suit de près l'évolution des réglementations dans plusieurs pays et certaines de ces nouvelles réglementations sont déjà mises en place par la Société.

## 7 ORGANIGRAMME

### 7.1 ORGANIGRAMME JURIDIQUE

La Société détient une participation à 100% dans sa filiale Nanobiotix Corp. qui a été créée le 22 Septembre 2014.



### 7.2 LISTE DES FILIALES, SUCCURSALES ET ETABLISSEMENTS SECONDAIRES

Nanobiotix Corp., Société de droit de l'Etat de Delaware créée en septembre 2014, est située dans la région de Boston, Massachusetts (Etats-Unis), le centre mondial pour les Sciences de la Vie. Son capital est de 1 000 USD, détenu à 100% par Nanobiotix SA.

Basée au sein du Massachusetts Life Sciences Center, mondialement reconnu pour le nombre et la qualité des centres académiques et sociétés biopharmaceutiques qui y sont installés, Nanobiotix Corp. est dirigée par Patrick TRICOLI, Vice-Président Corporate Development de la Société.

Nanobiotix Corp. développe aux Etats-Unis une partie des activités de la Société afin de fournir à Nanobiotix l'accès au savoir-faire et à l'expertise de la Recherche de très haut niveau.

Nanobiotix Corp a dégagé une perte de 9,7 K\$ en 2014 et de 511,7 K\$ au 30 juin 2015.

### 7.3 PRINCIPAUX FLUX INTRA-SOCIÉTÉ

Les principaux flux intra-Société correspondent au financement de la filiale. Ils sont régis par des contrats de convention de trésorerie et d'accord de services. Ces flux sont décrits à la section 20.1 du présent document de référence.

## 8 PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

### 8.1 PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

La Société ne détient aucune propriété immobilière.

Le descriptif des locaux loués en France par Nanobiotix SA et aux US par Nanobiotix Corp est le suivant :

		INFORMATIONS RELATIVES AUX CONTRATS DE LOCATION							
NATURE DU BAIL		SITUATION CONTRACTUELLE AU 31.12.2014				SITUATION CONTRACTUELLE AU 30.06.2015			
		SURFACES (m <sup>2</sup> )	CAUTION OU GARANTIE	LOYER TRIMESTRIEL	FIN DE BAIL	SURFACES (m <sup>2</sup> )	CAUTION OU GARANTIE	LOYER TRIMESTRIEL	FIN DE BAIL
BATIMENT 1	Laboratoire et Bureaux	556	47 602 €	37 348 €	17/05/2019 et 21/12/2015	176	26 950 €	26 222 €	
BATIMENT 2	Bureaux					1 053	59 505 €	59 505 €	14/04/2024
LOCAL DE PRODUCTION 1	Production et activités de développement	40	- €	41 700 €	31/07/2019	40	- €		31/07/2019
LOCAL DE PRODUCTION 2	Production et activités de développement	73	- €	- €	Inclus dans prestation de services	73	- €	- €	Inclus dans prestation de services
BUREAU FILIALE US	Activités administrative	7	2 057 €	6 910 €	Bail renouvelable	15	- €	6 759 €	Bail renouvelable

Pour son siège social, la Société loue deux bâtiments au 60, rue de Wattignies, Paris 12.

Le bail immobilier du bâtiment C est consenti pour une durée de douze ans, avec une durée ferme de neuf ans. La Société a toutefois la possibilité de donner congé de ce bail au terme de la deuxième échéance triennale.

Les engagements hors bilan de la Société au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2014 sont détaillés ci-dessous.

Obligations contractuelles (en milliers d'euros)	Paiements dus par période			
	A 1 an au plus	A plus d'1 an et à 5 ans au plus	A plus de 5 ans	Total
Contrats de location simple	249 788	1 061 679	952 074	2 263 541
Contrats de location informatique	42 371	10 593		52 963

Entre le 31 décembre 2014 et le 30 juin 2015, les engagements hors bilan n'ont pas significativement changé.

### 8.2 QUESTION ENVIRONNEMENTALE

Voir le rapport sur la Responsabilité Sociale & Environnementale en annexe II du présent document de référence

## 9 EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE

Les commentaires présentés ci-après sont issus de l'analyse des comptes consolidés de la Société préparés selon les normes IFRS en 2014 et pour le premier semestre 2015. L'information comparative correspond aux comptes annuels 2013 retraités selon les normes IFRS.

Il est rappelé que, en application de l'article 28 du Règlement européen 809/2004, les éléments d'informations concernant l'examen de la situation financière et du résultat de la Société, pour l'exercice clos le 31 décembre 2013 qui figurent au chapitre 9 du document de référence enregistré le 24 novembre 2014 par l'Autorité des marchés financiers sous le numéro R14071, aux pages 109 à 115 et pour l'exercice clos le 31 décembre 2012 qui figurent au chapitre 9 du document de référence enregistré le 27 janvier 2014 par l'Autorité des marchés financiers sous le numéro R14002, aux pages 98 à 106, sont inclus par référence dans le présent document de référence. Le lecteur est invité à lire les informations qui suivent relatives à la situation financière et aux résultats de la Société avec les états financiers consolidés de la Société établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2014 et avec les comptes annuels de la société retraités selon les normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2013 et 2012. Le lecteur pourra aussi consulter les notes annexées aux états financiers consolidés, tels qu'insérés au chapitre 20 du présent document de référence.

### 9.1 SITUATION FINANCIERE

#### 9.1.1 Analyse du compte de résultat

##### 9.1.1.1 Chiffre d'affaires et autres revenus de l'activité

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

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2014 12 mois audités	Exercice 2013 12 mois audités	30 06 2015 6 mois examen limité	30 06 2014 6 mois examen limité
Cession de licence	967 500	184 938	91 191	91 191
<b>Chiffre d'affaires</b>	<b>967 500</b>	<b>184 938</b>	<b>91 191</b>	<b>91 191</b>
Subventions	314 764	80 973	123 507	237 451
Crédit Impôt Recherche	1 483 122	1 324 517	1 429 160	665 728
Autres	5 408	5 038	15 083	3 029
<b>Autres produits de l'activité</b>	<b>1 803 295</b>	<b>1 410 528</b>	<b>1 567 750</b>	<b>906 208</b>
<b>Total des produits des activités ordinaires</b>	<b>2 770 795</b>	<b>1 595 466</b>	<b>1 658 941</b>	<b>997 399</b>

Le chiffre d'affaires de la Société sur l'exercice résulte d'un contrat de licence établi avec PharmaEngine pour le développement et la commercialisation du produit NBTXR3 dans la zone Asie-Pacifique prévoyant trois typologies de rémunérations :

- Un paiement initial (*up-front payment*) considéré par la Société comme correspondant à une rémunération de l'engagement de la Société à s'impliquer dans le processus de commercialisation du produit sur la zone concernée par le contrat. Le chiffre d'affaires lié à ce paiement de 1 M\$, reçu en août 2012, a été étalé jusqu'à la date prévisionnelle de commercialisation du produit ;
- Des paiements d'étape (*milestones*) versés lors de la survenance d'évènements définis dans le contrat. Au cours de l'exercice 2014, PharmaEngine a rejoint l'essai pivot du produit NBTXR3 afin d'accélérer son développement en région Asie-Pacifique. Cette nouvelle étape dans ce partenariat a déclenché le paiement d'un « milestone » s'élevant à 1 M\$

- Des redevances (*royalties*), représentant un pourcentage des ventes réalisées par le preneur du contrat. Au 31 décembre 2014, la Société n'a reçu aucun royalty lié au contrat avec PharmaEngine. Au titre de l'exercice 2014, la Société Malaysian Biotech Corp n'a versé aucun royalty à Nanobiotix.

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

### *Autres produits*

#### **Subventions**

Depuis sa création, la Société reçoit, en raison de son caractère innovant, un certain nombre d'aides ou subventions de l'Etat ou des collectivités publiques destinées à financer son fonctionnement ou des recrutements spécifiques.

Ainsi, la Société a perçu en 2014 des subventions à hauteur de 314,8 K€ dont 292 K€ dans le cadre du projet OSEO NICE, et 17K€ dans le cadre du projet Nanomed 2020.

Au 30 juin 2015, la société a perçu 123,5 K€ de subventions, dont 52,6 K€ dans le cadre du projet OSEO NICE, 7,0 K€ de l'ANRT et 64,0 K€ dans le cadre du projet Enatrans.

#### **Crédit d'impôt recherche**

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'Etat français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient des dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1er janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire.

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis sa création. Au cours de l'exercice 2014 elle a reçu le remboursement du crédit d'impôt recherche 2013 s'élevant à 1 324 K€. Le crédit d'impôt recherche à recevoir au titre de l'exercice 2014 s'élève à 1 483 K€. Pour information, la Société a obtenu son remboursement en octobre 2015.

Pour les besoins de l'établissement de comptes semestriels, la Société a estimé le produit de CIR en fonction de l'effort de recherche consenti sur le premier semestre de l'exercice. Au 30 juin 2015, la valeur du CIR s'est accrue en étroite corrélation avec le niveau des activités de recherche pour atteindre 1 429 K€ contre 666 K€ au premier trimestre 2014.

### *9.1.1.2 Charges opérationnelles*

#### *9.1.1.2.1 Dépenses de recherche et de développement*

Ces frais comprennent notamment :

- les frais de personnel affectés à la recherche et au développement des produits issus de la plateforme NanoXray ;
- les frais d'études précliniques et clinique de Phase I (pilote) et de Phase II/III (pivot) relatifs au NBTXR3 ;
- les coûts de fabrication de prototypes d'équipements et de certains produits testés ;

- certaines dépenses de propriété intellectuelle ;
- les dépenses liées aux affaires réglementaires ;
- les dépenses liées à la mise en place du système qualité ; et
- les frais de missions et déplacements.

L'ensemble de ses dépenses de recherche et développement (R&D) engagées à ce jour ont été comptabilisées en charges, la Société considérant que la faisabilité technique de ses projets de développement ne sera démontrée qu'au moment de la délivrance des autorisations nécessaires à la commercialisation de ses produits, qui correspond également au moment où la quasi-totalité des frais de développement ont été engagés.

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

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2014 12 mois audités	Exercice 2013 12 mois audités	30 06 2015 6 mois examen limité	30 06 2014 6 mois examen limité
Achats et sous traitance	5 024 291	3 474 159	4 206 976	1 976 034
Charges de personnel	2 881 624	2 477 459	1 821 543	1 271 789
Amortissements et provisions	169 809	74 059	95 050	114 341
<b>Total des frais de Recherche et Développement</b>	<b>8 075 723</b>	<b>6 025 677</b>	<b>6 123 568</b>	<b>3 362 164</b>

Les frais de Recherche et Développement (R&D) se sont élevés sur l'exercice 2014 à 8,1 M€, en augmentation de 34% par rapport à l'année précédente. L'augmentation porte essentiellement sur le poste achats et sous-traitance du fait de l'évolution de l'activité, notamment la production du produit NBTXR3 en vue de garantir l'approvisionnement de flacons pour les essais cliniques, ainsi que le lancement de l'essai pivot sur le sarcome des tissus mous.

Les charges de personnel en R&D ont augmenté en raison des recrutements effectués au cours de l'année 2014 pour accompagner le développement de la Société (9 collaborateurs hors remplacements). A noter une réallocation de 0,4M€ de ce poste vers le poste charges de personnel en G&A, suite à un changement de méthode analytique tel que décrit dans la note 12.1 de l'annexe.

Au 30 juin 2015, les frais de R&D, qui représentaient 64% des dépenses totales, s'élevaient à 6,1 M€ contre 3,4 M€ au 30 juin 2014, reflétant ainsi l'effort de développement de la Société.

Le poste achats et sous-traitance connaît une augmentation de 2,2 M€ par rapport au premier semestre 2014. Par rapport au premier semestre 2014, cette variation s'explique par l'effet conjugué de la préparation de nouvelles études cliniques et de l'extension de l'essai pivot sur le sarcome des tissus mous.

Cette évolution a requis une mobilisation de ressource humaines complémentaires qui s'est traduit par une augmentation des charges de personnel R&D de près de 0,55 M€.

#### **9.1.1.2.2 Frais généraux et charges liées aux paiements en actions**

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

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2014 12 mois audités	Exercice 2013 12 mois audités	30 06 2015 6 mois examen limité	30 06 2014 6 mois examen limité
Locations, honoraires et autres charges	2 441 744	1 960 945	1 956 225	1 076 790
Charges de personnel	1 602 393	1 052 351	876 335	700 487
Amortissements et provisions	18 455	137 954	15 822	7 547
<b>Total des frais généraux</b>	<b>4 062 591</b>	<b>3 151 249</b>	<b>2 848 383</b>	<b>1 784 823</b>

Les frais généraux au 31 décembre 2014 s'élèvent à 4 M€ contre 3,15 M€ au 31 décembre 2013. Cet accroissement des frais généraux s'explique par les coûts de communication financière, d'établissement de la filiale aux Etats-Unis ainsi qu'aux dépenses liées au développement de la Société. De plus, les nombreux déplacements et frais de représentation engagés pour promouvoir la Société et les produits développés par Nanobiotix ont contribué à cette augmentation.

Les charges de personnel augmentent principalement en raison d'une distorsion causée par le changement de méthode analytique tel que décrit dans la note 12.1 de l'annexe. Hormis ce changement de méthode, les autres faits ayant participé à l'augmentation des charges de personnel sont constituées :

- d'une part des recrutements hors remplacement réalisés au cours de l'année 2014 dont 1 collaborateur pour la filiale aux Etats Unis,
- et d'autre part de la chronologie des recrutements réalisés tout au long de l'année 2013 qui ont partiellement pesé sur les charges de personnel en 2013 et dont l'incidence sur l'exercice 2014 a été totale.

Au 30 juin 2015, les frais généraux s'élèvent à 2,85 M€ contre 1,78 M€ au 30 juin 2014.

Le poste locations, honoraires et autre charges a quasiment doublé pour atteindre 1,96 M€ principalement sous l'effet conjugué des coûts liés aux :

- prestations de services en vue de la préparation de l'accès au marché du produit NBTXR3 pour 0,56 M€, et
- activités de la filiale US, créée en septembre 2014, et comptant pour 0,5 M€.

Les dépenses de personnel connaissent quant à elles une augmentation de 0,18 M€, en raison de l'impact du rythme des recrutements effectués en 2014.

A noter aussi que les charges liées aux paiements en actions représentent 252K€ à fin décembre 2014 et 559K€ sur le premier semestre 2015.

### 9.1.1.3 Formation du résultat net

#### 9.1.1.3.1 Produits et charges financières

Le résultat financier en 2014 s'élève à 143 K€ contre 34 K€ en 2013. Son augmentation résulte de la politique de placement engagée par la Société suite aux deux (2) augmentations de capital exécutées avec succès en 2014 :

- En mars 2014 : augmentation de capital à hauteur de 28,1 M€ sur Euronext ;
- En novembre 2014 : placement privé auprès d'un investisseur américain, CVI, pour 10,4 M€.

A fin juin 2015, le résultat financier s'élève à 98,7 K€ contre 37,0 K€ au 30 juin 2014. Ceci procède d'une augmentation des placements financiers liés aux dernières augmentations de capital.

### 9.1.1.3.2 Impôts sur les sociétés

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

La Société disposait de déficits fiscaux indéfiniment remboursables d'un montant total de 43 367 K€ au 31 décembre 2014 et 33 717 K€ au 31 décembre 2013.

Pour les exercices clos à partir du 31 décembre 2014, le report en avant des déficits est plafonné à 1 million d'euros, majoré de 50 % de la fraction du bénéfice supérieure à ce plafond.

### 9.1.1.3.3 Résultat net et résultat net par action

La perte par action émise (nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice) s'est élevée respectivement à 0,74 € au 31 décembre 2014 et à 0,76 € au 31 décembre 2013.

## 9.1.2 Analyse du bilan

### 9.1.2.1 Actifs non courants

Les actifs non courants nets, composés des immobilisations incorporelles, corporelles et financières, s'élevaient respectivement à 1 549 104 € et 544 946 € les 31 décembre 2014 et 2013.

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2014 12 mois audités	Exercice 2013 12 mois audités	30 06 2015 6 mois examen limité	30 06 2014 6 mois examen limité
Immobilisations incorporelles	9 941	9 073	1 894	522
Immobilisations corporelles	1 291 810	467 728	2 629 267	586 199
Immobilisations financières	247 353	68 146	1 085 075	68 146
<b>Total des actifs non courants</b>	<b>1 549 104</b>	<b>544 946</b>	<b>3 716 236</b>	<b>654 867</b>

L'augmentation constatée des actifs non courants entre 2013 et 2014 résulte des investissements réalisés en 2014 dans le cadre d'investissement dans du nouveau matériel de production.

Au 30 juin 2015, le poste des immobilisations corporelles a augmenté de 1,4 M€ par rapport à la clôture semestrielle précédente d'une part avec la mise en place d'une nouvelle ligne de production dans le cadre du partenariat avec CordenPharma, d'autre part avec l'aménagement des locaux pour faire face aux développements actuel et futur.

L'augmentation des immobilisations financières procèdent principalement du nantissement sur titres de Fonds Commun de Placement pour 0,5 M€ consenti par Nanobiotix dans le cadre d'une convention de financement avec la BNP Paribas portant sur un montant de 2,5 M€.

### 9.1.2.2 Actifs courants

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

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2014 12 mois audités	Exercice 2013 12 mois audités	30 06 2015 6 mois examen limité	30 06 2014 6 mois examen limité
Crédit d'impôt recherche	1 486 396	1 324 517	2 745 613	2 003 996
Taxe sur la valeur ajoutée	494 933	306 313	559 461	334 836
Charges constatées d'avance	473 941	199 542	523 823	180 643
Subventions à recevoir				57 941
Autres créances	61 277	60 892	404 147	8 424
<b>Total des autres actifs courants</b>	<b>2 516 547</b>	<b>1 891 263</b>	<b>4 233 044</b>	<b>2 585 841</b>

A noter la hausse de la créance du CIR entre les 31 décembre 2013 et 2014 qui résulte d'un effort de recherche plus important sur l'exercice 2014 en comparaison avec 2013.

De même, au 30 juin 2015, en comparaison avec le 31 décembre 2014, cette variation relative au CIR est encore plus importante (+742K€).

Le montant constaté était de 2 746 K€ contre 2 003 K€ en 2013. Cet écart s'explique par le fait que le remboursement de la créance CIR 2014, n'a pas été effectué durant le premier semestre. Ce remboursement a été effectué début octobre 2014.

Pour leur part, les postes d'actifs financiers et de trésorerie ont évolué comme suit sur la période présentée.

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2014 12 mois audités	Exercice 2013 12 mois audités	30 06 2015 6 mois examen limité	30 06 2014 6 mois examen limité
Trésorerie et équivalent de trésorerie	32 986 475	4 980 468	24 768 192	27 026 031
<b>Total actifs financiers et trésorerie</b>	<b>32 986 475</b>	<b>4 980 468</b>	<b>24 768 192</b>	<b>27 026 031</b>

Leur évolution résulte dans une large mesure de l'effet de consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles.

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2014 12 mois audités	Exercice 2013 12 mois audités	30 06 2015 6 mois examen limité	30 06 2014 6 mois examen limité
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles</b>	<b>(8 564 825)</b>	<b>(6 830 566)</b>	<b>(8 797 078)</b>	<b>(4 878 836)</b>
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement</b>	<b>(1 142 423)</b>	<b>(192 311)</b>	<b>(2 278 004)</b>	<b>(181 809)</b>
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités de financement</b>	<b>37 713 781</b>	<b>(358 129)</b>	<b>2 861 047</b>	<b>27 106 208</b>
Incidences des variations des cours des devises	(525)		(4 249)	
<b>Flux net de trésorerie</b>	<b>28 006 008</b>	<b>(7 381 005)</b>	<b>(8 218 284)</b>	<b>22 045 564</b>

### 9.1.2.3 Capitaux propres

L'évolution des capitaux propres de la Société entre 2013 et 2014 résulte principalement de la conjugaison des pertes annuelles reflétant les efforts que la Société a consacrés notamment aux travaux de R&D et de validation de sa technologie NanoXray ainsi qu'à la réalisation d'études précliniques et cliniques, en particulier dans les indications du sarcome des tissus mous et dans celle du cancer de la tête et du cou. En 2014, la Société a procédé à deux augmentations de capital, la première de 28,1 M€ en mars et la seconde de 10,4 M€ en novembre.

Au 30 juin 2015, la variation procède essentiellement de la perte liée au résultat semestriel.

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2014 12 mois audités	Exercice 2013 12 mois audités	30 06 2015 6 mois examen limité	30 06 2014 6 mois examen limité
Capitaux propres	30 315 339	3 181 772	23 826 445	25 835 453

#### 9.1.2.4 *Passifs non courants*

Les passifs non courants concernent essentiellement la part à plus d'un an des montants liés aux aides remboursables accordées par OSEO/Bpifrance et pour un montant moindre, à la part non courante de la provision pour engagements retraites.

Au total, la Société a bénéficié de cinq aides remboursables dont une OSEO-ANVAR obtenue en 2004 et intégralement remboursée à fin 2011. A la date du 30 juin 2015, les deux aides OSEO encore en cours sont les suivantes :

##### **Avance OSEO 2011 (4<sup>ème</sup> aide) :**

Le 3 novembre 2011, Nanobiotix s'est vu notifier par OSEO, l'octroi d'une troisième avance à l'innovation remboursable de 1 000 000 € pour le programme d'innovation suivant : « *Essai clinique de phase I, ouvert, monobras, évaluant la tolérance et la faisabilité de l'implémentation intra tumorale par injection du produit NBTXR3 – ou d'un de ses dérivés – activé par radiothérapie externe chez des patients ayant un sarcome des tissus mous des membres* ». L'intégralité du montant, soit 1 000 000 €, a été encaissé le 30 avril 2012.

En cas de réussite du programme, la Société remboursera à OSEO la somme de 1 000 000 € en 16 trimestrialités de 62 500 € chacune à compter du 31 décembre 2014.

En cas de cessions de licences ou de commercialisation, la Société s'est engagée à verser à OSEO, au plus tard le 31 mars de chaque année et à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2013 :

- 19,98 % du produit, hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou de savoir-faire, perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme, et
- 19,98 % du produit, hors taxes, généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par la Société pour ses besoins propres des prototypes, préséries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme.

En cas d'échec technique ou commercial du programme, même partiel, la Société remboursera à OSEO une somme forfaitaire de 250 000 €, en 16 trimestrialités de 15 625 € chacune à compter du 31 mars 2014.

##### **Avance OSEO 2013 (5<sup>ème</sup> aide ISI-NICE):**

Le 3 juillet 2013, Nanobiotix s'est vu notifier par Bpifrance (OSEO), l'octroi d'une quatrième avance remboursable de 2 450 676 € dans le cadre d'un programme d'Innovation Stratégique Industrielle (ISI) permettant d'accélérer le développement clinique et industriel de son produit leader NBTXR3 dans une nouvelle indication, le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire). La Société a perçu 1 312 K€ en 2014, en deux versements (avec un premier versement de 294 K€ encaissé en janvier, un second de 1 018 K€ encaissé en octobre 2014).

La Société s'engage à rembourser à BPI France, sauf échec commercial la somme de 2 800 000 € selon l'échéancier suivant :

- 300 000 € au plus tard le 30/06/2021 ;
- 500 000 € au plus tard le 30/06/2022 ;
- 800 000 € au plus tard le 30/06/2023 ;
- 1 200 000 € au plus tard le 30/06/2024 ;

#### 9.1.2.5 Passifs courants

Le poste se décompose comme suit :

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2014 12 mois audités	Exercice 2013 12 mois audités	30 06 2015 6 mois examen limité	30 06 2014 6 mois examen limité
Provision - Part courante	129 000	79 000	129 000	129 000
Dette financière - Part courante	320 971	231 039	1 149 604	236 731
Dettes fournisseurs	2 234 638	1 348 797	2 484 182	1 386 364
Dettes fiscales et sociales	1 301 757	961 241	998 210	818 335
Autres dettes	437 711	661 884	466 843	524 360
<b>Total des passifs courants</b>	<b>4 424 077</b>	<b>3 281 961</b>	<b>5 227 839</b>	<b>3 094 790</b>

Le poste principal des passifs courants concerne le poste « Dettes Fournisseurs », qui s'élève à 2 235 K€ fin 2014 contre 1 349 K€ fin 2013, en raison de l'activité plus importante générée en R&D.

Ce poste reste stable au 30 juin 2015 à 2 484 K€.

Concernant les autres postes :

La provision pour risques liée à des litiges prudhommaux reste inchangée à 129 K€ à fin juin 2015 (se reporter au 9.1.1.2.2). Les dettes financières augmentent à fin juin 2015 en raison du financement contracté dans le cadre de la mise en place de la nouvelle ligne de production. La société a ainsi souscrit en avril 2015 un emprunt bancaire de 2,5 M€ à taux variable, remboursable par échéances trimestrielles sur une période de 3 ans et comportant une exigibilité anticipée dans le cas où la trésorerie serait inférieure à 10 M€ (ce risque de crédit est notifié dans la rubrique 4.6.7 du présent document).

Les dettes fiscales et sociales sont en augmentation à fin 2014. Cette hausse est notamment attribuable à l'évolution des effectifs qui sont passés de 40 collaborateurs fin 2013 à 49 au 31 décembre 2014.

## 9.2 RESULTAT D'EXPLOITATION

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

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

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

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

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

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

Néant

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

Néant à ce jour.

## 10 TRESORERIE ET CAPITAUX

### 10.1 INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT DU GROUPE

Voir également la note 5 de l'annexe aux comptes établis selon le référentiel IFRS figurant au paragraphe 20.3.1. Au 31 décembre 2014, le montant total de la trésorerie et équivalents et des dépôts à terme détenus par la Société s'élevait à 32 986 K€ contre 5 002 K€ fin 2013.

La trésorerie et équivalents comprennent les disponibilités et les instruments financiers courants détenus par la Société (essentiellement composés de dépôts bancaires à court terme non rémunérés). Ces disponibilités et valeurs mobilières de placement servent à financer les activités de la Société, et notamment ses frais de recherche et développement inhérents tant à sa plateforme NanoXray et à la gamme de produits qui en résultent, qu'aux programmes d'études précliniques et cliniques du NBTXR3.

Se reporter au chapitre 5.1.5 du présent document de référence pour les sources de financement dont la société à bénéficié depuis sa création.

#### 10.1.1 Financement par le capital

Se reporter à la note 4 du paragraphe 20.6 relatif aux informations financières intermédiaires.

#### 10.1.2 Financement par avances remboursables

Se reporter au paragraphe 9.1.2.4 du présent document.

#### 10.1.3 Financement par le crédit d'impôt recherche

Se reporter à la note 3 de l'annexe aux comptes établis selon le référentiel IFRS figurant au paragraphe 20.3.1.

#### 10.1.4 Engagement hors-bilan

Se reporter au paragraphe 8.1 du présent document.

### 10.2 SOURCE ET MONTANT DES FLUX DE TRESORERIE

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

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2014 12 mois audités	Exercice 2013 12 mois audités	30 06 2015 6 mois examen limité	30 06 2014 6 mois examen limité
Capacité d'autofinancement	(8 940 982)	(7 330 921)	(7 055 582)	(3 940 130)
Variation du besoin en fond de roulement lié à l'activité	376 157	500 356	(1 741 496)	(938 706)
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles</b>	<b>(8 564 825)</b>	<b>(6 830 566)</b>	<b>(8 797 078)</b>	<b>(4 878 836)</b>
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement</b>	<b>(1 142 423)</b>	<b>(192 311)</b>	<b>(2 278 004)</b>	<b>(181 809)</b>
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités de financement</b>	<b>37 713 781</b>	<b>(358 129)</b>	<b>2 861 047</b>	<b>27 106 208</b>
Incidences des variations des cours des devises	(525)		(4 249)	
<b>Flux net de trésorerie</b>	<b>28 006 008</b>	<b>(7 381 005)</b>	<b>(8 218 284)</b>	<b>22 045 564</b>

#### 10.2.1.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

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

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2014 12 mois audités	Exercice 2013 12 mois audités	30 06 2015 6 mois examen limité	30 06 2014 6 mois examen limité
<b>Résultat net</b>	<b>(9 556 525)</b>	<b>(8 144 920)</b>	<b>(7 773 346)</b>	<b>(4 166 391)</b>
Elimination des amortissements et provisions	307 560	233 929	158 711	144 647
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions	252 257	597 958	559 070	53 819
Autres charges et produits calculés	47 909	(24 768)	-24 942	25 502
Charges et produits financiers	7 817	6 880	24 925	2 293
<b>Capacité d'autofinancement</b>	<b>(8 940 982)</b>	<b>(7 330 921)</b>	<b>(7 055 582)</b>	<b>(3 940 130)</b>
Variation du besoin en fond de roulement lié à l'activité	376 157	500 356	(1 741 496)	(938 706)
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles</b>	<b>(8 564 825)</b>	<b>(6 830 566)</b>	<b>(8 797 078)</b>	<b>(4 878 836)</b>

Au cours de l'exercice 2014, la capacité d'autofinancement s'est creusée de 1 610 K€ par rapport à 2013, soit une baisse de 22%.

Au cours du premier semestre 2015, la capacité d'autofinancement s'élève à -7 056 K€, contre - 3 940 K€ à fin juin 2014, reflétant l'activité soutenue de la Société dans son activité de R&D.

La variation du BFR, qui s'élevait à 500 K€ en 2013, est de 376 K€ à la fin de l'exercice 2014. Cette évolution traduit une baisse du niveau de BFR entre 2013 et 2014, respectivement de - 1080 K€ à - 1 456 K€ et en corrélation avec l'augmentation plus que proportionnelle du niveau des dettes d'exploitation de 33,7% contre une augmentation de 33,1% des créances d'exploitation.

Au cours du premier semestre 2015, la variation du BFR s'élève à -1 741 K€. Cette variation du BFR résulte de l'écart entre les BFR du 30 juin 2015 et du 31 décembre 2014 respectivement de 284 K€ et de - 1 456K€ et est la conséquence de :

- l'augmentation significative des créances d'exploitation de 68% pour atteindre 4 235 K€ au 30 juin 2015, notamment grâce aux créances relatives au crédit d'impôt recherche 2014 et à son encours sur le premier semestre 2015 ;
- la légère baisse des dettes d'exploitation passant de 3 974 K€ au 31 décembre 2014 à 3 948 K€ au 30 juin 2015.

#### 10.2.1.2 Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement

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

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2014 12 mois audités	Exercice 2013 12 mois audités	30 06 2015 6 mois examen limité	30 06 2014 6 mois examen limité
Investissements de l'exercice	(963 258)	(196 322)	(1 513 234)	(181 852)
Cessions d'immobilisations	43	3 555	72 952	43
Variation des actifs financiers	(179 207)	457	(837 723)	
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissements relatif aux activités opérationnelles</b>	<b>(1 142 423)</b>	<b>(192 311)</b>	<b>(2 278 004)</b>	<b>(181 809)</b>
Autres actifs financiers				
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissements relatif à la gestion de trésorerie</b>				
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissements</b>	<b>(1 142 423)</b>	<b>(192 311)</b>	<b>(2 278 004)</b>	<b>(181 809)</b>

Comme expliqué à la section 5.2 du présent document de référence, les flux d'investissements relatifs à l'activité opérationnelle sont d'une part principalement constitués d'acquisitions de matériel de laboratoire dans le cadre du déploiement de notre ligne de production chez Cordem Pharma, d'autre part

de matériel de bureau et informatique pour accompagner l'évolution des effectifs (de 49 collaborateurs fin 2014 à 54 au 30 juin 2015).

### 10.2.2 Flux de trésorerie liés aux activités de financement

Les flux nets liés aux activités de financement concernent principalement :

- des sommes liées aux avances remboursables OSEO ;
- et de manière plus marginale à des sommes relatives à l'exercice d'outils de type BSA / BSPCE par leurs titulaires ainsi que les intérêts financiers dégagés sur la trésorerie et dépôts à terme.

Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	Exercice 2014 12 mois audités	Exercice 2013 12 mois audités	30 06 2015 6 mois examen limité	30 06 2014 6 mois examen limité
Augmentation de capital	38 541 934	25 200	346 400	28 094 134
Emission de BSA	(2 157 479)	15 000	102 270	
Frais relatifs au projet d'introduction en bourse				(1 333 775)
Nouvel emprun bancaire			2 467 185	
Avances remboursables	1 311 826			294 000
Remboursements d'emprunts - Avances remboursables	(204 683)	(365 000)	(125 000)	(150 000)
Locations financières	82 825			82 825
Acquisition d'actions propres	(19 780 143)	(1 885 303)	(10 522 863)	(10 022 685)
Cessions d'actions propres	19 927 317	1 858 854	10 593 055	10 141 710
Intérêts financiers	(7 817)	(6 880)		
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités de financement</b>	<b>37 713 781</b>	<b>(358 129)</b>	<b>2 861 047</b>	<b>27 106 209</b>

Au titre de l'exercice 2014, le flux net s'établit à +37 714 K€ du fait des augmentations de capital de mars et novembre.

Au cours du premier semestre 2015, le flux de trésorerie net s'élève à +2 861 K€ principalement lié à l'emprunt bancaire effectué auprès de la BNP dont le montant s'élève à 2,5 M€ remboursable sur 3 ans à taux variable, soit 2,10% plus l'EURIBOR à 3 mois.

### 10.3 INFORMATIONS SUR LES CONDITIONS D'AVANCES REMBOURSABLES ET STRUCTURE DE FINANCEMENT

La structure de financement dont a bénéficié la Société depuis sa création jusqu'au 31 décembre 2014 est synthétisée au paragraphe 10.1 ci-dessus.

L'essentiel des conditions relatives aux avances remboursables qui ont été octroyées à la Société au 30 juin 2015 sont décrites au paragraphe 9.1.2.4 du présent document ainsi qu'à la note 6 du paragraphe 20.6 du même document relatif aux informations financières intermédiaires.

#### 10.4 RESTRICTION A L'UTILISATION DES CAPITAUX

en euros	31-déc.-13	31-déc.-14	30-juin-15
Contrat de liquidités - Compte en espèces			295 702
Dépôts, cautionnements versés et nantissement	68 146	247 353	789 373
<b>Total</b>	<b>68 146</b>	<b>247 353</b>	<b>1 085 075</b>

Au 31 décembre 2014, le montant des dépôts de garantie comptabilisés en actifs financiers non courants s'élève à 247,4 K€ au, Ce poste est porté à 789,4 K€ au 30 juin 2015 principalement dû à un nantissement sur titres de 500 K€ lié à une convention de financement avec la banque BNP Paribas.

A noter que cet emprunt est remboursable à échéance trimestrielle sur une durée de 3 ans et comporte une exigibilité anticipée au cas où la trésorerie serait inférieure à 10 M€.

#### 10.5 SOURCES DE FINANCEMENT NECESSAIRES A L'AVENIR

Comme exposé au paragraphe 4.6.2, la Société dispose d'un fonds de roulement net suffisant pour faire face à ses obligations et à ses besoins de trésorerie d'exploitation des douze prochains mois suivant la date du présent document de référence.

Pour plus de détails, se reporter au paragraphe 4.5.5 présenté à l'annexe aux états financiers consolidés du présent document.

## 11 RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE

### 11.1 POLITIQUE D'INNOVATION

Nanobiotix propose une approche physique pour le traitement du cancer. Les nanoparticules qui font l'objet d'une protection par le portefeuille-brevets « NanoXray » sont capables d'absorber fortement les rayons X et de générer localement un dépôt d'énergie substantiel au cœur même de la cellule maligne. Cette amplification de l'énergie permet de créer de nombreuses lésions dans l'ADN de la cellule tumorale, ce qui la conduit à la mort.

La réussite de cette approche repose sur la mise en place d'une politique d'innovation qui permet de faire émerger, de promouvoir et de transformer les nouvelles idées en produits pour la santé humaine. Le premier produit « NBTXR3 », issu de la plateforme technologique NanoXray, est en essais cliniques dans cinq indications dont un essai d'enregistrement de Phase II/III. Le second produit, « NBTX-IV », est pour injection intraveineuse si l'accès à la tumeur n'est pas possible. Il fait l'objet d'une collaboration avec le Nanotechnology Characterization Laboratory (NCL), organisme dépendant du National Cancer Institute (NCI) qui met en place des études de caractérisation précliniques du produit dont les résultats permettront à Nanobiotix d'étayer son dossier de soumission IND (Investigational New Drug) auprès de la U.S. Food and Drug Administration (FDA). Le troisième produit, « NBTX-TOPO », est constitué des nanoparticules NBTXR3 formulées en gel pour utilisation en radiothérapie après la chirurgie.

Cette politique d'innovation est notamment soutenue par une veille scientifique et technologique dans les domaines de la physique, des nanosciences, des nanotechnologies, et de l'oncologie, ainsi que par une surveillance régulière (tous les mois) des brevets délivrés et demandes de brevet nouvellement publiées dans le monde à l'aide de la base de données-brevets Patbase® interrogée à l'aide de mots-clefs présélectionnés avec l'aide du cabinet de Conseils en Propriété Industrielle de Nanobiotix.

#### 11.1.1 Une recherche à la fois technologique et thérapeutique

La politique d'innovation de la Société comporte deux volets complémentaires lui permettant à la fois de revendiquer le statut de société « medtech » (société spécialisée dans la recherche technologique) et « biotech » (société spécialisée dans la recherche thérapeutique).

Depuis la création de la Société, l'essentiel des ressources a été consacré au développement du portefeuille-brevets « NanoXray » et de la gamme de produits qui en résulte, permettant à Nanobiotix de proposer une approche sans précédent du traitement local du cancer (se référer au chapitre 6.5).

Si les ressources disponibles sont aujourd'hui majoritairement consacrées aux programmes de développement clinique du produit « NBTXR3 », Nanobiotix poursuit ses efforts de R&D sur l'évolution de sa technologie propriétaire ainsi que sur la fabrication du produit « NBTXR3 ».

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

Nanobiotix comptabilise en charges ses dépenses de recherche et développement conformément aux règles comptables en vigueur (IAS 38) tant que les autorisations de mise sur le marché ne sont pas obtenues. Le montant ainsi comptabilisé au titre des exercices 2014 et 2013 s'établit respectivement à 8 075 723 € et 6 025 677 € (se reporter à la note 4.5 de l'annexe concernant les méthodes comptables figurant au paragraphe 20.3.1 du présent document de base).

### 11.1.2 Un conseil scientifique composé d'experts internationaux

En complément de ses propres équipes de recherche et développement, Nanobiotix s'est entourée d'un comité consultatif composé de médecins spécialistes, la plupart d'entre eux étant experts dans le domaine de l'oncologie et/ou de la radiothérapie. Ces experts ont accepté de se rendre disponibles pour conseiller la Société dans le cadre de chacune des étapes clés de ses programmes de développement clinique (projets, protocoles, nouvelles procédures,...).

## 11.2 BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS

### 11.2.1 Politique de protection de la propriété intellectuelle

La politique active de la Société est, à la fois, de protéger les produits en cours de développement (stratégie offensive), et de tenter de se protéger contre toute potentielle entrée de produits alternatifs (stratégie défensive). Ainsi, Nanobiotix focalise sa stratégie de recherche et développement sur deux points :

- protéger ses nouvelles technologies; et
- conserver l'avantage concurrentiel dont elle dispose vis-à-vis de sociétés opérant dans le même secteur d'activité.

Les inventions créées par la Société ont d'ores et déjà permis de concevoir la première génération de produit NBXTR3, NBTX-IV et NBTX-TOPO.

A ce jour, le portefeuille de propriété intellectuelle de la Société comprend 21 familles de brevets (dont une co-détenue, 6 non encore publiées et 2 détenues à travers des contrats de licences exclusives et mondiales) que l'on peut scinder en deux selon les domaines concernés.

Concernant **la technologie NanoXray** (se reporter au paragraphe 11.2.2.1 du présent document de base) - couvrant les concepts, les produits et l'utilisation des nanoparticules activées par des radiations ionisantes, la Société est titulaire de 11 familles de brevets en pleine propriété dont 10 sont publiées et détaillées dans le tableau récapitulatif du portefeuille-brevets au paragraphe 11.2.2.1 ci-après.

Toutes les familles de brevets concernant la technologie « NanoXray » déposées par la Société sont la propriété de Nanobiotix.

Concernant des **domaines autres que la technologie NanoXray** (se reporter au paragraphe 11.2.2.2 du présent document de base):

- a) La Société est titulaire d'une famille de brevets en pleine propriété et détentrice de 2 licences exclusives relatives respectivement à 2 autres familles de brevets, protégeant des inventions dans le domaine de la nanomédecine, préférentiellement en oncologie, couvrant notamment des nanoparticules magnétiques utilisables en diagnostic et en thérapie ainsi que des nanotransporteurs utilisables en thérapie encapsulant des agents photosensibilisants.
- b) La Société est aussi titulaire d'une famille de brevets détenue en copropriété avec le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) concernant une méthode de suivi de la libération de molécules actives par des liposomes.
- c) Six (6) autres familles de brevets déposées par la Société dont une est publiée, concernent des nanoparticules pour de nouvelles applications en nanomédecine.

De nouvelles demandes de brevets sont déposées régulièrement depuis 2008. Nanobiotix possède 6 demandes de brevets déposées mais non encore publiées à ce jour. Ces demandes, et les brevets qui en

dérivent, ont vocation à protéger des inventions couvrant des versions améliorées des produits existants ou de nouvelles technologies et pourront, pour certaines, faire l'objet de licences.

Les salariés travaillant en recherche et développement sont chacun individuellement liés à la Société par un contrat de travail qui précise que les règles de dévolution au profit de la Société des inventions qu'ils ont pu ou pourraient réaliser sont régies par l'article L. 611-7 du code de la propriété intellectuelle. Les personnes identifiées comme des inventeurs, reçoivent une rémunération supplémentaire ou un juste prix conformément aux dispositions de l'article L. 611-7 du code de la propriété intellectuelle.

Les inventeurs non-salariés sont liés à Nanobiotix par des contrats transférant leurs droits aux inventions à la Société.

### **11.2.2 Nature et couverture du portefeuille de propriété intellectuelle de la Société**

Les brevets et demandes de brevets de la Société reflètent les efforts de recherche mis en œuvre pour apporter des solutions innovantes dans le domaine de la santé et en particulier dans le traitement du cancer.

Pour créer ses nouveaux nanomatériaux, la Société développe une technologie reposant sur deux axes majeurs : la compréhension fine des mécanismes biologiques et la capacité à élaborer des structures complexes à l'échelle nanométrique.

Cette technologie est principalement protégée *via* le portefeuille-brevets « NanoXray » sur lequel la Société concentre ses activités, mais également par d'autres brevets déposés par la Société.

#### ***11.2.2.1 Portefeuille-brevets « NanoXray » : nanoparticules activables par les radiations ionisantes selon une utilisation de type « On » et « Off »***

Les produits NanoXray, qui constituent l'axe de développement principal de la Société, sont basés sur le concept de nanoparticules cristallines activables par les radiations ionisantes telles que les rayons X. La première génération de produits, « NBXTR3 », « NBTX-IV » et « NBTX-TOPO » est couverte par la demande de brevet PCT (WO 2009/147214) déposée au nom de Nanobiotix le 4 juin 2009 (revendiquant la priorité des demandes de brevet EP08157686.0 et US 61/060,202 déposées respectivement le 5 juin 2008 et 10 juin 2008).

Les familles de brevets relatives au portefeuille de produits NanoXray sont mentionnées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau récapitulatif du portefeuille-brevets « NanoXray » détenu par Nanobiotix, et publiées au 8 septembre 2015**

<b>Famille</b>	<b>Titre de la demande PCT<sup>(1)</sup></b>	<b>Date de priorité<sup>(2)</sup></b>	<b>Statut<sup>(3)</sup></b>
1	Particules activables, préparation et utilisations.	10 mai 2004	Publiée <sup>(4)</sup> en tant que : WO 2005/120590  Délivré <sup>(5)</sup> : EP (AL, AT, BA, BE, BG, CH, LI, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, NL, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, TR)  EA (AM, BY, AZ, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) CA, MX, ZA, HK, IL, AU, CN, JP, IN and KR  En vigueur <sup>(6)</sup> : US, BR
2	Nanoparticules comprenant un élément de ciblage intracellulaire, préparation et utilisations de celles-ci.	5 novembre 2004	Publiée en tant que : WO 2006/051198  Délivré: FR Délivré: JP  En vigueur : US, EP
3	Nanoparticules inorganiques, préparation et utilisations de celles-ci.	5 juin 2008	Publiée en tant que : WO 2009/147214  Délivré: ZA, NZ, CN, MO, ID, MA, DZ, US, AU, JP, MX  Sur le point d'être délivré : IL, EA  En vigueur : AE, BR, CA, EG, EP, IN, KR, SG
4	Nanoparticules métalliques, préparation et utilisations de celles-ci.	10 juillet 2009	Publiée en tant que : WO 2011/003999  Délivré : ZA, NZ, MA, AU, ID, EA, CN and JP  Sur le point d'être délivré : IL, MX  En vigueur : AE, BR, CA, DZ, EA, EG, EP, HK, IN, KR, SG, US, TH
5	Systèmes de délivrance de nanoparticules, préparation et utilisations de ceux-ci	31 janvier 2011	Publiée en tant que : WO 2012/104275  Délivré : ZA  En vigueur : EP, JP, AU, BR, CA, CN, EA, IL, IN, KR, UA, US, HK
6	Nanoparticules comprenant un matériau métallique et de l'oxyde d'hafnium, préparation et utilisations de celles-ci.	16 décembre 2011	Publiée en tant que : WO 2013/087920  Délivré : NZ

			En vigueur : AE, AU, BR, CA, CN, DZ, EA, EG, EP, ID, IL, IN, JP, KR, MA, MX, SG, TH, UA, US, ZA, HK
7	Particules inorganiques en combinaison avec la radiothérapie pour le traitement du cancer, préparation et utilisation de celles-ci	25 janvier 2013	Publiée en tant que : WO 2014/114732  En vigueur : TW, AR, AE, AU, BR, CA, CN, DZ, EA, EG, EP, ID, IL, IN, JP, KR, MA, MX, NZ, SG, TH, UA, US, ZA, HK
8	Nanoparticules formulées en gel pour utilisation en diagnostic médical, préparation et utilisations de celles-ci	20 juin 2013	Publiée en tant que : WO 2014/202723
9	Nanoparticules formulées en gel pour utilisation en oncologie, préparation et utilisations de celles-ci	20 juin 2013	Publiée en tant que : WO 2014/202738
10	Composition pharmaceutique comprenant des nanoparticules, préparation and utilisations de celle-ci	20 décembre 2013	Publiée en tant que : WO 2015/091888

NB : AE, Émirats Arabes Unis; AU, Australie; BR, Brésil; CA, Canada; CN, Chine; DZ, Algérie; EA, organisation eurasiennne des brevets; EG, Égypte; EP, office européen des brevets; ID, Indonésie; IL, Israël; IN, Inde; JP, Japon; KR, République de Corée; MA, Maroc; MO, Macau ; MX, Mexique; NZ, Nouvelle-Zélande; SG, Singapour; UK, Ukraine; US, États-Unis d'Amérique; TH, Thaïlande; ZA, Afrique du Sud

- (1) **Demande PCT** (Patent Cooperation Treaty) : le PCT est un système de dépôt centralisé permettant de couvrir, à titre conservatoire et de manière simple, un nombre important de territoire. L'office compétent pour instruire la demande internationale PCT effectue une recherche d'antériorité et transmet le rapport correspondant accompagné d'une opinion préliminaire sur le caractère brevetable de l'invention au déposant. A l'issue de la phase internationale d'une demande PCT (qui dure 30 mois à compter de la date de priorité), il convient de choisir les pays/régions dans lesquels l'instruction de la demande devra être effectivement engagée.
- (2) **Date de priorité** : la date de priorité du brevet est la date qui correspond au premier dépôt effectué (dépôt d'une demande nationale, européenne ou internationale). Sous réserve de sa délivrance et de son maintien en vigueur, le brevet obtenu protège l'invention revendiquée pour une durée de 20 ans à compter de la date de dépôt (date de priorité ou date de l'extension à l'étranger le cas échéant), étant précisé que, si elle a lieu, l'extension à l'étranger doit nécessairement intervenir dans un délai de 12 mois suivant la date de priorité correspondant au premier dépôt de la demande de brevet), étant précisé que lorsque les produits revendiqués font l'objet d'une demande puis d'une autorisation de mise sur le marché les brevets sont susceptibles de bénéficier d'un prolongement, d'une durée de 5 ans au maximum selon les cas, de leur durée de protection initiale de 20 ans.
- (3) **Statut** : l'avancement de la procédure de délivrance d'un brevet peut varier, pour une même invention, d'un pays à l'autre. En outre, la portée des revendications d'une demande de brevet est susceptible de changer dans le cadre des examens quant au fond réalisés par les Offices des pays/régions dans lesquels une protection est recherchée. Lorsqu'un brevet est délivré son maintien en vigueur dépend ensuite du paiement, à échéance régulière, des taxes de maintien en vigueur.
- (4) **Publié** : demande de brevet ayant fait l'objet d'un dépôt et ayant été rendue publique par l'autorité compétente, avec la référence correspondante.
- (5) **Délivré** : brevet délivré à la suite de l'examen par l'autorité compétente, dans un pays/région donné, de la demande déposée par la Société dans ce pays/région.
- (6) **En vigueur** : demande de brevet en cours d'examen par l'autorité compétente.

La famille de brevets intitulée « *Particules activables, préparation et utilisations* » décrit des nanoparticules comprenant (i) un cœur comprenant un premier composé inorganique capable d'absorber les rayons X et d'émettre de l'énergie sous forme de lumière Ultra Violette (UV) ou Visible et d'un second composé inorganique ou organique capable d'absorber la lumière UV-Visible et de produire des radicaux libres au contact d'oxygène ou d'eau et, (ii) de façon optionnelle, un revêtement biocompatible. Ces nanoparticules sont utilisables en santé humaine dans les domaines de la thérapie (traitement du cancer) ou du diagnostic.

La famille de brevets intitulée « *Nanoparticules comprenant un élément de ciblage intracellulaire, préparation et utilisation de celles-ci* » décrit des nanoparticules comprenant (i) un cœur inorganique ou organique, activables par une source d'énergie externe, de façon optionnelle (ii) un revêtement

biocompatible, et (iii) au moins un agent de ciblage en surface de la nanoparticule présentant une affinité pour une structure ou pour une molécule intracellulaire. Ces nanoparticules sont utilisables en santé humaine dans les domaines de la thérapie (traitement du cancer) ou du diagnostic.

La famille de brevets intitulée « *Nanoparticules inorganiques, préparation et utilisations de celles-ci* » décrit des nanoparticules utilisables dans le secteur médical. Plus particulièrement, ces nanoparticules sont capables de générer un dépôt substantiel d'énergie lorsqu'elles sont activées par des radiations ionisantes telles que les rayons X. Ces nanoparticules sont composées d'un cœur constitué d'oxyde métallique (par exemple l'oxyde d'hafnium) et possèdent une densité appropriée pour interagir de façon efficace avec les radiations ionisantes afin de permettre de modifier, perturber ou détruire les cellules cibles.

La famille de brevets intitulée « *Nanoparticules métalliques, préparation et utilisations de celles-ci* » décrit des nanoparticules utilisables en santé humaine, capable de modifier, perturber ou détruire les cellules cibles lorsqu'elles sont exposées à des radiations ionisantes telles que les rayons X. Ces nanoparticules sont constituées d'un cœur métallique (par exemple l'or) présentant un numéro atomique élevé et possèdent une taille typiquement comprises entre 80 nm et 105 nm.

La famille de brevets intitulée « *Systèmes de délivrance de nanoparticules, préparation et utilisations de ceux-ci* » décrit des liposomes thermosensibles utilisables en santé humaine encapsulant des nanoparticules présentant une charge électrostatique appropriée.

La famille de brevets intitulée « *Nanoparticules comprenant un matériau métallique et de l'oxyde d'hafnium, préparation et utilisations de celles-ci* » décrit des nanoparticules utilisables en santé humaine. Ces nanoparticules sont constituées d'un cœur métallique (par exemple l'or) et recouvertes au moins en partie ou totalement par un oxyde métallique, préférentiellement par de l'oxyde d'hafnium. Ces nanoparticules offrent un ratio bénéfice/risque remarquable ; en particulier, elles permettent de potentialiser l'efficacité des nanoparticules métalliques en préservant leurs propriétés intrinsèques tout en diminuant le risque de toxicité lors de leur utilisation.

La famille de brevets intitulée « *Particules inorganiques en combinaison avec la radiothérapie pour le traitement du cancer, préparation et utilisation de celles-ci* » décrit des nanoparticules utilisables en santé humaine, capable de modifier, perturber ou détruire les cellules cibles lorsqu'elles sont exposées à des radiations ionisantes telles que les rayons X. Ces nanoparticules permettent de potentialiser la réponse thérapeutique lorsqu'elles sont concentrées à l'intérieur de la tumeur et exposées aux radiations ionisantes.

La famille de brevet intitulée « *Nanoparticules formulées en gel pour utilisation en diagnostic médical, préparation et utilisations de celles-ci* » décrit des nanoparticules formulées dans un gel pour utilisation en diagnostic médical. Ces nanoparticules formulées en gel permettent la visualisation de tissus biologiques cibles lorsqu'ils sont observés avec un outil d'imagerie utilisant les rayons X.

La famille de brevet intitulée « *Nanoparticules formulées en gel pour utilisation en oncologie, préparation et utilisations de celles-ci* » décrit des nanoparticules formulées dans un gel pour utilisation en oncologie. Ces nanoparticules formulées en gel permettent la visualisation et optimisent l'irradiation du lit tumoral après résection de la tumeur.

La famille de brevet intitulée « *Composition pharmaceutique comprenant des nanoparticules, préparation and utilisations de celle-ci* » décrit une composition comprenant des nanoparticules

permettant l'accumulation contrôlée desdites nanoparticules au sein de la tumeur à la suite d'une injection intraveineuse ou intraartérielle.

Les familles de brevets mentionnées précédemment décrivent aussi des méthodes pour produire les nanoparticules, ainsi que des compositions comprenant ces nanoparticules.

#### 11.2.2.2 *Portefeuille-brevets autres que « NanoXray » : nanoparticules pour de nouvelles applications en nanomédecine*

Outre son portefeuille de produits NanoXray, la Société a également développé différents programmes de recherches basés sur le concept de particules proposant des modes d'actions physiques, pour élargir le champ d'application des nanoparticules en médecine. Nanobiotix possède de ce fait plusieurs autres brevets et demandes de brevets en nanomédecine couvrant entre autres des nanoparticules magnétiques pour le diagnostic et le traitement du cancer des nanotransporteurs encapsulant des agents photosensibilisants pour le traitement du cancer, ainsi qu'une méthode de suivi de la libération de molécules actives par des liposomes. Les principaux brevets sont présentés ci-dessous.

Les familles de brevets autres que « NanoXray » dont est titulaire Nanobiotix - incluant celle détenue en copropriété avec le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) -, ou pour lesquelles elle dispose d'une licence exclusive, sont mentionnées dans les trois tableaux ci-dessous :

#### (i) **Tableau récapitulatif des autres familles de brevets détenues par Nanobiotix, et publiées au 8 septembre 2015**

Famille	Titre de la demande PCT <sup>(1)</sup>	Date de priorité <sup>(2)</sup>	Statut <sup>(3)</sup>
1	Compositions de nanoparticules magnétiques et utilisations de celles-ci.	19 avril 2006	Publiée <sup>(4)</sup> en tant que : WO 2007/118884  Délivré <sup>(5)</sup> : EP (CH, LI, DE, ES, FR, GB, IE, IT, LU, MC, NL), EA, JP, CA  En vigueur <sup>(6)</sup> : US
2	Composition pharmaceutique de nanoparticule et composé thérapeutique et utilisations de celle-ci	30 mai 2013	Publiée en tant que : WO 2014/191569

(1)(2)(3)(4)(5)(6) Se reporter aux définitions figurant sous le premier tableau du paragraphe 11.2.2.1 ci-dessus.

La famille de brevets intitulée « *Compositions de nanoparticules magnétiques et utilisations de celles-ci* » décrit l'utilisation de nanoparticules biocompatibles activables par une source d'énergie externe (champ magnétique). Ces nanoparticules sont constituées d'un cœur comprenant un matériau ferromagnétique (par exemple la magnétite) et d'un revêtement biocompatible, pour fabriquer une composition pharmaceutique destinée à prévenir ou à traiter un cancer, la composition pharmaceutique étant dépourvue de tout élément de ciblage cellulaire. Ces nanoparticules peuvent également être utilisées dans des compositions à visée diagnostique.

**(ii) Tableau récapitulatif des autres familles de brevets détenues par Nanobiotix en copropriété, et publiées au 8 septembre 2015**

Famille	Titre de la demande PCT <sup>(1)</sup>	Date de priorité <sup>(2)</sup>	Statut <sup>(3)</sup>
3	Méthode de suivi de la libération d'un produit d'intérêt par des liposomes à l'aide de nanoparticules superparamagnétiques	31 janvier 2011	Publiée <sup>(4)</sup> en tant que : WO 2012/104277  En vigueur : EP, HK, JP, US

(1)(2)(3)(4)(5)(6) Se reporter aux définitions figurant sous le premier tableau du paragraphe 11.2.2.1 ci-dessus.

La famille de brevets intitulée « *Méthode de suivi de la libération d'un produit d'intérêt par des liposomes à l'aide de nanoparticules superparamagnétiques* » décrit une méthode mettant en œuvre une source d'énergie externe (champ magnétique) pour suivre la libération d'un produit d'intérêt par des liposomes thermosensibles.

**(iii) Tableau récapitulatif des brevets et demandes de brevets sur lesquels Nanobiotix détient un droit de licence exclusif**

Titre	Date de priorité <sup>(2)</sup>	Statut <sup>(3)</sup>
Nanoparticules magnétiques pour une thérapie sélective.	22 novembre 1999	Publiée <sup>(4)</sup> en tant que : W02001/37721 Délivré <sup>(5)</sup> : US 6,514,481
Nanoparticules céramiques pour encapsuler des agents thérapeutiques dans le cadre d'une thérapie photodynamique et méthode d'utilisation de celles-ci.	24 janvier 2003	Publiée en tant que : WO 2004/067508  Délivré: US 7,364,754  En vigueur <sup>(6)</sup> : (EP 1675570 et autres pays)

(2)(3)(4)(5)(6) Se reporter aux définitions figurant sous le premier tableau du paragraphe 11.2.2.1 ci-dessus.

Le brevet US 6,515,481 intitulé « *Nanoparticules magnétiques pour une thérapie sélective* » décrit des nanoparticules d'oxyde de fer possédant un revêtement de surface. Ces nanoparticules possèdent en outre un agent de ciblage pour permettre une reconnaissance spécifique de cellules cibles. Ces nanoparticules peuvent être utilisées dans un contexte thérapeutique ou diagnostique lorsqu'elles sont exposées à un champ magnétique.

La famille de brevet intitulée « *Nanoparticules céramiques pour encapsuler des agents thérapeutiques dans le cadre d'une thérapie photodynamique et méthode d'utilisation de celles-ci* » décrit des nanoparticules encapsulant une molécule photosensible. L'irradiation de telles nanoparticules avec une lumière de longueur d'onde appropriée permet d'exciter la molécule photosensible encapsulée et de générer des espèces oxygènes réactives capable de perturber ou de détruire des cellules cibles (typiquement des cellules cancéreuses) dans un contexte thérapeutique (thérapie photo dynamique).

### 11.2.3 Brevets actuellement exploités

A ce jour, aucun brevet lié à la technologie NanoXray n'est exploité.

#### 11.2.4 Territoires protégés

Antérieurement à 2006, le dépôt initial était réalisé sous la forme d'une demande de brevet français. Entre 2006 et 2013, toutes les demandes de brevets étaient initialement déposées en Europe et aux Etats Unis. Elles étaient ensuite étendues à l'étranger *via* la procédure PCT, au plus tard dans un délai de 12 mois suivant la date de priorité.

Depuis mai 2013, toutes les demandes de brevets sont initialement déposées en Europe. Elles sont ensuite étendues à l'étranger *via* la procédure PCT, au plus tard dans un délai de 12 mois suivant la date de priorité.

Le choix des territoires retenus pour les entrées en phases nationales/régionales est fonction de la stratégie de l'entreprise.

Les territoires couverts englobent systématiquement l'Europe, les Etats Unis et le Japon, mais généralement aussi le Canada, l'Eurasie (dont la Russie), la Chine, l'Inde et tout autre pays d'intérêt selon les applications envisagées.

Les tableaux figurant au paragraphe 11.2.2 ci-dessus présentent les territoires couverts par chaque famille de brevet détenue par la Société, et publiée.

### 11.3 CONTRATS DE COLLABORATION, DE RECHERCHES, DE PRESTATIONS DE SERVICE ET DE LICENCES ACCORDES PAR LA SOCIETE OU CONCEDES A CETTE DERNIERE

#### 11.3.1 Contrats de collaboration

En ce qui concerne la production de ses produits, Nanobiotix et son sous-traitant ont signé un nouvel accord cadre en janvier 2014.

En parallèle, la Société a signé aussi un contrat de bail professionnel, début 2014, pour la location de locaux avec le même sous-traitant, sis à Idron (64). Ce bail prévoit la location d'une salle de développement, permettant la production du NBTXR3, et court depuis le mois d'août 2013.

En mars 2015 la Société a signé un « Master Service Agreement » avec Synkem S.A.S. (CordenPharma) pour l'augmentation des capacités de production du NBTXR3. CordenPharma est une CMO (contract manufacturing organization) internationale disposant de savoir-faire technologiques spécialisés dans le développement et la production de produits de santé. La Société est reconnue par les autorités de santé réglementaires Européenne et Américaine (EMA et FDA) grâce à ses huit usines BPF (Bonne Pratique de Fabrication) en Europe et aux États-Unis. Le contrat final a été signé en mars 2015.

Nanobiotix et Malaysian Biotechnology Corporation Sdn Bhd (BiotechCorp), collaborent depuis 2008. En janvier 2015 BiotechCorp et la Société ont signé un renouvellement du contrat. Biotech Corp est responsable pour développer des produits de santé en dehors du domaine du cancer. Quatre projets sont en développement pour des applications diagnostiques et administration des médicaments destinés aux tuberculoses.

Les détails des contrats que la Société estime importants sont présentés au chapitre 22 ci-après.

## 11.3.2 Contrats de licence

### 11.3.2.1 *Contrat de licence concédé à PharmaEngine*

La Société a conclu le 6 août 2012 un accord de licence exclusif avec la Société Taïwanaise PharmaEngine dont les termes sont détaillés au chapitre 22 du présent Document. Ce contrat a fait l'objet d'un avenant en octobre 2014 afin de préciser la participation de PharmaEngine aux études act.in.sarc.

Dans le cadre de cet accord, la Société concède à PharmaEngine une licence exclusive portant sur son produit NBTXR3 et l'ensemble de sa propriété intellectuelle et de son savoir-faire associés afin de développer, produire, promouvoir et commercialiser le produit sur la zone Asie Pacifique. L'utilisation du produit NBTXR3 est limité aux applications thérapeutiques liées au traitement du cancer associé à de la radiothérapie avec une injection intra-tumorale et intra-artérielle.

### 11.3.2.2 *Autres contrats de licence*

Les contrats présentés ci-dessous ne sont pas liés à la technologie NanoXray ou sont applicables en dehors du domaine de l'oncologie.

La fondation pour la recherche de l'université d'état de New-York (ci-après « SUNY ») a concédé à la Société deux licences exclusives et mondiales permettant à la Société d'utiliser, de fabriquer et de vendre des produits couverts par les technologies « NanoMag » (relative notamment au brevet américain « *Nanoparticules magnétiques pour une thérapie sélective* ») et « NanoPDT » (relative notamment au brevet américain et à la demande PCT « *Nanoparticules céramiques pour encapsuler des agents thérapeutiques dans le cadre d'une thérapie photo dynamique et méthode d'utilisation de celles-ci* »). Nanobiotix dispose également de la faculté de sous-licencier ses droits, sous réserve notamment d'obtenir l'accord préalable de SUNY. A cet égard, la Société a conclu un accord de licence et de transfert de technologie avec la Société Malaysian Biotech Corporation portant sur l'utilisation de ses brevets, ainsi que sur les brevets concernés par les accords de licence avec SUNY - dans tous domaines d'activités autres que l'oncologie.

Aux termes de ces deux contrats de licence, (i) SUNY conserve un droit d'utilisation non exclusif sur les technologies susvisées, limité à la recherche et au développement en interne et à l'enseignement, et (ii) Nanobiotix s'est engagée à verser à SUNY (a) une redevance initiale à la signature des contrats, (b) une redevance supplémentaire à hauteur de 3% des ventes de produits licenciés, et (c) un pourcentage des recettes provenant des sous-licences octroyées par Nanobiotix. Concernant la technologie « nanoPDT », des paiements échelonnés pour chaque produit licencié qui serait développé en interne sont en outre prévus.

## 11.4 MARQUES, DEMANDES DE MARQUE ET NOMS DE DOMAINE

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

La Société est titulaire des marques suivantes :

Marque	Classes	Pays
	Registered in	France, European Union, Japan, Russian Federation, United States
	Pending in	China
Nanobiotix	Registered in	Brazil, France, Switzerland, European Union, Japan, Republic of Korea, Russian Federation, Turkey, Ukraine, United States
	Pending in	India, South Africa, China, Israel,
NanoXray	Registered in	France, China, Japan, United States
	Pending in	-/-
	Registered in	France
	Pending in	South Africa, Brazil, Canada, Germany, Italy, New Zealand, Australia, Spain, Benelux, United States, United Kingdom, Russian Federation, China
	Registered in	France
	Pending in	South Africa, Brazil, Canada, Germany, Italy, New Zealand, Australia, Spain, Benelux, United States, United Kingdom, Russian Federation, China

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

<a href="http://www.nanobiotix">www.nanobiotix</a> . ...	... .com
	... .fr
	... .net
	... .org
	... .eu
	... .biz
www.nanoxray. ...	... .com
	... .net
	... .org
	... .biz
www.nano-xray. ...	... .com
<a href="http://www.actinsarc">www.actinsarc</a> . ...	... .com

## 12 INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

### 12.1 PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LE 30 JUIN 2015

En Juillet 2015, Nanobiotix a reçu l'autorisation de démarrer un essai clinique de phase I/II dans les cancers primitifs et métastatiques du foie avec son produit NBTXR3. Ces deux nouvelles indications représentent les quatrième et cinquième indications, après le Sarcome des Tissus Mous, le cancer de la Tête et du Cou et le cancer du Rectum (PharmaEngine) représentant une expansion significative du potentiel d'utilisation du produit NBTXR3

En Novembre 2015, Nanobiotix a annoncé que l'essai clinique pivot dans le Sarcome des Tissus Mous (étude Act.in.sarc) se développe de façon dynamique avec 29 sites ouverts dans 7 pays. Le taux de recrutement des patients a augmenté de façon conforme aux attentes de la société.

En Janvier 2016, Nanobiotix a annoncé que la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a accepté le 30 décembre 2015 sa demande d'*Investigational New Drug* (IND). Cette autorisation permet à la Société de démarrer sa première étude clinique aux Etats-Unis avec NBTXR3 dans le cancer de la Prostate, une nouvelle indication touchant une très large population. En Janvier 2016 également, Nanobiotix a démarré un nouveau programme de recherche, en Immuno Oncologie, avec son produit leader NBTXR3.

#### **Informations comptables**

Le chiffre d'affaires réalisé au 1<sup>er</sup> semestre 2015, présenté en normes IFRS, s'est établi à 91,2 K€, comme l'an dernier à la même période.

Il correspond pour l'essentiel à la quote-part du paiement initial (« upfront payment ») perçu par la Société en août 2012 lors de la signature du contrat de licence signé avec la Société taïwanaise PharmaEngine, et qui porte sur le développement et la commercialisation du NBTXR3 dans la région Asie-Pacifique.

Pour mémoire, PharmaEngine s'est engagée à verser un montant maximum de 56 millions de dollars, en fonction de la réalisation des différentes étapes de développement du programme clinique. Nanobiotix pourra en outre percevoir des royalties à deux chiffres sur les ventes de la région Asie-Pacifique.

### 12.2 TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU ÉVÉNEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIÉTÉ

Néant.

## 13 PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

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

## 14 ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE

### 14.1 DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

Le 27 mai 2004, la Société a été transformée de société à responsabilité limitée en société anonyme à directoire et conseil de surveillance.

#### 14.1.1 Composition du directoire et du conseil de surveillance

A ce jour, le directoire et le conseil de surveillance se composent comme suit :

#### Directoire

Nom	Mandat	Principale fonction dans la société	Principale fonction hors de la société	Date de 1ère nomination	Date de fin de mandat 07-mars-16
<b>Laurent LEVY</b>	Président du directoire	Direction de la Société	Néant	27-mai-04	Renouvelé par le conseil de surveillance du 7 mars 2008, puis celui du 1er mars 2012 pour une durée de 4 ans à compter du 7 mars 2012
<b>Elsa BORGHI</b>	Membre du directoire	Directeur médical	Néant	07-mars-08	Renouvelé par le conseil de surveillance du 1er mars 2012 pour une durée de 4 ans à compter du 7 mars 2012
<b>Bernd MUEHLENWEG</b>	Membre du directoire	Directeur du business development	Néant	22-mars-12	Nommé par le Conseil de surveillance réuni le 22-mars-12
<b>Philippe MAUBERNA</b>	Membre du directoire	Directeur administratif & financier	Néant	28-août-13	Nommé par le Conseil de surveillance réuni le 28-août-13

Les membres du directoire ont pour adresse professionnelle le siège social de la Société.

#### Conseil de surveillance

Nom	Mandat	Principale fonction dans la société	Principale fonction hors de la société	Date de 1ère nomination	Date de fin de mandat
<b>Laurent CONDOMINE</b>	Président	Néant	Président du conseil de surveillance de Diaxonhit	23 06 2011	A l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016
<b>Alain HERRERA</b>	Membre	Néant	Président d'AOC	23 06 2011	A l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016
<b>Christophe DOUAT</b>	Membre	Néant	Président de Medincell	28 06 2013	Nomination à titre provisoire par le Conseil de Surveillance du 22 Janvier 2013, puis ratifiée par l'assemblée du 28 juin 2013, en remplacement de Thierry Chopin, démissionnaire) pour la durée du mandat restant à courir, soit jusqu'à l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2017
<b>Anne-Marie GRAFFIN</b>	Membre	Néant	Experte consultante pour l'industrie pharmaceutique	18 12 2013	Nomination à titre provisoire par le Conseil de Surveillance du 22 Janvier 2013, puis ratifiée par l'assemblée du 18 juin 2014 (en remplacement de Cap Décisif représenté par Jérôme SNOLLAERT, démissionnaire) pour la durée du mandat restant à courir, soit jusqu'à l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2017
<b>Enno SPILLNER</b>	Membre	Néant	CEO / CFO 4 S C	18 06 2014	A l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019

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

- Laurent CONDOMINE et Madame Anne-Marie GRAFFIN : siège social de la Société
- Christophe DOUAT, Medincell SA, 1 rue Charles Cros, 34830 Jacou
- Alain HERRERA chez AOC, 77 rue de Vaugirard 75006 Paris
- Enno SPILLNER, chez 4SC AG, 82152 Martinsried, Allemagne

L'expertise et l'expérience en matière de gestion de ces personnes résultent de différentes fonctions salariées et de direction qu'elles ont précédemment exercées (se reporter au paragraphe 14.1.3).

Il n'existe entre les personnes listées ci-dessus aucun lien familial.

Aucune de ces personnes, au cours des 5 dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associée en sa qualité de dirigeant ou administrateur à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation ;
- n'a fait l'objet d'une interdiction de gérer;
- n'a fait l'objet d'incriminations ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris par des organismes professionnels désignés).

#### 14.1.2 Autres mandats sociaux

##### 14.1.2.1 Autres mandats en cours

#### Membres du directoire

Néant.

#### Membre du conseil de surveillance

	Autres mandats en cours	
	Nature du mandat	Société
Laurent CONDOMINE (membre indépendant)	Président du conseil de surveillance	DIAXONHIT
Christophe DOUAT (membre indépendant)	Président Administrateur Gérant	MEDINCELL S.A.
Alain HERRERA (membre indépendant)	Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Gérant Gérant	IDDI (Belgique) Fondation AVEC Gustave Roussy Transfert AB Bio Consulting Alain Oncologie Consulting
Anne-Marie GRAFFIN (membre indépendant)	Administrateur Administrateur Gérant	VALNEVA SE Themis Bioscience GmbH
Enno SPILLNER (membre indépendant)	CEO / CFO	4sc AG

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

##### Membres du directoire

Néant.

##### Membres du conseil de surveillance

Nom	Mandats exercés au cours des cinq derniers exercices mais ayant cessé à ce jour	
	Nature du Mandat	Société
<b>Laurent CONDOMINE</b> (Membre indépendant)	Néant	
<b>Christophe DOUAT</b> (Membre indépendant)	Administrateur Administrateur Administrateur	ARTERIAL REMODELING TECHNOLOGIES E2MA SA GLUCOLIGHT Corp; (US)
<b>Alain HERRERA</b> (Membre indépendant)	Néant	
<b>Anne-Marie GRAFFIN</b> (Membre indépendant)	Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur	SPMSD Espagne SPMSD Portugal SPMSD Irland SPMSD UK
<b>Enno SPILLNER</b> (Membre indépendant)	Néant	

#### 14.1.3 Biographies des membres des organes sociaux

Les biographies des membres du directoire figurent au paragraphe 6.9.1.1 du présent Document.

Celles des membres du conseil de surveillance sont les suivantes :



**Laurent CONDOMINE, Président du conseil de surveillance :** Il a été Vice-Président Business Développement d'AstraZeneca, à son siège à Londres, responsable de la stratégie du groupe et des fusions-acquisitions. Antérieurement Laurent avait tenu des fonctions similaires dans le Groupe ICI, en participant notamment à sa scission et à la création de Zeneca en 1993, puis en assumant ces mêmes fonctions chez Zeneca où il a joué un rôle clé dans sa fusion avec Astra en 1998. En 2007 il fut un membre important de l'équipe en charge de l'acquisition par AstraZeneca de MedImmune. L'industrie pharmaceutique a été au cœur de sa carrière, tout d'abord chez ICI-Pharma (France) à partir de 1973 où il a exercé plusieurs fonctions y compris directeur financier, directeur commercial, avant de devenir PDG en 1984. En 1992, il a rejoint le siège d'ICI à Londres après avoir été consultant pour ADL. Il est titulaire d'un Master en Economie, diplômé de HEC et possède MBA de l'INSEAD.



**Christophe DOUAT** est actuellement président de Medincell, Société pharmaceutique spécialisée dans le domaine des technologies d'administrations médicamenteuses, et président de Great North, conseil de sociétés en rupture technologique dans la santé. Ancien membre du conseil de surveillance de Nanobiotix de 2006 à 2009, quand il en était lead investor, il y siège de nouveau depuis 2011. Christophe a rejoint la Société de capital-risque Maignon Technologies en 2001, où il a investi dans une large gamme d'entreprises medtech et fondé Maignon Technologies II, un des plus gros fonds européens spécialisés en medtech. Ancien du Boston Consulting Group. Christophe est un ingénieur diplômé de l'Ecole des Mines de Paris, titulaire d'un MS (US) et d'un MBA (Canada).



**Alain HERRERA** bénéficie de 25 années d'expérience dans l'industrie pharmaceutique et plus particulièrement dans le marketing et le développement de médicaments en oncologie. Avant de créer sa propre Société de consulting - Alain Oncologie Consulting (AOC), il a dirigé pendant dix ans la Division Oncologie de Sanofi-Aventis, dont il a été successivement Vice-président en charge de la stratégie mondiale et du développement en oncologie (2007-2008) et à la tête de la Franchise Oncologie Globale (1998-2007). Il a contribué à ce titre à l'enregistrement dans le monde entier de deux produits: Oxaliplatine (Eloxatine®) et Rasburicase (Fasturtec® / Elitek®), ainsi qu'à l'enregistrement du Docetaxel (Taxotere®) dans les indications gastrique et les indications tête et cou. Il a par ailleurs assuré différentes responsabilités au sein de l'industrie pharmaceutique : Président de Chiron Therapeutics Europe, Directeur général des Laboratoires Pierre Fabre Oncologie et Directeur de la plateforme Oncologie de Roger Bellon (Rhône Poulenc). Outre ces fonctions, le Dr. Herrera est, depuis 1991, Consultant Hématologue à l'hôpital Antoine Bécère.



**Anne-Marie GRAFFIN** bénéficie de 20 ans d'expérience au sein de l'industrie pharmaceutique. Elle possède une double expertise en développement de projets d'accès au marché et en stratégie de croissance des entreprises de biotechnologie. Expert consultante pour l'industrie pharmaceutique depuis 2011, Anne-Marie GRAFFIN a préalablement exercé 5 ans chez ROC en tant que « chef de groupe international », puis 12 ans au sein de Sanofi Pasteur MSD avec des fonctions à la direction marketing France puis marketing stratégique Europe (Directrice Marketing Europe vaccins adulte), mais aussi des responsabilités de Direction (Directeur Exécutif « Business Management » puis Vice-Présidente Europe).



**Enno SPILLNER** est président et directeur financier de la Société de biotechnologie allemande cotée, 4sc AG, qui développe des molécules innovantes pour le traitement du cancer et des maladies auto-immunes. Sa solide expérience en finance et ses compétences en matière de stratégie de développement d'entreprises de biotechnologie se nourrissent également de son remarquable parcours. Il a ainsi notamment assuré les fonctions de directeur financier du fonds de capital-risque spécialisé en biotechnologies BioM AG, ainsi que la direction générale d'entreprises telles qu'ACTIPAC Biosystems GmbH et Munich innovative biomaterials.

## 14.2 CONFLITS D'INTERET AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE LA DIRECTION GENERALE

Les membres du directoire qui constituent l'équipe dirigeante ainsi que certains membres du conseil de surveillance sont actionnaires de la Société et/ou titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société (voir détail au paragraphe 17.2 ci-après).

Il existe des conventions entre apparentés décrites aux paragraphes 16.2 et 19.3.1.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêt actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, et les intérêts privés et/ou autres devoirs des personnes composant les organes d'administration, de direction, telles que visées au paragraphe 14.1 ci-dessus.

## 15 REMUNERATIONS ET AVANTAGES

### 15.1 REMUNERATIONS DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS

Les tableaux ci-dessous sont présentés conformément à la « Recommandation AMF relative à l'information à donner dans les prospectus sur la rémunération des mandataires sociaux du 22 décembre 2008 ».

#### 15.1.1 Rémunérations et avantages versés aux membres du directoire

**Tableau n°1 : Synthèse des rémunérations et des BSPCE attribués à chaque dirigeant mandataire social**

Tableau de synthèse des rémunérations et des BSPCE attribués à chaque dirigeant mandataire social		
	Exercice 2014	Exercice 2013
<b>Laurent LEVY - Président du directoire</b>		
Rémunération due au titre de l'exercice	278 620 €	227 616 €
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice (1)	208 320 €	
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice		
<b>TOTAL</b>	<b>486 940 €</b>	<b>227 616 €</b>
<b>Abdel Kader BOUSSAHA (2)</b>		
Rémunération due au titre de l'exercice	0 €	42 495 €
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice (1)	0 €	166 650 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice		
<b>TOTAL</b>	<b>0 €</b>	<b>209 145 €</b>
<b>Elsa BORGHI</b>		
Rémunération due au titre de l'exercice	217 041 €	187 005 €
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice (1)	128 960 €	
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice		
<b>TOTAL</b>	<b>346 001 €</b>	<b>187 005 €</b>
<b>Bernd MUEHLENWEG</b>		
Rémunération due au titre de l'exercice	185 590 €	165 428 €
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice (1)	128 960 €	
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice		
<b>TOTAL</b>	<b>314 550 €</b>	<b>165 428 €</b>
<b>Philippe MAUBERNA</b>		
Rémunération due au titre de l'exercice	191 990 €	99 859 €
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice (1)	128 960 €	151 750 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice		
<b>TOTAL</b>	<b>320 950 €</b>	<b>251 609 €</b>
<b>TOTAL</b>	<b>1 468 441 €</b>	<b>1 040 803 €</b>

(1) La méthode de valorisation est décrite aux notes 3.10 et 16 de l'annexe aux comptes établis selon le référentiel IFRS présentés au paragraphe 20.3.1 du présent Document. Les montants indiqués correspondent à la charge comptable totale qui s'étalent sur plusieurs exercices compte tenu des conditions d'exercice des plans de BSPCE ;

(2) Il a été mis fin aux fonctions de membre du directoire et en conséquence de directeur général de Monsieur Abdel Kader BOUSSAHA le 22 janvier 2013.

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

Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social				
	Exercice 2014		Exercice 2013	
	Montants dus (1)	Montant versés (2)	Montants dus (1)	Montant versés (2)
<b>Laurent LEVY - Président du directoire</b>				
Rémunération fixe annuelle (3)	179 197 €	179 197 €	160 000 €	160 000 €
Rémunération variable (4)	89 600 €	59 200 €	59 200 €	46 800 €
Rémunération exceptionnelle				
Jetons de présence				
Avantages en nature (assurance GSC)	9 823 €	9 823 €	8 416 €	8 416 €
<b>TOTAL</b>	<b>278 620 €</b>	<b>248 220 €</b>	<b>227 616 €</b>	<b>215 216 €</b>
<b>Abdel Kader BOUSSAHA (7)</b>				
Rémunération fixe annuelle	- €	- €	42 495 €	42 495 €
Rémunération variable	- €	- €	- €	15 912 €
Rémunération exceptionnelle				185 000 €
Jetons de présence				
Avantages en nature				
<b>TOTAL</b>	<b>- €</b>	<b>- €</b>	<b>42 495 €</b>	<b>243 407 €</b>
<b>Elsa BORGHI</b>				
Rémunération fixe (5)	144 696 €	148 096 €	136 500 €	137 582 €
Rémunération variable (4)	72 345 €	50 505 €	50 505 €	32 774 €
Rémunération exceptionnelle				
Jetons de présence				
Avantages en nature				
<b>TOTAL</b>	<b>217 041 €</b>	<b>198 601 €</b>	<b>187 005 €</b>	<b>170 356 €</b>
<b>Bernd MUEHLENWEG</b>				
Rémunération fixe (6)	127 992 €	127 992 €	120 750 €	120 750 €
Rémunération variable (4)	57 598 €	44 678 €	44 678 €	14 566 €
Rémunération exceptionnelle				
Jetons de présence				
Avantages en nature				
<b>TOTAL</b>	<b>185 590 €</b>	<b>172 670 €</b>	<b>165 428 €</b>	<b>135 316 €</b>
<b>Philippe MAUBERNA</b>				
Rémunération fixe (5)	127 992 €	130 271 €	73 224 €	73 224 €
Rémunération variable (4)	63 998 €	26 635 €	26 635 €	- €
Rémunération exceptionnelle				
Jetons de présence				
Avantages en nature				
<b>TOTAL</b>	<b>191 990 €</b>	<b>156 906 €</b>	<b>99 859 €</b>	<b>73 224 €</b>
<b>TOTAL DIRIGEANTS</b>	<b>873 241 €</b>	<b>776 397 €</b>	<b>722 402 €</b>	<b>837 519 €</b>

(1) Au titre de l'exercice.

(2) Au cours de l'exercice.

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

(4) La rémunération variable correspond à un bonus annuel versé sur des critères de performance individuelle (50%) et de la Société (50%). La rémunération variable correspond à 50% de la rémunération fixe. Les objectifs sont définis par le Directoire, revus par le Comité des rémunérations et approuvés par le Conseil de Surveillance ; l'atteinte ou non des objectifs est appréciée par ces mêmes comités selon le même schéma.

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

- (6) Monsieur Bernd MUEHLENWEG est rémunéré au seul titre de son mandat de membre du directoire. Sa rémunération fixe est déterminée annuellement par le conseil de surveillance
- (7) Il a été mis fin aux fonctions de membre du directoire et en conséquence de directeur général de Monsieur Abdel Kader BOUSSAHA le 22 janvier 2013.

**Tableau n°3 :** Ce tableau figure au paragraphe 15.1.2 ci-après.

**Tableau N°4 :** Néant (absence de bons de souscriptions)

**Tableau N° 5 :** Néant

**Tableau N° 6 :** Néant

**Tableau N° 7 :** Néant

**Tableau N°8**

L'historique des attributions de titres donnant accès au capital figure aux paragraphes 21.1.4.1 et 21.1.4.2 du présent Document.

**Tableau n° 9 :** Ce tableau figure au paragraphe 17.1.2 ci-après.

**Tableau N° 10 :** Néant

**Tableau N°11**

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnité ou avantage dus ou susceptible d'être dus à la raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnité relative à une clause de non concurrence	
	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON
<b>Laurent LEVY</b> Président du directoire <i>Date de début de mandat</i> <i>Date de fin de mandat</i>		X		X	X (1)			X
27-mai-04 07-mars-16								
<b>Elsa BORGHI</b> Membre du directoire <i>Date de début de mandat</i> <i>Date de fin de mandat</i>	X			X		X	X (2)	
07-mars-08 07-mars-16								
<b>Bernd MUHLENWEG</b> Membre du directoire <i>Date de début de mandat</i> <i>Date de fin de mandat</i>		X		X	X (3)			X
14-mars-12 07-mars-16								
<b>Philippe MAUBERNA</b> Membre du directoire <i>Date de début de mandat</i> <i>Date de fin de mandat</i>	X (4)			X		X	X (4)	
28-août-13 07-mars-16								

- (1) Le conseil de surveillance du 2 juillet 2013 a reprecisé les termes d'une précédente décision en date du 27 mai 2004 selon laquelle Monsieur Laurent LEVY pourra prétendre à une indemnité de rupture à laquelle il aurait droit en cas de départ forcé de la Société. Se reporter au paragraphe 15.2 ci-après ;
- (2) Madame Elsa BORGHI est tenue au respect d'une clause de non concurrence et de loyauté pendant une période de 12 mois à compter de la cessation de son contrat de travail. En contrepartie de cette clause, elle percevra pendant cette durée de 12 mois, une indemnité spéciale mensuelle forfaitaire égale à 10% de la moyenne du salaire brut perçu par elle au cours de ses trois derniers mois de présence dans la Société ; se reporter au descriptif du contrat de travail présenté au paragraphe 19.2.1 ci-après ;
- (3) Par décision du conseil de surveillance en date du 2 juillet 2013, Monsieur Bernd MUHELENWEG s'est vu attribuer le bénéfice d'une indemnité de rupture à laquelle il pourra prétendre en cas de départ forcé de la Société dont les termes sont décrits au paragraphe 15.2 ci-après ;
- (4) Monsieur Philippe MAUBERNA est tenu au respect d'une clause de non concurrence limitée au territoire Français et pour une durée de un an à compter de la cessation de son contrat de travail, en contrepartie de laquelle la Société s'engage à lui verser une indemnité mensuelle égale à 30% de son dernier salaire brut. Se reporter au descriptif du contrat de travail présenté au paragraphe 19.2.1 ci-après.

## 15.1.2 Rémunérations et avantages versés aux membres du conseil de surveillance

**Tableau N°3 : Jetons de présences et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants**

Mandataires sociaux non dirigeants	Exercice 2014		Exercice 2013	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
<b>Laurent CONDOMINE</b>				
Jetons de présence (2)	16 250 €	16 408 €	15 158 €	15 000 €
Autres rémunérations	- €	- €	- €	- €
<b>Christophe DOUAT</b>				
Jetons de présence (2)	8 250 €	16 776 €	8 526 €	- €
Autres rémunérations	- €	- €	- €	- €
<b>Alain HERRERA</b>				
Jetons de présence (2)	7 500 €	13 816 €	6 316 €	- €
Autres rémunérations	- €	- €	- €	- €
<b>Anne-Marie GRAFFIN</b>			<i>nommée le 16/01/2014</i>	
Jetons de présence (2)	8 250 €	8 250 €	- €	- €
Autres rémunérations	- €	- €	- €	- €
<b>Enno SPILLNER</b>			<i>nommé le 16/01/2014</i>	
Jetons de présence (2)	8 750 €	8 750 €	- €	- €
Autres rémunérations	- €	- €	- €	- €

- (1) Le conseil de surveillance réuni le 3 octobre 2011 a nommé Monsieur CONDOMINE, président du conseil de surveillance et fixé sa rémunération mensuelle au titre de ce mandat à 1 250 € à compter du 1<sup>er</sup> octobre 2011. A partir de l'exercice 2014, la rémunération de Monsieur CONDOMINE est due semestriellement, comme celle de tous les membres du Conseil de Surveillance.  
Le montant versé en 2014 correspond aux jetons de présence dus au titre des exercices 2013 et 2014 ;
- (2) Les montants dus correspondent aux montants de jetons de présence dus au titre de l'exercice 2013, tels que fixés par le conseil de surveillance en date du 21 janvier 2014 ainsi qu'aux jetons de présence dus au titre de l'exercice 2014, tels que fixés par le conseil de surveillance en date du 10 février 2015, sur proposition du comité des rémunérations.

## 15.2 SOMMES PROVISIONNÉES PAR LA SOCIETE AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES ET AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

La Société n'a pas provisionné de sommes aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des membres du directoire et du conseil de surveillance à l'exception des sommes provisionnées au titre de l'assurance GSC souscrite au profit de M. LEVY pour les exercices 2013 et 2014 s'élevant respectivement à 8.416 € et 9.823 €.

La Société n'a pas accordé de primes d'arrivée ni de départ à ces personnes à l'exception de l'indemnité en cas de départ forcé de la Société dont bénéficient MM. LEVY et MUHELENWEG.

Par décision du conseil de surveillance réuni le 27 mai 2004, Monsieur Laurent LEVY, président du directoire, peut prétendre à une indemnité de rupture dans le cas d'un départ forcé de la Société. A la suite de l'introduction en bourse de la Société, un conseil de surveillance réuni le 2 juillet 2013 a précisé les termes de cette indemnité conformément aux dispositions de l'article L 225-90-1 du Code de commerce (i.e. conditions de performance).

Il est ainsi convenu que Monsieur Laurent LEVY peut dorénavant prétendre à une telle indemnité en cas :

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

Le montant des indemnités de départ de l'intéressé sera déterminé par le conseil de surveillance de la manière suivante.

Elles seront d'un montant maximum égal au montant total de la rémunération brute annuelle moyenne (fixe et variable) reçue par l'intéressé au cours de l'année précédant celle au cours de laquelle sa démission, sa révocation ou son licenciement est intervenu (le « Montant Maximum »), étant précisé que la date de sa révocation, de son licenciement ou de sa démission sera présumée être, selon le cas, la date à laquelle la lettre de révocation (ou de licenciement) est reçue par l'intéressé ou la date à laquelle la lettre de démission est reçue par la Société.

Leur bénéfice sera subordonné, et leur montant modulé, en fonction de la moyenne arithmétique du taux d'atteinte des objectifs fixés selon la politique de rémunération variable en vigueur dans la Société qui déterminent la part variable de la rémunération de l'intéressé au cours des trois derniers exercices clos précédant sa démission, sa révocation ou son licenciement. Ainsi si cette moyenne est :

- strictement inférieure à 50%, aucune indemnité de départ ne sera versée,
- égale ou supérieure à 50%, l'intéressé recevra des indemnités de départ d'un montant égal à 100% du Montant Maximum,

Ces indemnités de départ incluront les montants des indemnités légales (en ce compris celles le cas échéant prévues au titre de la loi et de la convention collective applicable), mais non celui relatif à une éventuelle indemnité de non-concurrence. Toutefois, dans l'hypothèse où le montant auquel Laurent Levy aurait droit au titre de ses indemnités de départ et de ses indemnités de non-concurrence excéderait deux fois le montant de sa rémunération fixe et variable cible (soit en supposant, s'agissant de la part variable, que les objectifs seront pleinement atteints) au cours de l'année de sa démission, de sa révocation, de son non-renouvellement ou de son licenciement, le montant de ses indemnités de départ serait réduit de telle sorte qu'ajouté à celui des indemnités de non-concurrence, n'excède pas le plafond susvisé. Il est par ailleurs précisé, en tant que de besoin, que le montant des indemnités de départ de Laurent Levy ne saurait être inférieur au minimum, le cas échéant, prévu par la loi et la convention collective applicable.

Il est en outre précisé, en tant que de besoin, qu'aucune indemnité de départ ne sera due dans l'hypothèse où l'intéressé serait révoqué, licencié, non-renouvelé ou démissionnerait de son mandat social mais resterait salarié de la Société ou d'une société du groupe sans réduction significative de ses fonctions, de ses responsabilités ou de sa rémunération (en ce compris sa rémunération fixe, ses avantages en nature, sa rémunération variable cible ou ses indemnités de départ) et sans changement de son lieu de travail dans un autre pays, décidé à chaque fois sans son accord.

Le même conseil de surveillance a accordé à Monsieur Bernd MUHELENWEG le bénéfice d'un principe d'une même indemnité que celle décrite ci-dessus à l'exception de la définition du montant des indemnités de départ qui seront déterminées par le conseil de surveillance comme suit.

Elles seront d'un montant égal au montant total des indemnités chômage que l'intéressé aurait été en droit de percevoir s'il avait été affilié au régime d'assurance chômage français, déduction faite des cotisations qu'il aurait supportées, dans la limite du Montant Maximum (tel que ce terme est défini ci-dessous), étant précisé que la date présumée d'affiliation à l'assurance chômage est la date de prise de son mandat au sein du directoire et que la date de sa révocation, de son licenciement ou de sa démission sera présumée être, selon le cas, la date à laquelle la lettre de révocation (ou de licenciement) est reçue par l'intéressé ou la date à laquelle la lettre de démission est reçue par la Société. Le montant de cette indemnisation sera calculé sur la base des règles en vigueur pour les affiliés au moment du départ. Le « Montant Maximum » désigne le montant total de la rémunération brute annuelle moyenne (fixe et variable) reçue par l'intéressé au cours de l'année précédant celle au cours de laquelle sa démission, sa révocation ou son licenciement est intervenu, étant précisé que la date de sa révocation, de son licenciement ou de sa démission sera présumée être, selon le cas, la date à laquelle la lettre de révocation (ou de licenciement) est reçue par l'intéressé ou la date à laquelle la lettre de démission est reçue par la Société.

### **15.3 BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS (BSA) ET/OU BONS DE SOUSCRIPTION DE PARTS DE CREATEUR D'ENTREPRISE(BSPCE) ATTRIBUÉS AUX MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE**

Se reporter aux paragraphes 17.2 et 21.1.4 ci-après où figurent de manière détaillée, les conditions des plans dont bénéficient les membres du directoire.

## **16 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION**

### **16.1 DIRECTION DE LA SOCIETE**

Nanobiotix est une société anonyme à directoire et conseil de surveillance dont la composition figure au paragraphe 14.1 ci-dessus.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2014, le directoire s'est réuni 8 fois avec un taux de présence moyen de ses membres de 95 %.

Au premier semestre 2015, le directoire s'est réuni 4 fois avec un taux de présence moyen de ses membres de 100%.

### **16.2 INFORMATIONS SUR LES CONTRATS DE SERVICES LIANT LES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE AVEC LA SOCIÉTÉ**

Il n'y a pas de contrat des services entre les membres du directoire et la Société ni entre les membres du conseil de surveillance et la Société.

### **16.3 CONSEIL DE SURVEILLANCE ET COMITES SPECIALISES – GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE**

#### **16.3.1 Conseil de surveillance**

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2014, le conseil de surveillance s'est réuni 8 fois et le taux de présence moyen des membres du conseil de surveillance s'est élevé à 98 %.

Au premier semestre 2015, le conseil de surveillance s'est réuni 3 fois avec un taux de présence moyen de ses membres de 100%.

La composition et les informations relatives aux membres du conseil de surveillance font l'objet des développements présentés aux chapitres 14 « Organes d'administration, de direction, de surveillance et de direction générale » et 21.2 « Actes constitutifs et statuts » du présent Document.

#### **16.3.2 Comités spécialisés**

La Société dispose à ce jour de deux comités spécialisés constitués par le conseil de surveillance de la Société : un comité des rémunérations et un comité d'audit.

##### **16.3.2.1 Comité d'audit**

###### **16.3.2.1.1 (a) Composition**

Le conseil de surveillance du 9 septembre 2010 a mis en place un comité d'audit, dont les membres ont adopté un nouveau règlement intérieur le 11 avril 2012 tel que décrit ci-dessous.

Le comité d'audit est, si possible, composé au minimum de trois membres désignés par le conseil de surveillance après avis du comité des rémunérations. Les membres du comité d'audit sont choisis parmi les membres du conseil de surveillance et, dans la mesure du possible, deux tiers d'entre eux sont des membres indépendants, dont au moins un disposant de compétences particulières en matière financière ou comptable, étant précisé que tous les membres possèdent des compétences minimales en matière financière et comptable.

A la suite des différents changements dans la composition du conseil de surveillance, le conseil de surveillance a nommé le 21 janvier 2014 les personnes suivantes en tant que membres du comité d'audit :

- Monsieur Enno SPILLNER, Président et
- Monsieur Christophe DOUAT,

chacun d'entre eux disposant de compétences particulières en matière financière ou comptable.

#### **16.3.2.1.2 (b) Fonctionnement**

Le comité d'audit se réunit au moins trois fois par an, selon un calendrier fixé par son président, pour examiner les comptes consolidés annuels, semestriels et, le cas échéant, trimestriels, sur un ordre du jour arrêté par son président et adressé aux membres du comité d'audit sept jours au moins avant la date de la réunion. Il se réunit aussi à la demande de son président, de deux de ses membres, ou du président du conseil de surveillance de la Société.

Le comité d'audit peut entendre tout membre du conseil de surveillance de la Société et procéder à la réalisation de tout audit interne ou externe sur tout sujet qu'il estime relever de sa mission. Le président du comité d'audit en informe au préalable le conseil de surveillance. En particulier, le comité d'audit a la faculté de procéder à l'audition des personnes qui participent à l'élaboration des comptes ou à leur contrôle (directeur administratif et financier et principaux responsables de la direction financière). Le comité d'audit procède à l'audition des commissaires aux comptes. Il peut les entendre en dehors de tout représentant de la Société.

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

Le rapport annuel comportera un exposé sur l'activité du comité au cours de l'exercice écoulé.

Si, au cours de ses travaux, le comité d'audit détecte un risque significatif qui ne lui paraît pas être traité de façon adéquate, le président en alerte sans délai le président du conseil de surveillance.

#### **16.3.2.1.3 (c) Missions**

Le comité d'audit est chargé notamment :

- d'assurer le suivi du processus d'élaboration de l'information financière ;
- d'assurer le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- d'assurer le suivi du contrôle légal des comptes annuels par les commissaires aux comptes ;
- d'émettre une recommandation sur les commissaires aux comptes proposés à la désignation par l'assemblée générale et de revoir les conditions de leur rémunération ;
- d'assurer le suivi de l'indépendance des commissaires aux comptes ;
- d'examiner les conditions d'utilisation des produits dérivés ;
- de prendre connaissance périodiquement de l'état des contentieux importants ;
- d'examiner les procédures de la Société en matière de réception, conservation et traitement des réclamations ayant trait à la comptabilité et aux contrôles comptables effectués en interne, aux questions relevant du contrôle des comptes ainsi qu'aux documents transmis par des employés sur une base anonyme et confidentielle et qui mettraient en cause des pratiques en matière comptable ou de contrôle des comptes ; et
- de manière générale, d'apporter tout conseil et formuler toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

### 16.3.2.2 *Comité des rémunérations*

#### **16.3.2.2.1 (a) *Composition***

Le conseil de surveillance du 9 septembre 2010 a mis en place un comité des rémunérations, dont les membres ont adopté un règlement intérieur le 11 avril 2012 tel que décrit ci-dessous.

Le comité des rémunérations est, si possible, composé d'au moins trois membres du conseil de surveillance désignés par ce dernier. Les membres indépendants représentent, dans la mesure du possible, la majorité de ses membres.

Il est précisé en tant que de besoin qu'aucun membre du conseil de surveillance exerçant des fonctions de direction au sein de la Société ne peut être membre du comité des rémunérations.

A la suite des différents changements dans la composition du conseil de surveillance, le conseil de surveillance a nommé les personnes suivantes en tant que membres du comité des rémunérations :

- Madame Anne-Marie GRAFFIN, Président et membre indépendant et
- Monsieur Alain HERRERA, membre indépendant

#### **16.3.2.2.2 (b) *Fonctionnement***

Le comité des rémunérations se réunit au moins deux fois par an, selon un calendrier fixé par son président, sur un ordre du jour arrêté par son président et adressé aux membres du comité des rémunérations sept jours au moins avant la date de la réunion. Il se réunit aussi à la demande de son président, de deux de ses membres ou du conseil de surveillance.

Les membres du conseil de surveillance non dirigeants, qui ne sont pas membres du comité des rémunérations, peuvent participer librement à ses réunions.

Le président du conseil de surveillance de la Société, s'il n'est pas membre du comité, peut être invité à participer aux réunions du comité. Le comité l'invite à lui présenter ses propositions. Il n'a pas voix délibérative et n'assistent pas aux délibérations relatives à sa propre situation.

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

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

Le rapport annuel comportera un exposé sur l'activité du comité au cours de l'exercice écoulé.

Le comité des rémunérations examine notamment le projet de rapport de la Société en matière de rémunération des dirigeants.

#### **16.3.2.2.3 (c) *Missions***

Le comité des rémunérations est notamment chargé :

- d'examiner les principaux objectifs proposés par la direction générale en matière de rémunération des dirigeants non mandataires sociaux de la Société, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions ;
- d'examiner la rémunération des dirigeants non mandataires sociaux, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions, les régimes de retraite et de prévoyance et les avantages en nature ;
- de formuler, auprès du conseil de surveillance, des recommandations et propositions concernant :
  - la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les avantages en nature, les autres droits pécuniaires, y compris en cas de cessation d'activité, des membres du directoire. Le comité propose des montants et des structures de rémunération et, notamment, des règles de fixation de la part variable prenant en compte la stratégie, les objectifs et les résultats de la Société ainsi que les pratiques du marché, et
  - les plans d'actions gratuites, d'options de souscription ou d'achat d'actions et tout autre mécanisme similaire d'intéressement et, en particulier, les attributions nominatives aux membres du directoire,
- d'examiner le montant total des jetons de présence et leur système de répartition entre les membres du conseil de surveillance, ainsi que les conditions de remboursement des frais éventuellement exposés par les membres du conseil de surveillance,
- de préparer et de présenter les rapports, le cas échéant, prévus par le règlement intérieur du conseil de surveillance, et
- de préparer toute autre recommandation qui pourrait lui être demandée par le conseil de surveillance en matière de rémunération.

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

#### **16.4 DÉCLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE**

La Société se réfère au Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext et validé en tant que code de référence par l'Autorité des Marchés Financiers, dans la mesure où les principes qu'il contient seront compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale de la Société, en particulier dans le cadre de l'élaboration du rapport du président du conseil de surveillance prévu par les dispositions de l'article L. 225-68 du Code de commerce.

Recommandations du Code Middlenext	Adoptée
<b>I. Le pouvoir exécutif</b>	
R1 : Cumul contrat de travail et mandat social	X
R2 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X
R3 : Indemnités de départ	X
R4 : Régime des retraites supplémentaires	X
R5 : Stock-options et attribution gratuite d'actions	X
<b>II. Le pouvoir de « surveillance »</b>	
R6 : Mise en place d'un règlement intérieur du Conseil	X
R7 : Déontologie des membres du Conseil	X
R8 : Composition du Conseil – Présence des membres indépendants au sein du Conseil de surveillance	X
R9 : Choix des membres du Conseil	X
R10 : Durée des mandats des membres du Conseil	X
R11 : Information des membres du Conseil	X
R12 : Mise en place des Comités	X
R13 : Réunions du Conseil et des Comités	X
R14 : Rémunération des membres du Conseil	X
R15 : Mise en place d'une évaluation des travaux du Conseil de surveillance	En cours

La Société a mis en place plusieurs outils d'évaluation des travaux des membres du conseil de surveillance. L'évaluation de ces travaux sera faite lors du prochain Document de Référence.

La Société dispose de deux comités spécialisés (se reporter au paragraphe 16.3 ci-dessus).

La Société considère qu'elle dispose, en les personnes de Messieurs Condomine, Douat, Spillner et Herrera ainsi que de Madame Anne-Marie GRAFFIN, de cinq membres du conseil de surveillance indépendants, au sens des dispositions du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites visé ci-dessus (se reporter au paragraphe 16.5 ci-dessous).

La Société s'est par ailleurs dotée d'un règlement intérieur du conseil de surveillance (se reporter au paragraphe 16.5 ci-après).

Comme cela avait été annoncé au moment de l'introduction en bourse de la Société, le conseil de surveillance a procédé à une évaluation des modalités de son fonctionnement pour l'exercice 2014.

## 16.5 RAPPORT DU PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE, LE CONTROLE INTERNE ET LA GESTION DES RISQUES

Le rapport ci-dessous est celui présenté à l'assemblée générale ordinaire du 25 juin 2015 au titre de l'exercice 2014.

«Mesdames, Messieurs les actionnaires,

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-68 du code de commerce, j'ai l'honneur de vous rendre compte dans le présent rapport, en ma qualité de président du conseil de surveillance, de la composition du conseil de surveillance et de l'application du principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes en son sein, des conditions de préparation et d'organisation des travaux de ce conseil au cours de l'exercice 2014 ainsi que des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société.

Ce rapport, préparé par le secrétariat général et la direction financière de la Société, a été soumis au comité d'audit puis approuvé par le conseil de surveillance lors de sa réunion du 10 avril 2015.

### **1. Gouvernement d'entreprise et représentation des femmes et des hommes au conseil de surveillance**

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

Le conseil de surveillance (ou le « Conseil »), lors de sa séance du 11 avril 2012, s'est doté d'un règlement intérieur qui précise notamment, les règles de fonctionnement du conseil, les principes de conduite et les obligations des membres du conseil de surveillance de la Société et les modalités de fonctionnement du conseil et des comités. Les principales dispositions du règlement intérieur du conseil sont reproduites ci-après.

Le conseil de surveillance, lors de sa séance du 11 avril 2012, a décidé de se référer au code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext et validé en tant que code de référence par l'Autorité des Marchés Financiers (le « Code MiddleNext ») en tant que code de référence de gouvernement d'entreprise, ce code étant disponible notamment sur le site de MiddleNext ([www.middlenext.com](http://www.middlenext.com)).

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

Conformément aux dispositions du code de commerce, le conseil de surveillance doit être composé en recherchant une représentation équilibrée des femmes et des hommes. A cet égard, la proportion des membres du conseil de surveillance de chaque sexe ne pourra être inférieure à 20 % à l'issue de la première assemblée ordinaire qui suivra le 1er janvier 2014 et à 40 % à l'issue de la première assemblée ordinaire qui suivra le 1er janvier 2017. En outre, lorsque le conseil est composé au plus de 8 membres, l'écart, entre le nombre de membres du conseil de surveillance de chaque sexe ne doit pas être supérieur à 2.

A ce jour, le conseil de surveillance comprend une femme, correspondant à 20% des membres du conseil de surveillance.

### 1.1. Composition du conseil de surveillance

En vertu des dispositions légales et statutaires, le conseil de surveillance est composé de trois membres au moins et de 18 membres au plus, nommés par l'assemblée générale des actionnaires pour une durée de six ans et rééligibles au terme de leur mandat. En cas de vacance, les membres du conseil de surveillance peuvent être cooptés dans les conditions prévues par la loi et les règlements applicables.

Le conseil de surveillance estime que ses membres sont indépendants. Ils remplissent en effet les critères définis dans le Code MiddleNext, dans la mesure où ils :

- ne sont ni salarié ou mandataire social dirigeant de la Société, ni salarié ou mandataire social dirigeant de l'une de ses filiales et ne l'ont pas été au cours des trois dernières années ;
- ne sont pas client, fournisseur ou banquier significatif de la Société, ou dont la Société représenterait une part significative de l'activité ;
- ne sont pas actionnaire de référence de la Société ;
- n'ont de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence; et
- n'ont été auditeur de la Société au cours des trois dernières années.

Le tableau qui suit décrit la composition du conseil de surveillance au 31 décembre 2014. A cette date le conseil de surveillance de la Société était constitué de 5 membres.

Nom	Mandat	Principale fonction dans la société	Principale fonction hors de la société	Date de 1ère nomination	Date de fin de mandat
<b>Laurent CONDOMINE</b>	Président	Néant	Président du conseil de surveillance de Diaxonhit	23 06 2011	A l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016
<b>Alain HERRERA</b>	Membre	Néant	Président d'AOC	23 06 2011	A l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016
<b>Christophe DOUAT</b>	Membre	Néant	Président de Medincell	28 06 2013	Nomination à titre provisoire par le Conseil de Surveillance du 22 Janvier 2013, puis ratiifiée par l'assemblée du 28 juin 2013, en remplacement de Thierry Chopin, démissionnaire) pour la durée du mandat restant à courir, soit jusqu'à l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2017
<b>Anne-Marie GRAFFIN</b>	Membre	Néant	Experte consultante pour l'industrie pharmaceutique	18 12 2013	Nomination à titre provisoire par le Conseil de Surveillance du 22 Janvier 2013, puis ratiifiée par l'assemblée du 18 juin 2014 (en remplacement de Cap Décisif représenté par Jérôme SNOLLAERT, démissionnaire) pour la durée du mandat restant à courir, soit jusqu'à l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2017
<b>Enno SPILLNER</b>	Membre	Néant	CEO / CFO 4 S C	18 06 2014	A l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019

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

- Laurent CONDOMINE et Madame Anne-Marie GRAFFIN : siège social de la Société
- Christophe DOUAT, Medincell SA, 1 rue Charles Cros, 34830 Jacou

- Alain HERRERA chez AOC, 77 rue de Vaugirard 75006 Paris
- Enno SPILLNER, chez 4SC AG, 82152 Martinsried, Allemagne

### **1.2. Missions du conseil de surveillance**

Le conseil de surveillance est soumis aux dispositions du code de commerce, des articles 15 à 17 des statuts de la Société et du règlement intérieur qu'il a adopté.

Le conseil de surveillance, notamment :

- exerce le contrôle permanent de la gestion de la Société par le directoire,
- désigne les membres du directoire chargés de définir la stratégie de la Société et de la gérer,
- fixe les rémunérations des membres du directoire,
- autorise les conventions et engagements visés aux articles L. 225-86 et L. 225-90-1 du code de commerce,
- propose à l'assemblée générale des actionnaires la désignation des commissaires aux comptes,
- approuve le rapport du président du conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne.

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

Il n'existe pas de limitations statutaires des pouvoirs du directoire.

### **1.3. Conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil**

Pour participer efficacement aux travaux et aux délibérations du conseil de surveillance, 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 dirigeants de l'entreprise, à condition d'en informer préalablement le directoire. Les membres du directoire peuvent assister à ces entretiens, sauf si le membre du conseil de surveillance concerné s'y oppose. Les membres du directoire peuvent être entendus à toute réunion du Conseil.

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

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

Le conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'exige l'intérêt social et au moins une fois par trimestre. Au plus tard lors de la dernière réunion de l'exercice, le conseil de surveillance arrête la date de ses réunions trimestrielles à tenir au cours de l'exercice suivant. Les membres du conseil de surveillance sont convoqués par tout moyen, même verbalement.

Sont adressés, remis ou mis à disposition des membres du conseil de surveillance, dans un délai raisonnable préalable à la réunion, tous les documents ou projets de documents, de nature à les informer sur l'ordre du jour et sur toutes questions qui sont soumises à l'examen du conseil.

En outre, le conseil de surveillance est informé, à l'occasion de ses réunions, de la situation financière, de la situation de trésorerie et des engagements de la Société.

Les membres du conseil de surveillance peuvent participer à la réunion du conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication. Cette modalité de participation n'est pas applicable pour l'adoption des décisions qui ont pour objet : (i) la nomination, la révocation, la fixation de la rémunération des membres du directoire, et (ii) la vérification et le contrôle des comptes de l'exercice, y compris les comptes consolidés établis en normes IFRS et l'examen du rapport de gestion.

Les moyens mis en œuvre doivent permettre l'identification des participants et garantir leur participation effective.

Le procès-verbal de délibération mentionne la participation de membres du conseil de surveillance par les moyens de visioconférence ou de télécommunication.

Une fois par an, le conseil de surveillance fait le point sur les modalités de son fonctionnement et, au moins tous les trois ans, il procède à une évaluation formalisée avec l'aide le cas échéant d'un consultant extérieur. Cette évaluation a, en outre, pour objet de vérifier que les questions importantes sont convenablement préparées et débattues et de mesurer la contribution de chaque membre aux travaux du conseil de surveillance eu égard, notamment, à sa compétence et à son implication.

Le conseil de surveillance procède, à la date d'établissement du présent rapport, à une évaluation des modalités de son fonctionnement pour l'exercice 2014, dont les conclusions seront examinées à l'occasion d'une prochaine réunion du conseil de surveillance.

#### **1.4. Compte-rendu de l'activité du conseil de surveillance au cours de l'exercice 2014**

Au cours de l'exercice écoulé, le conseil de surveillance de la Société s'est réuni à 8 reprises. Le président du conseil a présidé ces réunions, le taux de participation moyen sur l'exercice de l'ensemble des membres étant de 98 %.

#### **1.5. Comité d'audit**

Le conseil de surveillance de la Société, lors de sa séance du 9 septembre 2010, a décidé la mise en place d'un comité d'audit (le « Comité d'Audit »), dont les membres ont adopté un nouveau règlement intérieur le 11 avril 2012 approuvé par le conseil de surveillance.

La mission du Comité d'Audit est, sous la responsabilité exclusive et collective des membres du conseil de surveillance de la Société et en vue de s'assurer de la qualité du contrôle interne et de la fiabilité de l'information fournie aux actionnaires ainsi qu'aux marchés financiers, d'assurer le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières et, à cet effet, notamment :

- d'assurer le suivi du processus d'élaboration de l'information financière ;
- d'assurer le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- d'assurer le suivi du contrôle légal des comptes annuels et des comptes IFRS par les commissaires aux comptes ;
- d'émettre une recommandation sur les commissaires aux comptes proposés à la désignation par l'assemblée générale et de revoir les conditions de leur rémunération ;
- d'assurer le suivi de l'indépendance des commissaires aux comptes ;
- d'examiner les conditions d'utilisation des produits dérivés ;

- de prendre connaissance périodiquement de l'état des contentieux importants ;
- d'examiner les procédures de la Société en matière de réception, conservation et traitement des réclamations ayant trait à la comptabilité et aux contrôles comptables effectués en interne, aux questions relevant du contrôle des comptes ainsi qu'aux documents transmis par des employés sur une base anonyme et confidentielle et qui mettraient en cause des pratiques en matière comptable ou de contrôle des comptes ; et
- de manière générale, d'apporter tout conseil et formuler toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

Le comité d'audit est, si possible, composé au minimum de deux membres désignés par le conseil de surveillance après avis du comité des rémunérations. Les membres du comité d'audit sont choisis parmi les membres du conseil de surveillance et, dans la mesure du possible, deux tiers d'entre eux sont des membres indépendants, dont au moins un disposant de compétences particulières en matière financière ou comptable, étant précisé que tous les membres possèdent des compétences minimales en matière financière et comptable.

Suite aux différents changements dans la composition du conseil de surveillance, le conseil de surveillance a nommé le 21 janvier 2014 les personnes suivantes en tant que membres du comité d'audit :

- Monsieur Enno SPILLNER, Président et
- Monsieur Christophe DOUAT,

Chacun d'entre eux disposant de compétences particulières en matière financière ou comptable.

Le Comité d'Audit peut entendre tout membre du directoire de la Société et procéder à la visite ou à l'audition de responsables d'entités opérationnelles ou fonctionnelles utiles à la réalisation de sa mission. Il en informe préalablement le président du conseil de surveillance et le président du directoire de la Société. En particulier, le Comité d'Audit a la faculté de procéder à l'audition des personnes qui participent à l'élaboration des comptes ou à leur contrôle (directeur financier et principaux responsables de la direction financière).

Le Comité d'Audit procède à l'audition des commissaires aux comptes.

Le Comité d'Audit s'est réuni 3 fois au cours de l'exercice 2014 avec un taux de présence minimum de 100 %.

### **1.6. Comité des rémunérations**

Le conseil de surveillance de la Société, lors de sa séance du 9 septembre 2010, a décidé la mise en place d'un comité des rémunérations (le « Comité des Rémunérations ») dont les membres ont adopté un règlement intérieur le 11 avril 2012 approuvé par le conseil de surveillance.

Le Comité des Rémunérations a pour objectifs principaux d'examiner les politiques de rémunération des dirigeants mises en œuvre par la Société, de proposer la rémunération des membres du directoire et, le cas échéant, des membres du conseil de surveillance et de préparer tout rapport que la Société doit présenter sur ces sujets.

Le Comité des Rémunérations exerce, notamment, les missions suivantes :

- d'examiner les principaux objectifs proposés par la direction générale en matière de rémunération des dirigeants non mandataires sociaux de la Société, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions ;

- d'examiner la rémunération des dirigeants non mandataires sociaux, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions, les régimes de retraite et de prévoyance et les avantages en nature ;
- de formuler, auprès du conseil de surveillance, des recommandations et propositions concernant :
  - o la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les avantages en nature, les autres droits pécuniaires, y compris en cas de cessation d'activité, des membres du directoire. Le comité propose des montants et des structures de rémunération et, notamment, des règles de fixation de la part variable prenant en compte la stratégie, les objectifs et les résultats de la Société ainsi que les pratiques du marché, et
  - o les plans d'actions gratuites, d'options de souscription ou d'achat d'actions et tout autre mécanisme similaire d'intéressement et, en particulier, les attributions nominatives aux membres du directoire,
  - o la revue des objectifs annuels de la Société, et ceux des membres du directoire qui en découlent" et " l'évaluation de l'atteinte des objectifs du directoire
  - o l'évaluation de l'atteinte des objectifs du directoire
- d'examiner le montant total des jetons de présence et leur système de répartition entre les membres du conseil de surveillance, ainsi que les conditions de remboursement des frais éventuellement exposés par les membres du conseil de surveillance,
- de préparer et de présenter les rapports, le cas échéant, prévus par le règlement intérieur du conseil de surveillance, et
- de préparer toute autre recommandation qui pourrait lui être demandée par le conseil de surveillance en matière de rémunération.

De manière générale, le Comité des Rémunérations apportera tout conseil et formulera toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

Le Comité des Rémunérations est, si possible, composé d'au moins trois membres du conseil de surveillance désignés par le conseil de surveillance, au moins la majorité d'entre eux devant être, dans la mesure du possible, des membres indépendants selon les critères définis par le Code MiddleNext.

Les membres du Comité des Rémunérations sont :

- Madame Anne-Marie Graffin (président et membre indépendant) ;
- Monsieur Alain Herrera (membre indépendant) ;

Dans le cadre de sa mission, le Comité des Rémunérations peut demander au président du directoire à bénéficier de l'assistance de tout cadre dirigeant de la Société dont les compétences pourraient faciliter le traitement d'un point à l'ordre du jour.

Le Comité des Rémunérations s'est réuni 8 fois au cours de l'exercice 2014 avec un taux de présence de 100 %.

### **1.7. Principes et règles qui déterminent la rémunération des mandataires sociaux**

La Société applique l'ensemble des recommandations du Code MiddleNext relatives à la rémunération des dirigeants mandataires sociaux et mandataires sociaux non dirigeants.

Les informations détaillées relatives à ces rémunérations et leur présentation figurent dans le rapport de gestion du directoire sur l'exercice clos le 31 décembre 2014.

Au titre de l'exercice 2014, les parts variables de la rémunération de Laurent Levy, Philippe Mauberna, Elsa Borghi, Bernd Muehlenweg ont été déterminées par le conseil de surveillance de la Société sur proposition du Comité des Rémunérations selon les critères suivants : (i) performance de la Société à hauteur de 50% ; et (ii) performance individuelle à hauteur de 50%.

Le conseil de surveillance de la Société, lors de sa réunion du 10 février 2015, a décidé d'accorder des jetons de présence au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2014 à ses cinq membres personnes physiques indépendants, Messieurs Laurent Condomine, Christophe Douat, Alain Herrera, Enno Spillner et Anne-Marie Graffin à hauteur respectivement de 16.250, 8.250, 7.500, 8.250, 8.750 euros, soit un montant total de 49.000 euros.

### **1.8. Autres éléments de gouvernance**

Les dispositions relatives à la participation des actionnaires aux assemblées figurent à l'article 22 des statuts disponibles au siège de la Société. Les informations visées à l'article L. 225-100-3 du Code de commerce, susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique, sont détaillées dans le rapport de gestion du directeur.

## **2. Procédures de gestion des risques et de contrôle interne mises en place par la Société**

### **2.1. Principes généraux de contrôle interne**

#### **2.1.1. Définition**

La Société adopte la définition du contrôle interne proposée par l'Autorité des Marchés Financiers<sup>24</sup>, selon laquelle le contrôle interne est un dispositif mis en œuvre par la Société qui vise à assurer :

- la conformité aux lois et règlements ;
- l'application des instructions et orientations fixées par la direction générale ;
- le bon fonctionnement des processus internes de la Société ;
- la fiabilité des informations financières ;

et, d'une façon générale, contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources. La Société a poursuivi la mise en œuvre au cours de l'exercice d'un processus de contrôle interne destiné à « garantir en interne la pertinence et la fiabilité des informations utilisées et diffusées dans les activités de la Société ».

Toutefois le contrôle interne ne peut fournir une assurance absolue que les objectifs de la Société seront atteints, ni que les risques d'erreurs ou de fraude soient totalement maîtrisés ou éliminés.

#### **2.1.2. Les composantes du contrôle interne**

##### Organisation générale :

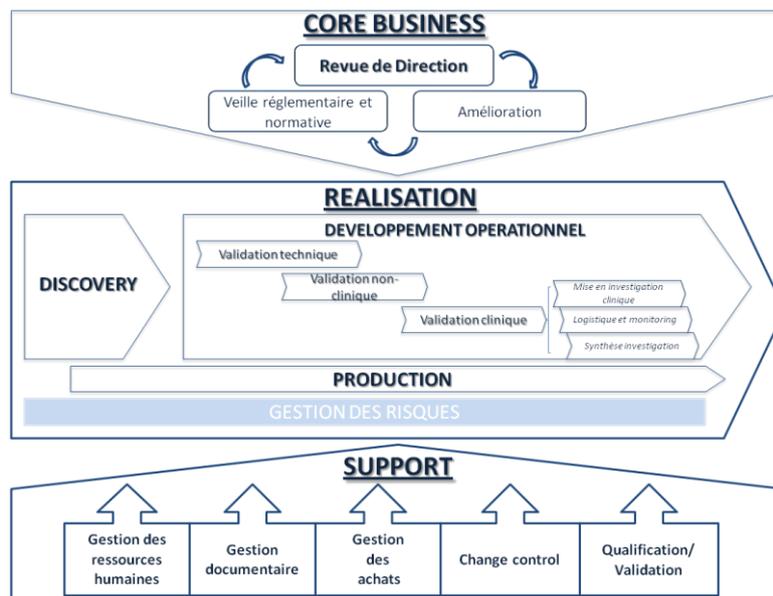
L'organisation des procédures du dispositif du contrôle interne et de gestion des risques au sein de la Société se fonde sur les principes et outils suivants :

---

<sup>24</sup> Guide de mise en œuvre du cadre de référence sur le contrôle interne adapté aux valeurs moyennes et petites mis à jour le 22 juillet 2010

- **Les organigrammes et les fiches de postes**, régulièrement mis à jour sous la responsabilité de chaque directeur d'activité et centralisés par la direction des ressources humaines. Les fiches de poste comportent une description approfondie des missions, responsabilités et compétences attendues de chaque responsable. Elles couvrent l'ensemble des fonctions clé et sont revues sous l'autorité directe des membres du directoire ;
- **Les règles d'engagement et de délégation d'autorité** qui s'appliquent aux différents responsables, précisées dans les fiches de poste elles-mêmes ;
- **Le manuel Assurance Qualité** définit une cartographie détaillée de l'ensemble des processus, qui ont été identifiés de la manière suivante :
  - o Processus « core business »
  - o Processus « réalisation » et
  - o Processus « support ».

Le système des processus bâti est robuste et prêt aux évolutions en fonction des activités de la Société.



- **Un suivi formalisé des droits d'accès au système d'informations** et aux principaux documents. Les droits d'accès sont répartis par zone d'activité et définis pour chaque collaborateur en lecture et en écriture. De plus, lors de chaque embauche, les responsables de département définissent pour leur zone de travail collaboratif les droits d'accès du nouveau salarié pour chaque sous-ensemble placé dans leur périmètre de responsabilité.
- **La gestion des compétences**, directement liée au plan stratégique, à la définition des responsabilités, au plan de formation et au référentiel des fonctions attribuées au travers des fiches de poste.

Lors de l'entretien individuel annuel, la définition des objectifs et du plan d'action personnel correspondant est détaillé dans un document validé par le salarié, son supérieur hiérarchique et un membre du directoire. Le suivi annuel est formalisé dans la « fiche d'entretien annuel d'appréciation » qui comporte une évaluation détaillée des performances selon la définition des objectifs généraux de la Société et des objectifs individuels de chaque collaborateur.

Les recrutements et les licenciements sont systématiquement engagés et approuvés par le directoire.

Le dispositif de contrôle interne de la Société est également fondé sur la diffusion et l'analyse des informations nécessaires au pilotage de l'activité, au travers d'actions d'animations et d'outils :

### **Actions d'animation**

- **Réunions d'animation présidées par le directoire** : elles permettent la communication formelle sur la marche des activités clés et les décisions stratégiques (deux ou trois fois par an);
- **Revue de direction** effectuées par le responsable de l'Assurance Qualité et les membres du directoire avec les responsables de départements, réunis de façon collégiale au rythme de cinq à six réunions par an. Les revues de direction permettent d'effectuer l'évaluation de la réussite du plan stratégique et de l'avancement du projet global de la Société ainsi que la prise de décision des actions préventives et correctrices. Aussi, les axes stratégiques définis par le directoire sont présentes à l'ensemble des responsables de départements. Les objectifs annuels sont ensuite diffusés à chaque équipe par le responsable de département et sont déclinés dans chaque fiche d'objectifs ;
- **Le « Quality Board »** se réunit toutes les 2 semaines, sous l'impulsion du directeur de l'Assurance Qualité. Ce groupe de travail est composé du directeur du développement et des affaires médicales, du directeur de la recherche et de la propriété intellectuelle, du directeur des affaires réglementaires et du responsable Qualité. Il effectue une surveillance permanente de la qualité des produits, analyse les défaillances et définit des plans d'action.

### **Outils de suivi**

Les outils de suivi mis en place par la Société ont pour objectif d'identifier et d'évaluer les rôles et les statuts sur les différents types de transactions. Ces indicateurs sont construits en fonction de la criticité des activités par chaque responsable de département à partir d'une vision commune définie par le directoire. Ils permettent de s'assurer que l'ensemble des actions stratégiques et des modes opératoires sont correctement mis en œuvre et respectés par les différents responsables.

### Processus de gestion des risques :

La Société s'est engagée dans une démarche volontaire de gestion des risques selon la norme internationale spécifiquement développée pour les fabricants des dispositifs médicaux NF EN ISO 14971 (Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux). Elle fournit un cadre de travail à l'aide de principes établis de gestion des risques liés à l'utilisation de dispositifs médicaux.

En premier lieu, le périmètre des travaux couvre le cycle de vie des produits de la Société, depuis la conception, passant par la validation non clinique et clinique jusqu'à la commercialisation et la mise au rebut. Le processus identifie, élimine ou réduit au maximum les risques potentiels de production et de la phase de postproduction ainsi que ceux liés à l'environnement. Il s'étend ainsi sur tous les aspects du processus de Réalisation. Les dossiers de gestion de risques matérialisent en permanence les travaux effectués, leur surveillance et leur mise à jour. Ils comportent notamment des formulaires d'analyse du risque couvrant les types de défaillances potentielles à toutes les étapes du cycle de vie des produits, les impacts et les causes possibles, le plan de surveillance actuel et les actions d'amélioration à mettre en place.

Outre l'implication forte des membres du directoire, le processus de gestion des risques mis en place implique l'ensemble des équipes de l'entreprise et comporte notamment une sensibilisation et une formation du personnel. Un coordinateur responsable (Assurance Qualité) et une équipe multidisciplinaire composée des responsables de département ont été mis en place pour réaliser la gestion des risques sur les produits de la Société. Le fonctionnement est essentiellement collégial.

*In fine*, l'ensemble des paramètres du processus permettent la définition du « Risque résiduel global ». Ce processus de gestion des risques est une approche démontrée de grande efficacité pour la protection de la santé humaine.

La Société a le souci d'améliorer en permanence son système de gestion des risques et d'effectuer une veille technique sur les meilleures pratiques. Elle n'a pas mis en place une cartographie globale des risques, compte tenu de sa taille et de la supervision constante exercée par le directoire auprès des responsables d'activité. En revanche, lors des revues de direction, les risques pouvant impacter l'atteinte des objectifs généraux de la Société sont analysés. Les actions correctives sont définies et suivies selon un schéma de décision court et pragmatique. De plus, la politique de gestion des risques existante est mise en place de façon cohérente avec la déclaration de politique générale d'entreprise pour faire partie intégrante des objectifs stratégiques de l'entreprise.

Activités de contrôle :

#### ***Activités de contrôle liées au respect de la réglementation***

La Société est soumise aux Réglementations Européennes et Nationales applicables aux produits de santé humaine. Dans ce cadre, elle s'impose des activités de contrôle pour assurer la conformité à la Directive Européenne 93/42/EEC, amendée 2007/47/EC et à l'arrêté du 15 mars 2010 fixant la mise en œuvre des exigences essentielles applicables aux dispositifs médicaux. Ainsi, la Société contrôle tous les types de processus : « Core business », « Réalisation » et « Support ». Ce contrôle est réalisé au travers d'indicateurs de suivi et de performance spécifiques à chacun des processus susmentionnés et fondamentalement encadré par la Norme Européenne EN ISO 13485 « Systèmes de Management de la Qualité pour les dispositifs médicaux ».

#### ***Activités de contrôle liées aux cycles comptables et financiers***

Les cycles comptables et financiers font l'objet d'un contrôle direct qui, le plus souvent, est assuré par le directeur général, via les bases de données et les tableaux de bord de suivi mis en place depuis plusieurs années.

Les exemples suivants illustrent les activités de contrôle effectuées par le directeur général via une base de données spécifique qui permet de traiter toute l'information relative aux décaissements :

- l'ensemble des informations relatives aux achats fournisseurs,
- l'ensemble des informations relatives aux achats frais généraux,
- l'ensemble des informations relatives aux salaires et aux organismes sociaux,
- l'ensemble des informations relatives aux remboursements de notes de frais,
- l'ensemble des informations relatives aux comptes courants.

Cette base est suivie par le directeur général à partir des informations transmises par les autres services (demande de commandes de fournitures par les salariés des différents secteurs, tarifs de vente applicables négociés par les commerciaux,...). Les informations saisies dans la base font l'objet d'un contrôle exhaustif par le directeur général.

Le directoire est étroitement impliqué dans le suivi de la trésorerie et la construction du budget. Ce budget construit annuellement, est revu et approuvé par le Directoire avant d'être envoyé au comité d'audit. Les différentes natures de dépenses sont modélisées et planifiées mensuellement. Les écarts entre budget et réel sont également suivis chaque mois par le directoire.

Par ailleurs, l'utilisation des outils de paiement (carte bleue, émission de chèques,...) reste une fonction exclusive des membres du directoire, à l'exception des assistantes de direction qui ont l'autorisation de régler directement quelques achats de frais généraux pour le compte du directoire.

### ***Activités de contrôles liées aux processus externalisés***

A chaque fois que cela est nécessaire, la Société délègue ses activités auprès de sous-traitants. La sélection de ces collaborateurs externes est assurée par un processus permanent de qualification et de suivi rigoureux permettant d'optimiser la sécurité, la fiabilité et l'efficacité des opérations sous-traitées.

Cette association, interne-externe, des compétences les plus performantes, facilite l'application des meilleurs standards et permet de disposer d'une documentation et de résultats de qualité exploités à chaque stade du développement, dans un encadrement réglementaire et légale stricte.

Les activités suivantes ont fait ainsi l'objet d'une externalisation totale ou partielle :

- la fabrication des produits et leur contrôle qualité analytique associé ;
- les études de la validation non clinique des produits ;
- les activités de monitoring des sites d'investigation clinique, et la gestion électronique des données à l'appui des logiciels spécifiques ;
- la gestion et le stockage électroniques des événements liés à la sécurité des patients;
- la gestion de la propriété intellectuelle ;
- la comptabilité et la production des états financiers ;
- la gestion fiscale et la paye.

La Société établit des procédures documentées pour s'assurer de la conformité des activités et met en œuvre les contrôles nécessaires pour assurer que la sous-traitance satisfait aux exigences requises pour atteindre les objectifs prédéterminés.

Parmi ces activités de contrôle, la Société effectue des audits chez tous ses partenaires. Chaque audit est planifié en Revue de Direction en fonction de la criticité de l'activité sous-traitée. Les résultats d'audits sont analysés au cours de ces revues et permettent d'avoir un contrôle actif de la qualité des prestations et de réévaluer en continue la qualification initiale des sous-traitants.

Tous les contrats de sous-traitance comportent un droit d'audit exercé au moins annuellement.

La comptabilité et la production des états financiers sont externalisées auprès d'un cabinet d'expertise comptable. Outre leur mission de présentation des états financiers, le cabinet retenu assure une revue mensuelle des opérations enregistrées en comptabilité.

Compte tenu de la taille de la Société, le recours à des solutions de sous-traitance ou de co-traitance permet de d'établir des objectifs techniques et stratégiques larges et de disposer des données dont l'exactitude et traçabilité ont été contrôlées par le sous-traitant et par les responsables d'activité de la Société.

### ***Contrôles liés à la protection des données et à la sécurité physique***

- La protection des données et du savoir-faire fait l'objet de procédures et de contrôles rigoureux : la Société a notamment mis en place des serveurs redondants et des procédures de sauvegarde correspondantes aux standards de sécurité actuels. Afin de se protéger au

mieux contre les tentatives d'intrusion, les serveurs d'accès à internet et les serveurs de données sont totalement séparés.

Les locaux de la Société comportent une salle sécurisée équipée de plusieurs armoires fortes regroupant l'ensemble des travaux de recherche et les contrats.

- Les risques et les points de vigilance liés à l'hygiène et à la sécurité pour chaque type de poste de travail sont définis dans les livrets d'accueil présentés à l'embauche d'un nouveau salarié.

#### Surveillance du dispositif de contrôle interne :

La taille de la Société ne rend pas nécessaire l'existence d'une fonction d'audit interne permanente. Néanmoins, la nature des activités de la Société rend nécessaire la réalisation d'audits internes sur les processus critiques.

Ainsi, des missions d'audit interne sont menées sous la supervision de l'Assurance Qualité, selon un plan d'audit établi et approuvé annuellement en Revue de Direction.

#### ***Procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière***

La fonction comptable est confiée à un cabinet d'expertise comptable. Ce dernier saisit les écritures comptables sur la base des documents qui lui sont transmis par la Société (factures d'achats d'immobilisations et de ventes, relevés bancaires, quittance de loyers et d'assurance, tableau d'amortissement d'emprunts, bordereaux de cotisations fiscales et sociales, etc.). Ces documents sont réceptionnés et centralisés au siège social de la Société puis transmis au cabinet d'expertise comptable avant toute exploitation en interne (document transmis dans un dossier navette). Le cabinet d'expertise comptable assure l'élaboration des comptes annuels.

La Société saisit elle-même les factures d'achats hors immobilisations et les écritures de décaissements et d'encaissements en utilisant le logiciel Web E-Quadra, partagé avec le cabinet d'expertise comptable. Ces écritures sont vérifiées sur la base des documents transmis à l'expert-comptable.

Un autre service dédié de ce même cabinet élabore par ailleurs l'ensemble des éléments relatifs à la paye : calcul et édition des bulletins de paye, calcul des cotisations sociales mensuelles et trimestrielles, formalisation des contrats d'embauche, des documents de fin de contrats et des relations avec les organismes sociaux.

La gestion des obligations fiscales (fiscalité liée aux résultats de la Société, fiscalité locale,...) est également assurée par ce cabinet.

A noter que la Société a procédé au renforcement de son équipe administrative et comptable par le recrutement d'un contrôleur de gestion. Par ailleurs, il a été décidé de procéder à l'acquisition d'un logiciel comptable afin d'internaliser en 2014 la gestion comptable et analytique de ses flux financiers

#### **2.2. Les axes d'amélioration du contrôle interne**

La Société attache la plus grande importance à son dispositif de contrôle interne. Les investissements engagés pour poursuivre l'amélioration de sa structuration décrits dans ce rapport en sont la meilleure illustration. Ainsi, à la fin de l'exercice 2014, la Société se fixe pour objectif de réaliser les actions suivantes :

- poursuivre l'auto-évaluation régulière des méthodes de travail du conseil de surveillance ;

- poursuivre la structuration du dispositif de gestion des risques ;
- poursuivre l'amélioration de son système qualité, notamment dans l'objectif permanent de satisfaire aux exigences des produits dédiés à la santé humaine.

Le conseil de surveillance approuve les termes du présent rapport qui sera présenté à l'assemblée générale des actionnaires qui statuera sur les comptes de l'exercice 2014.

---

**Le président du conseil de surveillance**

## 17 SALARIÉS

### 17.1 RESSOURCES HUMAINES

#### 17.1.1 Effectifs

A la clôture des périodes considérées, l'effectif moyen de la Société, hors stagiaires, a évolué comme suit :

Effectifs à la clôture	juin-15	2014	2013	2012	2011
Développement Clinique, Affaires Réglementaires, Production et Qualité	24	23	13	12	13
Recherche/Discovery	15	13	11	11	12
Business Development	1	1	1	1	0
Finances, Administration, RH, Communication	10	9	9	3	4
Direction Générale	3	2	2	2	2
Corporate Development	1	1	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>54</b>	<b>49</b>	<b>36</b>	<b>29</b>	<b>31</b>

#### 17.1.2 Instruments financiers donnant accès au capital de la Société consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levés par ces derniers

	BSPCE 05	BSPCE 2012-2	BSPCE 08-2013	BSPCE 09-2014	BSPCE 2015 except	BSPCE 2015
Nombre d'instruments financiers consentis / attribués par la Société aux dix premiers salariés non mandataires sociaux de la Société en cours de validité à la date du présent document	36 250	50 000	50 000	48 500	2 850	63 700
Nombre d'actions pouvant être souscrites sur exercice des instruments financiers, à la date du présent document	11 250	50 000	50 000	48 500	2 850	63 700
Prix de souscription d'une action	2,80 €	6,63 €	5,92 €	18,68 €	18,57 €	20,28 €

Une description détaillée des plans figure au chapitre 21.1.4.

Au cours de l'exercice 2014, 400 BSPCE 02 ont été exercées par un salarié de la Société, donnant lieu à l'émission de 2 000 actions.

Au cours de l'exercice 2015 et jusqu'à la date de publication du présent document de référence, 11.200 BSPCE 02 ont été exercées par 11 salariés de la Société, donnant lieu à l'émission de 56.000 actions. De même, 4.500 BSA-12 et 4.500 BSA-15 ont été exercées par un administrateur, donnant lieu à l'émission de 45.000 actions.

## 17.2 PARTICIPATIONS ET VALEURS MOBILIERES DONNANT ACCES AU CAPITAL DÉTENUES PAR LES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

A la date du présent Document, la participation directe et indirecte des membres du directoire et du conseil de surveillance ainsi que le nombre de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société qu'ils détiennent sont les suivantes.

### Directoire

Noms	Mandat	Actions		Titres donnant accès au capital (1) (2)
		En nombre	% du capital	
<b>Laurent LEVY</b>	Président du directoire	539 550	3,81%	Un total de 1.254.996 actions potentielles à provenir de l'exercice de: * 11.416 BCE 04 donnant le droit de souscrire à 57.080 actions au prix unitaire de 2,80 € (2) * 24.986 BCE 05 donnant le droit de souscrire à 124.930 actions au prix unitaire de 2,80 € (2) * 1.027.986 BSPCE donnant le droit de souscrire à 1.027.986 actions au prix de 6 € par action * 21.000 BSPCE 09-2014 donnant le droit de souscrire à 21.000 actions au prix unitaire de 18,68 € * 24.000 BSPCE 06-2015 donnant droit de souscrire à 24.000 actions au prix de 18,57€ par action
<b>Elsa BORGHI</b>	Membre du directoire	40 000	0,28%	Un total de 145.485 actions potentielles à provenir de l'exercice de: * 13.497 BCE 05 donnant le droit de souscrire à 67.485 actions au prix unitaire de 2,80 € (2) * 50.000 BSPCE 2012-2 donnant le droit de souscrire à 50.000 actions au prix unitaire de 6,63 € * 13.000 BSPCE 09-2014 donnant le droit de souscrire à 13.000 actions au prix unitaire de 18,68 € * 15.000 BSPCE 06-2015 donnant droit de souscrire à 15.000 au prix de 18,57€ par action
<b>Bernd MUEHLENWEG</b>	Membre du directoire	0	0,00%	Un total de 90.000 actions potentielles à provenir de l'exercice de: * 3.000 BSA 15 donnant le droit de souscrire à 15.000 actions au prix unitaire de 2,80 € (2) * 50.000 BSPCE 2012-2 donnant le droit de souscrire à 50.000 actions au prix unitaire de 6,63 € * 13.000 BSPCE 09-2014 donnant le droit de souscrire à 13.000 actions au prix unitaire de 18,68 € * 12.000 BSPCE 06-2015 donnant droit de souscrire à 15.000 au prix de 18,57 € par action
<b>Philippe MAUBERNA</b>	Membre du directoire	0	0,00%	Un total de 78.000 actions potentielles à provenir de l'exercice de: * 50.000 BSPCE 08-2013 donnant le droit de souscrire à 50.000 actions au prix unitaire de 5,92 € * 13.000 BSPCE 09-2014 donnant le droit de souscrire à 13.000 actions au prix unitaire de 18,68 € * 15.000 BSPCE 06-2015 donnant droit de souscrire à 15.000 au prix de 18,57 € par action

- (1) Les caractéristiques de chaque plan de BSPCE et BSA sont détaillées respectivement aux paragraphes 21.1.4.1 et 21.1.4.2 du présent Document.
- (2) Les données chiffrées tiennent compte de la division du nominal par 5 approuvée par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012.

## Conseil de surveillance

Noms	Mandat	Actions		Titres donnant accès au capital (1) (2)
		En nombre	% du capital	
<b>Laurent CONDOMINE</b>	Président du conseil de surveillance	21 850	0,15%	Un total de 59 500 actions potentielles à provenir de l'exercice de : * 2 100 BSA 15 donnant le droit de souscrire à 10 500 actions au prix unitaire de 2,80 € * 30 000 BSA 04-12 donnant le droit de souscrire à 30 000 actions au prix de 6 € par action * 6 000 BSA 2013 donnant le droit de souscrire à 10 000 actions au prix de 6,37 € par action * 6 000 BSA 2014 donnant le droit de souscrire à 6 000 actions au prix de 17,67 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40€ le jour de l'exercice * 7 000 BSA 2015 donnant le droit de souscrire à 7 000 actions au prix de 17,67 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40€ le jour de l'exercice
<b>Christophe DOUAT</b>	Vice président du conseil de surveillance	45 000	0,32%	Un total de 2 000 actions potentielles à provenir de l'exercice de : * 4 500 BSA 15 donnant le droit de souscrire à 22 500 actions au prix unitaire de 2,80 €, qui ont été exercées le 15 Avril 2015 (2) * 22 500 BSA 04-12 donnant le droit de souscrire à 22 500 actions au prix de 6 € par action, qui ont été exercées le 21 Avril 2015 (2) * 4 000 BSA 2014 donnant le droit de souscrire à 4 000 actions au prix de 17,67 € par action, qui n'ont pas été souscrites au 31 Décembre 2014 * 2 000 BSA 2015 donnant le droit de souscrire à 2 000 actions au prix de 17,67 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40€ le jour de l'exercice
<b>Alain HERRERA</b>	Membre du conseil de surveillance	0	0,00%	Un total de 9 000 actions potentielles à provenir de l'exercice de : * 4 000 BSA 2014 donnant le droit de souscrire à 4 000 actions au prix de 17,67 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40€ le jour de l'exercice * 5 000 BSA 2015 donnant le droit de souscrire à 5 000 actions au prix de 17,67 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40€ le jour de l'exercice
<b>Anne-Marie GRAFFIN</b>	Membre du conseil de surveillance	0	0,00%	Un total de 5 000 actions potentielles à provenir de l'exercice de : * 5 000 BSA 2014 donnant le droit de souscrire à 5 000 actions au prix de 17,67 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40€ le jour de l'exercice
<b>Enno SPILLNER</b>	Membre du conseil de surveillance	0	0,00%	Un total de 3 000 actions potentielles à provenir de l'exercice de : * 3 000 BSA 2014 donnant le droit de souscrire à 3 000 actions au prix de 17,67 € par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40€ le jour de l'exercice

- (1) Les caractéristiques de chaque plan de bons de souscription d'actions (BSA) sont détaillées au paragraphe 21.1.4.2 du présent Document.
- (2) Les données chiffrées tiennent compte de la division de la valeur nominale des actions par 5 approuvée par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012.

### 17.3 PARTICIPATION DES SALARIÉS DANS LE CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ

A ce jour, la participation des salariés dans le capital de la Société s'élève à 0,69 % (dont un dirigeant salarié).

### 17.4 CONTRATS D'INTÉRESSEMENT ET DE PARTICIPATION

Néant à ce jour.

## 18 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

### 18.1 RÉPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE AU 30 JUIN 2015

La répartition du capital et des droits de vote (compte tenu de l'annulation des droits de vote attachées aux actions d'autocontrôle) au 30 juin 2015 est la suivante (base TPI réalisé début juillet 2015) :

	Répartition du capital au 31.12.2014		Répartition du capital au 30.06.2015	
	Nombre d'actions	% de capital et des droit de vote	Nombre d'actions	% de capital et des droit de vote
<b>Investisseurs institutionnels français et family offices</b>	<b>4 756 069</b>	<b>34%</b>	<b>5 280 535</b>	<b>37%</b>
Dont MATIGNON TECHNOLOGIES	1 341 367	10%	956 706	7%
Dont HYDRAULIQUE PB	938 414	7%	1 137 444	8%
Dont CAP DECISIF MANAGEMENT	893 834	6%	405 590	3%
Dont autres institutionnels et Family	1 582 454	11%	2 780 795	20%
<b>Investisseurs institutionnels étrangers</b>	<b>2 232 910</b>	<b>16%</b>	<b>1 980 790</b>	<b>14%</b>
<b>Sous-total investisseurs financiers</b>	<b>6 988 979</b>	<b>50%</b>	<b>7 261 325</b>	<b>51%</b>
LEVY LAURENT	539 550	4%	539 550	4%
BORGHI ELSA	40 000	0%	40 000	0%
AUTRES DIRIGEANTS ET SALARIES	318 582	2%	418 582	3%
<b>Sous-total dirigeants et Salariés</b>	<b>898 132</b>	<b>6%</b>	<b>998 132</b>	<b>7%</b>
<b>Flottant</b>	<b>6 166 831</b>	<b>44%</b>	<b>5 894 606</b>	<b>42%</b>
<b>Contrat de liquidité</b>	<b>10 838</b>	<b>0%</b>	<b>8 717</b>	<b>0%</b>
<b>TOTAL</b>	<b>14 064 780</b>	<b>100%</b>	<b>14 162 780</b>	<b>100%</b>

*Compte non tenu de l'annulation des droits de vote attachés aux actions détenues dans la cadre du contrat de liquidité*

Par courriers reçus le 18 février 2014, la Société Matignon Investissement et Gestion, agissant pour le compte du FCPR Matignon Technologies 2 dont elle assure la gestion, a déclaré à la Société avoir franchi à la baisse, le 17 février 2014, les seuils de 15% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte dudit fonds, 1 434 847 actions Nanobiotix représentant autant de droits de vote, soit 13,34% du capital et des droits de vote de la Société. Ce franchissement de seuils résulte d'une cession d'actions Nanobiotix sur le marché.

Par courriers reçus les 28 et 31 mars 2014, complétés par un courrier reçu le 1er avril 2014, la société anonyme OTC Asset Management, agissant pour le compte de fonds dont elle assure la gestion, a déclaré avoir franchi à la baisse (i) le 13 mars 2014, les seuils de 10% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, à cette date, pour le compte desdits fonds, 1.068.422 actions Nanobiotix représentant autant de droits de vote, soit 9,93% du capital et des droits de vote de la Société à la date concernée et (ii) le 25 mars 2014, les seuils de 5% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 418.153 actions Nanobiotix représentant autant de droits de vote, soit 3,12% du capital et des droits de vote de la Société à la date concernée. Ces franchissements de seuils résultent de cessions d'actions Nanobiotix sur le marché.

Par courrier reçu le 25 avril 2014, complété par un courrier reçu le 28 avril 2014, la Société coopérative à forme de société anonyme Caisse Fédérale de Crédit Mutuel (laquelle contrôle la Banque Fédérative de Crédit Mutuel qui contrôle (i) le CIC, lequel contrôle notamment CM-CIC Capital Finance et (ii) ACM Vie et ACM Iard) a déclaré avoir franchi à la baisse, le 24 avril 2014, indirectement, par l'intermédiaire des sociétés anonymes ACM Vie, CM-CIC Capital Innovation et Sudinnova qu'elle contrôle, les seuils de 5% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, indirectement, 651 544 actions Nanobiotix représentant autant de droits de vote, soit 4,86% du capital et des droits de vote de la Société à la date concernée. Ce franchissement de seuils résulte d'une cession d'actions Nanobiotix sur le marché.

Par courrier reçu le 21 octobre 2014, la Société Hydraulique PB, a déclaré à la Société avoir franchi à la hausse, le 16 octobre 2014, le seuil de 5% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, 783 212 actions Nanobiotix représentant autant de droits de vote, soit 5,84% du capital et des droits de vote de la Société. Ce franchissement de seuil résulte d'achats d'actions Nanobiotix sur le marché.

Madame Elsa Borghi, directeur du développement et des affaires médicales de la Société et membre du directoire a déclaré le 29 octobre 2014 avoir cédé 20.000 actions de la Société le 22 octobre 2014.

Par courrier reçu le 2 septembre 2015, la Société Hydraulique PB, a déclaré à la Société avoir franchi à la hausse, le 1<sup>er</sup> septembre 2015, le seuil de 10% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, 1.432.818 actions Nanobiotix représentant autant de droits de vote, soit 10,11% du capital et des droits de vote de la Société. Ce franchissement de seuil résulte d'achats d'actions Nanobiotix sur le marché.

La société Hydraulique PB a déclaré :

- Avoir financé cette acquisition dans le cadre de sa politique d'investissement avec ses fonds propres
- Poursuivre ses acquisitions d'actions en fonction des conditions de prix et de liquidité et n'a pas d'objectif spécifique de niveau de participation
- Ne pas envisager d'acquérir le contrôle de la société
- Envisager de demander sa nomination comme administrateur
- N'avoir conclu aucun accord de cession temporaire ayant pour objet les actions ou les droits de vote de la société
- L'acquisition de cette participation relève d'une stratégie de diversification

A la connaissance de la Société, il n'existe ni pacte, ni action de concert entre actionnaires.

Depuis le 26 octobre 2013, tous les engagements de conservation pris au moment de l'introduction en bourse sont devenus caducs.

## **18.2 ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRÉSENTÉS AU DIRECTOIRE OU CONSEIL DE SURVEILLANCE**

A la date d'enregistrement du présent document de référence, aucun des trois principaux actionnaires, représentant ensemble 19,71 % du capital et des droits de vote (au 30 juin 2015), n'est représenté au conseil de surveillance ou au directoire.

A noter que la société CVI n'a pas souscrit de montant complémentaire lié à ses engagements :

- « Un BSA est attaché à chaque Action nouvelle, permettant à CVI de souscrire, à tout moment jusqu'au 30 juin 2016 »
- « CVI s'est par ailleurs engagé à souscrire les actions supplémentaires que la Société déciderait, [...] dans la double limite de 650.000 actions et d'une souscription totale, prime d'émission incluse, de 10 millions d'euros »

## **18.3 DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES**

Les droits de vote de chaque actionnaire sont égaux au nombre d'actions détenues par chacun d'entre eux. Il n'a pas été instauré de droit de vote double.

## **18.4 CONTROLE DE LA SOCIÉTÉ**

A la date d'enregistrement du présent document de référence, aucun actionnaire ne détient à lui seul un pourcentage susceptible de faire présumer le contrôle de la Société au sens des dispositions de l'article L. 233-3 du Code de commerce dans la mesure où, à la connaissance de la Société, aucun d'entre eux ne détient plus de 10,50% du capital et des droits de vote.

En conséquence, la Société n'a pas mis en place de mesures en vue de s'assurer que son éventuel contrôle ne soit pas exercé de manière abusive.

## **18.5 ACCORD POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE**

Aucun élément particulier de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement de l'émetteur ne pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.

## **18.6 ETAT DES NANTISSEMENTS**

Néant.

## 19 OPÉRATIONS AVEC LES APPARENTÉS

### 19.1 OPÉRATIONS INTRA-GROUPE

Les opérations intra-groupes se limitent au financement de la filiale Nanobiotix Corp. Ces opérations sont décrites dans les accords de trésorerie et de services qui ont été mis en place avec la maison mère.

### 19.2 OPÉRATIONS AVEC LES APPARENTÉS

Les conventions avec les apparentés sont toutes mentionnées dans le rapport sur les conventions réglementées des commissaires aux comptes présentés ci-dessous.

#### 19.2.1 Contrats de travail

Deux membres du directoire bénéficient d'un contrat de travail dont les principaux termes sont résumés ci-après.

**Contrat de travail de Madame Elsa BORGHI (directeur médical)** : signé le 3 décembre 2007, son contrat de travail prévoit une rémunération fixe annuelle portée à 144 690 € par le conseil de surveillance (sur proposition du comité des rémunérations) réuni le 13 mars 2014 à compter de l'exercice ouvert le 1<sup>er</sup> janvier 2014, pouvant être augmentée d'un bonus représentant au maximum 50% de la dite rémunération, en fonction de l'atteinte d'objectifs individuels. Cette rémunération peut être complétée par des primes d'invention d'un montant de 100 € bruts pour chaque nouvelle demande de brevet déposée par la Société, dans lequel le salarié aura été inventeur et de 500 € bruts pour chaque première délivrance de brevet à la Société où le salarié aura été inventeur. Au titre du présent contrat, Madame Borghi concède à la Société tous les droits, titres et intérêts liés aux inventions réalisées par le salarié dans le cadre de ses fonctions. Le contrat prévoit également une clause d'exclusivité de service du salarié au profit de la Société, une obligation de confidentialité dont l'effet se prolongera après la rupture du contrat pendant 5 ans suivant sa date de fin, et ce quelle que soit la cause de la rupture ainsi qu'une clause de non concurrence d'une durée de 12 mois. En contrepartie de cette clause, Madame Elsa BORGHI percevra pendant cette durée de 12 mois, une indemnité spéciale mensuelle forfaitaire égale à 10% de la moyenne du salaire brut perçu par elle au cours de ses trois derniers mois de présence dans la Société.

**Contrat de travail de Monsieur Philippe MAUBERNA (directeur financier)** : signé le 23 mai 2013, son contrat de travail prévoit une rémunération fixe annuelle portée à 127 995 € par le conseil de surveillance (sur proposition du comité des rémunérations) réuni le 13 mars 2014 à compter de l'exercice ouvert le 1<sup>er</sup> janvier 2014, pouvant être augmentée d'un bonus représentant au maximum 50% de la dite rémunération, en fonction de l'atteinte d'objectifs individuels. Le contrat prévoit par ailleurs une clause d'exclusivité de services du salarié au profit de la Société et une clause de confidentialité qui s'applique tant à l'égard des tiers que des salariés pendant la durée du contrat et une période de dix ans après la fin du contrat pour quelque clause que cela soit.

Enfin, le contrat prévoit une clause de non concurrence limité au territoire Français et pour une durée de un an en contrepartie de laquelle la Société s'engage à verser au salarié une indemnité mensuelle égale à 30% de son dernier salaire brut.

#### 19.2.2 Contrat de prestations de services

Aucun ne subsistait au 30 juin 2014. Se reporter au paragraphe 16.2 ci-dessus.

### **19.3 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES ÉTABLIS AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2014**

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre Société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles des conventions et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions 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 et engagements. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-58 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-58 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

#### **Conventions et engagements soumis à l'approbation de l'Assemblée Générale**

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement autorisés au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'Assemblée Générale en application des dispositions de l'Article L.225-86 du Code de Commerce.

#### **Conventions et engagements déjà approuvés par l'Assemblée Générale**

##### **Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs**

###### **a) Dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé**

En application de l'article R. 225-57 du Code de Commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

##### **1. Avec M. Laurent Levy, Président du directoire et Actionnaire de votre Société**

Les appointements de Monsieur Laurent LEVY, ont été normalement perçus, au cours de l'exercice 2014, pour un montant brut de 248 220 €.

##### **2. Avec Mme Elsa Borghi, membre du directoire de votre Société**

Le contrat de travail, conclu entre votre Société et Madame Elsa BORGHI, embauchée en qualité de Directeur Médical, s'est normalement poursuivi. La rémunération brute perçue à ce titre, au cours de l'exercice 2014, s'est élevée à 198 601 €.

##### **3. Avec M. Bernd Muehlenweg, membre du directoire de votre Société**

Les appointements de Monsieur Bernd MUEHLENWEG ont été normalement perçus, au cours de l'exercice 2014, pour un montant brut de 172 670 €.

***b) Sans exécution au cours de l'exercice écoulé***

Par ailleurs, nous avons été informés de la poursuite des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, qui n'ont pas donné lieu à exécution au cours de l'exercice écoulé.

**Avec M. Laurent Condomine, Président du Conseil de Surveillance**

Au titre de son mandat social en qualité de président du conseil de surveillance, M. Laurent Condomine n'a pas perçu de rémunération au cours de l'année 2014.

Saint-Gratien et Paris-La Défense, le 30 avril 2015

Les Commissaire aux Comptes

**Cabinet BASSON**

**Didier BASSON**

**ERNST & YOUNG ET AUTRES**

**Franck SEBAG**

## **20 INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'ÉMETTEUR**

### **20.1 COMPTES CONSOLIDÉS ÉTABLIS EN NORMES IFRS POUR LES EXERCICES CLOS LES 31 DÉCEMBRE 2014**

A la date de publication de ces états financiers consolidés, la Société détient une filiale à 100%, la Société Nanobiotix Corp. créée en septembre 2014 et située à Cambridge aux Etats-Unis.

Ainsi, la Société présente des comptes consolidés sur l'exercice clos au 31 décembre 2014 intégrant les comptes de sa filiale américaine.

Les principales informations financières présentées ci-dessous sont extraites des comptes consolidés de la Société présentés selon les normes IFRS pour l'exercice 2014. L'information comparative avec l'exercice précédent s'effectue sur la base des comptes annuels retraités aux normes IFRS.

### **20.2 INFORMATIONS FINANCIERES PROFORMA**

Non applicable.

### 20.3 ETATS FINANCIERS HISTORIQUES DE NANOBOTIX S.A.

Cette partie comprend à la fois :

- les comptes de la Société établis selon le référentiel IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2014, 2013 et 2012
- les comptes annuels historiques de la Société établis conformément aux principes comptables français pour les exercices clos les 31 décembre 2014, 2013 et 2012,

étant précisé que les deux jeux de comptes mentionnés ci-dessus relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2013 sont incorporés par référence dans le présent document de référence et figurent :

- pour les comptes retraités selon le référentiel IFRS aux pages 168 à 196 du document de référence enregistré le 24 novembre 2014 par l'Autorité des marchés financiers sous le numéro R. 14-071 et
- pour les comptes annuels établis selon le référentiel Français, aux pages 233 à 246 du même document de référence.

étant précisé que les deux jeux de comptes mentionnés ci-dessus relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2012 sont incorporés par référence dans le présent document de référence et figurent :

- pour les comptes retraités selon le référentiel IFRS aux pages 163 à 188 du document de référence enregistré le 27 janvier 2014 par l'Autorité des marchés financiers sous le numéro R. 14-002 et
- pour les comptes annuels établis selon le référentiel Français, aux pages 234 à 246 du même document de référence.

20.3.1 Comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2014

1 - ETAT DE LA SITUATION FINANCIERE

**Bilan**

(montants en euros)

ACTIF	Note	31-déc.-14	31-déc.-13
<b>Actifs non courants</b>			
Immobilisations incorporelles	1	9 941	9 073
Immobilisations corporelles	1	1 291 810	467 728
Immobilisations financières	1	247 353	68 146
<b>Total actifs non courants</b>		<b>1 549 104</b>	<b>544 946</b>
<b>Actifs courants</b>			
Clients et comptes rattachés	2	1 637	894
Autres actifs courants	3	2 516 547	1 891 263
Trésorerie et équivalents de trésorerie	4	32 986 475	5 001 565
<b>Total actifs courants</b>		<b>35 504 660</b>	<b>6 893 722</b>
<b>TOTAL ACTIF</b>		<b>37 053 765</b>	<b>7 438 668</b>
PASSIF	Note	31-Dec-14	31-Dec-13
Capital	6	421 943	322 871
Primes liées au capital	6	51 839 792	15 554 409
Actions propres	6	(74 488)	(221 662)
Réserves		(12 315 382)	(4 328 926)
Résultat de l'exercice		(9 556 525)	(8 144 920)
<b>Total capitaux propres</b>		<b>30 315 339</b>	<b>3 181 772</b>
Provisions - part non courante	7	312 330	99 765
Dettes financières - part non courante	8	2 002 018	875 170
<b>Total passifs non courants</b>		<b>2 314 348</b>	<b>974 935</b>
Provisions - part courante	7	129 000	79 000
Dettes financières - part courante	8	320 971	231 039
Dettes fournisseurs	9	2 234 638	1 348 797
Dettes fiscales et sociales	9	1 301 757	961 241
Autres dettes	9	437 711	661 884
<b>Total passifs courants</b>		<b>4 424 077</b>	<b>3 281 961</b>
<b>TOTAL PASSIF</b>		<b>37 053 765</b>	<b>7 438 668</b>

## 2 - ETAT DU RESULTAT GLOBAL

(montants en euros)

	Note	Exercice de 12 mois close le	
		31-déc.-14	31-déc.-13
Chiffre d'affaires	10	967 500	184 938
Autres produits de l'activité	10	1 803 295	1 410 528
<b>Total des produits de l'activité</b>		<b>2 770 795</b>	<b>1 595 466</b>
Coût des ventes			
Frais de recherche et de développement	12	(8 075 723)	(6 025 677)
Frais généraux	12	(4 062 591)	(3 151 249)
Charges liées aux paiements en actions	13	(252 257)	(597 958)
<b>Résultat opérationnel courant</b>		<b>(9 619 777)</b>	<b>(8 179 418)</b>
Autres produits opérationnels			
Autres charges opérationnelles			
<b>Résultat opérationnel</b>		<b>(9 619 777)</b>	<b>(8 179 418)</b>
Produits de trésorerie et d'équivalents	14	196 648	59 058
Coût de l'endettement financier brut	14	(55 726)	(24 570)
<b>Coût de l'endettement financier net</b>		<b>140 922</b>	<b>34 488</b>
Autres produits financiers	14	9 559	1 670
Autres charges financières	14	(7 959)	(1 661)
<b>Résultat courant avant impôt</b>		<b>(9 477 255)</b>	<b>(8 144 920)</b>
Charge d'impôt	15	(79 271)	
<b>Résultat net</b>		<b>(9 556 525)</b>	<b>(8 144 920)</b>
<b>Eléments qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat net</b>			
Ecarts actuariels sur engagements de retraite		(93 268)	18 441
<b>Eléments qui seront reclassés ultérieurement en résultat net</b>			
Ecarts de conversion sur entités étrangères		(525)	
<b>Résultat global</b>		<b>(9 650 318)</b>	<b>(8 126 480)</b>
Résultat de base et dilué par action		(0,74)	(0,76)

### 3 - ETAT DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES

(montants en euros)

	Capital	Primes liées au capital	Actions propres	Réserves	Opérations enregistrées directement en capitaux propres	Résultat	Total capitaux propres
<b>31-déc.-12</b>	<b>322 572</b>	<b>15 514 508</b>	<b>(195 213)</b>	<b>385 571</b>		<b>(5 330 896)</b>	<b>10 696 542</b>
Affectation du résultat N-1				(5 330 896)		5 330 896	
Résultat de la période N						(8 144 920)	(8 144 920)
Ecart actuariels sur engagements de retraite					18 441		18 441
Augmentations de capital	300	24 900					25 200
Emission BSA		15 000					15 000
Paievements en actions				597 958			597 958
Actions propres			(26 449)				(26 449)
<b>31-déc.-13</b>	<b>322 872</b>	<b>15 554 408</b>	<b>(221 661)</b>	<b>(4 347 367)</b>	<b>18 441</b>	<b>(8 144 920)</b>	<b>3 181 772</b>
Affectation du résultat N-1				(8 144 920)		8 144 920	
Résultat de la période N						(9 556 525)	(9 556 525)
Ecart actuariels sur engagements de retraite					(93 268)		(93 268)
Ecart de conversion					(525)		(525)
Augmentations de capital	99 072	36 285 384					36 384 455
Paievements en actions				252 257			252 257
Actions propres			147 174				147 174
<b>31-déc.-14</b>	<b>421 943</b>	<b>51 839 792</b>	<b>(74 488)</b>	<b>(12 240 030)</b>	<b>(75 353)</b>	<b>(9 556 525)</b>	<b>30 315 339</b>

#### 4 - TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE

(montants en euros)

	31-déc.-14	31-déc.-13
<b>Résultat net</b>	(9 556 525)	(8 144 920)
Elimination des amortissements et provisions	307 560	233 929
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions	252 257	597 958
Autres charges et produits calculés	47 909	(24 768)
Charges et produits financiers	7 817	6 880
<b>Capacité d'autofinancement</b>	<b>(8 940 982)</b>	<b>(7 330 921)</b>
<b>Variation du Besoin en fonds de roulement lié à l'activité</b>	<b>376 157</b>	<b>500 356</b>
<i>Clients et comptes rattachés</i>	(743)	449
<i>Autres actifs courants</i>	(625 284)	(714 653)
<i>Fournisseurs et comptes rattachés</i>	885 841	1 069 439
<i>Autres passifs courants</i>	116 344	145 121
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles</b>	<b>(8 564 825)</b>	<b>(6 830 566)</b>
Investissements de l'exercice	(963 258)	(196 322)
Cessions de l'exercice	43	3 555
Variation des actifs financiers	(179 207)	457
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement</b>	<b>(1 142 423)</b>	<b>(192 311)</b>
Augmentation de capital	38 541 934	25 200
Frais d'augmentation de capital	(2 157 479)	15 000
Nouveaux emprunts - Avances remboursables	1 311 826	
Remboursements d'emprunts - Avances remboursables	(204 683)	(365 000)
Locations financières	82 825	
Acquisitions d'actions propres	(19 780 143)	(1 885 303)
Cessions d'actions propres	19 927 317	1 858 854
Intérêts financiers	(7 817)	(6 880)
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités de financement</b>	<b>37 713 781</b>	<b>(358 129)</b>
Incidences des variations des cours des devises	(525)	
<b>Flux de trésorerie nette</b>	<b>28 006 008</b>	<b>(7 381 005)</b>
<b>Trésorerie à l'ouverture</b>	<b>4 980 468</b>	<b>12 361 473</b>
<b>Trésorerie à la clôture</b>	<b>32 986 475</b>	<b>4 980 468</b>

## Annexe aux états financiers

### 1. Informations relatives à l'entreprise

Créée en 2003, Nanobiotix dont le siège social est situé au 60 rue de Wattignies à Paris est une spin-off de l'Université de Buffalo, SUNY. Société pionnière et leader en nanomédecine, elle a développé une approche révolutionnaire dans le traitement local du cancer. La Société concentre son effort sur le développement de son portefeuille de produits entièrement brevetés, NanoXray, innovation reposant sur le mode d'action physique des nanoparticules qui, sous l'action de la radiothérapie, permettent de maximiser l'absorption des rayons X à l'intérieur des cellules cancéreuses. Les produits NanoXray sont compatibles avec les traitements de radiothérapie standards et visent à traiter potentiellement une grande variété de cancers (sarcome des tissus mous, cancer du sein, cancer du foie (primaire et métastatique), cancer de la tête et du cou, glioblastome, prostate...) et cela par de multiples voies d'administration.

NBTXR3, le produit NanoXray en tête de développement, est actuellement testé au cours de deux études cliniques, l'une chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous et l'autre chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou. Dans les deux cas, il s'agit de tumeurs au stade avancé. La Société a établi un partenariat avec PharmaEngine pour le développement clinique et la commercialisation de NBTXR3 en Asie-Pacifique.

Nanobiotix est entrée en bourse en octobre 2012. La Société est cotée sur le marché réglementé de Euronext à Paris (Code ISIN: FR0011341205, code mnemonic Euronext: NANO, code Bloomberg: NANO:FP). Installée à Paris, Nanobiotix a ouvert en septembre 2014 une filiale aux Etats-Unis, dont les locaux se trouvent au NGIN 210 Broadway Cambridge MA02139 dans le Massachussetts.

En janvier 2015 le titre Nanobiotix a été transféré du compartiment C au compartiment B du marché réglementé d'Euronext Paris, compte tenu de la progression de sa capitalisation boursière au cours de l'année 2014.

### Arrêté des comptes

Les comptes consolidés annuels au 31 décembre 2014 ont été arrêtés par le directoire en date du 10 avril 2015.

### 2. Evénements significatifs

#### Elargissement de la stratégie internationale

---

En septembre 2014, la Société a ouvert une filiale aux Etats-Unis, Nanobiotix Corp., dont les locaux se trouvent au NGIN 210 Broadway Cambridge MA02139 dans le Massachussetts.

Pour la zone Asie-Pacifique, la Société a conclu un premier partenariat avec la Société taïwanaise PharmaEngine pour le développement et la commercialisation du produit NBTXR3. En octobre 2014, PharmaEngine a rejoint l'essai pivot du produit NBTXR3 afin d'accélérer son développement en région Asie-Pacifique.

#### Développement des produits

---

A la suite de la publication à l'ASCO en juin 2014 des résultats positifs de l'étude pilote de Phase I avec le produit NBTXR3, Nanobiotix a reçu l'autorisation de l'ANSM (l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) de démarrer l'étude pivot de Phase II/III pour des patients atteints d'un sarcome des tissus mous (STM), dernière étape avant l'enregistrement du produit (marquage CE) anticipé fin 2016.

La Société a également étendu son programme clinique, avec de nouvelles indications à fort potentiel aussi bien en Europe qu'aux Etats-Unis : les cancers du foie (primaire et métastatique) et le cancer de la prostate, en parallèle des études européennes en cours pour des patients atteints de STM et de cancer de la tête et du cou.

## **Evènements boursiers**

---

### **Augmentation de capital**

En 2014, la Société a réalisé deux augmentations de capital différentes totalisant 38,5 M€, avec un potentiel de 24,1 M€ supplémentaires. La première augmentation de capital a été finalisée en mars 2014 et a permis de lever 28,1 M€ avec un prix de souscription de 10,60 euros par action.

Le 25 novembre 2014, la Société a fait entrer un nouvel investisseur américain, Capital Venture International (CVI), par l'émission de 650 000 actions nouvelles avec bons de souscription d'actions attachés pour un montant total de 10,4 M€ (à 15,99€ par action).

A cela s'ajoute un montant supplémentaire potentiel de plus de 14,1 M€ si l'intégralité de ces bons sont exercés (à 21,63€ par action) et un engagement de souscrire à une tranche additionnelle de 10 M€ à la discrétion de la Société, sous certaines conditions.

### **3. Principes et méthodes comptables**

#### **4.1 Base de préparation des états financiers**

Les états financiers sont présentés en euros.

Des arrondis sont faits pour le calcul de certaines données financières et autres informations contenues dans ces comptes. En conséquence, les chiffres indiqués sous forme de totaux dans certains tableaux peuvent ne pas être la somme exacte des chiffres qui les précèdent.

Les états financiers sont préparés selon la convention du coût historique, à l'exception des actifs financiers évalués à leur juste valeur. L'établissement des états financiers selon les principes IFRS nécessite d'effectuer des estimations et de formuler des hypothèses qui affectent les montants et les informations fournies dans les états financiers. Les résultats réels peuvent s'avérer sensiblement différents de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes et le cas échéant, une analyse de sensibilité peut être mise en œuvre si elle présente un caractère significatif. Les principaux postes concernés sont relatifs aux paiements fondés sur des actions et le chiffre d'affaires.

L'hypothèse de la continuité de l'exploitation a été retenue par le directoire compte tenu des éléments suivants :

- La situation déficitaire historique de la Société s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant ainsi une phase de recherche et de développement de plusieurs années.
- Toutefois, compte tenu d'une trésorerie disponible au 31 décembre 2014 s'élevant à 33 M€, la Société considère disposer de suffisamment de disponibilités pour assurer a minima les douze prochains mois d'exploitation.

#### **4.2 Estimations et jugements comptables déterminants**

Les estimations et les jugements, auxquels la direction procède dans la mise en œuvre des méthodes comptables décrites ci-avant, sont fondés sur les informations historiques et sur d'autres facteurs, notamment les anticipations d'événements futurs jugés raisonnables au vu des circonstances.

##### **4.2.1 Valorisation des options de souscription d'actions**

L'évaluation de la juste valeur des options de souscription d'actions octroyées à des employés est effectuée sur la base de modèles actuariels. Ces modèles requièrent l'utilisation par la Société de certaines hypothèses de calcul telle que la volatilité attendue du titre.

#### 4.2.2 Comptabilisation de l'impôt sur les sociétés

La Société est assujettie à l'impôt sur les bénéfices en France dans le cadre de ses activités.

Les actifs d'impôts différés correspondant principalement aux déficits reportables ne sont constatés que dans la mesure où il est probable qu'un bénéfice imposable futur sera disponible. Le Groupe doit faire appel à son jugement pour déterminer la probabilité de l'existence d'un bénéfice futur imposable.

Etant donné les perspectives de résultat à court-terme, il a été décidé par prudence de ne pas reconnaître les actifs nets d'impôt différés.

#### 4.2.3 Reconnaissance du revenu

Dans le cadre d'un contrat de concession de licence, la Société peut être amenée à différer la reconnaissance d'une partie du revenu indépendamment des paiements reçus (cf. note 4.5.11).

### 4.3 Référentiel comptable

Les comptes consolidés annuels de la Société Nanobiotix sont établis en conformité avec les normes et interprétations IFRS telles qu'adoptées dans l'Union Européenne au 31 décembre 2014.

Ces dernières sont disponibles sur le site Internet de la Commission européenne : [http://ec.europa.eu/internal\\_market/accounting/ias/index\\_fr.htm](http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias/index_fr.htm).

Les principes comptables retenus pour l'établissement des comptes consolidés annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2014 sont identiques à ceux utilisés pour l'exercice clos le 31 décembre 2013.

Les autres normes, amendements de normes et interprétations suivants adoptés par l'Union Européenne, d'application obligatoire pour le groupe au 1er janvier 2014 sont les suivants :

- IFRS 10 « Etats financiers consolidés », IFRS 11 « Partenariats », IFRS 12 « Informations à fournir sur les intérêts détenus dans d'autres entités », IAS 27 « Etats financiers individuels », IAS 28 « Participations dans des entreprises associées et des coentreprises » : corps de normes relatif à la consolidation ;
- les amendements sur les dispositions transitoires des normes IFRS 10, 11 et 12 ;
- les amendements à IFRS 10, 12 et IAS 27 « Entités d'investissement » ;
- l'amendement à IAS 32 « Compensations entre actifs et passifs financiers » ;
- les amendements à IAS 39 « Novation de dérivés et maintien de la comptabilité de couverture » ;
- les amendements à IAS 36 « Dépréciation des actifs - Informations sur la valeur recouvrable des actifs non financiers ».

La première application de ces normes n'a pas d'impact significatif sur les états financiers consolidés au 31 décembre 2014.

Par ailleurs, le groupe a choisi de ne pas appliquer par anticipation les nouvelles normes, amendements de normes et interprétations suivants non encore adoptés par l'Union Européenne ou n'étant pas encore d'application obligatoire au 31 décembre 2014.

Les normes adoptées par l'Union Européenne mais n'étant pas encore d'application obligatoire au 31 décembre 2014 sont les suivantes :

- les amendements à IAS 19 « Régimes à prestations définies – contributions des membres du personnel » ;
- l'IFRIC 21 « Taxes prélevées par une autorité publique ».

Les normes non encore adoptées par l'Union Européenne sont les suivantes :

- l'IFRS 15 « Produits des activités ordinaires tirés de contrats avec des clients » ;
- l'IFRS 9 « Instruments financiers » ;
- les amendements à IAS 16 et IAS 38 « Clarification sur les modes d'amortissements acceptables » ;
- les amendements à IFRS 11 « Acquisitions d'intérêts dans les entreprises communes » ;
- les amendements à IFRS 10 et IAS 28 « Vente ou apport d'actifs entre un investisseur et une entreprise associée ou une coentreprise ».

La direction prévoit que l'application de ces normes n'aura pas d'impact significatif sur les états financiers consolidés.

#### 4.4 Principes de consolidation

Les filiales sont toutes les entités pour lesquelles la Société a le pouvoir de diriger les politiques financières et opérationnelles, pouvoir s'accompagnant de la détention de plus de la moitié des droits de vote. Les filiales sont consolidées 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.

Les transactions et les soldes intragroupe sont éliminés. Les méthodes comptables des filiales ont été alignées sur celles de la Société.

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 et au cours moyen de la période pour les éléments du compte de résultat. Les écarts de conversion en résultant sont enregistrés en autres éléments du résultat global.

A la date de publication de ces états financiers consolidés, la Société détient une filiale à 100%, la Société Nanobiotix Corp. créée en septembre 2014 et située à Cambridge aux Etats-Unis.

Ainsi, la Société présente des comptes consolidés sur l'exercice clos au 31 décembre 2014 intégrant les comptes de sa filiale américaine.

#### 4.5 Méthodes comptables

##### 4.5.1 Immobilisations incorporelles

En application des critères de la norme IAS 38, les immobilisations incorporelles acquises sont comptabilisées à l'actif du bilan à leur coût d'acquisition.

##### ▪ Frais de recherche et développement

Les frais de recherche sont systématiquement comptabilisés en charges.

Selon IAS 38, les frais de développement, sont comptabilisés en immobilisations incorporelles uniquement si l'ensemble des critères suivants est satisfait :

- faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement,
- intention de la Société d'achever le projet et de le mettre en service,
- capacité à mettre en service l'immobilisation incorporelle,
- démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif,
- disponibilité de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet et

(f) évaluation fiable des dépenses de développement.

En application de cette norme, la Société a comptabilisé jusqu'au 31 décembre 2013 l'ensemble de ses dépenses de recherche et développement en charges. En effet, la Société considère que la faisabilité technique de ses projets de développement n'est démontrée qu'au moment de la délivrance des autorisations nécessaires à la commercialisation de ses produits, qui correspond également au moment où la quasi-totalité des frais de développement ont été engagés.

#### ▪ **Brevets**

Les coûts relatifs aux dépôts de brevets en cours de validité, engagés par la Société jusqu'à l'obtention de ces derniers, sont comptabilisés en charges, en cohérence avec la position retenue pour la comptabilisation des frais de recherche et de développement.

#### ▪ **Logiciels**

Les coûts liés à l'acquisition des licences de logiciels sont inscrits à l'actif sur la base des coûts encourus pour acquérir et pour mettre en service les logiciels concernés. Ils sont amortis linéairement sur une période de 1 an.

### **4.5.2 Immobilisations corporelles**

Les immobilisations corporelles sont enregistrées à leur coût d'acquisition. Les rénovations et les aménagements majeurs sont immobilisés, les frais de réparation, de maintenance et les coûts des autres travaux de rénovation sont comptabilisés en charges au fur et à mesure des dépenses.

Les immobilisations corporelles sont amorties selon la méthode linéaire sur la durée de vie estimée des biens.

Les durées d'amortissement retenues sont les suivantes :

- Matériel de bureau et informatique : 3 ans,
- Matériel de laboratoire : 3 à 5 ans,
- Mobilier de bureau : 5 à 10 ans,
- Agencements de bureau : 9 à 10 ans.

### **4.5.3 Actifs financiers**

Les actifs financiers comprennent les actifs disponibles à la vente, les actifs détenus jusqu'à leur échéance, les prêts et les créances et la trésorerie et équivalents de trésorerie.

L'évaluation et la comptabilisation des actifs et passifs financiers sont définies par la norme IAS 39 « Instruments financiers : comptabilisation et évaluation ».

#### ▪ **Actifs disponibles à la vente**

Les actifs disponibles à la vente comprennent principalement des valeurs mobilières ne répondant pas à la définition des autres catégories d'actifs financiers. Ils sont évalués à leur juste valeur et les variations de valeur sont enregistrées dans les capitaux propres.

La juste valeur correspond au prix de marché pour les titres cotés ou à une estimation de la valeur d'utilité pour les titres non cotés, déterminée en fonction des critères financiers les plus appropriés à la situation particulière de chaque titre. Lorsqu'il existe une indication objective de la dépréciation de ces titres, la perte cumulée qui a été comptabilisée en capitaux propres est constatée en résultat.

#### ▪ **Actifs détenus jusqu'à leur échéance**

Ces titres sont exclusivement des titres à revenus fixes ou déterminables et à échéances fixées, autres que les prêts et créances, et que la Société a l'intention et la capacité de conserver jusqu'à l'échéance. Après leur comptabilisation initiale à leur juste valeur, ils sont évalués et comptabilisés au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif (« TIE »).

Les actifs détenus jusqu'à leur échéance font l'objet d'un suivi d'indication objective de dépréciation. Un actif financier est déprécié si sa valeur comptable est supérieure à sa valeur recouvrable estimée lors des tests de dépréciation. La perte de valeur est enregistrée en compte de résultat.

- **Prêts et Créances**

Cette catégorie inclut les créances rattachées à des participations, les autres prêts et créances et les créances commerciales.

Ces instruments sont initialement comptabilisés à la juste valeur puis au coût amorti calculé à l'aide du TIE. Les créances à court terme sans taux d'intérêt déclaré sont évaluées au montant de la facture d'origine à moins que l'application d'un taux d'intérêt implicite n'ait un effet significatif.

Pour les prêts et créances à taux variable, une réestimation périodique des flux de trésorerie, afin de traduire l'évolution des taux d'intérêt du marché, modifie le taux d'intérêt effectif et par conséquent la valorisation du prêt ou de la créance.

Les prêts et créances font l'objet d'un suivi d'indication objective de dépréciation. Un actif financier est déprécié si sa valeur comptable est supérieure à sa valeur recouvrable estimée lors des tests de dépréciation. La perte de valeur est enregistrée en compte de résultat.

Les prêts et créances comprennent aussi les dépôts et cautionnements, classés au bilan en immobilisations financières.

- **Actifs à la juste valeur par le compte de résultat**

Les actifs considérés comme détenus à des fins de transaction comprennent les actifs que la Société a l'intention de revendre dans un terme proche afin de réaliser une plus-value, qui appartiennent à un portefeuille d'instruments financiers gérés ensemble et pour lequel il existe une pratique de cession à court terme. Les actifs de transaction peuvent aussi comprendre des actifs volontairement classés dans cette catégorie, indépendamment des critères énumérés ci-dessus (option « fair value »).

#### **4.5.4 Valeur recouvrable des actifs non courants**

Les actifs corporels et incorporels ayant une durée de vie déterminée sont soumis à un test de dépréciation lorsque la recouvrabilité de leur valeur comptable est mise en doute. Une perte de valeur est comptabilisée à concurrence de l'excédent de la valeur comptable sur la valeur recouvrable de l'actif. La valeur recouvrable d'un actif correspond à sa juste valeur diminuée des coûts de cession ou sa valeur d'utilité, si celle-ci est supérieure.

#### **4.5.5 Trésorerie, équivalents de trésorerie et instruments financiers**

Les équivalents de trésorerie sont détenus dans le but de faire face aux engagements de trésorerie à court terme plutôt que dans un objectif de placement ou pour d'autres finalités. Ils sont facilement convertibles, en un montant de trésorerie connu et soumis à un risque négligeable de changement de valeur. La trésorerie et équivalents de trésorerie sont constitués par des liquidités immédiatement disponibles, des placements à terme immédiatement mobilisables et des titres de placement à court terme. Ils sont évalués selon les catégories IAS 39 auxquelles ils appartiennent.

Les titres de placement à court terme sont facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ils sont évalués à la juste valeur et les variations de valeur sont enregistrées en résultat financier.

#### **4.5.6 Capital**

Les actions ordinaires sont classées dans les capitaux propres. Les coûts des opérations en capital directement attribuables à l'émission d'actions ou d'options nouvelles sont comptabilisés dans les capitaux propres en déduction des produits de l'émission.

Dans le cadre de l'entrée au capital de l'investisseur américain Capital Venture International (CVI), les BSA seront exerçables à l'initiative de l'investisseur ou à la demande de la Société (pour autant dans ce dernier cas que le cours d'une action de la Société dépasse 150% du prix d'exercice des BSA, soit 32,45€, pendant au moins 20 jours de bourse au cours des trente jours de bourse précédant ladite demande). L'investisseur s'est par ailleurs engagé à souscrire les actions supplémentaires que la Société déciderait, le cas échéant, à sa discrétion sous réserve de disposer des autorisations nécessaires, de lui émettre entre le 24 novembre 2015 et le 31 mars 2016, pour un prix par action égal à 85% de la moyenne pondérée des cours des 5 dernières séances de bourse précédant sa fixation (sans pouvoir excéder la moyenne pondérée des cours de la séance de bourse précédant sa fixation), dans la double limite de 650 000 actions et d'une souscription totale, prime d'émission incluse, de 10 M€.

Les objectifs de cette seconde augmentation de capital étaient de i) permettre à la Société d'élargir son programme clinique à de nouvelles indications ainsi que les zones géographiques pour le développement de son produit leader NBTXR3, ii) d'avoir une visibilité financière pour mener sa stratégie de développement autonome aux Etats-Unis, avant de conclure un éventuel partenariat pour le marché américain et iii) de structurer son capital avec un nouvel investisseur américain.

#### **4.5.7 Paiements fondés sur des actions**

Depuis sa création, la Société a mis en place plusieurs plans de rémunération dénoués en instruments de capitaux propres sous la forme d'options de souscription d'actions attribués à des salariés de la Société.

La Société a appliqué la norme IFRS 2 à l'ensemble des instruments de capitaux propres octroyés à des salariés depuis 2006.

En application de la norme IFRS 2, le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres sur la période au cours de laquelle les droits à bénéficier des instruments de capitaux propres sont acquis.

La juste valeur des options de souscription d'actions octroyées aux employés est déterminée par application du modèle Black-Scholes ou de Monte-Carlo de valorisation d'options comme décrit en note 13.

#### **4.5.8 Evaluation et comptabilisation des passifs financiers**

##### **▪ Passifs financiers au coût amorti**

Les emprunts et autres passifs financiers sont évalués initialement à la juste valeur puis au coût amorti, calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif (« TIE »).

Les frais de transaction qui sont directement attribuables à l'acquisition ou à l'émission d'un passif financier viennent en diminution de ce passif financier. Ces frais sont ensuite amortis actuariellement sur la durée de vie du passif, sur la base du TIE. Le TIE est le taux qui égalise le flux attendu des sorties de trésorerie futures à la valeur nette comptable actuelle du passif financier afin d'en déduire son coût amorti.

##### **▪ Passifs à la juste valeur par le compte de résultat**

Les passifs classés « en juste valeur par résultat » sont comptabilisés au bilan pour leur juste valeur. Toute variation de cette juste valeur est comptabilisée en résultat de la période.

#### **4.5.9 Subventions et avances conditionnées**

La Société bénéficie d'un certain nombre d'aides, sous forme de subventions ou d'avances conditionnées. Le détail de ces aides est fourni en note 8.

Les subventions sont comptabilisées lorsqu'il existe une assurance raisonnable que :

- la Société se conformera aux conditions attachées aux subventions et
- les subventions seront reçues.

Un prêt non remboursable sous conditions est traité comme une subvention publique s'il existe une assurance raisonnable que l'entreprise remplira les conditions relatives à la dispense de remboursement du prêt. Dans le cas contraire, il est classé en dettes.

Une subvention publique à recevoir soit en compensation de charges ou de pertes déjà encourues, soit à titre de soutien financier immédiat à la Société sans coûts futurs liés, est comptabilisée en produits de l'exercice au cours duquel la créance devient acquise.

#### **4.5.10 Provisions**

##### **▪ Provisions pour risques et charges**

Les provisions pour risques et charges correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'échéance et le montant sont incertains, auxquels la Société peut être confrontée dans le cadre de ses activités.

Une provision est comptabilisée lorsque la Société a une obligation juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un événement passé dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidités peuvent être estimées de manière fiable.

Le montant comptabilisé en provision est la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation, actualisée si nécessaire à la date de clôture.

##### **▪ Engagement de retraite**

Les salariés de la Société bénéficient des prestations de retraites prévues par la loi en France :

- obtention d'une indemnité de départ à la retraite, versée par la Société, lors de leur départ en retraite (régime à prestations définies) ;
- versement de pensions de retraite par les organismes de Sécurité Sociale, lesquels sont financés par les cotisations des entreprises et des salariés (régime d'état à cotisations définies).

Pour les régimes à prestations définies, les coûts des prestations de retraite sont estimés en utilisant la méthode des unités de crédit projetées.

Les engagements de retraite sont évalués à la valeur actuelle des paiements futurs estimés en retenant le taux de marché fondé sur les obligations à long terme des entreprises de première catégorie avec une durée correspondante à celle estimée pour le régime.

Suite à la révision de la norme IAS 19, les écarts actuariels ne sont plus amortis dans la charge mais sont totalement comptabilisés en autres éléments du résultat global ; les modifications de régime sont traitées en tant que coûts des services passés et constatées immédiatement en résultat.

La Société fait appel à des experts pour réaliser une revue annuelle de la valorisation de ces plans.

Les paiements de la Société pour les régimes à cotisations définies sont constatés en charges du compte de résultat de la période à laquelle ils sont liés.

#### **4.5.11 Produits des activités ordinaires**

#### ▪ **Chiffre d'affaires**

Le chiffre d'affaires de la Société sur l'exercice résulte d'un contrat de licence établi avec PharmaEngine pour le développement et la commercialisation du produit NBTXR3 dans la zone Asie-Pacifique prévoyant trois typologies de rémunérations :

- Un « up-front payment » considéré par la Société comme correspondant à une rémunération de l'engagement de la Société à s'impliquer dans le processus de commercialisation du produit sur la zone concernée par le contrat. Le chiffre d'affaires lié à ce paiement de 1 M USD, reçu en août 2012, a été étalé jusqu'à la date prévisionnelle de commercialisation du produit ;
- Des « milestones » versés lors de la survenance d'évènements définis dans le contrat. Au cours de l'exercice 2014, PharmaEngine a rejoint l'essai pivot du produit NBTXR3 afin d'accélérer son développement en région Asie-Pacifique. Cette nouvelle étape dans ce partenariat a déclenché le paiement d'un « milestone » s'élevant à 1 M USD
- Des « royalties », représentant un pourcentage des ventes réalisées par le preneur du contrat. Au 31 décembre 2014, la Société n'a reçu aucun royalty lié au contrat avec PharmaEngine. Au titre de l'exercice 2014, la Société Malaysian Biotech Corp n'a versé aucun royalty à Nanobiotix.

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

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

#### ▪ **Autres produits**

##### Subventions

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

##### Crédit d'impôt recherche

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'Etat français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient des dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1er janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire.

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis sa création. Au cours de l'exercice elle a reçu le remboursement du crédit d'impôt recherche 2013 s'élevant à 1 324 K€. Le crédit d'impôt recherche à recevoir au titre de l'exercice 2014 s'élève à 1 486 K€. La Société a demandé son remboursement au titre du régime des PME communautaires conformément aux textes en vigueur.

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

#### **4.5.12 Contrats de location**

Le groupe ne détient aucun contrat de location-financement au sens de la norme IAS 17.

Les contrats de location pour lesquels une part significative des risques et avantages est conservée par le bailleur sont classés en contrats de location simple. Les paiements effectués pour ces contrats de

location simple, nets de toute mesure incitative, sont constatés en charges au compte de résultat de manière linéaire sur la durée du contrat.

#### **4.5.13 Impôt sur les bénéfices**

Les impôts différés sont constatés selon la conception étendue et selon la méthode du report variable, pour toutes les différences temporaires provenant de la différence entre la base fiscale et la base comptable des actifs et passifs figurant dans les états financiers. Les différences temporaires principales sont liées aux pertes fiscales reportables. Les taux d'impôts ayant été entérinés par un texte de loi à la date de clôture sont retenus pour déterminer les impôts différés.

Les actifs d'impôt différé ne sont comptabilisés que dans la mesure où il est probable que les bénéfices futurs seront suffisants pour absorber les pertes reportables. Compte tenu de son stade de développement qui ne permet pas d'établir des projections de résultat jugées suffisamment fiables, la Société ne comptabilise pas les actifs nets d'impôts différés.

#### **4.5.14 Information sectorielle**

L'essentiel des coûts de recherche et développement et des frais généraux sont exposés en France. Tous les actifs corporels de la Société sont situés en France.

Le chiffre d'affaires réalisé en 2014 concerne à la fois:

- la quote-part de l'«up-front payment» perçu en 2012 à la suite de la vente d'une licence à la Société PharmaEngine sur la zone Asie-Pacifique et comptabilisé en 2014 pour 185 K€
- le paiement d'étape (milestone) de 1 M USD (784 K€) en octobre 2014. Ce paiement a fait l'objet d'une retenue à la source pour un montant de 79 K€.

Pour les besoins de l'analyse géographique, la direction de la Société alloue le chiffre d'affaires selon le lieu de la livraison des licences ou selon le lieu où la prestation de services est rendue.

Il est précisé que le chiffre d'affaires présenté pour l'exercice 2014 a été réalisé avec un seul client.

#### **4.5.15 Autres éléments du résultat global**

Les éléments de produits et de charges de la période comptabilisés directement dans les capitaux propres, sont présentés, le cas échéant, dans la rubrique « Autres éléments du résultat global ». Il s'agit des écarts actuariels sur les engagements de retraite et les écarts de conversion sur les filiales étrangères.

## 5 - NOTES SUR LES ETATS FINANCIERS

### NOTE 1 : IMMOBILISATIONS

L'évolution des immobilisations incorporelles s'analyse comme suit :

Immobilisations incorporelles	31-déc.-13	Augmentations	Reclassements	Diminutions	31-déc.-14
Licences	65 059				65 059
Logiciels	38 366	16 100			54 466
<b>Total brut des immobilisations incorporelles</b>	<b>103 425</b>	<b>16 100</b>			<b>119 525</b>
Licences	(65 059)				(65 059)
Logiciels	(29 294)	(15 231)			(44 525)
<b>Total amortissements des immobilisations incorporelles</b>	<b>(94 353)</b>	<b>(15 231)</b>			<b>(109 584)</b>
<b>Total net des immobilisations incorporelles</b>	<b>9 073</b>	<b>869</b>			<b>9 941</b>

L'évolution des immobilisations corporelles s'analyse comme suit :

Immobilisations corporelles	31-déc.-13	Augmentations	Reclassements	Diminutions	31-déc.-14
Agencements et installations	393 159				393 159
Matériels techniques	699 949	8 143			708 093
Matériel de bureau et informatique	223 109	112 011		(23 919)	311 202
Immobilisations en cours		341 697			341 697
Avances et acomptes sur immobilisations		485 307			485 307
<b>Total brut des immobilisations corporelles</b>	<b>1 316 217</b>	<b>947 158</b>		<b>(23 919)</b>	<b>2 239 456</b>
Agencements et installations	(207 557)	(41 086)			(248 643)
Matériels techniques	(472 732)	(56 714)			(529 447)
Matériel de bureau et informatique	(168 200)	(25 233)		23 876	(169 557)
<b>Total amortissements des immobilisations corporelles</b>	<b>(848 489)</b>	<b>(123 033)</b>		<b>23 876</b>	<b>(947 646)</b>
<b>Total net des immobilisations corporelles</b>	<b>467 728</b>	<b>824 125</b>		<b>(43)</b>	<b>1 291 810</b>

L'évolution des immobilisations financières s'analyse comme suit :

Immobilisations financières	31-déc.-13	Augmentations	Reclassements	Diminutions	31-déc.-14
Dépôts et cautionnements versés	68 146	179 769		(561)	247 353
<b>Total brut des immobilisations financières</b>	<b>68 146</b>	<b>179 769</b>		<b>(561)</b>	<b>247 353</b>

**NOTE 2 : CRÉANCES CLIENTS**

<b>Clients et comptes rattachés</b> (en euros)	<b>31-déc-14</b>	<b>31-déc.-13</b>
Clients et comptes rattachés	1 637	894
<b>Total des clients et comptes rattachés</b>	<b>1 637</b>	<b>894</b>

**NOTE 3 : AUTRES ACTIFS COURANTS**

Les autres actifs courants s'analysent comme suit :

<b>Autres actifs courants</b> (en euros)	<b>31-déc-14</b>	<b>31-déc.-13</b>
Personnel et comptes rattachés	1 110	
Crédit d'impôt recherche	1 486 396	1 324 517
Taxe sur la valeur ajoutée	494 933	306 313
Charges constatées d'avance	473 941	199 542
Autres créances	60 167	60 892
<b>Total des autres actifs courants</b>	<b>2 516 547</b>	<b>1 891 263</b>

Les charges constatées d'avances correspondent essentiellement comme pour l'exercice précédent à des loyers et des primes d'assurance.

L'évolution de la créance du crédit d'impôt recherche se présente comme suit :

<b>Créance clôture 31-12-2013</b>	<b>1 324 517</b>
Produit	1 486 396
Paiement	(1 324 517)
<b>Créance clôture 31-12-2014</b>	<b>1 486 396</b>

**NOTE 4 : DEPOTS BANCAIRES A COURT TERME**

Dépôts bancaires à court terme (en euros)	31-déc-14	31-déc.-13
Dépôts bancaires à court terme	32 986 475	5 001 565
<b>Total net</b>	<b>32 986 475</b>	<b>5 001 565</b>

Les dépôts bancaires à court terme de la Société sont réalisés à moins de 3 mois.

**NOTE 5 : INSTRUMENTS FINANCIERS INSCRITS AU BILAN ET EFFET RESULTAT**

Exercice Clos le 31 décembre 2014 (en euros)	Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dette au coût amorti	Instruments non financiers
Immobilisations financières	247 353		247 353		
Clients et comptes rattachés	1 637		1 637		
Autres actifs courants	2 516 547				2 516 547
Trésorerie et équivalents de trésorerie	32 986 475	32 986 475			
<b>Total</b>	<b>35 752 013</b>	<b>32 986 475</b>	<b>248 990</b>		<b>2 516 547</b>
Dettes financières - part non couverte	2 002 018			2 002 018	
Dettes financières - part courante	320 971			320 971	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 234 638	2 234 638			
Dettes fiscales et sociales	1 301 757				1 301 757
Autres dettes	437 711				437 711
<b>Total</b>	<b>6 297 096</b>	<b>2 234 638</b>		<b>2 322 989</b>	<b>1 739 469</b>

Juste valeur par résultat en €	Exercice de 12 mois clos le	
	31-déc.-14	31-déc.-13
Pertes sur équivalents de trésorerie		
Coût de l'endettement financier brut	(55 726)	(24 570)
Revenus sur équivalents de trésorerie	196 648	59 058
<b>Total juste valeur par résultat</b>	<b>140 922</b>	<b>34 488</b>

## NOTE 6 : CAPITAL

### 6.1 Capital émis

Date	Nature des opération	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions	Valeur nominale
<b>31-Dec-13</b>		<b>322 871</b>	<b>15 554 409</b>	<b>10 762 390</b>	<b>0,03</b>
24-Mar-14	Augmentation de capital	69 095	24 344 306	2 303 151	0,03
24-Mar-14	Augmentation de capital complémentair	10 417	3 670 316	347 239	0,03
24-Mar-14	Frais d'augmentation de capital		(1 333 775)		
28-Nov-14	Augmentation de capital	19 500	10 374 000	650 000	0,03
28-Nov-14	Frais d'augmentation de capital		(823 704)		
17-Dec-14	Souscription 6000 BSA		29 220		
19-Dec-14	Souscription 4000 BSA		19 480		
31-Dec-14	Exercice BCE	60	5 540	2 000	0,03
<b>31-Dec-14</b>		<b>421 943</b>	<b>51 839 792</b>	<b>14 064 780</b>	<b>0,03</b>

Au 31 décembre 2014, le capital social s'établit à 421 943 euros. Il est divisé en 14 064 780 actions ordinaires entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,03 €.

Conformément aux dispositions de la norme IAS 32, les coûts afférents aux deux augmentations de capital réalisées au cours de l'exercice ont été comptabilisés intégralement en déduction des capitaux propres pour un montant de 2 158 K€ relatif principalement aux honoraires des banques

### 6.2 Actions propres

Dans le cadre du contrat de liquidité mis en place suite à l'introduction en bourse, la Société détient au 31 décembre 2014, 10 838 actions d'autocontrôle. Ces actions sont portées en diminution des capitaux propres IFRS pour un montant de 74 K€.

### 6.3 Options de souscription d'actions

La Société a émis les plans de bons de souscription d'actions (BSA) et les plans de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (BSPCE) suivants :

Type	Date de création	Prix d'exercice	Période de souscription	Total créé	31-déc.-13	31-déc.-14	Actions potentielles
<b>Bons de souscription d'actions</b>							
BSA15	23-06-2011	14,00	23/06/2011 - 31/12/2016	13 500	9 600	9 600	48 000
BSA 2012	04-05-2012	6,63	04/05/2012 - 04/05/2022	52 500	52 500	52 500	52 500
BSA 2013	10-04-2013	6,37	10/04/2013 - 31/10/2013	10 000	6 000	6 000	6 000
BSA 2014	16-09-2014	0	16/09/2014 - 31/12/2014	14 000	-	10 000	10 000
<b>Bons de souscription d'actions attachés aux ABSA de l'opération avec CVI</b>							
BSA 2014	24-11-2014	21,63€ ou 32,45€	24/11/2014-30/06/2016	650 000	-	650 000	650 000
<b>Bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprise</b>							
BCE04	13-04-2010	14,00	avant le 31/12/2016	20 000	20 000	20 000	100 000
BCE05	13-04-2010	14,00	avant le 31/12/2016	77 361	77 361	76 961	384 805
BCE 2012-1	04-05-2012	6,00	avant le 04/05/2019	1 800 000	1 800 000	1 800 000	1 800 000
BCE 2012-2	18-12-2012	6,00	avant le 18/12/2022	100 000	100 000	100 000	100 000
BCE 2013	10-04-2013	6,30	avant le 10/04/2023	55 000	55 000	55 000	55 000
BCE 2013	28-08-2013	5,92	avant le 28/08/2023	50 000	50 000	50 000	50 000
BCE 2014	16-09-2014	18,68	avant le 16/09/2024	97 200	-	97 200	97 200
<b>Total En Cours</b>				<b>2 939 561</b>	<b>2 170 461</b>	<b>2 927 261</b>	<b>3 353 505</b>

Le directoire, lors de sa séance du 16 septembre 2014, conformément à la délégation donnée par l'AGM du 18 juin 2014, a décidé l'attribution de 97 200 bons de créateurs d'entreprises, donnant chacun droit à la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,03 euros, au prix fixe de 18,68 euros. Les BCE sont exerçables par tiers selon le calendrier suivant :

- Un tiers à compter du 16 septembre 2015 ;
- Un tiers à compter du 16 septembre 2016 ;
- Un tiers à compter du 16 septembre 2017.

Au cours de la même séance il a décidé l'émission d'un plan de 14 000 bons de souscription d'actions. Chaque BSA permet la souscription d'une action ordinaire de la Société au prix d'exercice de 40 €. Seuls 10 000 BSA ont été souscrits aux dates du 17 et 19 décembre 2014. Les 4 000 bons de souscription d'actions restants, non exercés au 31 décembre 2014, deviennent ainsi caducs.

L'incidence sur l'état du résultat global des paiements fondés sur des actions est détaillé note 13.

## **NOTE 7 : PROVISIONS**

Provisions (en euros)	31-Dec-13	Augmentations	Diminutions	31-Dec-14
Indemnités de départ à la retraite	99 765	212 565		312 330
<b>Provisions - part non courante</b>	<b>99 765</b>	<b>212 565</b>		<b>312 330</b>
Provisions pour litiges	79 000	50 000		129 000
<b>Provisions - part courante</b>	<b>79 000</b>	<b>50 000</b>		<b>129 000</b>
<b>Total des provisions</b>	<b>178 765</b>	<b>262 565</b>		<b>441 330</b>

### **7.1 Provision – part non courante**

Les hypothèses retenues pour la détermination des indemnités de fin de carrière sont les suivantes :

Date d'évaluation	31-12-2013	31-12-2014
Modalités de départ à la retraite	<i>Pour l'ensemble des salariés: départ volontaire à 65 ans</i>	<i>Pour l'ensemble des salariés: départ volontaire à 65 ans</i>
Taux de charges sociales	43 %	43 %
Taux d'actualisation	3,03 %	1,47 %
Tables de mortalité	Table réglementaire TV 2008-2010	Table réglementaire INSEE 2010 -2012
Taux d'augmentation des salaires (inflation incluse)	7%	7%
Taux de rotation	Taux moyen de 5% constant	Taux moyen de 5% constant

Les droits accordés aux salariés de la Société sont définis par la convention collective de la Pharmacie (Fabrication et commerce des produits à usage pharmaceutique).

## 7.2 Provision – part courante

Les provisions pour litige concernent des litiges prud'homaux en cours.

### NOTE 8 : DETTES FINANCIERES

Dettes financières (en euros)	31-déc-14	31-déc.-13
Avances remboursables OSEO - Long Terme	1 991 586	875 170
Avances remboursables OSEO - Court Terme	248 578	209 942
Autres dettes financières	82 825	21 097
<b>Total des dettes financières</b>	<b>2 322 989</b>	<b>1 106 208</b>

La Société bénéficie d'avances remboursables avec OSEO Innovation. Ces avances ne portent pas intérêt et sont remboursables à 100% en cas de succès technique et/ou commercial.

Dans le référentiel IFRS, le fait que l'avance remboursable ne supporte pas le paiement d'un intérêt annuel revient à considérer que la Société a bénéficié d'un prêt à taux zéro, soit plus favorable que les conditions de marché. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée au taux sans risque (OAT 10 ans) est considérée comme une subvention perçue de l'État. Ces subventions sont étalées sur la durée estimée des projets financés par ces avances.

La part à plus d'un an des avances conditionnées est enregistrée en dettes financières - part non courante, tandis que la part à moins d'un an est enregistrée en dettes financières - part courante.

Le tableau ci-dessous présente le détail des dettes inscrites au bilan par type d'avance remboursable :

Avances OSEO	OSEO 1	OSEO 2	OSEO 3	BPI	Total
<b>Solde au 31 décembre 2013</b>	<b>49 717</b>	<b>99 148</b>	<b>936 246</b>		<b>1 085 112</b>
Versement				1 311 826	1 311 826
Impact de l'actualisation					
Charges financières sur dettes	283	851	46 775	7 817	55 726
Remboursement	(50 000)	(100 000)	(62 500)		(212 500)
<b>Solde au 31 décembre 2014</b>	<b>1</b>		<b>920 521</b>	<b>1 319 643</b>	<b>2 240 164</b>

Les échéanciers de remboursement des avances se présentent comme suit :

	OSEO 1	OSEO 2	OSEO 3	BPI	TOTAL
Total 2011	67 500	75 000			142 500
Total 2012	142 500	150 000			292 500
Total 2013	190 000	175 000			365 000
1er trimestre	50 000	50 000			100 000
2nd trimestre		50 000			50 000
3ème trimestre					
4ème trimestre			62 500		62 500
Total 2014	50 000	100 000	62 500		212 500
Total 2015			250 000		250 000
Total 2016			250 000		250 000
Total 2017			250 000		250 000
Total 2018			187 500		187 500
Total 2019					
Total 2020					
Total 2021				300 000	300 000
Total 2022				500 000	500 000
Total 2023				800 000	800 000
Total 2014				1 200 000	1 200 000
<b>Total des remboursements</b>	<b>450 000</b>	<b>500 000</b>	<b>1 000 000</b>	<b>2 800 000</b>	<b>4 750 000</b>

## NOTE 9 : AUTRES PASSIFS COURANTS

### 9.1. Fournisseurs et comptes rattachés

Fournisseurs et comptes rattachés (en euros)	31-déc-14	31-déc.-13
Fournisseurs et comptes rattachés	2 234 638	1 348 797
<b>Total des fournisseurss et comptes rattachés</b>	<b>2 234 638</b>	<b>1 348 797</b>

Aucune actualisation n'a été pratiquée sur ce poste dans la mesure où les montants ne représentaient pas d'antériorité supérieure à un an à la fin de chaque période concernée.

Le poste fournisseurs et comptes attachés a connu en 2014 une évolution en étroite corrélation avec le niveau d'activité de la Société avec notamment le lancement de la phase pivot sur le sarcome des tissus mous et les opérations de R&D.

## 9.2. *Autres passifs courants*

Les autres passifs courants s'analysent comme suit :

<b>Autres passifs courants</b> (en euros)	<b>31-déc-14</b>	<b>31-déc.-13</b>
Dettes fiscales	(85 603)	(66 263)
Dettes sociales	(1 216 154)	(894 978)
Autres dettes	(437 711)	(661 884)
<b>Total des autres passifs courants</b>	<b>(1 739 469)</b>	<b>(1 623 125)</b>

Les autres dettes correspondent principalement à des produits constatés d'avance au titre de l'encaissement de 1 MUSD reçu le 21 août 2012 dans le cadre du partenariat signé le 6 août 2012 avec la Société Taïwanaise PharmaEngine.

Les dettes sociales concernent principalement les charges sociales et congés à payer.

### **NOTE 10 : *PRODUITS DES ACTIVITES ORDINAIRES***

(en euros)	<b>Exercice de 12 mois clos le</b>	
	<b>31-déc.-14</b>	<b>31-déc.-13</b>
Cession de licence	967 500	184 938
<b>Chiffre d'affaires</b>	<b>967 500</b>	<b>184 938</b>
Subventions	314 764	80 973
Crédit d'impôt recherche	1 483 122	1 324 517
Autres	5 408	5 038
<b>Autres produits de l'activité</b>	<b>1 803 295</b>	<b>1 410 528</b>
<b>Total des produits des activités ordinaires</b>	<b>2 770 795</b>	<b>1 595 466</b>

Au cours de l'exercice 2014, la Société Nanobiotix a perçu dans le cadre de son contrat conclu avec la Société taïwanaise PharmaEngine, un paiement d'étape de 1 M USD (784 K€) en octobre 2014 lié à la participation de PharmaEngine à l'étude pivot initiée par Nanobiotix pour le produit NBTXR3 dans le sarcome des tissus mous afin d'accélérer le développement du produit en région Asie-Pacifique.

Cette somme vient s'ajouter à l'« up front payment » de 1 M USD versé par PharmaEngine à Nanobiotix en 2012 et dont l'étalement linéaire a été décidé jusqu'à la date prévisionnelle de commercialisation sur la zone Asie-Pacifique.

La Société Nanobiotix a en outre enregistré une augmentation de ces autres produits d'activité avec :

- d'une part une légère hausse du crédit d'impôt recherche de 159 K€ en étroite corrélation avec son niveau d'activité de recherche

- et d'autre part un accroissement significatif de ses subventions de 234 K€ grâce notamment à la subvention perçue dans le cadre du projet OSEO NICE s'élevant à 292 K€ en 2014 contre 81 K€ en 2013, tandis que la subvention relative au projet NANOMED 2020 a baissé en 2014 passant à 17 K€ contre 33 K€ en 2013

**NOTE 11 : CHARGES DE PERSONNEL**

Charges de personnel en €	Exercice de 12 mois clos le	
	31-déc.-14	31-déc.-13
Salaires	2 792 942	2 446 129
Charges sociales	1 571 778	1 060 847
Paiements en actions	252 257	597 958
Engagements de retraite	119 296	22 835
<b>Total charges du personnel</b>	<b>4 736 273</b>	<b>4 127 768</b>
<b>Effectifs moyens</b>	<b>44</b>	<b>36</b>

Les charges de personnel s'élèvent à 4,7 M€ au 31 décembre 2014 contre 4,1 M€ au 31 décembre 2013. Cette augmentation s'explique par les nombreux recrutements effectués au cours de l'année 2014. La Société a en effet enregistré l'arrivée de 10 nouveaux collaborateurs (hors remplacements).

**NOTE 12 : DETAIL DES CHARGES PAR FONCTION**

Les principaux faits ayant impactés l'évolution des charges par fonction sont présentés ci-dessous.

**12.1 Changement de Méthode analytique**

Au cours de l'exercice 2014, la Société a procédé au renforcement de son système d'information avec notamment la mise en place d'un nouveau système de comptabilité analytique performant, capable de couvrir l'ensemble de ses besoins de gestion liés à son développement.

L'analyse de l'incidence du nouveau système d'information comptable sur la comparabilité des états financiers entre 2013 et 2014 indique une modification de l'allocation par fonction des charges de personnels notamment en ce qui concerne les frais généraux. En effet, une partie de la masse salariale comptabilisée en 2013 en Recherche et Développement a été réaffecté en Frais Généraux au cours de l'exercice 2014, soit un montant de 350 K€.

	NOUVELLE IMPUTATION ANALYTIQUE	RECONCILIATION SELON METHODE ANALYTIQUE 2013		VAR.	VAR.	DIFFERENTIEL DE METHODES
	2014 (2)	2014 (1)	2013	2014 (2) - 2013	2014 (1) - 2013	2014 (2) - 2014 (1)
<b>Répartition de l'Effectif Moyen</b>						
Recherche et Développement	31	31	25	6	5	
Frais Généraux	13	13	8	5	5	
<b>Effectif Moyen Total</b>	<b>44</b>	<b>44</b>	<b>33</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	
<b>Répartition des Salaires</b>						
Recherche et Développement	2 881 624 €	3 231 971 €	2 477 459 €	404 165 €	754 512 €	350 347 €
Frais Généraux	1 602 393 €	1 252 046 €	1 052 351 €	550 042 €	199 695 €	350 347 €
<b>Total Charges de Personnel</b>	<b>4 484 017 €</b>	<b>4 484 017 €</b>	<b>3 529 810 €</b>	<b>954 207 €</b>	<b>954 207 €</b>	<b>- €</b>

## 12.2 Recherche & développement

(en euros)	Exercice de 12 mois clos le	
	31-déc.-14	31-déc.-13
Achats et sous-traitance	5 024 291	3 474 159
Charges de personnel	2 881 624	2 477 459
Amortissements et provisions	169 809	74 059
<b>Total des charges de recherche et développement</b>	<b>8 075 723</b>	<b>6 025 677</b>

L'augmentation du poste achats et sous-traitance s'explique essentiellement par l'évolution de l'activité avec notamment la production du NBTXR3 en vue de garantir la fourniture de flacons pour les essais cliniques ainsi que le lancement de l'essai pivot sur le sarcome des tissus mous.

Les charges de personnel en Recherche et Développement augmentent en raison des recrutements effectués au cours de l'année 2014 pour accompagner le développement de la Société (9 collaborateurs hors remplacements).

## 12.3 Frais généraux

(en euros)	Exercice de 12 mois clos le	
	31-déc.-14	31-déc.-13
Locations, honoraires et autres charges	2 441 744	1 960 945
Charges de personnel	1 602 393	1 052 351
Amortissements et provisions	18 455	137 954
<b>Total des charges de frais généraux</b>	<b>4 062 591</b>	<b>3 151 249</b>

Les frais généraux au 31 décembre 2014 s'élèvent à 4 M€ contre 3,15 M€ au 31 décembre 2013. Cet accroissement des frais généraux s'explique par les coûts de communication financière, d'établissement de la filiale aux Etats Unis ainsi qu'aux dépenses liées au développement de la Société. De plus, les nombreux déplacements et frais de représentation engagés pour promouvoir la Société et les produits développés par Nanobiotix ont contribué à cette augmentation.

Les charges de personnel augmentent principalement en raison d'une distorsion causée par le changement de méthode analytique évoqué ci-dessus. Hormis ce changement de méthode, les autres faits ayant participé à l'augmentation des charges de personnel sont constituées :

- d'une part des recrutements hors remplacement réalisés au cours de l'année 2014 dont 1 collaborateur pour la filiale aux Etats Unis,
- et d'autre part de la chronologie des recrutements réalisés tout au long de l'année 2013 qui ont partiellement pesé sur les charges de personnel en 2013 et dont l'incidence sur l'exercice 2014 a été totale.

**NOTE 13 : PAIEMENTS FONDES SUR DES ACTIONS**

Des options sur actions ont été attribuées aux salariés, aux dirigeants ainsi qu'aux membres du conseil de surveillance sous forme de Bons de Souscription d'Actions ou de Bons Créateurs d'Entreprise. Le prix d'exercice des options octroyées est égal au prix de marché des actions à la date d'approbation des plans. La levée des options est subordonnée à des conditions de performance. La Société n'est tenue par aucune obligation contractuelle ou implicite de régler les options en numéraire.

Le nombre d'options en vie au 31 décembre 2014 et leurs principales caractéristiques sont détaillées ci-après :

	BCE 4	BCE 05	BCE 2012-1	BCE 2012-2	BCE 2013-1	BCE 2013-2	BCE 2014
Type d'options	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription
Nombres d'options	20000	77361	1800000	100000	55000	50000	97200
Date AG de mise en place du plan	13/04/2010	13/04/2010	04/05/2012	04/05/2012	04/05/2012	28/06/2013	18/06/2014
Date de souscription	04/05/2012	13/04/2011	04/05/2012	18/12/2012	10/04/2013	28/08/2013	16/09/2014
Prix de souscription	0,00 €	0,00 €	5,26 €	6,63 €	6,30 €	5,92 €	0,00 €
Nombres d'options au 31 décembre 2014	<b>20 000</b>	<b>76 961</b>	<b>1 800 000</b>	<b>100 000</b>	<b>55 000</b>	<b>50 000</b>	<b>97 200</b>
<b>Nombres d'options exercées</b>		<b>400</b>					
Date d'expiration contractuelle	31/12/2016	31/12/2016	25/04/2019	18/12/2022	10/04/2023	28/08/2023	16/09/2024

	BSA 9	BSA 15	BSA 2012	BSA 2013	BSA 2014
Type d'options	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription
Nombres d'options	15000	13500	52500	6000	14000
Date AG de mise en place du plan	24/10/2006	23/06/2011	04/05/2012	04/05/2012	18/06/2014
Date de souscription	04/05/2012	04/05/2012	23/10/2012	18/10/2013	17/12/14-19/12/14
Prix de souscription	1,04 €	1,40 €	6,60 €	6,37 €	4,87 €
Nombres d'options au 31 décembre 2014	<b>2 000</b>	<b>9 600</b>	<b>52 500</b>	<b>6 000</b>	<b>10 000</b>
<b>Nombres d'options exercées</b>	<b>12 000</b>	<b>3 900</b>			
Date d'expiration contractuelle	31/12/2012	31/12/2016	04/05/2022	10/04/2023	18/06/2024

Les modalités d'évaluation retenues pour estimer la juste valeur des options sont précisées ci-après :

- Le prix de l'action à la date d'attribution est égal au prix d'exercice excepté pour les BSA 2014;
- Le taux sans risque est déterminé à partir de la durée de vie moyenne des instruments ;
- La volatilité a été déterminée sur la base d'un échantillon de sociétés cotées du secteur des biotechnologies, à la date de souscription des instruments et sur une période équivalente à la durée de vie de l'option.

Les conditions de performance sur l'ensemble des plans ont été intégrées de la manière suivante :

- Les conditions de performance non liées au marché ont fait l'objet d'une analyse permettant de déterminer la date d'exercice probable de l'option ;
- Les conditions de performance liées au marché ont été directement intégrées dans la détermination de la juste valeur des instruments.

A l'exception des BCE 2012-1, la juste valeur des options a été déterminée à l'aide du modèle d'évaluation Black & Scholes.

La juste valeur des BCE 2012-1 a été déterminée à l'aide du modèle d'évaluation de type Monte-Carlo pour prendre en compte les conditions d'exercice qui dépendent de la plus-value réalisée par rapport au prix d'introduction en bourse prévu .

Les paramètres retenus pour les estimations et les valorisations des nouveaux plans et plans en cours d'acquisition sont détaillés ci-après :

	BSA 2012	BCE 2012-1	BCE 2012-2	BCE 2013-1	BSA 2013	BCE 2013-2	BCE 2014	BSA 2014	TOTAL BCE & BSA
Cours de l'action	6,00	5,26	6,65	6,30	6,30	6,30	18,68	18,68	
Prix d'exercice	6,00	5,26	6,63	6,30	6,37	5,92	18,68	40,00	
Volatilité	48,7%	40,9%	44,3% - 47,6%	56,0%	156%	256%	58%	57%	
Maturité	10,00	3,49	5 - 7,3	5,00	6,00	7,00	5,5 / 6 / 6,5	5,00	
Taux sans risque	0,96%	0,20%	0,84% - 1,22%	0,90%	0,90%	0,90%	0,64%	0,41%	
Taux de rendement	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
Valeur du plan initial	182 750	307 338	288 204	166 650	1 140	151 750	964 548	0	
Charge au 31 Décembre 2014	-	-	42 768	-	689	39 094	169 706	-	252 257

**NOTE 14 : RESULTAT FINANCIER**

Produits et charges financiers (en euros)	Exercice de 12 mois clos le	
	31-déc.-14	31-déc.-13
Pertes de change	7 959	1 661
Charges d'intérêts	55 726	24 570
<b>Total des charges financières</b>	<b>63 685</b>	<b>26 230</b>
Revenus sur équivalents de trésorerie	196 648	59 058
Autres produits financiers	9 559	1 670
<b>Total des produits financiers</b>	<b>206 207</b>	<b>60 729</b>
<b>Total des produits et charges financiers</b>	<b>142 522</b>	<b>34 498</b>

Le résultat financier correspond aux intérêts perçus sur les dépôts bancaires à court terme ainsi qu'aux charges financières générées par le retraitement des avances remboursables comme décrit en note 8. L'amélioration du résultat financier en 2014 passant de 143 K€ contre 34 K€ en 2013 résulte de la politique de placement engagée par la Société suite aux deux (2) augmentations de capital exécutés avec succès en 2014 :

- Mars 2014 : Augmentation de capital à hauteur de 28,1 M€ sur Euronext ;
- Novembre 2014 : Placement privé auprès d'un investisseur américain, CVI, pour 10,4 M€.

**NOTE 15 : IMPOT SUR LES SOCIETES**

Selon la législation en vigueur, la Société dispose de déficits fiscaux indéfiniment reportables en France pour un montant total de 43 367 K€. Pour les exercices clos à partir du 31 décembre 2014, le report en avant des déficits est plafonné à 1 million d'euros, majoré de 50 % de la fraction du bénéfice supérieure à ce plafond.

	Exercice de 12 mois clos le	
	31/12/2014	31/12/2013
Résultat net	(9 556 525)	(8 144 920)
Charge d'impôt effective	79 271	(0)
<b>Résultat courant avant impôt</b>	<b>(9 477 255)</b>	<b>(8 144 920)</b>
<b>Taux d'impôt théorique</b>	<b>33,33%</b>	<b>33,33%</b>
Charge d'impôt théorique	(3 159 085)	(2 714 973)
<i>Décalages d'imposition:</i>		
- Autres différences permanentes	(728 198)	
- Paiements en actions	84 086	199 319
- Impôts différés non comptabilisés sur différences temporaires		
- Autres produits non imposables (CIR)	(494 374)	(441 506)
- Retenue à la source	79 271	
- Pertes fiscales non activées	4 297 571	2 957 160
Charge d'impôt effective	79 271	0
<b>Taux d'impôt effectif</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

La base active d'imposition différée nette des différences temporaires passives n'a pas été activée par prudence, en application des principes décrits en note 4.5.13.

Le taux d'impôt applicable à la Société est le taux en vigueur en France, soit 33,33%.

**NOTE 16 : ENGAGEMENTS****16.1. Obligations au titre des contrats de location simple**

La Société a conclu différents contrats de locations immobilières pour des durées qui varient entre six et douze années entières et consécutives.

Obligations contractuelles (en milliers d'euros)	Paiements dus par période			
	A 1 an au plus	A plus d'1 an et à 5 ans au plus	A plus de 5 ans	Total
Contrats de location simple	249 788	1 061 679	952 074	2 263 541
Contrats de location informatique	42 371	10 593		52 963

Le montant des loyers et charges locatives comptabilisé en charges au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2014 s'élève à 324 K€.

**16.2. Autres engagements**

Dans le cadre du contrat de concession signé entre NANOBOTIX et la Société Malaysian Biotech Corp. en 2007, les engagements suivants existent :

- engagement consenti par NANOBOTIX : la Société s'est engagée à maintenir les brevets concernés sur une durée de 25 ans.
- engagement consentis envers NANOBOTIX : la Société Malaysian Biotech Corp. s'est engagée à exploiter les brevets concernés. Deux projets doivent être initiés annuellement pendant 4 ans. Des royalties sont payées à NANOBOTIX à partir de 2013 sur la base de ces projets.

**NOTE 17 : INFORMATION SUR LES PARTIES LIEES**

Les rémunérations présentées ci-après, octroyées aux membres du directoire et du conseil de surveillance de la Société, ont été comptabilisées en charges au cours des exercices présentés :

Parties liées en €	Exercice de 12 mois clos le	
	31-déc.-14	31-déc.-13
Rémunération et avantage en nature	776 398	673 855
Paiement en actions	187 308	597 958
Honoraires de conseil	60 000	73 934
Jetons de présence	49 000	30 000
<b>Total net</b>	<b>1 072 706</b>	<b>1 375 747</b>

**NOTE 18 : RESULTAT PAR ACTION**

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires et de préférence en circulation au cours de l'exercice.

en €	Exercice de 12 mois clos le	
	31-déc.-14	31-déc.-13
Résultat net	(9 556 525)	(8 144 920)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	12 868 856	10 753 842
<b>Résultat net par action</b>	<b>(0,74)</b>	<b>(0,76)</b>

Les instruments donnant droit au capital de façon différée (options de souscription d'actions) sont considérés comme anti-dilutifs car ils induisent une réduction de la perte par action. Ainsi, le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

Les modalités d'évaluation des paiements fondés sur des actions sont présentées en note 13.

**NOTE 19 : GESTION DES RISQUES FINANCIERS**

Les principaux instruments financiers de la Société sont constitués de trésorerie. L'objectif de la gestion de ces instruments est de permettre le financement des activités de la Société. La politique de la Société est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation. La Société n'utilise pas d'instrument financier dérivé.

Les risques principaux auxquels la Société est exposée sont le risque de liquidité, de change, de taux d'intérêt et de crédit.

**19.1. Risque de liquidité**

Au regard du montant de trésorerie détenu à la clôture, la Société ne considère pas être exposée à un risque de liquidité (cf note 4.5.5).

**19.2. Risque de change**

L'exposition de la Société au risque de change résulte uniquement de relations commerciales avec des clients et des fournisseurs situés hors de la zone euro.

La Société n'a pas pris, à son stade de développement, de disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de changes. En revanche, la Société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité ne la contraigne à une plus grande exposition au risque de change. La Société envisagera alors de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

En cas de variation de cette parité de + 10 % ou de - 10 %, la Société estime, pour l'exercice clos le 31 décembre 2014, que l'impact serait non significatif.

### 19.3. Risque de crédit

Le risque de crédit provient de la trésorerie et des équivalents de trésorerie, des instruments financiers dérivés et des dépôts auprès des banques et des institutions financières, ainsi que des expositions liées au crédit clients, notamment les créances non réglées et les transactions engagées.

Le risque de crédit lié à la trésorerie, aux équivalents de trésorerie et aux instruments financiers courants n'est pas significatif en regard de la qualité des institutions financières co-contractantes.

Le risque de crédit lié aux créances est limité en raison, d'une part, de la faiblesse de l'encours client au 31 décembre 2014, et, d'autre part, de la qualité de la signature de la collectivité publique pour les autres créances.

### 19.4. Risque de taux d'intérêt

L'exposition de la Société au risque de taux d'intérêt concerne principalement les équivalents de trésorerie et les titres de placement. Ceux-ci sont composés de SICAV monétaires. Les variations de taux d'intérêt ont une incidence directe sur le taux de rémunération de ces placements et les flux de trésorerie générés.

Au 31 décembre 2014, les dettes financières de la Société ne sont pas soumises au risque de taux d'intérêt car il s'agit d'avances remboursables à taux fixe détaillées en note 8.

A ce jour, la Société n'a pas contracté d'emprunts auprès d'établissements de crédit et n'est donc que très faiblement exposée au risque de taux d'intérêt.

### 19.5. Juste valeur

La juste valeur d'instruments financiers négociés sur un marché actif, tels que les titres disponibles à la vente, est fondée sur le prix de marché à la date de clôture. Les prix de marché utilisés pour les actifs financiers détenus par la Société sont les cours acheteurs en vigueur sur le marché à la date d'évaluation.

La valeur nominale, diminuée des provisions pour dépréciation, des créances et dettes courantes est présumée avoisiner la juste valeur de ces éléments.

#### **NOTE 20 : HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES**

Le montant total des honoraires des commissaires aux comptes au titre du contrôle légal des comptes 2014 est de 149,5 k€ et se répartit de la façon suivante :

<i>en euros</i>	Honoraires 2014		Total
	Cabinet Basson	Ernst & Young	
Commissariat aux comptes	22 000	127 500	149 500
Autres diligences légales	0	48 500	48 500

#### **NOTE 21 : EVENEMENTS SUBSEQUENTS**

En mars 2015, un accord de partenariat a été signé avec CordenPharma pour l'ouverture d'une nouvelle unité de production et l'augmentation des capacités de production multipliées par 25. Avec un marquage CE anticipé en 2016, la Société se prépare à augmenter la quantité de produit NBTXR3 disponible en intensifiant la production pour répondre aux futurs besoins de la commercialisation. Nanobiotix anticipe en outre les besoins en produit pour les essais cliniques en Europe et aux États-Unis dans les prochaines années.

### **20.3.2 Comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2013**

Les comptes retraités selon le référentiel IFRS figurent au paragraphe 20.3.1 du Document de référence enregistré le 24 novembre 2014 par l'Autorité des marchés financiers sous le numéro R 14-071, aux pages 168 à 196.

### **20.3.3 Comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2012**

Les comptes retraités selon le référentiel IFRS figurent au paragraphe 20.3.1 du Document de référence enregistré le 27 janvier 2014 par l'Autorité des marchés financiers sous le numéro R 14-002, aux pages 163 à 188.

### **20.3.4 Comptes annuels de la Société relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2014**

Les comptes annuels de la Société, établis selon les principes comptables admis en France sont insérés en annexe 1 au paragraphe 27.1 du présent Document de référence.

### **20.3.5 Comptes annuels de la Société relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2013**

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2013 figurent en annexe 1 au paragraphe 27.1 du document de référence enregistré le 24 novembre 2014 par l'Autorité des marchés financiers sous le numéro R 14-071, aux pages 233 à 246.

### **20.3.6 Comptes annuels de la Société relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2012**

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2012 figurent en annexe 1 au paragraphe 27.1 du document de référence enregistré le 27 janvier 2014 par l'Autorité des marchés financiers sous le numéro R 14-002, aux pages 234 à 246.

## **20.4 VERIFICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES ANNUELLES**

### **20.4.1 Rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés selon les normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union Européenne pour l'exercice clos le 31 décembre 2014**

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2014, sur :

- le contrôle des comptes consolidés de la Société Nanobiotix, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- la vérification spécifique prévue par la loi.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

#### **1. Opinion sur les comptes consolidés**

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que

les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes consolidés. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes consolidés de l'exercice sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

## **2. Justification des appréciations**

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

- Votre groupe procède à l'estimation d'un revenu différé selon les modalités décrites dans la note « Principes et méthodes comptables » au paragraphe « Reconnaissance du revenu » de l'annexe aux états financiers consolidés. Nous nous sommes assurés du bien-fondé de la méthode et du caractère raisonnable des hypothèses retenues pour l'estimation du revenu différé.
- Les principes comptables relatifs aux principales hypothèses et méthodes utilisées pour l'évaluation des paiements en action sont décrits dans les notes 4.5.7 et 13 de l'annexe aux états financiers consolidés. Nos travaux ont consisté à examiner le bien-fondé et le caractère raisonnable des données et des hypothèses utilisées, à revoir les calculs effectués, et à vérifier que ces notes susmentionnées de l'annexe aux états financiers consolidés fournissent une information appropriée.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes consolidés, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie du rapport.

## **3. Vérification spécifique**

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Saint-Gratien et Paris-La Défense, le 30 avril 2015

**CABINET BASSON**  
Didier Basson

**ERNST & YOUNG et Autres**  
Franck Sebag

#### **20.4.2 Rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes statutaires retraités en IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2013**

Le rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes retraités selon le référentiel IFRS, pour l'exercice clos le 31 décembre 2013 figure au paragraphe 20.4.1.1 du document de référence enregistré le 24 novembre 2014 par l'Autorité des marchés financiers sous le numéro R 14-071, à la page 197.

#### **20.4.3 Rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes statutaires retraités en IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2012**

Le rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes retraités selon le référentiel IFRS, pour l'exercice clos le 31 décembre 2012 figure au paragraphe 20.4.1.1 du document de référence enregistré le 27 janvier 2014 par l'Autorité des marchés financiers sous le numéro R 14-002, aux pages 188-189.

#### **20.4.4 Autres informations vérifiées par les contrôleurs légaux**

##### ***20.4.4.1 Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels. Exercice clos le 31 décembre 2014***

Le rapport général des commissaires aux comptes relatifs aux comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2014 établis selon les principes comptables admis en France est inséré en annexe 1 au paragraphe 27.2 du présent document de référence.

##### ***20.4.4.2 Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels. Exercice clos le 31 décembre 2013***

Le rapport général des commissaires aux comptes sur les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2013 figure en annexe 1 du document de référence enregistré le 24 novembre 2014 par l'Autorité des marchés financiers sous le numéro R 14-071, aux pages 247 et 248.

##### ***20.4.4.3 Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels. Exercice clos le 31 décembre 2012***

Le rapport général des commissaires aux comptes sur les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2012 figure en annexe 1 du document de référence enregistré le 27 janvier 2014 par l'Autorité des marchés financiers sous le numéro R 14-002, aux pages 246 et 247.

#### **20.5 DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES**

Arrêté des comptes au 30 juin 2015.

## 20.6 INFORMATIONS FINANCIERES INTERMEDIAIRES

### 20.6.1 Comptes semestriels résumés au 30 juin 2015

#### Bilan

(montants en euros)

ACTIF	Note	30-juin-15	31-déc.-14
<b>Actifs non courants</b>			
Immobilisations incorporelles		1 894	9 941
Immobilisations corporelles	1	2 629 267	1 291 810
Immobilisations financières	1	1 085 075	247 353
<b>Total actifs non courants</b>		<b>3 716 236</b>	<b>1 549 104</b>
<b>Actifs courants</b>			
Clients et comptes rattachés		1 764	1 637
Autres actifs courants	2	4 233 044	2 516 547
Trésorerie et équivalents de trésorerie	3	24 768 192	32 986 475
<b>Total actifs courants</b>		<b>29 003 000</b>	<b>35 504 660</b>
<b>TOTAL ACTIF</b>		<b>32 719 237</b>	<b>37 053 765</b>
<b>PASSIF</b>			
	Note	30-Jun-15	31-Dec-14
Capital	4	424 883	421 943
Primes liées au capital	4	52 285 522	51 839 792
Actions propres	4	(4 297)	(74 488)
Réserves		(21 106 318)	(12 315 382)
Résultat de l'exercice		(7 773 346)	(9 556 525)
<b>Total capitaux propres</b>		<b>23 826 445</b>	<b>30 315 339</b>
Provisions - part non courante	5	149 400	312 330
Dettes financières - part non courante	6	3 515 552	2 002 018
<b>Total passifs non courants</b>		<b>3 664 952</b>	<b>2 314 348</b>
Provisions - part courante	5	129 000	129 000
Dettes financières - part courante	6	1 149 604	320 971
Dettes fournisseurs		2 484 182	2 234 638
Dettes fiscales et sociales	7	998 210	1 301 757
Autres dettes	7	466 843	437 711
<b>Total passifs courants</b>		<b>5 227 839</b>	<b>4 424 077</b>
<b>TOTAL PASSIF</b>		<b>32 719 237</b>	<b>37 053 765</b>

## Etat du résultat global

(montants en euros)

	Note	Période de 6 mois close le	
		30-juin-15	30-juin-14
Chiffre d'affaires	8	91 191	91 191
Autres produits de l'activité	8	1 567 750	906 208
<b>Total des produits de l'activité</b>		<b>1 658 941</b>	<b>997 399</b>
Coût des ventes			
Frais de recherche et de développement	9	(6 123 569)	(3 362 164)
Frais généraux	9	(2 848 383)	(1 784 823)
Charges liées aux paiements en actions	10	(559 070)	(53 819)
<b>Résultat opérationnel courant</b>		<b>(7 872 080)</b>	<b>(4 203 406)</b>
Autres produits opérationnels			
Autres charges opérationnelles			
<b>Résultat opérationnel</b>		<b>(7 872 080)</b>	<b>(4 203 406)</b>
Produits de trésorerie et d'équivalents	11	116 051	67 054
Coût de l'endettement financier brut	11	(4 185)	(27 795)
<b>Coût de l'endettement financier net</b>		<b>111 866</b>	<b>39 258</b>
Autres produits financiers	11	3 327	273
Autres charges financières	11	(16 459)	(2 516)
<b>Résultat courant avant impôt</b>		<b>(7 773 346)</b>	<b>(4 166 391)</b>
Charge d'impôt			
<b>Résultat net</b>		<b>(7 773 346)</b>	<b>(4 166 391)</b>
<b>Eléments qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat net</b>			
Ecart actuariels sur engagements de retraite		210 769	(113 130)
<b>Eléments qui seront reclassés ultérieurement en résultat net</b>			
Ecart de conversion sur entités étrangères		(4 249)	
<b>Résultat global</b>		<b>(7 566 826)</b>	<b>(4 279 521)</b>

## Etat de variation des capitaux propres

(montants en euros)

	Capital	Primes liées au capital	Actions propres	Réserves	Opérations enregistrées directement en capitaux propres	Résultat	Total capitaux propres
<b>31-déc.-13</b>	<b>322 872</b>	<b>15 554 408</b>	<b>(221 661)</b>	<b>(4 347 367)</b>	<b>18 441</b>	<b>(8 144 920)</b>	<b>3 181 772</b>
Affectation du résultat N-1				(8 144 920)		8 144 920	
Résultat de la période N						(4 166 391)	(4 166 391)
Ecart actuariels sur engagements de retraite					(113 130)		(113 130)
Augmentations de capital	79 512	26 680 847					26 760 359
Paievements en actions				53 819			53 819
Actions propres			119 025				119 025
<b>30-juin-14</b>	<b>402 383</b>	<b>42 235 255</b>	<b>(102 636)</b>	<b>(12 438 469)</b>	<b>(94 689)</b>	<b>(4 166 391)</b>	<b>25 835 453</b>
<b>31-déc.-14</b>	<b>421 943</b>	<b>51 839 792</b>	<b>(74 488)</b>	<b>(12 240 030)</b>	<b>(75 353)</b>	<b>(9 556 525)</b>	<b>30 315 339</b>
Affectation du résultat N-1				(9 556 525)		9 556 525	
Résultat de la période N						(7 773 346)	(7 773 346)
Ecart actuariels sur engagements de retraite					210 769		210 769
Ecart de conversion					(4 249)		(4 249)
Exercice options	2 940	343 460					346 400
Souscription BSA		102 270					102 270
Paievements en actions				559 070			559 070
Actions propres			70 192				70 192
<b>30-juin-15</b>	<b>424 883</b>	<b>52 285 522</b>	<b>(4 295)</b>	<b>(21 237 485)</b>	<b>131 167</b>	<b>(7 773 346)</b>	<b>23 826 446</b>

## Tableau des flux de trésorerie

(montants en euros)

	30-juin-15	30-juin-14
<b>Résultat net</b>	(7 773 346)	(4 166 391)
Elimination des amortissements et provisions	158 711	144 647
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions	559 070	53 819
Autres charges et produits calculés	(24 942)	25 502
Intérêts financiers	24 925	2 293
<b>Capacité d'autofinancement</b>	<b>(7 055 582)</b>	<b>(3 940 130)</b>
<b>Variation du Besoin en fonds de roulement lié à l'activité</b>	<b>(1 741 496)</b>	<b>(938 706)</b>
<i>Clients et comptes rattachés</i>	(127)	(1 265)
<i>Autres actifs courants</i>	(1 716 497)	(694 578)
<i>Fournisseurs et comptes rattachés</i>	249 544	37 567
<i>Autres passifs courants</i>	(274 415)	(280 430)
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles</b>	<b>(8 797 078)</b>	<b>(4 878 836)</b>
Investissements de l'exercice	(1 513 234)	(181 852)
Cessions de l'exercice	72 952	43
Variation des actifs financiers	(837 723)	
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement</b>	<b>(2 278 004)</b>	<b>(181 809)</b>
Augmentation de capital	346 400	28 094 134
Frais d'augmentation de capital		(1 333 775)
Nouvel emprunt bancaire	2 467 185	
Avances remboursables		294 000
Remboursements avances remboursables	(125 000)	(150 000)
Locations financières		82 825
Emission de BSA	102 270	
Opération sur actions propres - Contrat de Liquidité	70 192	119 025
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités de financement</b>	<b>2 861 047</b>	<b>27 106 208</b>
Incidences des variations des cours des devises	(4 249)	
<b>Flux de trésorerie nette</b>	<b>(8 218 284)</b>	<b>22 045 564</b>
<b>Trésorerie à l'ouverture</b>	<b>32 986 475</b>	<b>4 980 468</b>
<b>Trésorerie à la clôture</b>	<b>24 768 192</b>	<b>27 026 031</b>

## **1. Principes et méthodes comptables**

### **1.1. Base de préparation des états financiers**

---

Les états financiers consolidés résumés du premier semestre 2015, arrêtés par le directoire du 25 Août 2015 ont été préparés en conformité avec la norme internationale d'information financière IAS 34 «Information financière intermédiaire».

S'agissant de comptes résumés, les états financiers résumés semestriels n'incluent pas l'intégralité des informations financières requises pour des états financiers annuels complets et doivent être lus conjointement avec les états financiers de la société pour l'exercice clos au 31 décembre 2014 sous réserve des particularités propres à l'établissement des comptes intermédiaires décrites ci-après.

L'hypothèse de la continuité de l'exploitation a été retenue par le directoire compte tenu des éléments suivants :

- La situation déficitaire historique de la société s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant ainsi une phase de recherche et de développement de plusieurs années.
- La trésorerie disponible au 30 juin 2015 s'élève à 25 M€ et permet d'assurer la continuité d'exploitation sur les 12 prochains mois.

### **1.2. Méthodes comptables**

---

Les principes comptables retenus pour la préparation des comptes semestriels 2015 sont conformes aux normes et interprétations IFRS telles qu'adoptées dans l'Union européenne au 30 juin 2015. Ces dernières sont disponibles sur le site Internet de la Commission européenne à l'adresse suivante:

[http://ec.europa.eu/internal\\_market/accounting/ias/index\\_fr.htm](http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias/index_fr.htm).

Les principes comptables retenus sont identiques à ceux utilisés pour la préparation des comptes annuels pour l'exercice clos au 31 décembre 2014.

Les nouvelles normes, amendements et interprétations de normes suivants adoptés par l'Union Européenne et d'application obligatoire pour la société au 1er janvier 2015 sont les suivants :

- IFRIC 21 – Droits et taxes – Comptabilisation d'un passif au titre d'un droit ou d'une taxe exigée.

La première application de cette norme n'a pas d'impact significatif sur les états financiers de la société au 30 juin 2015.

Par ailleurs, la société a choisi de ne pas appliquer par anticipation les nouvelles normes, amendements de normes et interprétations non encore adoptés par l'Union Européenne ou dont l'application n'est pas obligatoire au 30 juin 2015.

La direction prévoit que l'application de ces normes n'aura pas d'impact significatif sur les états financiers de la société.

### **1.3. Estimations et jugements comptables déterminants**

---

Les estimations et les jugements, auxquels la direction procède dans la mise en œuvre des méthodes comptables décrites ci-avant, sont fondés sur les informations historiques et sur d'autres facteurs, notamment les anticipations d'événements futurs jugés raisonnables au vu des circonstances.

- Valorisation des options de souscription d'actions

L'évaluation de la juste valeur des options de souscription d'actions octroyées à des employés est effectuée sur la base de modèles actuariels. Ces modèles requièrent l'utilisation par la société de certaines hypothèses de calcul telle que la volatilité attendue du titre.

- Comptabilisation de l'impôt sur les sociétés

La société est assujettie à l'impôt sur les bénéfices en France dans le cadre de ses activités.

Les actifs d'impôts différés correspondant principalement aux déficits reportables ne sont constatés que dans la mesure où il est probable qu'un bénéfice imposable futur sera disponible. Le Groupe doit faire appel à son jugement pour déterminer la probabilité de l'existence d'un bénéfice futur imposable.

- Estimation du produit lié au CIR

Pour les besoins de l'établissement de comptes semestriels, la société a estimé le produit de CIR en fonction de l'effort de recherche consenti sur le premier semestre de l'exercice.

- Indemnité de fin de carrière (IFC)

Les salariés de la société bénéficient des prestations de retraites prévues par la loi en France :

- obtention d'une indemnité de départ à la retraite, versée par la société, lors de leur départ en retraite (régime à prestations définies) ;
- versement de pensions de retraite par les organismes de Sécurité Sociale, lesquels sont financés par les cotisations des entreprises et des salariés (régime d'état à cotisations définies).

Pour les régimes à prestations définies, les coûts des prestations de retraite sont estimés selon la norme IAS 19 révisée en utilisant la méthode des unités de crédit projetées.

Selon cette méthode, le coût des retraites est constaté dans le résultat de manière à la 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. Cette évaluation est basée sur des conseils d'actuaire qualifiés effectuant une revue semestrielle de la valorisation de ces plans.

Les paiements de la société pour les régimes à cotisations définies sont constatés en charges du compte de résultat de la période à laquelle ils sont liés.

Dans le cadre de la clôture des comptes semestriels du 30 Juin 2015, la société a procédé à une révision des paramètres de calcul de l'IFC pour tenir compte de son évolution récente. Ainsi les taux de rotation des salariés et de progression des salaires ont été modifiés (Cf. NOTE 1.1).

- Reconnaissance du revenu

Dans le cadre d'un contrat de concession de licence, la Société peut être amenée à différer la reconnaissance d'une partie du revenu indépendamment des paiements reçus.

La Société bénéficie d'un certain nombre d'aides, sous forme de subventions. 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.

- Avances remboursables

Dans le référentiel IFRS, le fait que l'avance remboursable ne supporte pas le paiement d'un intérêt annuel revient à considérer que la société a bénéficié d'un prêt à taux zéro, soit plus favorable que les conditions de marché. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée au taux sans risque (OAT 10 ans) est considérée comme une subvention perçue de l'État. Ces subventions sont étalées sur la durée estimée des projets financés par ces avances.

La part à plus d'un an des avances conditionnées est enregistrée en dettes financières - part non courante, tandis que la part à moins d'un an est enregistrée en dettes financières - part courante.

#### **1.4. Evolution du périmètre de consolidation**

---

Le périmètre de consolidation n'a pas évolué sur le premier semestre 2015. Les comptes consolidés établis au 30 juin 2015 intègrent globalement les comptes de la filiale américaine créée en septembre 2014.

## 2. Commentaires sur l'état de la situation financière, l'état du résultat global et le tableau des flux de trésorerie

### NOTE 1 : IMMOBILISATIONS

Immobilisations corporelles	31-déc.-14	Augmentations	Reclassements	Diminutions	30-juin-15
Agencements et installations	393 159	650 046	188 638	(132 865)	1 098 978
Matériels techniques	708 093	657 232	638 365		2 003 690
Matériel de bureau et informatique	311 202	124 948		(18 251)	417 898
Immobilisations en cours	341 697		(341 697)		
Avances et acomptes sur immobilisations	485 307	81 008	(485 307)		81 008
<b>Total brut des immobilisations corporelles</b>	<b>2 239 456</b>	<b>1 513 234</b>		<b>(151 116)</b>	<b>3 601 574</b>
Agencements et installations	(248 643)				(248 643)
Matériels techniques	(529 447)				(529 447)
Matériel de bureau et informatique	(169 557)	(102 825)		78 164	(194 217)
<b>Total amortissements des immobilisations corporelles</b>	<b>(947 646)</b>	<b>(102 825)</b>		<b>78 164</b>	<b>(972 307)</b>
<b>Total net des immobilisations corporelles</b>	<b>1 291 810</b>	<b>1 410 409</b>		<b>(72 952)</b>	<b>2 629 267</b>
Immobilisations financières	31-déc.-14	Augmentations	Reclassements	Diminutions	30-juin-15
Contrat de liquidités - Compte en espèces		295 702			295 702
Dépôts et cautionnements versés	247 353	542 020			789 373
<b>Total brut des immobilisations financières</b>	<b>247 353</b>	<b>837 722</b>			<b>1 085 075</b>

Au titre du semestre écoulé, Nanobiotix a procédé à l'acquisition de plusieurs biens et équipements en vue de renforcer ses capacités industrielles et d'accueil pour faire face à la croissance de ses effectifs. Ainsi la société a acquis pour 1,3 M€ des équipements à destination de son projet d'industrialisation avec CordenPharma et a alloué près de 0,8 M€ pour l'aménagement de ses locaux afin de soutenir son développement actuel et à venir. Ces investissements ont occasionné une augmentation significative de la valeur des immobilisations corporelles de la société qui a doublé par rapport à son niveau à la clôture annuelle 2014 passant de 1,3 M€ à 2,6 M€.

En ce qui concerne les immobilisations financières, leur accroissement de 0,8 M€ correspond principalement à un nantissement sur titres de Fonds Commun de Placement pour 0,5 M€ consenti par Nanobiotix dans le cadre d'une convention de financement avec la BNP Paribas portant sur un montant de 2,5 M€.

### NOTE 2 : AUTRES ACTIFS COURANTS

Les autres actifs courants s'analysent comme suit :

<b>Autres actifs courants</b> (en euros)	<b>30-juin-15</b>	<b>31-déc.-14</b>
Crédit d'impôt recherche	2 745 613	1 486 396
Taxe sur la valeur ajoutée	559 461	494 933
Charges constatées d'avance	523 823	473 941
Autres créances	404 147	61 277
<b>Total des autres actifs courants</b>	<b>4 233 044</b>	<b>2 516 547</b>

L'accroissement des autres actifs courants au premier semestre 2015 de près de 1,7 M€ est principalement dû à l'augmentation de la créance de crédit d'impôt recherche de 1,2 M€. Cette évolution résulte de l'augmentation des dépenses éligibles au crédit d'impôt recherche entre l'exercice 2014 et le premier semestre 2015.

Au 30 Juin 2015, la valeur du poste crédit d'impôt recherche est de 2,7 M€ et se décompose en de deux créances:

- une créance issue de l'exercice 2014 s'élevant à 1,5 M€ dont le paiement sera exécuté au troisième trimestre de l'exercice en cours et ;
- une créance de crédit d'impôt recherche relative au premier semestre 2015 estimée à 1,2 M€.

### ***NOTE 3 : TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE***

Les montants présentés en "Trésorerie et équivalents de trésorerie" sont principalement constitués de dépôts à terme rémunérés relatif à notre stratégie de placement faisant suite aux augmentations du capital de la société réalisées en mars et novembre 2014.

### ***NOTE 4 : CAPITAL***

#### **4.1 Capital émis**

Le tableau ci-après présente l'évolution du capital de la société sur la période :

Date	Natures des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions	Valeur nominale
<b>31-déc.-14</b>		<b>421 943</b>	<b>51 839 792</b>	<b>14 064 780</b>	<b>0,03</b>
22-janv.-15	Exercice BCE-05	90	8 310	3 000	
13-févr.-15	Exercice BCE-05	60	5 540	2 000	
26-févr.-15	Exercice BCE-05	90	8 310	3 000	
27-févr.-15	Exercice BCE-05	75	6 925	2 500	
27-févr.-15	Exercice BCE-05	90	8 310	3 000	
2-mars-15	Exercice BCE-05	90	8 310	3 000	
6-mars-15	Exercice BCE-05	60	5 540	2 000	
24-mars-15	Exercice BCE-05	225	20 775	7 500	
10-avr.-15	Exercice BCE-05	750	69 250	25 000	
15-avr.-15	Exercice BSA-15	338	31 163	11 250	
15-avr.-15	Exercice BSA-15	338	31 163	11 250	
21-avr.-15	Exercice BSA 2-12	338	67 163	11 250	
21-avr.-15	Exercice BSA 2-12	338	67 163	11 250	
23-avr.-15	Exercice BCE-05	60	5 540	2 000	
10-mai-15	Souscription BSA	0	34 090	0	
12-mai-15	Souscription BSA	0	48 700	0	
2-juin-15	Souscription BSA	0	19 480	0	
<b>30-juin-15</b>		<b>424 883</b>	<b>52 285 522</b>	<b>14 162 780</b>	<b>0,03</b>

Au 30 juin 2015, le capital social s'établit à 424 883 €. Il est divisé en 14 162 780 actions ordinaires entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,03 €.

#### 4.2. Actions propres

Dans le cadre du contrat de liquidité mis en place suite à l'introduction en bourse, la société détient au 30 juin 2015, 8717 actions d'autocontrôle. La valeur de ces actions est portée en diminution des capitaux propres IFRS pour un montant de 4 K€.

#### 4.3 Options de souscription d'actions

La société a émis les plans de de bons de souscription d'actions (BSA) et les plans de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (BSPCE) suivants :

Type	Date de création	Prix d'exercice	Période de souscription	Total créé	31-déc.-14	30-juin-15	Actions potentielles
<i>Bons de souscription d'actions</i>							
BSA15	23-06-2011	2,80	23/06/2011 - 31/12/2016	48 000	48 000	25 500	25 500
BSA 2012	04-05-2012	6,00	04/05/2012 - 04/05/2022	52 500	52 500	30 000	30 000
BSA 2013	10-04-2013	6,37	10/04/2013 - 31/10/2013	6 000	6 000	6 000	6 000
BSA 2014	01-12-2014	40	01/12/2014 - 31/12/2014	14 000	10 000	10 000	10 000
BSA 2015-1	10-02-2015	17,67	10/02/2015 - 15/06/2015	4 000		4 000	4 000
BSA 2015-2	10-02-2015	17,67	10/02/2015 - 15/06/2015	22 000		17 000	17 000
<i>Bons de souscription d'actions attachés aux ABSA de l'opération avec CVI</i>							
BSA 2014	24-11-2014	21,63€ ou 32,45€	24/11/2014-30/06/2016	650 000	650 000	650 000	650 000
<i>Bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprise</i>							
BCE04	13-04-2010	2,80	avant le 31/12/2016	100 000	100 000	100 000	100 000
BCE05	13-04-2010	2,80	avant le 31/12/2016	386 805	384 805	331 805	331 805
BCE 2012-1	04-05-2012	6,00	avant le 04/05/2019	1 800 000	1 800 000	1 800 000	1 800 000
BCE 2012-2	18-12-2012	6,63	avant le 18/12/2022	100 000	100 000	100 000	100 000
BCE 2013	10-04-2013	6,30	avant le 10/04/2023	55 000	55 000	55 000	55 000
BCE 2013	28-08-2013	5,92	avant le 28/08/2023	50 000	50 000	50 000	50 000
BCE 2014	16-09-2014	18,68	avant le 16/09/2024	97 200	97 200	97 200	97 200
BCE 2015-1	10-02-2015	18,57	avant le 10/02/2025	5 650		5 650	5 650
BCE 2015-2	10-02-2015	18,57	avant le 10/02/2025	66 000		66 000	66 000
BCE 2015-3	10-06-2015	20,28	avant le 10/06/2025	48 717		48 717	48 717
<b>Total En Cours</b>				<b>3 505 872</b>	<b>3 353 505</b>	<b>3 396 872</b>	<b>3 396 872</b>

Le directoire, lors de sa séance du 10 février 2015, conformément à la délégation donnée par l'AGM du 18 juin 2014, a décidé l'attribution de 71 650 bons de créateurs d'entreprises, donnant chacun droit à la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,03 €, au prix fixe de 18,57 €. Les BCE sont exerçables par tiers selon le calendrier suivant :

- Un tiers à compter du 10 février 2016 ;
- Un tiers à compter du 10 février 2017 ;
- Un tiers à compter du 10 février 2018.

Au cours de la même séance il a décidé l'émission de deux plans de bons de souscription d'actions :

- 4 000 BSA au prix de 4,87 € permettant la souscription d'une action ordinaire de la société au prix d'exercice de 17,67 €. Les bons sont exerçables par tranche de 1 000 bons à l'expiration de chaque trimestre si le cours de l'action est égal ou supérieur à 40 €.
- 22 000 BSA permettant la souscription d'une action ordinaire de la société au prix d'exercice de 17,67 €. Les bons sont exerçables si le cours de l'action est égal ou supérieur à 40 €. Seuls 17 000 BSA ont été souscrits aux dates du 10 et 12 mai 2015.

Le directoire, lors de sa séance du 10 juin 2015, conformément à la délégation donnée par l'AGM du 18 juin 2014, a décidé l'attribution de 48 717 bons de créateurs d'entreprises, donnant chacun droit à la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,03 €, au prix fixe de 20,28 €. Les BCE sont exerçables par tiers selon le calendrier suivant :

- Un tiers à compter du 10 juin 2016 ;
- Un tiers à compter du 10 juin 2017 ;
- Un tiers à compter du 10 juin 2018.

#### 4.4 Paiements fondés sur des actions

Des options sur actions ont été attribuées aux salariés, aux dirigeants ainsi qu'aux membres du conseil de surveillance sous forme de Bons de Souscription d'Actions ou de Bons Créateurs d'Entreprise. Le prix d'exercice des options octroyées est égal au prix de marché des actions à la date d'approbation des plans. La levée des options est subordonnée à des conditions de performance. La société n'est tenue par aucune obligation contractuelle ou implicite de régler les options en numéraire.

Le nombre d'options en vie au 30 juin 2015 et leurs principales caractéristiques sont détaillées ci-après :

	BCE 2012-1	BCE 2012-2	BCE 2013-1	BCE 2013-2	BCE 2014	BCE 2015-1	BCE 2015-2	BCE 2015-3	Total BCE
Cours de l'action	5,26	6,65	6,30	6,30	18,68	18,57	18,57	20,28	
Prix d'exercice	6,00	6,63	6,30	5,92	18,68	18,57	18,57	20,28	
Volatilité	40,9%	44,3% - 47,6%	56,0%	256%	58%	58% - 62% - 61%	58% - 62% - 61%	61% - 62% - 61%	
Maturité	3,49	5 - 7,3	5,00	7,00	5,5 / 6 / 6,5	5,5 / 6 / 6,5	5,5 / 6 / 6,5	5,5 / 6 / 6,5	
Taux sans risque	0,20%	0,84% - 1,22%	0,90%	0,90%	0,64%	0,39%	0,39%	0,56%	
Taux de rendement	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
<b>Valeur du plan initial</b>	<b>307 338</b>	<b>288 204</b>	<b>166 650</b>	<b>151 750</b>	<b>964 548</b>	<b>55 617</b>	<b>649 682</b>	<b>543 773</b>	
<b>Charge au 30 juin 2015</b>		<b>8 768</b>		<b>11 118</b>	<b>289 308</b>	<b>12 921</b>	<b>150 934</b>	<b>18 213</b>	<b>491 262</b>

	BSA15	BSA2012	BSA2013	BSA2014	BSA2015-1	BSA2015-2	Total BSA	Total BCE et BSA
Cours de l'action	2,80	6,00	6,30	18,68	17,67	17,67		
Prix d'exercice	1,40	6,00	6,37	40,00	17,67	17,67		
Volatilité	40,3%	48,7%	156%	57%	58%-58%-57%-58%	58%		
Maturité	2,33	10,00	6,00	5,00	5 / 5,1 / 5,3 / 5,4	5,00		
Taux sans risque	0,11%	0,96%	0,90%	0,41%	0,39%	0,26% - 0,27%		
Taux de rendement	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%		
<b>Valeur du plan initial</b>	<b>16 381</b>	<b>182 750</b>	<b>43 030</b>	<b>39 700</b>	<b>35 569</b>	<b>145 395</b>		
<b>Charges au 30 juin 2015</b>					<b>5 248</b>	<b>62 560</b>	<b>67 808</b>	<b>559 070</b>

Les modalités d'évaluation retenues pour estimer la juste valeur des options sont précisées ci-après :

- Le prix de l'action à la date d'attribution est égal au prix d'exercice ;
- Le taux sans risque est déterminé à partir de la durée de vie moyenne des instruments ;
- La volatilité a été déterminée sur la base d'un échantillon de sociétés cotées du secteur des biotechnologies, à la date de souscription des instruments et sur une période équivalente à la durée de vie de l'option.

Les conditions de performance sur l'ensemble des plans ont été intégrées de la manière suivante :

- Les conditions de performance non liées au marché ont fait l'objet d'une analyse permettant de déterminer la date d'exercice probable de l'option ;
- Les conditions de performance liées au marché ont été directement intégrées dans la détermination de la juste valeur des instruments.

A l'exception des BCE 2012-1, la juste valeur des options a été déterminée à l'aide du modèle d'évaluation Black & Scholes.

La juste valeur des BCE 2012-1 a été déterminée à l'aide du modèle d'évaluation de type Monte-Carlo pour prendre en compte les conditions d'exercice qui dépendent de la plus-value réalisée par rapport au prix d'introduction en bourse prévu .

Au 30 Juin 2015 la valeur des paiements fondés sur des actions s'établit à 0,56 M€ dont 0,07 M€ correspondant aux BSA et 0,49 M€ associés aux BCE et BSPCE.

Les paramètres retenus pour les estimations et les valorisations des nouveaux plans et plans en cours d'acquisition sont détaillés ci-après :

	BCE 04	BCE 05	BCE 2012-1	BCE 2012-2	BCE 2013-1	BCE 2013-2	BCE 2014	BCE 2015-1	BCE 2015-2	BCE 2015-3
Type d'options	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription
Nombre d'options	20 000	77 361	1 800 000	100 000	55 000	50 000	97 200	5 650	66 000	48 717
Date AG de mise en place du plan	13/04/2010	13/04/2010	04/05/2012	04/05/2012	04/05/2012	28/06/2013	18/06/2014	18/06/2014	18/06/2014	18/06/2014
Date de souscription	04/05/2012	13/04/2011	04/05/2012	18/12/2012	10/04/2013	28/08/2013	16/09/2014	10/02/2015	10/02/2015	10/06/2015
Prix d'exercice	2,80 €	2,80 €	6,00 €	6,63 €	6,30 €	5,92 €	18,68 €	18,57 €	18,57 €	20,28 €
Nombre d'options au 30 juin 2015	<b>100 000</b>	<b>331 805</b>	<b>1 800 000</b>	<b>100 000</b>	<b>55 000</b>	<b>50 000</b>	<b>97 200</b>	<b>5 650</b>	<b>66 000</b>	<b>48 717</b>
<b>Nombre d'options exercées</b>		<b>51 500</b>								
Date d'expiration contractuelle	31/12/2016	31/12/2016	25/04/2019	18/12/2022	10/04/2023	28/08/2023	16/09/2024	10/02/2025	10/02/2025	10/06/2025

	BSA 15	BSA 2012	BSA 2013	BSA 2014	BSA 2015-1	BSA 2015-2
Type d'options	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription
Nombre d'options	13 500	52 500	6 000	14 000	4 000	22 000
Date AG de mise en place du plan	23/06/2011	04/05/2012	04/05/2012	18/06/2014	18/06/2014	18/06/2014
Date de souscription	04/05/2012	23/10/2012	18/10/2013	17-19/12/14	02/06/2015	10-12/05/15
Prix de souscription	1,40 €	0,60 €	2,50 €	4,87 €	4,87 €	4,87 €
Nombre d'options au 30 juin 2015	<b>25 500</b>	<b>30 000</b>	<b>6 000</b>	<b>10 000</b>	<b>4 000</b>	<b>17 000</b>
<b>Nombre d'options exercées</b>	<b>22 500</b>	<b>22 500</b>				
Date d'expiration contractuelle	31/12/2016	04/05/2022	10/04/2023	18/06/2024	10/02/2025	10/02/2025

**NOTE 5 : PROVISIONS**

Provisions (en euros)	31-Dec-14	Augmentations	Diminutions	30-Jun-15
Indemnités de départ à la retraite	312 330		162 930	149 400
<b>Provisions - part non courante</b>	<b>312 330</b>		<b>162 930</b>	<b>149 400</b>
Provisions pour litiges	129 000			129 000
<b>Provisions - part courante</b>	<b>129 000</b>			<b>129 000</b>
<b>Total des provisions</b>	<b>441 330</b>		<b>162 930</b>	<b>278 400</b>

**5.1 Provision – part non courante**

La provision pour indemnité de départ à la retraite au 30 juin 2015 tient notamment compte de l'évolution du taux d'actualisation sur le premier semestre 2015 et d'une révision du taux d'augmentation des salaires de 7 à 3,5% et du taux de rotation du personnel de 5 à 3%. Le taux d'actualisation utilisé au 30 juin 2015 est de 2,28% contre 1,47% au 31 décembre 2014.

**5.2 Provision – part courante**

A défaut de nouveaux éléments, le montant des provisions pour litige n'a pas évolué sur la période.

**NOTE 6 : DETTES FINANCIERES**

Dettes financières (en euros)	30-juin-15	31-déc.-14
Emprunt bancaire - Long Terme	1 678 423	
Emprunt bancaire - Court Terme	802 705	
Avances remboursables OSEO - Long Terme	1 837 129	1 991 586
Avances remboursables OSEO - Court Terme	264 075	248 578
Autres dettes financières	82 825	82 825
<b>Total des dettes financières</b>	<b>4 665 157</b>	<b>2 322 989</b>

La Société bénéficie d'avances remboursables avec OSEO Innovation. Ces avances sont remboursables à 100% en cas de succès technique et/ou commercial.

Le tableau ci-dessous présente le détail des dettes inscrites au bilan par type d'avance remboursable :

<b>Avances OSEO</b>	<b>OSEO 3</b>	<b>BPI</b>	<b>Total</b>
<b>Solde au 31 décembre 2014</b>	<b>920 521</b>	<b>1 319 643</b>	<b>2 240 164</b>
Versement			
Impact de l'actualisation	(37 887)		(37 887)
Charges financières sur dettes	12 945	10 982	23 927
Remboursement	(125 000)		(125 000)
<b>Solde au 30 juin 2015</b>	<b>770 579</b>	<b>1 330 625</b>	<b>2 101 204</b>

Les échéanciers de remboursement des avances se présentent comme suit :

	<b>OSEO 3</b>	<b>BPI</b>	<b>TOTAL</b>
Total 2014	62 500		62 500
1er trimestre	62 500		62 500
2nd trimestre	62 500		62 500
3ème trimestre	62 500		62 500
4ème trimestre	62 500		62 500
Total 2015	250 000		250 000
Total 2016	250 000		250 000
Total 2017	250 000		250 000
Total 2018	187 500		187 500
Total 2019			
Total 2020			
Total 2021		300 000	300 000
Total 2022		500 000	500 000
Total 2023		800 000	800 000
Total 2014		1 200 000	1 200 000
<b>Total des remboursements</b>	<b>1 000 000</b>	<b>2 800 000</b>	<b>3 800 000</b>

Par ailleurs la société a souscrit en avril 2015 un emprunt bancaire de 2,5 M€ à taux variable, remboursable par échéances trimestrielles sur une période de 3 ans et comportant une exigibilité anticipée dans le cas où la trésorerie serait inférieure à 10 M€.

**NOTE 7 : AUTRES PASSIFS COURANTS**

Les autres passifs courants s'analysent comme suit :

<b>Autres passifs courants</b> (en euros)	<b>30-juin-15</b>	<b>31-déc.-14</b>
Dettes fiscales	(75 952)	(85 603)
Dettes sociales	(922 258)	(1 216 154)
Autres dettes	(466 843)	(437 711)
<b>Total des autres passifs courants</b>	<b>(1 465 053)</b>	<b>(1 739 469)</b>

Les autres dettes correspondent principalement à des produits constatés d'avance au titre de l'encaissement de 1 MUSD reçu le 21 août 2012 dans le cadre du partenariat signé le 6 août 2012 avec la société Taïwanaise PharmaEngine.

Les dettes sociales concernent principalement les charges et cotisations sociales, les congés ainsi que les primes à payer.

**NOTE 8 : INSTRUMENTS FINANCIERS INSCRITS AU BILAN ET EFFET RESULTAT**

<b>Comptes Semestriels - 30 Juin 2015</b> (en euros)	Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti	Instruments non financiers
Immobilisations financières	1 085 075		1 085 075		
Clients et comptes rattachés	1 764		1 764		
Autres actifs courants	4 233 044				4 233 044
Trésorerie et équivalents de trésorerie	24 768 192	24 768 192			
<b>Total</b>	<b>30 088 076</b>	<b>24 768 192</b>	<b>1 086 840</b>		<b>4 233 044</b>
Dettes financières - part non couverte	3 515 552			3 515 552	
Dettes financières - part courante	1 149 604			1 149 604	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 484 182			2 484 182	
Dettes fiscales et sociales	998 210				998 210
Autres dettes	466 843				466 843
<b>Total</b>	<b>8 614 392</b>			<b>7 149 338</b>	<b>1 465 053</b>

<b>Juste valeur par résultat en €</b>	<b>Période de 6 mois clos le</b>	
	<b>30-juin-15</b>	<b>30-juin-14</b>
Pertes sur équivalents de trésorerie		
Coût de l'endettement financier brut	(4 185)	(27 795)
Revenus sur équivalents de trésorerie	116 051	67 054
<b>Total juste valeur par résultat</b>	<b>111 866</b>	<b>39 258</b>

**NOTE 9 : PRODUITS DES ACTIVITES ORDINAIRES**

(en euros)	Période de 6 mois close le	
	30-juin-15	30-juin-14
Cession de licence	91 191	91 191
<b>Chiffre d'affaires</b>	<b>91 191</b>	<b>91 191</b>
Subventions	123 507	237 451
Crédit d'impôt recherche	1 429 160	665 728
Autres	15 083	3 029
<b>Autres produits de l'activité</b>	<b>1 567 750</b>	<b>906 208</b>
<b>Total des produits des activités ordinaires</b>	<b>1 658 941</b>	<b>997 399</b>

La société Nanobiotix a perçu dans le cadre de son contrat conclu en août 2012 avec la société taïwanaise Pharma Engine, un up-front payment de 1 MUSD pour la mise à disposition de la technologie. Dans la mesure où le contrat prévoit que cet up-front 1 MUSD est relatif à l'engagement de Nanobiotix à s'impliquer ultérieurement dans le bon déroulement du contrat, ce montant est étalé linéairement jusqu'à la date prévisionnelle de commercialisation sur la zone concernée.

L'augmentation du crédit d'impôt recherche s'explique essentiellement par l'effort de recherche consenti sur le premier semestre 2015 qui comparativement à 2014 est plus important.

**NOTE 10 : DETAIL DES CHARGES PAR FONCTION****10.1 Recherche & développement**

(en euros)	Période de 6 mois close le	
	30-juin-15	30-juin-14
Achats et sous-traitance	4 206 976	1 976 034
Charges de personnel	1 821 543	1 271 789
Amortissements et provisions	95 050	114 341
<b>Total des charges de recherche et développement</b>	<b>6 123 568</b>	<b>3 362 164</b>

Les charges de recherche et développement se sont accrues au 30 juin 2015 à 6,12 M€ contre 3,36 M€ au 30 juin 2014. Cet accroissement est en grande partie lié au poste achats et sous-traitance qui conformément à l'évolution des opérations de R&D connaît une augmentation de 2,15 M€ par rapport au premier semestre 2014 sous l'effet conjugué de la préparation de nouvelles études cliniques et de l'extension de l'essai pivot sur le sarcome des tissus mous.

Cette évolution a requis une mobilisation de ressources humaines complémentaires qui s'est traduit par une augmentation des charges de personnel R&D de près de 0,55 M€.

## 10.2 Frais généraux

(en euros)	Période de 6 mois close le	
	30-juin-15	30-juin-14
Locations, honoraires et autres charges	1 956 225	1 076 790
Charges de personnel	876 335	700 487
Amortissements et provisions	15 822	7 547
<b>Total des charges de frais généraux</b>	<b>2 848 383</b>	<b>1 784 823</b>

Au 30 juin 2015, les frais généraux s'élèvent à 2,85 M€ contre 1,78 M€ au 30 juin 2014.

Le poste locations, honoraires et autres charges a quasiment doublé pour atteindre 1,96 M€ principalement sous l'effet conjugué des coûts liés aux :

- Prestations de services en vue de la préparation de l'accès au marché du NBTXR3 pour 0,56 M€
- Activités de la filiale US, créée en Septembre 2014, et comptant pour 0,5 M€.

Les dépenses de personnel connaissent quant à elles une augmentation de 0,18 M€, en raison de l'impact du rythme des recrutements effectués en 2014.

### NOTE 11 : RESULTAT FINANCIER

Produits et charges financiers (en euros)	Période de 6 mois close le	
	30-juin-15	30-juin-14
Pertes de change	(16 459)	(2 516)
Charges d'intérêts	(4 185)	(27 795)
<b>Total des charges financières</b>	<b>(20 644)</b>	<b>(30 312)</b>
Revenus sur équivalents de trésorerie	116 051	67 054
Autres produits financiers	3 327	273
<b>Total des produits financiers</b>	<b>119 378</b>	<b>67 327</b>
<b>Total des produits et charges financiers</b>	<b>98 734</b>	<b>37 015</b>

Le résultat financier correspond aux intérêts perçus sur les dépôts bancaires à court terme ainsi qu'aux charges financières générées par le retraitement des avances remboursables comme décrit en note 6 et l'emprunt bancaire souscrit avec la BNP Paribas.

### NOTE 12 : COMMENTAIRES SUR LES ENGAGEMENTS HORS-BILAN

Entre le 31 décembre 2014 et le 30 juin 2015, les engagements hors bilan n'ont pas significativement changé.

Suite au financement accordé à la société par la BNP Paribas pour un montant de 2,5 M€, un nantissement en titres s'élevant à 0,5 M€ a été consenti.

### **NOTE 13 : INFORMATION SUR LES PARTIES LIEES**

Le 30 Juin 2015, Nanobiotix S.A. et sa filiale américaine ont signé deux conventions cadres portant sur :

- les prestations de services réalisées par la maison mère pour le compte de sa filiale et ;
- les flux de trésorerie prêtés à sa filiale en vue de son développement local.

### **NOTE 14 : EVENEMENTS SUBSEQUENTS**

Néant.

## **20.6.2 Rapport des commissaires aux comptes sur l'information semestrielle**

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale et en application de l'article L. 451-1-2 III du Code monétaire et financier, nous avons procédé à :

- l'examen limité des comptes semestriels consolidés résumés de la Société Nanobiotix, relatifs à la période du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2015, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la vérification des informations données dans le rapport semestriel d'activité.

Ces comptes semestriels consolidés résumés ont été établis sous la responsabilité du directoire. Il nous appartient, sur la base de notre examen limité, d'exprimer notre conclusion sur ces comptes.

### **1. Conclusion sur les comptes**

Nous avons effectué notre examen limité selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Un examen limité consiste essentiellement à s'entretenir avec les membres de la direction en charge des aspects comptables et financiers et à mettre en œuvre des procédures analytiques. Ces travaux sont moins étendus que ceux requis pour un audit effectué selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. En conséquence, l'assurance que les comptes, pris dans leur ensemble, ne comportent pas d'anomalies significatives obtenue dans le cadre d'un examen limité est une assurance modérée, moins élevée que celle obtenue dans le cadre d'un audit.

Sur la base de notre examen limité, nous n'avons pas relevé d'anomalies significatives de nature à remettre en cause la conformité des comptes semestriels consolidés résumés avec la norme IAS 34 – norme du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne relative à l'information financière intermédiaire.

### **2. Vérification spécifique**

Nous avons également procédé à la vérification des informations données dans le rapport semestriel d'activité commentant les comptes semestriels consolidés résumés sur lesquels a porté notre examen limité.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes semestriels résumés.

Saint-Gratien et Paris-La Défense, le 31 août 2015

Les Commissaires aux Comptes

CABINET BASSON

Didier Basson

ERNST & YOUNG et Autres

Franck Sebag

## **20.7 POLITIQUE DE DISTRIBUTION DE DIVIDENDES**

### **20.7.1 Dividendes versés au cours des trois derniers exercices**

Néant.

### **20.7.2 Politique de distribution de dividendes**

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

## **20.8 PROCÉDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE**

A la date d'enregistrement du document de référence, il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière, l'activité ou les résultats de la Société.

## **20.9 CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE**

Il n'y a pas eu, à la connaissance de la Société, de changement significatif de la situation financière ou commerciale de la Société depuis le 30 juin 2015.

.

## 21 INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

### 21.1 CAPITAL SOCIAL

#### 21.1.1 Montant du capital social

Au 30 juin 2015, le capital social de la Société s'élève à 424 883 € divisé en 14 162 780 actions ordinaires entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,03 €. Au 31 décembre 2014, il s'élevait à 421.943,40 € divisé en 14.064.780 actions ordinaires de 0,03 € de valeur nominale chacune, entièrement libérées.

#### 21.1.2 Titres non représentatifs du capital

Néant.

#### 21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions.

L'assemblée générale mixte de la Société réunie le 25 juin 2015 a autorisé, pour une durée de dix-huit mois, le directoire à mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions de l'article L. 225-209 du Code de commerce et conformément au Règlement Général de l'Autorité des marchés financiers (AMF) dans les conditions décrites ci-dessous :

**Nombre maximum d'actions pouvant être achetées :** 10% du capital social à la date du rachat des actions. Lorsque les actions sont acquises dans le but de favoriser l'animation et la liquidité des titres, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10 % prévue ci-dessus correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation

#### **Objectifs des rachats d'actions :**

- assurer la liquidité des actions de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité à conclure avec un prestataire de services d'investissement, conforme à la charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;
- honorer des obligations liées à des programmes d'options d'achat d'actions, d'attributions gratuites d'actions, d'épargne salariale ou autres allocations d'actions aux salariés et dirigeants de la Société ou des sociétés qui lui sont liées ;
- remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;
- acheter des actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe ; ou
- annuler tout ou partie des actions ainsi rachetées.

**Prix d'achat maximum :** 60 euros par action, hors frais et commissions et ajustements éventuels afin de tenir compte d'opérations sur le capital ;

**Montant maximum des fonds pouvant être consacrés au rachat d'actions :** 5.000.000 €.

Il est précisé que le nombre d'actions acquises par la Société en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport ne peut excéder 5% du nombre total d'actions.

Les actions ainsi rachetées pourront être annulées.

### **Bilan du contrat de liquidité avec Gilbert Dupont**

Dans le cadre du contrat de liquidité mis en place à la suite de l'introduction en bourse, la Société détient au 30 juin 2015, 8 717 actions d'autocontrôle. La valeur de ces actions est portée en diminution des capitaux propres IFRS pour un montant de 4 K€.

	<b>31-déc-13</b>	<b>31-déc-14</b>	<b>30-juin-15</b>
Nombre de titres achetés	310 477	1 174 239	550 646
Prix moyen	6,072 €	16,845 €	19,110 €
Montant Total	1 885 216,34 €	19 780 055,96 €	10 522 863,44 €
Nombre de titres vendus	305 914	1 203 275	552 767
Prix moyen	6,076 €	16,561 €	19,164 €
Montant Total	1 858 733,46 €	19 927 437,28 €	10 593 042,30 €

Nombre d'actions détenues au 30 juin 2015 :	8 717
---	-------

#### **21.1.4 Valeurs mobilières ouvrant droit à une quote-part de capital**

Les nombre et caractéristiques des titres donnant accès au capital attribués par la Société à la date du présent document de référence sont résumés ci-après à l'exception de plans existants dont les conditions d'exercice qui leurs sont attachées, les rendent non exerçables.

La division par cinq (5) de la valeur nominale unitaire des actions décidée par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012 n'a pas d'impact sur le nombre de BSPCE et de BSA attribués, annulés ou caducs. Seules leurs conditions d'exercice, à savoir prix et parité d'exercice, ont fait l'objet d'un ajustement. Les tableaux ci-dessous tiennent compte de ces ajustements.

### 21.1.4.1 Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise

	BSPCE04	BSPCE05	BCE 2012-1	BSPCE 2012-2	BSPCE 04-2013	BSPCE 08-2013	BSPCE 09-2014	BSPCE 2015	BSPCE 2015
Date(s) d'assemblée(s)	13-avr-10	13-avr-10	04-mai-12	04-mai-12	04-mai-12	28-juin-13	18-juin-14	18-juin-14	18-juin-14
Date d'assemblée ayant modifié les termes des BSPCE	04-mai-12								
Date d'attribution par le directoire	N/A	14-sept-11	N/A	18-déc-12	10-avr-13	28-août-13	16-sept-14	10-févr-15	10-juin-15
Nombre total de BSPCE autorisés	20 000	77 361	N/A	500 000 (6)	500 000 (6)	500 000 (6)	450 000 (6)	450 000 (6)	450 000 (6)
Nombre total de BSPCE attribués	20 000	77 361	1 800 000	100 000	55 000	50 000	97 200	71 650	53 050
Nombre total d'actions pouvant être souscrites <i>dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux:</i>	100 000 (1)	386 805 (1)	1 800 000	100 000	55 000	50 000	97 200	71 650	53 050
<i>Dont Laurent LEVY</i>	57 080	124 930	1 027 986				21 000	24 000	
<i>Dont Kader BOUSSAHA</i>	42 920	94 390	772 014		55 000				
<i>Dont Bernd MUHLENWEG</i>				50 000			13 000	12 000	
<i>Dont Elsa BORGHI</i>		67 485		50 000			13 000	15 000	
<i>Dont Philippe MAUBERNA</i>						50 000	13 000	15 000	
Nombre de bénéficiaires non mandataires (à l'émission)	0	25	0	0	1	0	17	10	33
Point de départ de l'exercice des BSPCE	13-avr-10	14-sept-11	04-mai-12	18-déc-12	10-avr-13	28-août-13	16-sept-14	10-févr-15	10-juin-15
Date d'expiration des BSPCE	31-déc-16	31-déc-16	25-avr-19	18-déc-22	10-avr-23	28-août-23	16-sept-24	10-févr-25	10-juin-25
Prix d'exercice des BSPCE (1)	2,80 €	2,80 €	6,00 €	6,63 €	6,30 €	5,92 €	18,68 €	18,57 €	20,28 €
Modalités d'exercice	Néant	(2)	(3)	(4)	Néant	(5)	(7)	(8)	(9)
Nombre d'actions souscrites (1)	0	58 000	0	0	0	0	0	0	0
Nombre total de BSPCE annulés ou caducs	0	22 278	0	0	0	0	0	0	0
Nombre total de BSPCE restants	20 000	43 483	1 800 000	100 000	55 000	50 000	97 200	71 650	53 050
Nombre total d'actions pouvant être souscrites (1)	100 000	217 415	1 800 000	100 000	55 000	50 000	97 200	71 650	53 050

- (1) Le nombre d'actions tient compte d'une parité d'exercice ajustée de la division par 5 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012, à savoir que chaque BSPCE donne dorénavant le droit de souscrire 5 actions nouvelles au lieu de 1 action nouvelle. Pour la même raison, le prix d'exercice de chaque plan de BSPCE a été ajusté en conséquence et est ainsi égal à 1/5<sup>e</sup> du prix initialement déterminé par l'assemblée générale ayant décidé chacun des plans
- (2) Les BSPCE 05 pourront être exercés par leur titulaires jusqu'au 31 décembre 2016 si au jour de l'exercice (i) ils n'ont pas démissionné ou (ii) si leur contrat de travail ou leur mandat social n'ont pas été résiliés ou ne sont pas échus depuis plus de six mois ou dans l'éventualité d'un cumul de leur contrat de travail et de leur mandat social et à condition que l'essai clinique chez l'homme sur le Sarcome des Tissu Mous (STM) à l'Institut Gustave Roussy (dit « Essai Pilote ») soit réussi. Il sera considéré comme réussi lorsque l'autorisation d'un nouvel essai chez l'homme (dit « essai pivot ») sera obtenue auprès de l'Afssaps sur cette même indication ou une autre définie par la Société. Néanmoins, si un changement de stratégie clinique lié à la signature d'un accord de partenariat (ou acté en Conseil de Surveillance) devait se produire amenant l'abandon du projet d'essai pivot et donc de dépôt du dossier auprès de l'Afssaps, la constatation de la réussite de l'essai pilote pourra être obtenue par un groupe d'experts indépendants (proposé par le Directoire et soumis au vote au Conseil de Surveillance) ;
- (3) Dans la perspective de son introduction en bourse en octobre 2012, la Société a émis pour ses fondateurs 1 800 000 BSPCE dont les conditions d'exercice sont soumises à la performance de boursière de l'action de l'entreprise avec :
  - D'une part des conditions de croissance du cours de bourse (150% ; 200% ; 300% ; 400% ; 500% ; 1 000% ; 1 500%) lesquelles sont associées à des modalités d'exercices par paliers cumulatifs (respectivement 5%, 5%, 6,25%, 6,25%, 6,25%, 35% et 36% par paliers) et sur une période de quatre-vingt-dix jours calendaires consécutifs. A titre d'information, 71% de ces BSPCE sont exerçables pour une valeur de l'action supérieure à 60 euros.
  - D'autre part une condition de liquidité intégrée dans le calcul du prix d'exercice qui correspond à la moyenne pondérée des volumes échangés sur une période de quatre-vingt-dix jours calendaires consécutifs.
  - En outre que, dans l'hypothèse de dépôt d'une offre publique sur les titres de la Société déclarée conforme par l'Autorité des marchés financiers, les BSPCE deviendront immédiatement et automatiquement exerçables en tout ou partie en fonction du prix par action offert dans le cadre de l'offre (ci-après le "Prix d'Offre") comme suit :
    - à hauteur de 5% des BSPCE dès lors que le Prix d'Offre dépasserait 150% du Prix d'Introduction,
    - à hauteur de 10% des BSPCE dès lors que le Prix d'Offre dépasserait 200% du Prix d'Introduction,
    - à hauteur de 16,25% des BSPCE dès lors que le Prix d'Offre dépasserait 300% du Prix d'Introduction,

- à hauteur de 22,50% des BSPCE dès lors que le Prix d'Offre dépasserait 400% du Prix d'Introduction,
- à hauteur de 28,75% des BSPCE dès lors que le Prix d'Offre dépasserait 500% du Prix d'Introduction,
- à hauteur de 63,75% des BSPCE dès lors que le Prix d'Offre dépasserait 1.000% du Prix d'Introduction, et
- à hauteur de 100% des BSPCE dès lors dès lors que le Prix d'Offre dépasserait 1.500% du Prix d'Introduction ;

Au 30 juin 2015, sur les 1 800 000 BSPCE soumis à la performance boursière, la Société enregistre 180 000 BSPCE exerçables soit 10% du total correspondant aux deux premiers paliers évoqués ci-dessous.

- (4) 50% des BSPCE sont exerçables dès leur attribution, puis à hauteur d'un tiers du solde à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 1<sup>er</sup> décembre 2012, soit pour la 1<sup>ère</sup> tranche à compter du 1<sup>er</sup> décembre 2013, étant précisé que la dernière tranche exerçable sera de 8 334 BSPCE par bénéficiaire. Tous les BSPCE non exercés au plus tard le 10 avril 2023 deviendront caducs de plein droit.
- (5) 50% des BSPCE sont exerçables dès leur attribution, puis à hauteur d'un tiers du solde à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 28 août 2013, soit pour la 1<sup>ère</sup> tranche à compter du 28 août 2014, étant précisé que la dernière tranche exerçable sera de 8 334 BSPCE. Tous les BSPCE non exercés au plus tard le 28 août 2023 deviendront caducs de plein droit.
- (6) Montant maximum d'actions pouvant être créés par exercice des BSPCE et BSA (voir ci-après).
- (7) Ces BSPCE pourront être exercés selon le calendrier initial suivant à hauteur d'un tiers des BSPCE à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 16 septembre 2014, soit à compter du 16 septembre 2015 en ce qui concerne la première tranche, et au plus tard dans les dix (10) ans de leur émission, étant précisé que les BSPCE qui n'auraient pas encore été exercés à l'expiration de cette période de dix (10) années seraient caducs de plein droit.
- (8) Ces BSPCE pourront être exercés selon le calendrier initial suivant à hauteur d'un tiers des BSPCE à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 10 février 2015, soit à compter du 10 février 2016 en ce qui concerne la première tranche, et au plus tard dans les dix (10) ans de leur émission, étant précisé que les BSPCE qui n'auraient pas encore été exercés à l'expiration de cette période de dix (10) années seraient caducs de plein droit.
- (9) Ces BSPCE pourront être exercés selon le calendrier initial suivant à hauteur d'un tiers des BSPCE à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 10 juin 2015, soit à compter du 10 juin 2016 en ce qui concerne la première tranche, et au plus tard dans les dix (10) ans de leur émission, étant précisé que les BSPCE qui n'auraient pas encore été exercés à l'expiration de cette période de dix (10) années seraient caducs de plein droit.

### 21.1.4.2 Bons de souscription d'actions

Intitulé du plan	BSA 15		BSA 04-12	BSA 2013	BSA 2014		BSA 2015	BSA 2015-2	
Date d'assemblée	23-juin-11		04-mai-12	04-mai-12	18-juin-14	18-juin-14	18-juin-14	18-juin-14	25-juin-15
Date d'assemblée ayant modifié les termes des BSA	04-mai-12								
Date du directoire	03-oct-11	03-oct-11	04-mai-12	10-avr-13	16-sept-14	24-nov-14	10-févr-15	25-juin-15	25-juin-15
Nombre total de BSA autorisés	13 500	13 500	52 500	200 000	100 000	650 000	26 000	64 000	6 000
Nombre total de BSA attribués et souscrits	10 500	3 000	52 500	6 000	10 000	0	26 000	64 000	6 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	52 500	15 000	52 500	6 000	10 000	650 000	26 000	64 000	6 000
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux:									
dont Bernd MUEHLENWEG (7)		15 000							
dont Anne-Marie GRAFFIN							5 000		
dont Enno SPILLNER							3 000		
dont Alain HERRERA					4 000		5 000		
dont Laurent CONDOMINE	10 500		30 000	6 000	6 000		7 000		
dont Christophe DOUAT	22 500		22 500				2 000		
Nombre de bénéficiaires non mandataires	0	0	0	0	0	1	1	1	1
Point de départ d'exercice des BSA	01-janv-12	01-janv-12	23-oct-13	30-avr-14	16-sept-14	24-nov-14	10-févr-15	25-juin-15	25-juin-15
Date d'expiration des BSA	31-déc-16	31-déc-16	04-mai-22	10-avr-23	16-sept-24	30-juin-16	10-févr-25	25-juin-25	25-juin-20
Prix d'exercice des BSA	2,80 €	2,80 €	6,00 €	6,37 €	17,67 €	21,63€ ou 32,45€	17,67 €	19,54 €	19,54 €
Modalités d'exercice						(1) et (2)			
Nombre d'actions souscrites	42 000	0	22 500	0	0	0	0	0	0
Nombre total de BSA annulés ou caducs	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nombre total de BSA restants	2 100	3 000	30 000	6 000	10 000	650 000	26 000	64 000	6 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	10 500	15 000	30 000	6 000	10 000	650 000	26 000	64 000	6 000

(1) 21,63€ par Action Supplémentaire (soit avec une prime de 15% par rapport au VWAP des 5 derniers jours de bourse précédant la fixation du prix du placement)

(2) Les BSA sont exerçables à tout moment à l'initiative de CVI, qui s'est engagé à ne pas les céder, ou à la demande de la Société (pour autant dans ce dernier cas que le cours d'une action de la Société dépasse 150% du prix d'exercice des BSA, soit 32,45€, pendant au moins 20 jours de bourse au cours des trente jours de bourse précédant ladite demande).

Le directoire, lors de sa séance du 16 septembre 2014, conformément à la délégation donnée par l'AGM du 18 juin 2014, a décidé l'émission, au prix de 4,87 euros l'un, de 14.000 BSA, donnant chacun droit à la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,03 euros, au prix fixe de 40 euros (prime d'émission incluse). Parmi les 14 000 BSA attribués aux mandataires sociaux, 10 000 ont été souscrits avant le 31 décembre 2014. Les 4.000 BSA émis au profit de Monsieur Christophe Douat n'ont pas été souscrits et sont donc caducs.

Le prix d'exercice des BSA de 40 euros mentionné dans le rapport financier semestriel est erroné à la suite d'une erreur de rédaction commise dans le procès-verbal du directoire du 16 septembre 2014 ayant décidé l'émission desdits BSA. En effet, chaque BSA donne le droit à la souscription d'une action, au prix fixe de 17,67 euros, sous réserve que le cours d'une action de la Société soit au moins égal à 40 euros au jour de l'exercice du BSA. Cette erreur de plume sera corrigée lors de la prochaine réunion du directoire.

Dans le cadre l'augmentation de capital réalisée avec l'investisseur américain CVI, la Société a émis 650 000 actions, à chacune desquelles est attaché un bon de souscription d'action (ABSA). Au 30 juin 2015, aucun BSA attaché auxdites actions n'a été exercé.

Le directoire, lors de sa séance du 10 février 2015, conformément à la délégation donnée par l'AGM du 18 juin 2014, a décidé l'émission, au prix de 4,87 euros l'un, de 26.000 BSA, donnant chacun droit à la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,03 euros, au prix fixe de 17,67 euros (prime d'émission incluse), sous réserve que le cours d'une action de la Société soit au moins égal à 40 euros au jour de l'exercice du BSA.

4 000 de ces BSA ont été attribués au profit de Robert Langer, avec lequel la Société a conclu un contrat de consultant le 9 décembre 2014.

Le directoire, lors de sa séance du 25 juin 2015 a attribué 70 000 BSA au profit de Trout LLC, dont 64 000 accordés conformément à la délégation donnée par l'AGM du 18 juin 2014 et 6 000 accordés conformément à la délégation donnée par l'AGM du 25 juin 2015.

Ces BSA sont émis au prix de 5,00 euros et donnent droit à la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,03 euros, au prix fixe de 19,54 euros (prime d'émission incluse), sous réserve que le cours d'une action de la Société soit au moins égal à 50 euros au jour de l'exercice du BSA

### 21.1.4.3 Synthèse des instruments dilutifs

Au jour de l'enregistrement du présent Document, le nombre total d'actions ordinaires susceptibles d'être créées par exercice intégral de l'ensemble des valeurs mobilières donnant accès au capital émises à ce jour s'élève à 3 361 815 se décomposant comme suit :

- ✓ 2 290 383 BSPCE dont l'exercice conduirait à la création de 2 544 315 actions nouvelles, et
- ✓ 797 100 BSA dont l'exercice conduirait à la création de 817 500 actions nouvelles,

Ce qui représente une dilution potentielle maximum de 23,73 % sur la base du capital et des droits de vote existant à ce jour, et de 18,18% sur une base pleinement diluée étant rappelé qu'une très large part de ces instruments dilutifs (soit 53,54 %) est liée à la performance boursière de l'action.

	Nbre de titres	Conditions		Dilution potentielle
<b>Titres dilutifs non liés à l'évolution du cours de bourse</b>	<b>1 561 815</b>			
<i>BSA (pour certains l'exercice est soumis à des conditions de performance basées sur l'évolution du cours de bourse)</i>	817 500	-		5,77%
<i>BSCPE</i>	744 315	-		5,25%
			<i>Nb cumulé de BSPCE 04-12 exerçables</i>	<i>Dilution potentielle cumulée</i>
<b>Titres dilutifs liés à l'évolution du cours de bourse</b>	<b>1 800 000</b>			
<i>BSPCE 04-12</i>	90 000	<i>si Prix IPO + 50%</i>	90 000	0,64%
<i>BSPCE 04-12</i>	90 000	<i>si Prix IPO + 100%</i>	180 000	1,27%
<i>BSPCE 04-12</i>	112 500	<i>si Prix IPO + 200%</i>	292 500	2,06%
<i>BSPCE 04-12</i>	112 500	<i>si Prix IPO + 300%</i>	405 000	2,86%
<i>BSPCE 04-12</i>	112 500	<i>si Prix IPO + 400%</i>	517 500	3,65%
<i>BSPCE 04-12</i>	630 000	<i>si Prix IPO + 900%</i>	1 147 500	8,10%
<i>BSPCE 04-12</i>	652 500	<i>si Prix IPO + 1400%</i>	1 800 000	12,71%
<b>Dilution potentielle théorique maximum sur la base du capital actuel</b>				<b>23,73%</b>

La dilution issue des instruments non liés à l'évolution du cours de bourse représente une dilution maximum de 11,03 % sur la base du capital et des droits de vote actuels et de 8,91 % sur une base pleinement diluée.

### 21.1.5 Capital autorisé

	Date de validité	Plafond	Plafond global
<b>Assemblée générale du 25 juin 2015</b>			
Délégation de compétence consentie au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec maintien du droit préférentiel de souscription	25 août 2017	200.000 €	200.000 €
Délégation de compétence consentie au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription et offre au public ainsi qu'avec la faculté d'instituer un droit de priorité	25 août 2017	100.000 €	
Délégation de compétence consentie au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription, au profit d'investisseurs qualifiés ou à un cercle restreint	25 août 2017	100.000 € dans la limite de 20% du capital social	

	Date de validité	Plafond	Plafond global
d'investisseurs au sens du paragraphe II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier (placement privé)		par période de 12 mois	
Délégation de compétence consentie au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription, au profit d'une catégorie de personnes dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres	25 décembre 2016	50.000 €	
Autorisation consentie au directoire, en cas d'émission d'actions ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription de fixer le prix d'émission dans la limite de 10 % du capital social et dans les limites prévues par l'assemblée générale	25 août 2017	dans la limite de 10 % du capital social	
Délégation de compétence consentie au directoire en vue d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital, avec ou sans droit préférentiel de souscription, qui serait décidée en vertu des précédentes délégations	25 août 2017 (à l'exception de la délégation relative à la mise en place d'une ligne de financement en fonds propres)	dans la limite de 15% de l'émission initiale	
Délégation de compétence consentie au directoire à l'effet d'émettre des actions ordinaires et valeurs mobilières donnant accès au capital de la société en cas d'offre publique comportant une composante d'échange initiée par la Société	25 août 2017	100.000 €	
Délégation de compétence consentie au directoire en vue d'augmenter le capital social, dans la limite de 10 %, pour rémunérer des apports en nature de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de sociétés tierces en dehors d'une offre publique d'échange	25 août 2017	200.000 € dans la limite de 10% du capital social	
Délégation de compétence consentie au directoire en vue d'augmenter le capital par incorporation de prime, réserves, bénéfices ou autres, par émission et attribution d'actions gratuites ou par élévation de la valeur nominale des actions existantes ou par emploi conjoint de ces deux procédés	25 août 2017	20.000 €	
Autorisation consentie au directoire en vue de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions	25 août 2018	450.000 actions	
Autorisation consentie au directoire en vue de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre	25 août 2018	450.000 actions	
Délégation consentie au directoire à l'effet d'émettre à gratuit des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise au profit des salariés et dirigeants de la Société	25 décembre 2016 (2)	450.000 actions	450.000 actions (1)
Délégation de compétence à consentir au directoire à l'effet d'émettre et attribuer des bons de souscription d'actions au profit (i) de membres et censeurs du conseil de surveillance de la Société en fonction à la date d'attribution des bons n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales ou (ii) de personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société ou à l'une de	25 décembre 2016	100.000 actions	

	Date de validité	Plafond	Plafond global
ses filiales ou (iii) de membres de tout comité que le conseil de surveillance viendrait à mettre en place n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales			
Autorisation consentie au directoire en vue de l'achat par la Société de ses propres actions*	25 janvier 2017	10% du capital social	
Autorisation consentie au directoire en vue de réduire le capital social par voie d'annulation d'actions dans le cadre de l'autorisation de rachat de ses propres actions	25 janvier 2017	10% du montant du capital social par période de 24 mois	

Les résolutions d'émission en cours de validité sont les suivantes :

- (1) le solde non utilisé à ce jour s'élève à 450.000 actions.
- (2) la plus proche des dates suivantes : 25 décembre 2016 ou date à laquelle les conditions prévues à l'article 163 bis G du code général des impôts cesseraient d'être satisfaites.

### 21.1.6 Informations sur le capital de tout membre de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'option d'achat ou de vente ou d'autres engagements au profit des actionnaires de la Société ou consentis par ces derniers portant sur des actions de la Société.

### 21.1.7 Historique du capital social

#### 21.1.7.1 Evolution du capital depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2010

Date	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nb d'actions composant le capital	Valeur nominale	Capital social
<b>Solde au 1er janvier 2010</b>					<b>736 023</b>	<b>0,15 €</b>	<b>110 403,45 €</b>
26 03 2010	Exercice de BSA 01	260,40 €	14 009,52 €	1 736	737 759	0,15 €	110 663,85 €
26 03 2010	Exercice de BSA 02	401,40 €	21 595,32 €	2 676	740 435	0,15 €	111 065,25 €
13 04 2010	Emission en numéraire ABSA P4' (BSA 13A)	30 868,20 €	2 669 070,36 €	205 788	946 223	0,15 €	141 933,45 €
12 05 2010	Emission en numéraire ABSA P4 (BSA 13B/14)	87 670,20 €	8 094 881,80 €	584 468	1 530 691	0,15 €	229 603,65 €
15 06 2010	Emission en numéraire actions ordinaires	717,75 €	66 272,25 €	4 785	1 535 476	0,15 €	230 321,40 €
13 03 2012	Emission en numéraire ABSA P4 (BSA 13B/14)	10 710,00 €	988 890,00 €	71 400	1 606 876	0,15 €	241 031,40 €
04 05 2012	Division de la valeur nominale par 5			6 427 504	8 034 380	0,03 €	241 031,40 €
30 05 2012	Exercice de BSA 15	585,00 €	54 015,00 €	19 500	8 053 880	0,03 €	241 616,40 €
23 10 2012	Emission en numéraire (Introduction en bourse)	70 848,21 €	14 098 793,79 €	2 361 607	10 415 487	0,03 €	312 464,61 €
23 10 2012	Remboursement d'obligations remboursables en actions	7 499,64 €	1 492 428,36 €	249 988	10 665 475	0,03 €	319 964,25 €
22 01 2013	Exercice de BSPCE 03	2157,45	147 425,75 €	71 915	10 737 390	0,03 €	322 121,70 €
	Exercice de BSA 09	450,00 €	30 750,00 €	15 000	10 752 390	0,03 €	322 571,70 €
08 11 2013	Exercice BSA 17	300,00 €	27 700,00 €	10 000	10 762 390	0,03 €	322 871,70 €
24 04 2014	Emission en numéraire (augmentation de capital)	79 511,70 €	28 014 622,30 €	2 650 390	13 412 780	0,03 €	402 383,40 €
25 11 2014	Emission en numéraire (augmentation de capital)	19 500,00 €	10 374 000,00 €	650 000	14 062 780	0,03 €	421 883,40 €
20 12 2014	Exercice de BSPCE 05	60,00 €	5 540,00 €	2 000	14 064 780	0,03 €	421 943,40 €
30 06 2015	Exercice de BSPCE 05	1 590,00 €	146 810,00 €	53 000	14 117 780	0,03 €	423 533,40 €
30 06 2015	Souscription de BSA 02	1 350,00 €	124 650,00 €	45 000	14 162 780	0,03 €	424 883,40 €
30 07 2015	Exercice de BSPCE 05	90,00 €	8 310,00 €	3 000	14 165 780	0,03 €	424 973,40 €

### 21.1.7.2 Evolution de la répartition du capital au cours des trois derniers exercices

	octobre-12	décembre-13	décembre-14	juin-15
FCPR MATIGNON	18,4%	16,1%	9,5%	6,8%
OTC	16,9%	14,4%		
CAP DECISIF	12,9%	11,5%	6,4%	2,9%
CM-CIC	7,8%	6,9%		
AMORCAGE RHONE ALPES	4,5%	(*)	(*)	(*)
MASSERAN GESTION	4,6%	(*)	(*)	(*)
HYDRAULIQUE PB			6,7%	8,0%
AUTRES INSTITUTIONNELS & FAMILY OFFICES	11,2%	24,9%	27,3%	33,6%
<b>TOTAL INSTITUTIONNELS ET FAMILY OFFICES</b>	<b>76,3%</b>	<b>73,8%</b>	<b>49,8%</b>	<b>51,3%</b>
LAURENT LEVY	5,1%	5,0%	3,8%	3,8%
ELSA BORGHI		0,6%	0,3%	0,3%
AUTRES DIRIGEANTS ET SALARIÉS	3,8%	(*)	(*)	(*)
<b>TOTAL DIRIGEANTS ET SALARIÉS</b>	<b>8,9%</b>	<b>5,6%</b>	<b>4,1%</b>	<b>4,1%</b>
<b>FLOTTANT</b>	<b>14,9%</b>	<b>20,3%</b>	<b>46,0%</b>	<b>44,6%</b>
<b>CONTRAT DE LIQUIDITE</b>		<b>0,3%</b>	<b>0,1%</b>	<b>0,1%</b>
<b>TOTAL</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>

(\*) Inklus dans la ligne « Flottant »

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2011, les principales évolutions résultent des opérations suivantes :

- ✓ En 2011 : aucune modification n'est intervenue.
- ✓ En 2012 :
  - émission de 71.400 actions de préférence à bons de souscription d'actions (ABSA P4) souscrites en numéraire en mars 2012 ;
  - création de 19.500 actions nouvelles par exercice de 3.900 BSA 15 en mai 2012 ;
  - émission de 2 361 607 actions nouvelles à l'occasion de l'introduction en bourse ;
  - création de 249 988 actions suite au remboursement d'obligations remboursables en actions).
- ✓ En 2013 :
  - Emission de 86 915 actions par exercice de BSA 09 et BSPCE 03, et
  - Cessions sur le marché depuis l'introduction en bourse
  - Evolution de la composition du directoire.
- ✓ En 2014 :
  - Augmentation de capital par émission de 2 650 390 actions au prix de 10.60 €,
  - Placement privé d'actions nouvelles de 650 000 actions au prix de 15,99 €, et
  - Emission de 2 000 actions sur exercice de BSPCE 05
- ✓ En 2015 :
  - Emission de 56 000 actions sur exercice de BSPCE 05
  - Emission de 45 000 actions sur exercice de BSA 02

### 21.1.7.3 Répartition actuelle du capital et des droits de vote

Se reporter au chapitre 18.

#### 21.1.7.4 Informations boursières

Les titres de la Société ont été admis aux négociations sur le marché réglementé Euronext Paris (compartiment C) le 29 octobre 2012 sous le code ISIN N° FR 0011341205. En janvier 2015, la Société a annoncé le transfert de son titre du compartiment C vers le compartiment B du marché règlementé d'Euronext à Paris compte tenu de la progression de sa capitalisation boursière au cours de l'année 2014. Le parcours boursier du titre sur toute l'année 2014 a été le suivant.



## 21.2 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

### 21.2.1 Objet social (Article 3 des statuts)

La Société a pour objet, directement ou indirectement, en France et à l'étranger :

La Société a pour objet :

- la recherche et le développement en sciences physiques et naturelles ;
- le dépôt, l'étude, l'acquisition, la concession de tous brevets, licences, procédés, marques de fabrique et protection de connaissances spécialisées se rattachant ou se rapportant d'une façon quelconque aux domaines ou technologies relevant de l'objet social ;
- la conception, le développement, la fabrication, la distribution, l'importation, l'exportation et l'exploitation par tout moyen de médicaments, spécialités pharmaceutiques, dispositifs médicaux et autres biens de santé ;
- la création, l'acquisition, la location, la prise en location-gérance de tous fonds de commerce, la prise à bail, l'installation, l'exploitation de tous établissements, fonds de commerce, usines, ateliers, se rapportant à l'une ou l'autre des activités spécifiées ;
- la participation de la Société, par tous moyens, dans toutes opérations pouvant se rapporter à son objet par voie de création de sociétés nouvelles, de souscription ou d'achat de titres ou droits sociaux, de fusion ou autrement,
- et généralement, toutes opérations financières, commerciales, industrielles, mobilières et immobilières pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'objet ci-dessus ou à tous objets similaires ou connexes, de nature à favoriser son développement ou son extension. »

## 21.2.2 Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction

### 21.2.2.1 *Le directoire (Articles 11 à 14 des statuts)*

#### 21.2.2.1.1 *Composition du directoire*

Un directoire administre et dirige la Société sous le contrôle d'un conseil de surveillance.

Le directoire est composé de deux à sept membres nommés par le conseil de surveillance. Toutefois, lorsque le capital social est inférieur à cent cinquante mille euros, les fonctions dévolues au directoire peuvent être exercées par une seule personne.

Les membres du directoire doivent être des personnes physiques ; ils peuvent être choisis en dehors des actionnaires.

Un salarié de la Société peut être nommé membre du directoire ; la révocation de ses fonctions de membre du directoire n'a pas pour effet de résilier son contrat de travail.

Le directoire est nommé pour une durée de quatre (4) ans, l'année étant la période qui sépare deux assemblées générales ordinaires annuelles consécutives.

L'acte de nomination fixe le mode et le montant de la rémunération de chacun des membres du directoire.

Les membres du directoire sont rééligibles ; ils peuvent être révoqués par l'assemblée générale ou par le conseil de surveillance.

Si un siège devient vacant, le conseil de surveillance doit dans les deux mois modifier le nombre de sièges qu'il avait antérieurement fixé ou pourvoir à la vacance.

En cas de nomination d'un membre du directoire pendant la durée du directoire, soit en remplacement d'un membre soit en supplément des membres en fonction, ce nouveau membre ne peut rester en fonction que pendant la durée du mandat du directoire.

Les membres du directoire ne doivent pas être âgés de plus de 65 ans. Lorsque cette limite vient à être dépassée en cours de mandat, le membre concerné est d'office réputé démissionnaire à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires la plus proche.

#### 21.2.2.1.2 *Présidence du directoire*

Le conseil de surveillance confère à l'un des membres du directoire la qualité de président pour une durée qui ne peut excéder celle de son mandat de membre du directoire.

Le président du directoire représente la Société dans ses rapports avec les tiers.

Conformément aux dispositions de l'article 706-43 du code de procédure pénale, le président peut valablement déléguer à toute personne de son choix le pouvoir de représenter la Société dans le cadre des poursuites pénales qui pourraient être engagées à l'encontre de celle-ci.

Le conseil de surveillance peut en outre attribuer le même pouvoir de représentation à un ou plusieurs autres membres du directoire qui portent alors le titre de directeur général.

### **21.2.2.1.3 Réunions du directoire**

Le directoire se réunit, sur la convocation de son président ou de la moitié de ses membres, aussi souvent que l'intérêt de la Société et les lois et règlements l'exigent. La convocation peut être faite par tous moyens, par écrit ou oralement.

Les réunions du directoire sont présidées par le président ou, à défaut, par un membre choisi par le directoire au début de la séance.

L'ordre du jour peut n'être arrêté qu'au moment de la réunion.

Nul ne peut voter par procuration au sein du directoire.

Ses décisions sont prises à la majorité des membres présents. En cas de partage, la voix du président n'est pas prépondérante.

Les copies ou extraits des délibérations du directoire sont valablement certifiés par le président ou un membre du directoire, un membre du conseil de surveillance ou un fondé de pouvoir habilité à cet effet.

### **21.2.2.1.4 Pouvoirs du directoire**

Le directoire est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société ; il les exerce dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux qui sont expressément attribués par la loi aux assemblées d'actionnaires et au conseil de surveillance.

Les membres du directoire peuvent, avec l'autorisation du conseil de surveillance, répartir entre eux les tâches de la direction, mais sans que cette répartition puisse avoir pour effet de retirer au directoire son caractère d'organe assurant collégalement la direction de la Société.

### **21.2.2.2 Le conseil de surveillance (Articles 15 à 17 des statuts)**

Se référer également au « Rapport du président du conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques » (figurant au paragraphe 16.5 du présent Document) qui présente un descriptif des principales dispositions du Règlement intérieur du conseil de surveillance.

#### **21.2.2.2.1 Composition du conseil de surveillance**

Le conseil de surveillance est composé de 3 membres au moins et de 18 membres au plus, nommés par l'assemblée générale ordinaire, qui peuvent être des personnes physiques ou morales.

Aucun membre du conseil de surveillance ne peut faire partie du directoire.

Toute personne morale doit, lors de sa nomination, désigner une personne physique en qualité de représentant permanent au conseil de surveillance. La durée du mandat du représentant permanent est la même que celle du membre personne morale qu'il représente. Lorsque la personne morale révoque son représentant permanent, elle doit aussitôt pourvoir à son remplacement. Les mêmes dispositions s'appliquent en cas de décès ou démission du représentant permanent.

La durée des fonctions des membres du conseil de surveillance est de six (6) années, l'année étant la période qui sépare deux assemblées générales ordinaires annuelles consécutives. Les fonctions d'un membre du conseil de surveillance prennent fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes annuels de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat dudit membre du conseil de surveillance.

Les membres du conseil de surveillance sont toujours rééligibles : ils peuvent être révoqués à tout moment par décision de l'assemblée générale des actionnaires.

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges de membre du conseil de surveillance, ce conseil peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Les nominations effectuées par le conseil en vertu de l'alinéa ci-dessus sont soumises à la ratification de la plus prochaine assemblée générale ordinaire.

A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le conseil n'en demeurent pas moins valables.

Un salarié de la Société peut être nommé membre du conseil de surveillance. Son contrat de travail doit toutefois correspondre à un emploi effectif.

Le nombre des membres qui sont liés à la Société par un contrat de travail ne peut excéder le tiers des membres en fonction.

Lorsque le nombre des membres du conseil de surveillance est devenu inférieur au minimum légal, le directoire doit convoquer immédiatement l'assemblée générale ordinaire, en vue de compléter l'effectif du conseil de surveillance.

Le nombre des membres du conseil de surveillance qui sont âgés de plus de 70 ans ne peut excéder le tiers des membres en fonction. Lorsque cette limite vient à être dépassée en cours de mandat, le membre le plus âgé est d'office réputé démissionnaire à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires la plus proche.

#### ***21.2.2.2.2 Organisation du conseil de surveillance***

Le conseil de surveillance élit parmi ses membres un président et un vice-président qui sont chargés de convoquer le conseil et d'en diriger les débats.

Le président et le vice-président, qui doivent être des personnes physiques, exercent leurs fonctions pendant la durée de leur mandat de membre du conseil de surveillance.

Le conseil de surveillance peut décider la création de comités chargés d'étudier les questions que lui-même ou son président soumet pour avis à leur examen. Il fixe la composition et les attributions de ces comités qui exercent leur activité sous sa responsabilité.

#### ***21.2.2.2.3 Réunion du conseil de surveillance***

Le conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société et les dispositions légales ou réglementaires l'exigent, soit au siège social, soit en tout autre endroit en France ou hors de France.

Les membres du conseil de surveillance sont convoqués aux séances du conseil par le président, le vice-président du conseil de surveillance ou conjointement deux de ses membres.

Le conseil peut être convoqué par tout moyen, même verbalement.

Le président ou le vice-président du conseil de surveillance doit convoquer le conseil à une date qui ne peut être postérieure à quinze jours, lorsqu'un membre au moins du directoire ou le tiers au moins des membres du conseil de surveillance lui présente une demande motivée en ce sens. Si la demande est

restée sans suite, ses auteurs peuvent procéder eux-mêmes à la convocation, en indiquant l'ordre du jour de la séance.

Les réunions du conseil de surveillance sont présidées par le président ou, à défaut, par le vice-président ou, à défaut, par un membre choisi par le conseil au début de la séance.

Les délibérations sont prises aux conditions de quorum et de majorité prévues par la loi ; en cas de partage des voix, celle du président de la séance est prépondérante.

Un règlement intérieur éventuellement adopté par le conseil de surveillance peut prévoir, notamment, que sont réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les membres du conseil de surveillance qui participent à la réunion du conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication conformes à la réglementation en vigueur. Cette disposition n'est pas applicable pour l'adoption des décisions visées au cinquième alinéa de l'article L. 225-68 du code de commerce.

#### **21.2.2.3 Collège de censeurs (Article 18 des statuts)**

L'assemblée générale ordinaire peut nommer des censeurs. Le conseil de surveillance peut également en nommer directement, sous réserve de ratification par la plus prochaine assemblée générale.

Ils sont nommés pour une durée de 6 années prenant fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat. Les censeurs sont rééligibles.

Le collège de censeurs étudie les questions que le conseil de surveillance ou son président, ou le directoire soumet, pour avis, à son examen. Les censeurs assistent aux séances du conseil de surveillance et prennent part aux délibérations avec voix consultative seulement, sans que toutefois leur absence puisse affecter la validité des délibérations.

Ils sont convoqués aux séances du conseil dans les mêmes conditions que les membres du conseil de surveillance.

Le conseil de surveillance peut rémunérer les censeurs par prélèvement sur le montant des jetons de présence alloué par l'assemblée générale aux membres du conseil de surveillance.

### **21.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société**

#### **21.2.3.1 Droits de vote (Article 9 des statuts)**

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent et chaque action donne droit à une voix au moins, sous réserve de l'application des dispositions légales et réglementaires.

Il n'a pas été instauré de droit de vote double.

#### **21.2.3.2 Droits aux dividendes et profits (Articles 9 et 5 des statuts)**

Chaque action donne droit, dans les bénéfices et l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

Après approbation des comptes et constatation de l'existence de sommes distribuables, l'assemblée générale ordinaire détermine la part de celles-ci attribuée aux actionnaires sous forme de dividende ; ce dernier est prélevé par priorité sur le bénéfice distribuable de l'exercice.

Les modalités de mise en paiement des dividendes ou des acomptes sur dividendes sont fixées par l'assemblée générale.

#### **21.2.3.3 *Droit d'information***

Conformément aux articles L. 225-115 à L. 225-117 du code de commerce, les actionnaires disposent d'un droit général d'information. A ce titre, divers documents sont tenus à leur disposition en vue de l'approbation annuelle des comptes parmi lesquels les comptes statutaires (et consolidés le cas échéant), la liste des dirigeants, le texte de résolutions, la liste des actionnaires etc.

#### **21.2.3.4 *Délai de prescription de dividendes***

Les dividendes non réclamés dans un délai de 5 ans à compter de la date de mise en paiement seront prescrits au profit de l'État (Article L 1126-1 du Code Général de la propriété des personnes publiques).

#### **21.2.3.5 *Droit au boni de liquidation (Articles 9 et 30 des statuts)***

Chaque action donne droit dans le boni de liquidation à une quotité proportionnelle au nombre des actions existantes, compte tenu du montant nominal des actions et des droits des actions de catégories différentes.

#### **21.2.3.6 *Droit préférentiel de souscription***

Les actions de la Société comportent toutes un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital.

#### **21.2.3.7 *Limitation des droits de vote***

Néant.

#### **21.2.3.8 *Titres au porteur identifiables (Article 8.2 des statuts)***

Les actions sont nominatives ou au porteur, au choix de l'actionnaire. Lorsque les actions sont nominatives, elles donnent lieu à une inscription en compte individuel dans les conditions et selon les modalités prévues par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

La Société peut notamment demander à tout moment, dans les conditions légales et réglementaires en vigueur, au dépositaire central qui assure la tenue du compte émission de ses titres, contre rémunération à sa charge, des renseignements relatifs aux détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses Assemblées d'Actionnaires, ainsi que la quantité de titres détenus par chacun d'eux et, le cas échéant, les restrictions dont lesdits titres peuvent être frappés.

#### **21.2.3.9 *Rachat par la Société de ses propres actions***

Se référer au paragraphe 21.1.3.

### **21.2.4 *Modalités de modification des droits des actionnaires (Article 22 des statuts)***

Les droits des actionnaires tels que figurant dans les statuts de la Société ne peuvent être modifiés que par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société.

#### 21.2.4.1 *Assemblées générales d'actionnaires (Article 22 des statuts)*

Les assemblées générales sont convoquées et réunies dans les conditions fixées par la loi. Lorsque la Société souhaite recourir à la convocation par télécommunication électronique au lieu et place d'un envoi postal, elle doit préalablement recueillir l'accord des actionnaires intéressés qui indiqueront leur adresse électronique.

Les réunions ont lieu au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Le droit de participer aux assemblées est régi par les dispositions légales et réglementaires en vigueur et est notamment subordonné à l'inscription des titres au nom de l'actionnaire ou de l'intermédiaire inscrit pour son compte au deuxième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris, soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, soit dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité.

L'actionnaire, à défaut d'assister personnellement à l'assemblée, peut choisir entre l'une des trois formules suivantes :

- donner une procuration dans les conditions autorisées par la loi et la réglementation,
- voter par correspondance, ou
- adresser une procuration à la Société sans indication de mandat,

dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

Les assemblées sont présidées par le président du conseil de surveillance ou, en son absence, par le vice-président du conseil de surveillance. A défaut, l'assemblée élit elle-même son président.

Les fonctions de scrutateurs sont remplies par les deux membres de l'assemblée présents, et acceptant ces fonctions, qui disposent du plus grand nombre de voix. Le bureau désigne le secrétaire, lequel peut être choisi en dehors des actionnaires.

Il est tenu une feuille de présence dans les conditions prévues par la loi.

L'assemblée générale ordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale ordinaire réunie sur deuxième convocation délibère valablement quel que soit le nombre d'actionnaires présents ou représentés.

Les délibérations de l'assemblée générale ordinaire sont prises à la majorité des voix des actionnaires présents ou représentés.

L'assemblée générale extraordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le quart des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale extraordinaire, réunie sur deuxième convocation, ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote.

Les délibérations de l'assemblée générale extraordinaire sont prises à la majorité de deux tiers des actionnaires présents ou représentés.

#### **21.2.5 Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle**

Les statuts de la Société ne contiennent pas de dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

#### **21.2.6 Franchissements de seuils statutaires**

Néant.

#### **21.2.7 Stipulations particulières régissant les modifications du capital**

Il n'existe aucune stipulation particulière dans les statuts de la Société régissant les modifications de son capital.

## 22 CONTRATS IMPORTANTS

Les principaux termes des contrats importants sont résumés ci-après.

### 22.1 CONTRATS LIES AU DEVELOPPEMENT PRE CLINIQUE

#### **1 - Contrat avec l'Institut Gustave Roussy**

Dans le cadre de la recherche en radiobiologie et le développement préclinique de NBTXR3, la Société a conclu un contrat de partenariat avec l'Institut Gustave Roussy (ci-après l' « IGR ») dont l'objet est de définir les conditions de réalisation au sein du laboratoire de radiobiologie de l'IGR, des études portant sur l'évaluation de l'activité anti tumorale des nanoparticules activées par les radiations ionisantes.

Le contrat initial en date du 22 février 2008 prévoyait une durée de 12 mois ainsi qu'un budget total de 150,8 K € HT (rémunération des chercheurs et frais de fonctionnement associés inclus). Ce contrat a fait l'objet de 6 avenants successifs en date des 25 janvier 2009, 25 juillet 2009, 25 janvier 2010, 25 décembre 2010, 31 décembre 2011 et 2 janvier 2013 repoussant l'échéance du contrat au 31 décembre 2013. Dans le cadre du dernier avenant, le nouvel engagement pris couvrant l'exercice 2013 porte sur un montant de 130,9 K€ au total.

Ce contrat prévoit que les résultats obtenus au cours des études sont la propriété de la Société, qui peut en disposer librement, sans nouvelle contrepartie financière, à des fins commerciales ou autres. L'IGR peut utiliser librement et gratuitement les résultats aux seules fins de ses propres recherches académiques. Un avenant couvrant l'exercice 2014 a été signé en Janvier 2014 afin de fixer les conditions financières des prestations réalisées sur l'exercice et qui demeurent quant à leur nature, identiques à celles définies dans la convention initiale.

Un nouvel avenant a été signé le 02 Janvier 2015 pour une durée de 12 mois, conformément au contrat initial. Celui relatif au titre de l'exercice 2016 est en cours de signature. Pour mémoire, le contrat de collaboration se renouvelle par la signature d'avenant chaque année après accord des parties.

#### **2 – Autres contrats significatifs**

##### **Contrat avec l'Université Thomas Jefferson (Philadelphie)**

La Société a conclu un contrat de collaboration avec l'Université Thomas Jefferson (ci-après l' « Université »), au sein de son département de radio-oncologie, aux termes duquel la Société subventionne une recherche portant sur des explorations de radiobiologie sur des modèles de tumeurs humaines radiorésistantes. Signé le 5 avril 2012, ce contrat est conclu pour une durée initiale de 24 mois et prévoit une contribution de la Société à hauteur de 100.000 dollars dont 25.000 dollars payés à la signature.

Un avenant a été signé en février 2014 pour une extension de 24 mois. Un autre avenant a été signé en décembre 2014 pour ajuster le plan de paiement.

Il est prévu aux termes du contrat que l'Université conserve la propriété de l'ensemble des résultats de la recherche susvisée mais qu'elle accorde à la Société une licence non exclusive, gratuite et mondiale sur ces résultats.

Par ailleurs, les parties sont liées par une obligation de confidentialité au titre du contrat. En outre, toute publication par l'Université sur les résultats de la recherche est soumise à l'autorisation préalable de la Société. Chacune des parties peut résilier le contrat à tout moment sous réserve de respecter un préavis de 30 jours.

### **Contrat avec l'Université Queen's de Belfast (Belfast)**

La Société a conclu un contrat de collaboration avec l'Université Queen's de Belfast (ci-après l'« Université »), soumis au droit irlandais aux termes duquel la Société subventionne une recherche portant sur les interactions des radiations ionisantes avec des nanoparticules pour des applications à visée diagnostique et thérapeutique. Démarrant le 1<sup>er</sup> novembre 2013, ce contrat est conclu pour toute la durée du projet, dont il est prévu qu'il se réalise sur une durée initiale de 53 mois et prévoit une contribution totale de la Société sur la période à hauteur de 473,057 livres sterling (soit environ 571 K€).

En termes de propriété intellectuelle, il est notamment prévu :

- a) que l'Université et la Société soient copropriétaires de l'ensemble des droits de propriété intellectuelle générés conjointement dans le cadre du projet.
- b) que l'Université conserve :
  - la propriété de l'ensemble des résultats (ce qui n'inclut pas les droits sur les inventions brevetables ou tous autres droits de propriété intellectuelle) générés dans le cadre du projet, sur lesquels elle concède à la Société une licence d'utilisation (en ce compris le droit de concéder des sous licences) non exclusive, gratuite, cessible et mondiale.
  - la propriété de l'ensemble des droits de propriété intellectuelle générés dans le cadre du projet par ses employés ou ses étudiants. La Société bénéficie sur ces résultats (ainsi que sur les droits que détient l'Université sur les droits de propriété intellectuelle générés conjointement dans le cadre du projet) d'une option exclusive de négociation d'une licence exclusive, mondiale, cessible et comprenant le droit de concéder des sous licences.
- c) Que la Société conserve la propriété de l'ensemble des droits de propriété intellectuelle générés dans le cadre du projet par ses employés.

A compter du 1<sup>er</sup> août 2014, ce contrat peut être résilié par une partie, sous réserve du respect d'un préavis de 3 mois, si celle-ci considère, après s'en être entretenue avec l'autre partie, que la poursuite du projet n'aurait pas de raison d'être.

Les parties sont liées par une obligation de confidentialité au titre du contrat et toute publication par l'Université sur les résultats de la recherche est soumise à l'autorisation préalable de la Société.

## **22.2 CONTRAT LIE A LA PRODUCTION INDUSTRIELLE DU PRODUIT NBTXR3**

La Société confie la production du produit NBTXR3 à deux sous-traitants (Laboratoire pharmaceutique) dans le cadre d'un contrat pour chaque campagne de production dont les termes sont définis selon les besoins de produit NBTXR3, mais aussi en fonction des actions instaurées pour la réalisation des améliorations continues de la procédure de fabrication et du contrôle des étapes intermédiaires.

Le premier sous-traitant est spécialisé dans la production de lots de produits injectables, il a l'expérience et la certification pour la fabrication de cytotoxiques, produits issus de la biotechnologie, émulsions, vaccins et lyophilisats. C'est une équipe expérimentée en transfert de technologie et mise en place des nouveaux concepts à industrialiser.

Le sous-traitant exécute le contrat conformément aux standards professionnels internationaux comme les Bonnes Pratiques de Fabrication et recommandations ICH (International Conference on Harmonisation). Il possède aussi la certification délivrée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) pour la production de produits stériles et est agréé Laboratoire Pharmaceutique.

Le sous-traitant est soumis à une interdiction de transférer ses droits ou de sous-traiter les prestations prévues au titre du contrat. Par ailleurs, le contrat prévoit que la Société conserve la propriété exclusive sur les produits, les droits de propriété intellectuelle et le savoir-faire dérivant des services rendus et afférents à ceux-ci. La Société est également titulaire de tous les droits, titre et intérêts sur les travaux écrits ou publiés produits par le sous-traitant.

Le contrat prévoit le versement d'une contrepartie financière au sous-traitant pour les prestations effectuées au titre de chaque commande, selon un échéancier de paiement fixé au contrat. Par ailleurs, le contrat prévoit une limitation de responsabilité du sous-traitant à hauteur de 40.000 € par commande.

La période initiale de 3 ans du contrat est arrivée à échéance en décembre 2013, la Société et son prestataire ont signé un nouvel accord cadre de prestations de services en janvier 2014 définissant les droits et obligations de chaque partie, les conditions financières ayant vocation à ne figurer pour leur part que dans les bons de commandes passés au fil de l'eau avec le prestataire. Cet accord reste valable tant qu'il n'est pas dénoncé par l'une ou les deux parties.

NANOBIOTIX a en outre signé un contrat de bail professionnel, début 2014 (avec prise d'effet à compter du mois d'août 2013 pour se terminer au 31 juillet 2019), pour la location d'une salle de développement, permettant une production dédiée du produit NBTXR3.

Le deuxième sous-traitant, Synkem S.A.S. (CordenPharma) est une CMO (contract manufacturing organization) internationale disposant de savoir-faire technologiques spécialisés dans le développement et la production de produits de santé. La Société est reconnue par les autorités de santé réglementaires Européenne et Américaine (EMA et FDA) grâce à ses huit usines BPF (Bonne Pratique de Fabrication) en Europe et aux États-Unis, et collabore avec des sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie. Ses usines sont régulièrement inspectées par lesdites autorités et présentent de bons bilans. Cette collaboration permettra d'augmenter les capacités de production du produit NBTXR3 et la production commerciale.

La Société a signé un contrat de prestations de services le 1<sup>er</sup> novembre 2014 pour période initiale de 5 ans. Ce contrat se terminera à sa date d'anniversaire, le 30 Octobre 2019. En cas de rupture anticipée, seule les dépenses engagées dans le cadre des prestations excécutées resteront dues.

Le sous-traitant exécute le contrat conformément aux standards professionnels internationaux comme les Bonnes Pratiques de Fabrication et recommandations ICH (International Conference on Harmonisation). [A ce titre Corden Pharma exploite la nouvelle ligne de production du NBTXR3. Cette ligne de production est la propriété de la Société. Les campagnes de production y sont exécutées selon les besoins en produit exprimés par la Société, qui assure aussi la fourniture des principales matières premières nécessaires à la production du NBTXR3.](#) Le sous-traitant est soumis à une interdiction de transférer ses droits ou de sous-traiter les prestations prévues au titre du contrat. Par ailleurs, le contrat prévoit que la Société conserve la propriété exclusive sur les produits, les droits de propriété intellectuelle et le savoir-faire dérivant des services rendus et afférents à ceux-ci. La Société est également titulaire de tous les droits, titre et intérêts sur les travaux écrits ou publiés produits par le sous-traitant.

### **22.3 ACCORD DE LICENCE DE DEVELOPPEMENT, DE FABRICATION ET DE COMMERCIALISATION**

Le 6 août 2012, la Société a concédé à la Société taïwanaise PharmaEngine, cotée sur le marché de sociétés émergentes de Taiwan (*GreTai Securities Market*) (ci-après le « Partenaire »), une licence exclusive sur sa propriété intellectuelle et son savoir-faire portant sur le développement et la commercialisation du NBTXR3 et limité (i) au traitement du cancer par radiothérapie et (ii) au territoire Asie Pacifique défini dans le contrat (incluant Chine, Taiwan, Inde, Indonésie, Japon, Corée du Sud, Corée du Nord, Philippines, Singapour, Thaïlande, Vietnam, Australie et Nouvelle Zélande) (le « Territoire »).

Le contrat prévoit la mise en place d'un comité de pilotage (ci-après le « Comité de Pilotage ») composé de 6 membres, dont trois personnes représentant la Société et trois autres représentant le Partenaire, ayant pour principales missions de superviser le développement et la commercialisation du produit NBTXR3 sur le Territoire.

Par ailleurs, une licence de fabrication limitée aux dernières étapes et portant sur la formulation, le dosage, le conditionnement et le packaging a été accordée par la Société au Partenaire en vue de la production future des lots à commercialiser.

Aux termes de cet accord de licence, le Partenaire s'est notamment engagé à :

**a) En ce qui concerne le développement :**

En octobre 2014, PharmaEngine et la Société ont signé un avenant pour préciser la participation de PharmaEngine aux études act.in.sarc. Il a été décidé d'accélérer le développement clinique du produit NBTXR3 en région Asie-Pacifique. L'essai pivot de NBTXR3 dans le Sarcome des Tissus Mous en cours en Europe (act.in.sarc) est élargi à la région Asie-Pacifique, où PharmaEngine devrait ouvrir de nouveaux centres cliniques dans plusieurs pays. Nanobiotix est sponsor de l'essai dans sa globalité et PharmaEngine est co-sponsor pour le territoire Asie-Pacifique. Les partenaires supporteront les coûts de l'essai sur leurs territoires respectifs. L'élargissement de l'essai sur le Sarcome des Tissus Mous permettra d'ouvrir de nouveaux centres participant à l'étude dans différents pays, de recruter une plus grande cohorte de patients mais aussi d'obtenir une étude plus efficace puisque Nanobiotix et PharmaEngine partageront les données des patients.

**b) En terme de commercialisation :**

Faire ses meilleurs efforts en vue de la commercialisation du NBTXR3 sur l'ensemble du Territoire.

**c) Sur le plan financier :**

- ✓ Outre l'« *upfront payment* » de 1 MUSD (contrevalant d'environ 710 K€) payé à la Société en août 2012 à la suite de la signature du contrat et un autre paiement de 1 MUSD (contrevalant d'environ 695 K€) en octobre 2014 pour accélérer le plan de développement en Asie-Pacifique, PharmaEngine devra effectuer des paiements successifs, d'un montant total maximum de 56 MUSD, liés à la réalisation des différentes étapes de développement du programme clinique et à l'atteinte d'un montant minimum de chiffre d'affaires ;
- ✓ Verser des royalties assises sur les ventes nettes réalisées dans les différents pays du Territoire.

Ce contrat est entré en vigueur à sa date de signature, le 6 août 2012, et le restera pour une durée indéterminée, étant précisé qu'il pourra, notamment, y être mis fin (i) par chacune des parties en cas de non-respect par l'autre partie d'une obligation essentielle du contrat ou (ii) par la Société si le Partenaire (x) ne commercialise pas le NBTXR3 dans tout pays du Territoire au plus tard deux ans après l'obtention de toutes les autorisations requises pour sa commercialisation dans ledit pays du Territoire, la résiliation du contrat ne concernant dans ce cas que le pays du Territoire concerné ou (y) ne conduit pas les études cliniques dans les délais prévus au contrat (voir paragraphe (a) ci-dessus).

La Société sous certaines conditions aura la possibilité de mettre un terme à la licence dans certains pays du Territoire en échange d'un paiement unique à négocier le moment venu et de royalties pré-négociées.

**23 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTERETS**

Néant.

## 24 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 60, rue de Wattignies, Bâtiment B, 75012 Paris, France. Le présent document de référence peut également être consulté sur le site Internet de la Société ([www.nanobiotix.com](http://www.nanobiotix.com)) et sur le site Internet de l'AMF ([www.amf-france.org](http://www.amf-france.org)).

Les statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société, ainsi que les informations financières historiques et toute évaluation ou déclaration établie par un expert à la demande de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires, conformément à la législation applicable, peuvent être consultés, sans frais, au siège social de la Société.

Ces documents sont également disponibles sur support papier sur simple demande auprès de la Société.

De plus, conformément à l'article 221-3 du Règlement général de l'Autorité des Marchés Financiers (AMF), l'information réglementée au sens de l'article 221-1 de ce même Règlement est disponible sur le site internet de la Société ([www.nanobiotix.com](http://www.nanobiotix.com)).

Il est précisé que le présent Document de référence a été rédigé sur la base de l'annexe XXV du règlement délégué (UE) N°486/2012 de mars 2012 (schéma allégé PME).

## 25 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

A la date du présent document de référence, la Société détient 100% du capital de sa filiale Nanobiotix Corporation (voir le chapitre 7 du présent document de référence).

**ANSM** : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé s'est substituée le 1er mai 2012 à l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Afssaps) dont elle a repris les missions, droits et obligations. L'ANSM a deux missions principales : offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients ; et garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché. Elle est notamment en charge de délivrer les autorisations de mise sur le marché (AMM), retrait ou suspension d'AMM et les autorisations d'essais cliniques.

**Clairance** : capacité d'un tissu, organe ou organisme à éliminer une substance donnée ;

**Dispositif médical** : tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

**Cytotoxicité** : Propriété qu'a un agent chimique ou biologique d'altérer des cellules, éventuellement jusqu'à les détruire.

**EMA (European Medicines Agency – Agence Européenne du médicament)** : basé à Londres, cet organe décentralisé de l'Union européenne a pour principale mission la protection et la promotion de la santé publique et animale à travers l'évaluation et la supervision des médicaments à usage humain et vétérinaire. L'EMA est chargée de l'évaluation scientifique des demandes d'autorisation européennes de mise sur le marché des médicaments (procédure centralisée). Lorsqu'il est recouru à la procédure centralisée, les sociétés ne soumettent à l'EMA qu'une seule demande d'autorisation de mise sur le marché.

**FDA (Federal Drug Administration)** : administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments, cet organisme a, entre autres, pour mission d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis.

**Energie létale** : énergie mortelle ;

**Génotoxicité** : Capacité à altérer les gènes.

**Investigateur Coordonnateur** : personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche et assure la coordination de tout investigateur qui serait dans un centre différent (essai multicentrique).

**Incidence** : Nombre de cas où une pathologie donnée est détectée ;

**IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)** : images en coupes dans différents plans, basées sur les propriétés magnétiques des tissus, qui permet de reconstruire en trois dimensions la structure analysée.

**LEEM** : organisation professionnelle qui fédère et représente les entreprises du médicament présentes en France. Il promeut des démarches collectives de progrès, de qualité et de valorisation du secteur.

**Liaison covalente** : liaison chimique dans laquelle chacun des atomes liés met en commun un électron d'une de ses couches externes afin de former un doublet d'électrons liant les deux atomes. C'est une des forces qui produit l'attraction mutuelle entre atomes.

**Matériorvigilance** : surveillance des incidents pouvant survenir lors de l'utilisation de dispositifs médicaux, la surveillance des incidents ou des risques d'incidents résultants de leur utilisation des dispositifs médicaux après leur mise sur le marché. Des procédures spécifiques doivent permettre de

garantir la qualité de leur approvisionnement, de leur stockage, de leur mise en service ou de leur dispensation, du maintien de leurs performances et de leur niveau de sécurité, de leur prescription et enfin de la formation de ceux qui ont à les utiliser.

**USD** : dollars américains.

## 27 ANNEXES

### 27.1 ANNEXE 1 : COMPTES ANNUELS 2014 DE LA SOCIETE ETABLIS SELON LES PRINCIPES COMPTABLES FRANÇAIS

#### ■ BILAN

##### *Bilan actif*

en €	31-12-2014		31-12-2013	
	Brut	Amort. & Prov.	Net	Net
Frais de recherche et de développement				
Concessions, brevets	119 525	109 584	9 941	9 072
Fonds commercial et frais d'établissement				
<b>Immobilisations incorporelles</b>	<b>119 525</b>	<b>109 584</b>	<b>9 942</b>	<b>9 072</b>
Constructions et agencements	393 159	248 643	144 516	185 602
Installations techniques	708 093	529 447	178 646	227 217
Autres immobilisations corporelles	228 377	169 557	58 820	54 909
Immobilisations en cours	341 697		341 697	
Avances et acomptes	485 307		485 307	
<b>Immobilisations corporelles</b>	<b>2 156 631</b>	<b>947 646</b>	<b>1 208 985</b>	<b>467 728</b>
Autres participations	762		762	
Autres immobilisations financières	414 592		414 592	251 040
Créances rattachées à des participations	17 789		17 789	
<b>Immobilisations financières</b>	<b>433 143</b>	<b>0</b>	<b>433 143</b>	<b>251 040</b>
<b>TOTAL</b>	<b>2 709 299</b>	<b>1 057 230</b>	<b>1 652 069</b>	<b>727 840</b>
Matières premières				
Encours de production				
<b>Stocks</b>				
Avances et acomptes versés sur commandes	11 911		11 911	15 478
<b>Avances</b>	<b>11 911</b>	<b>0</b>	<b>11 911</b>	<b>15 478</b>
Clients et comptes rattachés	2 557	920	1 637	894
Autres actifs courants	2 037 693		2 037 693	1 676 244
<b>Créances</b>	<b>2 040 250</b>	<b>920</b>	<b>2 039 330</b>	<b>1 677 138</b>
Valeurs mobilières de placement	28 000 000		28 000 000	4 700 000
Disponibilités	4 974 154		4 974 154	301 565
<b>Trésorerie</b>	<b>32 974 154</b>		<b>32 974 154</b>	<b>5 001 565</b>
Charges constatées d'avance	472 569		472 569	199 542
<b>TOTAL</b>	<b>35 498 884</b>	<b>920</b>	<b>35 497 964</b>	<b>6 893 722</b>
Prime de remboursement des obligations				
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>38 208 183</b>	<b>1 058 150</b>	<b>37 150 033</b>	<b>7 621 562</b>

## Bilan passif

en €	31-12-2014	31-12-2013
Capital	421 943	322 871
Primes	51 839 792	15 554 409
Réserve légale		
Autres réserves		
RAN débiteur	-12 383 842	-4 790 959
Résultat de l'exercice	-9 025 134	-7 592 883
Subventions		
<b>CAPITAUX PROPRES</b>	<b>30 852 759</b>	<b>3 493 438</b>
Provisions pour risques	129 000	79 000
Provisions pour charges		
<b>PROVISIONS</b>	<b>129 000</b>	<b>79 000</b>
Concours bancaires courants		21 097
Emprunts et dettes financières diverses	2 257 143	1 150 000
Dettes fournisseurs	2 236 586	1 363 797
Dettes fiscales et sociales	1 301 757	961 241
Autres dettes		303
Fournisseurs d'immobilisations		
Produits constatés d'avance	372 788	552 686
<b>DETTES</b>	<b>6 168 274</b>	<b>4 049 124</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>37 150 033</b>	<b>7 621 562</b>

■ *COMPTE DE RESULTAT*

en €	31-12-2014	31-12-2013
Ventes de marchandises		
Production vendue de biens		
Production vendue de services	5 408	5 038
<b>Chiffre d'affaires</b>	<b>5 408</b>	<b>5 038</b>
Production sockée		
Production immobilisée		
Subvention d'exploitation	285 793	38 515
Reprises sur dépréciations, provisions, transferts de charges	10 276	20 584
Autres produits	967 589	185 289
<b>TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION</b>	<b>1 269 067</b>	<b>249 426</b>
Achats de marchandises		
Variation de stock de marchandises		
Achats de matières premières et autres approvisionnements	304 213	123 780
Variation de stock		
Autres achats et charges externes	7 053 459	5 281 799
Impôts et taxes et versements assimilés	98 155	71 846
Salaires et traitements	3 038 645	2 465 018
Charges sociales	1 287 036	986 045
Dotations aux amortissements	138 264	132 093
Dotations aux dépréciations		920
Dotations aux provisions	50 000	79 000
Autres charges	52 020	30 011
<b>TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION</b>	<b>12 021 793</b>	<b>9 170 512</b>
<b>RESULTAT D'EXPLOITATION</b>	<b>-10 752 726</b>	<b>-8 921 086</b>
Autres intérêts et produits assimilés	196 648	59 885
Reprises sur dépréciations et provisions, transferts de charges	5 194	
Différence positive de change	9 559	843
Produits nets sur cessions de VMP	568 424	24 112
<b>TOTAL DES PRODUITS FINANCIERS</b>	<b>779 826</b>	<b>84 840</b>
Dotations aux amortissements dépréciations et provisions		5 194
Intérêts et charges assimilés	7 817	6 880
Différence négative de change	7 959	1 661
Charges nettes sur cessions de VMP	440 040	62 906
<b>TOTAL DES CHARGES FINANCIERES</b>	<b>455 816</b>	<b>76 640</b>
<b>RESULTAT FINANCIER</b>	<b>324 010</b>	<b>8 200</b>
<b>RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS</b>	<b>-10 428 716</b>	<b>-8 912 886</b>
Produits exceptionnels sur opérations de gestion		16 441
Produits exceptionnels sur opérations en capital		
Reprises sur dépréciations, provisions, transferts de charges		
<b>TOTAL DES PRODUITS EXCEPTIONNELS</b>	<b>0</b>	<b>16 441</b>
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	226	17 400
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	43	3 555
Dotations aux amortissements dépréciations et provisions		
<b>TOTAL DES CHARGES EXCEPTIONNELLES</b>	<b>269</b>	<b>20 955</b>
<b>RESULTAT EXCEPTIONNEL</b>	<b>-269</b>	<b>-4 514</b>
Participation des salariés		
Impôts sur les bénéfices	-1 403 851	-1 324 517
<b>RESULTAT NET</b>	<b>-9 025 134</b>	<b>-7 592 883</b>

## ▪ ANNEXES

Annexe au bilan avant répartition de l'exercice, dont le total est de 37 150 033,16 Euros et au compte de résultat de l'exercice présenté sous forme de liste, dont le chiffre d'affaires est de 5 408,32 Euros et dégageant un déficit de 9 025 134,11 Euros.

L'exercice a une durée de 12 mois, couvrant la période du 01/01/2014 au 31/12/2014.

Les notes et les tableaux présentés ci-après, font partie intégrante des comptes annuels.

### FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE

(Code du Commerce Art. R 123-196 3°)

#### • Transactions sur le capital

Nanobiotix a réalisé deux (2) opérations financières d'envergure au titre de l'exercice 2014 :

- Une augmentation de capital de 28,1 M€ réalisée en mars 2014, par l'émission de 2 650 390 actions nouvelles après exercice intégral de la clause d'extension de 15%, en vue de financer sa stratégie de développement du produit NBTXR3, et principalement l'étude sur le sarcome des tissus mous dont la phase Pivot (Phase II/III) a reçu l'autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) de démarrer dès la fin de l'exercice 2014 et qui, selon les résultats obtenus, devrait conduire au marquage CE fin 2016.
- En novembre 2014, la Société a fait entrer dans son capital un nouvel investisseur américain, Capital Ventures International, par voie de placement privé d'actions nouvelles avec bons de souscription d'actions attachés pour un montant total de 10,4 M€ (à 15,99 € par action). A cela s'ajoute un montant supplémentaire potentiel de plus de 14,1 M€ si l'intégralité de ces bons sont exercés (à 21,63 € par action) et un engagement de souscrire à une tranche additionnelle de 10 M€ à la discrétion de la Société, sous certaines conditions.

Les objectifs de cette seconde augmentation de capital étaient de i) permettre à la Société d'élargir son programme clinique à de nouvelles indications ainsi que les zones géographiques pour le développement de son produit leader NBTXR3, ii) d'avoir une visibilité financière pour mener sa stratégie de développement autonome aux Etats-Unis, avant de conclure un éventuel partenariat pour le marché américain et iii) de structurer son capital avec un nouvel investisseur américain.

Ces opérations sont plus amplement détaillées dans les communiqués publiés par la Société lors de leur réalisation.

#### • Création d'une filiale aux Etats-Unis, Nanobiotix Corp.

Pour accompagner son développement à l'international, la Société a créé en septembre 2014 une filiale aux Etats-Unis, dont les bureaux sont situés à Cambridge dans le Massachussetts. Cette filiale servira de plateforme aux développements envisagés aux Etats-Unis.

#### • Développement des produits

L'activité de développement de Nanobiotix en 2014 a été marquée par:

- Les résultats positifs de l'étude clinique de phase I pour le sarcome des tissus mous (STM), démontrant une très bonne sécurité de NBTXR3 et faisant la preuve de concept clinique de ce produit
- L'autorisation de démarrer la dernière phase de développement clinique européenne (phase II/III), dernière étape avant l'enregistrement du produit prévu en 2016
- L'extension du programme clinique, avec de nouvelles indications à fort potentiel

aussi bien en Europe qu'aux Etats-Unis, en parallèle des études européennes en cours pour des patients atteints de STM et de cancer de la tête et du cou

- PharmaEngine, partenaire de la Société en Asie Pacifique, a décidé de se joindre à l'essai pivot d'enregistrement pour le STM, prenant en charge la partie asiatique de l'étude, ce qui devrait permettre de réduire le temps de mise sur le marché de NBTXR3 sur ce territoire
- La mise en place d'une fonction production en charge de l'industrialisation de NBTXR3 avec le recrutement d'une équipe dédiée
- La poursuite des opérations de développement sur NBTX-IV et NBTX-TOPO.

- **Projet Nanomed 2020**

Le projet Nanomed 2020 a été clôturé au premier semestre 2014 après l'obtention et la publication des résultats clés : la Carte de la nanomédecine, les Nanomedicine Awards, les événements pan-européens Nano World Cancer Day et le livre blanc « la contribution de la nanomédecine à l'horizon 2020 ».

Nanobiotix a encaissé environ 17 K€ de subventions liées à Nanomed 2020 au titre de l'exercice 2014.

#### **EVENEMENTS SIGNIFICATIFS POSTERIEURS A LA CLOTURE**

En mars 2015, un accord de partenariat a été signé avec CordenPharma pour l'ouverture d'une nouvelle unité de production et l'augmentation des capacités de production multipliées par 25. Avec un marquage CE anticipé en 2016, la Société se prépare à augmenter la quantité de produit NBTXR3 disponible en intensifiant la production pour répondre aux futurs besoins de la commercialisation. Nanobiotix anticipe en outre les besoins en produit pour les essais cliniques en Europe et aux États-Unis dans les prochaines années.

## **REGLES ET METHODES COMPTABLES**

(Code du Commerce - Art. R 123-196 1° et 2°; PCG Art. 831-1/1)

### **Principes et conventions générales**

Les comptes annuels de l'exercice ont été élaborés et présentés conformément aux règles générales applicables dans le respect du recueil des normes comptables françaises qui intègre le règlement ANC 2014-03 (PCG 2014) homologué le 8 septembre 2014.

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 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.

### **Permanence des méthodes**

Les méthodes d'évaluation et de présentation retenues pour cet exercice n'ont pas été modifiées par rapport à l'exercice précédent.

Reconnaissance du revenu : dans le cadre d'un contrat de concession de licence, la Société est amenée à différer la reconnaissance d'une partie du revenu indépendamment des paiements reçus.

### **Informations générales complémentaires**

#### Informations relatives au CICE :

Il a été comptabilisé en déduction des frais de personnel un produit à recevoir relatif à l'application du CICE (crédit d'impôt compétitivité emploi) pour un montant de 34 040 €. La Société n'a demandé aucun préfinancement au titre de ce dispositif.

La Société a perçu un remboursement de CICE à hauteur de 17 785 € de l'administration fiscale en 2014 (au titre de l'exercice 2013). Cette somme a servi à financer les recrutements réalisés au cours de l'année 2014, soit environ 14 créations nettes d'emploi.

## COMPLEMENT D'INFORMATIONS RELATIF AU BILAN

### Etat des immobilisations corporelles et incorporelles

	Valeur brute début d'exercice	Augmentations		Diminutions		Valeur brute en fin d'exercice
		Poste à Poste	Acquisitions	Poste à Poste	Cessions	
Autres postes d'immobilisations incorporelles	103 425		16 100			119 525
Installations générales agencements aménagements des constructions	393 159					393 159
Installations techniques, Matériel et outillage industriel	699 949		8 143			708 093
Installations générales agencements aménagements divers	3 184					3 184
Matériel de bureau et informatique, Mobilier	219 925		29 186		23 919	225 193
Immobilisations corporelles en cours			341 697			341 697
Avances et acomptes			485 307			485 307
<b>TOTAL</b>	<b>1 316 217</b>		<b>864 333</b>		23 919	<b>2 156 631</b>

Les immobilisations en cours et les avances sur commandes d'immobilisations sont principalement composées de matériels de laboratoire dont l'installation n'était pas terminée au 31 décembre 2014, et qui devraient être mis en service en 2015 ; et de travaux dans de nouveaux locaux qui accueilleront des salariés à partir de 2015.

### Etat des amortissements

Situations et mouvements de l'exercice	Montant début d'exercice	Mouvement de poste à poste	Dotations de l'exercice	Diminutions reprises	Montant fin d'exercice
Autres immobilisations incorporelles	94 353		15 231		109 584
Installations générales agencements aménagements constr.	207 557		41 086		248 643
Installations techniques, Matériel et outillage industriel	472 732		56 714		529 447
Installations générales agencements aménagements	3 184				3 184
Matériel de bureau et informatique, Mobilier	165 016		25 233	23 876	166 373
<b>TOTAL</b>	<b>848 489</b>	-	<b>123 033</b>	<b>23 876</b>	<b>947 647</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>942 842</b>	-	<b>138 264</b>	<b>23 876</b>	<b>1 057 231</b>
Ventilation des dotations de l'exercice	Amortissements linéaires	Amortissements dégressifs	Amortissements exceptionnels	Amortissements dérogatoires	
				Dotations	Reprises
Autres immob.incorporelles	15 231				
Instal.générales agenc.aménag.constr.	41 086				
Instal.techniques matériel outillage indus.	56 714				
Matériel de bureau informatique mobilier	25 233				
<b>TOTAL</b>	<b>123 033</b>				
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>138 264</b>				

### Etat des immobilisations financières

	Valeur brute début d'exercice	Augmentations	Diminutions	Valeur brute en fin d'exercice
Dépôts	68 145	177 148		245 294
Titres de participation		762		762
Créances rattachées à des participations		17 789		17 789
Actions propres	188 088	19 780 143	19 798 933	169 298
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>256 234</b>	<b>19 975 842</b>	<b>19 798 933</b>	<b>433 143</b>

### Frais de recherche et de développement

(PCG Art. 531-2/2.1)

La Société a décidé de ne pas activer les dépenses de recherche et de développement.

En 2014, Nanobiotix a obtenu d'excellents résultats sur l'étude de phase I (pilote) dans le sarcome des tissus mous. Ces résultats ont permis à la Société d'obtenir en octobre 2014 l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), afin de démarrer son étude d'enregistrement de phase II/III pour son premier produit NBTXR3 chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous (STM) localement évolué. Cette étude sur le STM, par ailleurs dénommée « phase pivot », se poursuivra en 2015.

Les frais de recherche et de développement exposés au titre de l'exercice 2014, déduction faite des subventions d'exploitation reprises en compte de résultat, s'élèvent à 7 985 818 €.

La Société bénéficie du Crédit Impôt Recherche (CIR) dont le montant comptabilisé pour l'exercice 2014 s'élève à 1 486 396 €. Le remboursement du CIR 2013 de 1 321 243 € a été obtenu le 9 octobre 2014.

### **Evaluation des immobilisations corporelles**

(Code du Commerce Art. R 123-196 1°)

La valeur brute des éléments corporels de l'actif immobilisé correspond à la valeur d'entrée des biens dans le patrimoine compte tenu des frais nécessaires à la mise en état d'utilisation de ces biens, mais à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

### **Evaluation des amortissements**

(Code du Commerce Art. R 123-196 2°)

Les méthodes et les durées d'amortissement retenues ont été les suivantes :

<b>Catégorie</b>	<b>Mode</b>	<b>Durée</b>
Licences info et logiciels	Linéaire	1 an
Agencements de bureau	Linéaire	9 à 10 ans
Matériels de laboratoire	Linéaire	3 à 5 ans
Matériel de bureau et info	Linéaire	3 ans
Mobilier de bureau	Linéaire	5 à 10 ans

### **Titres immobilisés**

(PCG Art. 831-2/20 et 832-7)

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.

La Société NANBIOTIX détient 100 % des actions de la Société américaine NANBIOTIX Corp, dont le capital est d'un montant de \$1 000, acquis pour un montant de 761,50 €. Cette filiale présente une perte comptable de 6 388€ (soit \$7 766) pour son premier exercice clos le 31 décembre 2014. Ces titres de participation n'ont pas été dépréciés par voie de provision compte tenu des perspectives économiques attendues pour NANBIOTIX concernant cet investissement.

Dans le cadre du contrat de liquidité mis en place suite à l'introduction en bourse, la Société détient au 31 décembre 2014, exactement 10 838 actions d'autocontrôle pour une valeur globale de 169 299 €.

### **Différence d'évaluation sur titres**

(Code du Commerce Art. R 123-196 1° et 2°)

Eléments	Evaluation au bilan	Prix du marché
Actions propres	169 299	181 211

### **Variation des capitaux propres**

	Capital	Primes liées au capital	Réserves	RAN débiteur	Résultat	TOTAL
31 décembre 2013	322 871	15 554 409	0	-4 790 959	-7 592 883	3 493 438
Affectation résultat N-1				-7 592 883	7 592 883	0
Emission de nouvelles actions	99 072	36 285 383				36 384 455
Résultat de la période N					-9 143 284	-9 143 284
<b>31 décembre 2014</b>	<b>421 943</b>	<b>51 839 792</b>	<b>0</b>	<b>-12 383 842</b>	<b>-9 143 284</b>	<b>30 734 609</b>

### **Composition du capital social**

(Code du Commerce Art. R 123-197; PCG Art. 831-3 et 832-13)

Différentes catégories de titres	Valeur nominale en euros	Au début	Créés	Remboursés	En fin
Actions normales	0,03	10 762 390	3 302 390		14 064 780

### **Options de souscription d'actions :**

La Société a émis les plans de bons de souscription d'actions (BSA) et les plans de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (BSPCE) suivants :

Intitulé du plan	BSA 15		BSA 04-12	BSA 2013	BSA 2014	
Date d'assemblée	23-juin-11		04-mai-12	04-mai-12	18-juin-14	18-juin-14
Date d'assemblée ayant modifié les termes des BSA	04-mai-12					
Date du directoire / Conseil de Surveillance	03-oct-11	03-oct-11	04-mai-12	10-avr-13	16-sept-14	23-nov-14
Nombre total de BSA autorisés	13 500	13 500	52 500	200 000	100 000	650 000
Nombre total de BSA attribués et souscrits	10 500	3 000	52 500	6 000	10 000	0
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	33 000	15 000	52 500	6 000	10 000	650 000
<i>dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux:</i>						
<i>dont Bernd MUEHLENWEG</i>		15 000				
<i>dont Anne-Marie GRAFFIN</i>						
<i>dont Enno SPILLNER</i>						
<i>dont Alain HERRERA</i>					4 000	
<i>dont Laurent CONDOMINE</i>	10 500		30 000	6 000	6 000	
<i>dont Christophe DOUAT</i>	22 500		22 500			
Nombre de bénéficiaires non mandataires	0	0	0	0	0	650 000
Point de départ d'exercice des BSA	01-janv-12	01-janv-12	23-oct-13	30-avr-14	16-sept-14	25-nov-14
Date d'expiration des BSA	31-déc-16	31-déc-16	04-mai-22	10-avr-23	16-sept-24	30-juin-16
Prix d'exercice des BSA	2,80 €	2,80 €	6,00 €	6,37 €	40,00€	21,63€ (1) ou 32,45€ (2)
Modalités d'exercice	Néant	Néant				(1) et (2)
Nombre d'actions souscrites	19 500	0	0	0	0	0
Nombre total de BSA annulés ou caducs	0	0	0	0	0	0
Nombre total de BSA restants	6 600	3 000	52 500	6 000	10 000	650 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	33 000	15 000	52 500	6 000	10 000	650 000

(1) 21,63€ par Action Supplémentaire (soit avec une prime de 15% par rapport au VWAP des 5 derniers jours de bourse précédant la fixation du prix du placement)

(2) Les BSA sont exerçables à tout moment à l'initiative de CVI, qui s'est engagé à ne pas les céder, ou à la demande de la Société (pour autant dans ce dernier cas que le cours d'une action de la Société dépasse 150% du prix d'exercice des BSA, soit 32,45€, pendant au moins 20 jours de bourse au cours des trente jours de bourse précédant ladite demande).

	BSPCE04	BSPCE05	BCE2012-1	BSPCE2012-2	BSPCE04-2013	BSPCE 08-2013	BSPCE 09-2014
Date(s) d'assemblée(s)	13-avr-10 04-mai-12	13-avr-10	04-mai-12	04-mai-12	04-mai-12	28-juin-13	18-juin-14
Date d'assemblée ayant modifié les termes des BSPCE							
Date d'attribution par le directoire	N/A	14-sept-11	N/A	18-déc-12	10-avr-13	28-août-13	16-sept-14
Nombre total de BSPCE autorisés	20 000	77 361	N/A	500 000	500 000	500 000	450 000
Nombre total de BSPCE attribués	20 000	77 361	1 800 000	100 000	55 000	50 000	97 200
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	100 000	386 805	1 800 000	100 000	55 000	50 000	97 200
<i>dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux:</i>							
<i>Dont Laurent LEVY</i>	0	-	1 027 986				21 000
<i>Dont Kader BOUSSAHA</i>	0	-	772 014		55 000		13 000
<i>Dont Bernd MUEHLENWEG</i>				50 000			13 000
<i>Dont Elsa BORGHI</i>				50 000			13 000
<i>Dont Philippe MAUBERNA</i>						50 000	13 000
Nombre de bénéficiaires non mandataires (à l'émission)	0	25	0	0	1	0	17
Point de départ de l'exercice des BSPCE	13-avr-10	14-sept-11	04-mai-12	18-déc-12	10-avr-13	28-août-13	16-sept-14
Date d'expiration des BSPCE	31-déc-16	31-déc-16	25-avr-19	18-déc-22	10-avr-23	28-août-23	16-sept-24
Prix d'exercice des BSPCE	2,80 €	2,80 €	6,00 €	6,63 €	6,30 €	5,92 €	18,68 €
Modalités d'exercice	Néant				Néant		
Nombre d'actions souscrites	0	0	0	0	0	0	0
Nombre total de BSPCE annulés ou caducs	0	0	0	0	0	0	0
Nombre total de BSPCE restants	20 000	77 361	1 800 000	100 000	55 000	50 000	97 200
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	100 000	386 805	1 800 000	100 000	55 000	50 000	97 200

Le directoire, lors de sa séance du 16 septembre 2014, conformément à la délégation donnée par l'AGM du 18 juin 2014, a décidé l'attribution de 97 200 bons de créateurs d'entreprises (BSPCE), donnant chacun droit à la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,03 euros, au prix fixe de 18,68 euros (prime d'émission incluse).

Le directoire du 24 novembre 2014 a décidé, conformément à la délégation donnée par l'AGM du 18 juin 2014, l'émission d'un plan de bons de souscription d'actions (BSA). Chaque BSA, émis au prix de

4,87 €, permettrait la souscription d'une action ordinaire de la Société au prix de 40 €. Parmi les 14 000 BSA attribués aux mandataires sociaux, 10 000 ont été souscrits avant le 31 décembre 2014.

Dans le cadre l'augmentation de capital réalisée avec l'investisseur américain CVI, la Société a émis 650 000 actions à bons de souscription d'action (ABSA) dont la portion d'actions a été émise et entièrement souscrite. Au 31 décembre 2014, les bons de souscription d'action associés à cette transaction, soit 650 000 BSA ne sont pas souscrits.

### **Etat des provisions**

Provisions pour risques et charges	Montant début d'exercice	Augmentations	Diminutions Montants utilisés	Diminutions Montants non utilisés	Montant fin d'exercice
		Dotations			
Autres provisions pour risques et charges	79 000	50 000			129 000
<b>TOTAL</b>	<b>79 000</b>	<b>50 000</b>			<b>129 000</b>

Provisions pour dépréciation	Montant début d'exercice	Augmentations	Diminutions Montants utilisés	Diminutions Montants non utilisés	Montant fin d'exercice
		Dotations			
Sur autres immobilisations financières	5 194			5 194	0
Sur comptes clients	920				920
<b>TOTAL</b>	<b>6 114</b>			<b>5 194</b>	<b>920</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>85 114</b>	<b>50 000</b>		<b>5 194</b>	<b>129 920</b>
<b>Dont dotations et reprises</b>					
d'exploitation		50 000			
financières				5 194	

Une provision a été constituée au 31 décembre 2014 à hauteur de 129 000 euros pour faire face à des risques financiers liés à des litiges sociaux.

## Etat des échéances des créances et des dettes

Etat des créances	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
Créances rattachées à des participations	17 789	17 789	
Autres immobilisations financières	414 592	169 298	245 294
Fournisseurs débiteurs			
Clients douteux ou litigieux	1 343	1 343	
Autres créances clients	1 214	1 214	
Personnel et comptes rattachés	990	990	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	120	120	
Impôts sur les bénéfices	1 520 436	1 520 436	
Taxe sur la valeur ajoutée	494 933	494 933	
Débiteurs divers	21 214	21 214	
Charges constatées d'avance	472 569	434 557	38 012
<b>TOTAL</b>	<b>2 945 200</b>	<b>2 661 894</b>	<b>283 306</b>
Montant des prêts accordés en cours d'exercice	3 960		
Montant des remboursements obtenus en cours d'exercice	2 970		

Etat des dettes	Montant brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts et dettes éts crédit à 1 an maximum à l'origine	0	0		
Emprunts et dettes financières divers	2 257 143	250 000	687 500	1 319 643
Fournisseurs et comptes rattachés	2 236 586	2 236 586		
Personnel et comptes rattachés	683 256	683 256		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	613 165	613 165		
Taxe sur la valeur ajoutée	56	56		
Autres impôts taxes et assimilés	5 281	5 281		
Produits constatés d'avance	372 788	187 888	184 900	
<b>TOTAL</b>	<b>6 168 275</b>	<b>3 976 232</b>	<b>872 400</b>	<b>1 319 643</b>
Emprunts souscrits en cours d'exercice	1 319 643			
Emprunts remboursés en cours d'exercice	212 500			

En janvier 2009, une avance remboursable OSEO avait été accordée à la Société NANOBOTIX pour un montant de 450 000 € dont le solde de 50 000 € a été remboursé au premier trimestre 2014.

En mars 2010, une avance remboursable OSEO avait été accordée à la Société NANOBOTIX pour un montant de 500 000 € dont le solde de 100 000 € a été remboursé au premier semestre 2014.

En septembre 2011, OSEO a accordé à la Société NANOBOTIX une avance remboursable de 1.000.000 € qui a été versée en avril 2012, dont la première échéance, s'élevant à 62 500 €, a été remboursée en 2014, et dont le solde de 937 500 € sera remboursé d'ici le 30 septembre 2018.

En juillet 2013, BpiFrance avait accordé une aide à la Société NANOBOTIX d'un montant maximum de 2 795 071€ pour l'ouverture d'une nouvelle indication pour le produit NBTXR3 : les cancers 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 NBTXR3 dans cette nouvelle indication. L'aide comprend une avance remboursable d'un montant maximum de 2 450 676 € (dont le remboursement est prévu entre 2021 et 2024) et une subvention d'un montant maximum de 344 395 €.

Depuis la signature du contrat, jusqu'au 31/12/2014, la Société NANOBOTIX a reçu 1 311 826 € au titre d'avance remboursable qui figurent au passif dans la rubrique « Emprunts et dettes

financières diverses ».

La Société, au titre de ce programme d'aide, a reçu, jusqu'au 31/12/2014, 292 000 € de subventions :

- Dont 260 445 € sont compris dans le résultat d'exploitation (« Subventions d'exploitation ») de l'exercice 2014 (et dont 27 560 € dans celui de l'exercice 2013),
- Dont 3 995 € ont été perçus d'avance et sont inclus au passif dans les « Produits constatés d'avance ».

### **Créances immobilisées**

(Code du Commerce Art. R 123-196; PCG Art. 831-2 7°)

Les prêts, dépôts et autres créances ont été évalués à leur valeur nominale.

Les créances immobilisées ont le cas échéant été dépréciées par voie de provision pour tenir compte de leur valeur actuelle à la clôture de l'exercice.

### **Evaluation des créances et des dettes**

(Code du Commerce Art. R 123-196)

Les créances et dettes ont été évaluées pour leur valeur nominale.

### **Dépréciation des créances**

(PCG Art.831-2/3)

Les créances ont, le cas échéant, été dépréciées par voie de provision pour tenir compte des difficultés de recouvrement auxquelles elles étaient susceptibles de donner lieu.

La créance, d'un montant de 17 789 €, sur la filiale américaine, n'a pas été dépréciée par voie de provision, malgré la situation nette négative de la filiale, compte tenu des perspectives de recouvrement de cette créance.

### **Evaluation des valeurs mobilières de placement**

(Code du Commerce Art. R 123-196)

Les valeurs mobilières de placement ont été évaluées à leur coût d'acquisition à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

En cas de cession portant sur un ensemble de titres de même nature conférant les mêmes droits, la valeur des titres a été estimée selon la méthode FIFO (« premier entré, premier sorti »).

Les placements sont constitués au 31 décembre 2014 de dépôts à terme rémunérés.

### **Dépréciation des valeurs mobilières**

(Code du Commerce Art. R 123-196; PCG Art.831-2/3)

Les valeurs mobilières de placement ont été dépréciées par voie de provision pour tenir compte :

- Pour les titres cotés, du cours moyen du dernier mois de l'exercice,
- Pour les titres non cotés, de leur valeur probable de négociation à la clôture de l'exercice.

### **Disponibilités en Euros**

(Code du Commerce Art. R 123-196 1° et 2°)

Les liquidités disponibles en caisse ou en banque ont été évaluées pour leur valeur nominale.

### **Produits à recevoir**

(Code du Commerce Art. R 123-196)

<b>Montant des produits à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan</b>	<b>Montant</b>
Créances clients et comptes rattachés	878
Disponibilités	15 160
<b>Total</b>	<b>16 038</b>

#### **Charges à payer**

(Code du Commerce Art. R 123-196)

<b>Montant des charges à payer incluses dans les postes suivants du bilan</b>	<b>Montant</b>
Emprunts et dettes financières diverses	7 817
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	433 970
Dettes fiscales et sociales	1 050 584
<b>Total</b>	<b>1 492 371</b>

#### **Charges et produits constatés d'avance**

(Code du Commerce Art. R 123-196)

<b>Charges constatées d'avance</b>	<b>Montant</b>
Charges d'exploitation	472 569
<b>Total</b>	<b>472 569</b>

<b>Produits constatés d'avance</b>	<b>Montant</b>
Produits d'exploitation	372 788
<b>Total</b>	<b>372 788</b>

#### **Éléments relevant de plusieurs postes du bilan**

(Code du Commerce Art. R 123-181)

<b>Postes du bilan</b>	<b>Montant concernant les entreprises liées</b>
Participations	762
Créances rattachées à des participations	17 789

## COMPLEMENT D'INFORMATIONS RELATIF AU COMPTE DE RESULTAT

### Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires de la Société résulte de la vente de licences et des services associés dans le cadre d'un transfert de technologie. Ces derniers sont comptabilisés à la réalisation des "milestones".

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

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

### Rémunération des dirigeants et des parties liées

(Code du Commerce Art. 123-196 ; PCG Art. 831-3, 832-12, 832-13)

Rémunérations allouées aux membres :	Montant
des organes de direction ou de gérance	776 398
des organes de surveillance :	
- Jetons de présence	49 000
- Honoraires de conseil	60 000
<b>Total</b>	<b>885 398</b>

### Effectif moyen

(Code du Commerce Art. R 123-198; PCG Art. 831-3)

	Personnel salarié	Personnel mis à la disposition de l'entreprise
Cadres	37	
Agents de maîtrise et techniciens	7	
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>0</b>

### Honoraires des commissaires aux comptes

Le montant total des honoraires des commissaires aux comptes afférents à l'exercice 2014 est de :

- 149 500 euros, au titre du contrôle légal des comptes,
- 48 500 euros, au titre des conseils et prestations de services entrant dans les diligences directement liées à la mission de contrôle légal des comptes, telles qu'elles sont définies par les normes d'exercice professionnel.

## ENGAGEMENTS FINANCIERS ET AUTRES INFORMATIONS

### Engagements hors bilan

Dans le cadre du contrat de concession signé en 2007 entre NANOBIOTIX et la Société de biotechnologie Malaisienne, Malaysia Biotech Corp., les engagements suivants existent :

- Engagement consenti par NANOBIOTIX : la Société s'est engagée à maintenir les brevets concernés sur une durée de 25 ans,
- Engagement consenti envers NANOBIOTIX : la Société Malaysia Biotech Corp. s'est engagée à exploiter les brevets concernés en dehors de l'oncologie. Deux projets doivent être initiés annuellement pendant 4 ans.

### Engagements financiers

(Code du Commerce Art. R 123-196; PCG Art. 531-2/9)

### Engagements donnés :

Bail commercial du siège social du 5ème étage loyer hors charges locatives (fin du bail 31/03/2015)	20 362
Bail commercial du siège social du 3ème étage loyer hors charges locatives (renouvellement triennal le 01/01/2016)	209 780
Loyer matériel informatique (fin du contrat 31/03/2016)	52 963
Bail professionnel site de Idron (fin au 31 juillet 2019) engagement de loyer hors charges locatives	97 300
Bail commercial du siège social Batiment C loyer hors charges locatives (période ferme de 9 ans)	1 936 100
<b>Total</b>	<b>2 316 505</b>

### Engagements reçus :

Néant.

### Engagement en matière de pensions et retraites

(Code du Commerce Art. R 123-197; PCG Art. 531-2/9, Art. 832-13)

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.

Au 31 décembre 2014, l'engagement de la Société à ce titre s'élève à 312 330 euros, calculé sur la base des hypothèses suivantes :

- Un âge moyen de départ à la retraite à 65 ans pour tous les salariés,
- Un taux de rotation des salariés annuel moyen et constant de 5 %,
- Un taux d'augmentation des salaires annuel de 7 % (inflation incluse),
- Un taux d'actualisation de 1,47 %.

La table de mortalité utilisée pour les calculs est celle de l'INSEE 2010-2012.

### Droit individuel à la formation

Dans le cadre du droit individuel à la formation institué par la loi 2004-391 du 4 mai 2004 relative à la formation professionnelle tout au long de la vie, au 31/12/2014, le volume d'heures de formation cumulées relatif aux droits acquis et non exercés est de 2 803 heures.

## 27.2 RAPPORT GENERAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES RELATIF A L'EXERCICE 2014

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2014, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la Société Nanobiotix, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

### 4. Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la Société à la fin de cet exercice.

### 5. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

Votre Société procède à l'estimation d'un revenu différé selon les modalités décrites dans la note « Règles et méthodes comptables » au paragraphe « Permanence des méthodes » de l'annexe aux comptes annuels. Nous nous sommes assurés du bien-fondé de la méthode et du caractère raisonnable des hypothèses retenues pour l'estimation du revenu différé.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

### 6. Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du directoire et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre Société auprès des sociétés contrôlant votre Société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Saint-Gratien et Paris-La Défense, le 30 avril 2015

Les Commissaires aux Comptes,

CABINET BASSON

ERNST & YOUNG ET AUTRES

Didier BASSON

Franck Sebag

## 27.3 ANNEXE 2 : RAPPORT SUR LA RESPONSABILITE SOCIALE & ENVIRONNEMENTALE

### *Préambule*

NANOBIOTIX S.A., créée en mars 2003, est une Société de référence en nanomédecine spécialisée dans le développement d'approche révolutionnaire pour le traitement local du cancer.

Le présent rapport décrit les actions menées par NANOBIOTIX en faveur de l'emploi et du bien-être de son personnel, de l'environnement et de la Société au sens large. Il a pour objectif de répondre aux exigences de l'article 225 de la loi n°2010-778 dite du Grenelle 2 et de son décret d'application n°2012-557 relatif aux obligations de transparence des entreprises en matière sociale et environnementale. Conformément aux dispositions relatives à la vérification des informations extra-financières, le rapport RSE (Responsabilité Sociétale de l'Entreprise) de NANOBIOTIX a été vérifié par un Organisme Tiers Indépendant, dont le rapport d'assurance figure en annexe de ce document. Le rapport RSE de NANOBIOTIX couvre la période du 1er janvier au 31 décembre 2014 et concerne les activités de la Société NANOBIOTIX S.A. La filiale américaine de NANOBIOTIX SA créée en septembre 2014, NANOBIOTIX Corp., est volontairement exclue du présent rapport en raison de l'état d'avancement de ses recrutements et de ses opérations.

Bien que la Société soit une PME sans production industrielle ni distribution, NANOBIOTIX souhaite pleinement intégrer et prendre en compte ses principaux enjeux RSE afin de favoriser une performance globale et durable de ses activités. La recherche étant sa principale valeur ajoutée, son objectif est de produire et de breveter de la propriété intellectuelle. A ce titre, son personnel est envisagé comme sa principale ressource. Attirer, motiver, former et retenir ses collaborateurs est donc l'un des principaux enjeux de son développement. En matière d'environnement, les impacts de la Société sont relativement faibles mais NANOBIOTIX veille néanmoins à la gestion efficace de ses ressources et de ses déchets. Enfin, en matière sociétale, NANOBIOTIX joue un rôle important dans la sensibilisation et l'avancée des connaissances sur la nanomédecine et le traitement du cancer, et multiplie pour cela les interventions auprès de ses diverses parties prenantes.

### 1) Informations sociales

#### 1.1) Effectif

Au 31 décembre 2014, les effectifs prenant part à l'action globale de NANOBIOTIX, s'élevaient à 49 personnes, soit une augmentation de 22,5% par rapport à l'année 2013. Cette tendance traduit un renforcement des fonctions de l'entreprise qui amorce une nouvelle phase de son développement.

<b>Effectif total et répartition des salariés par âge et par sexe (CDD-CDI)</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>
Cadres	24	32	42
Non Cadre	7	8	7
Effectif (en nombre de collaborateurs)	31	40	49
Répartition du personnel par sexe H/F (en %)	16/84	22,5/77,5	33/67
<i>Hommes (nombre)</i>	5	9	16
<i>Femmes (nombre)</i>	26	31	33

La répartition du nombre de salariés femmes et hommes s'est rééquilibrée au cours de ces dernières années. Bien qu'elles restent majoritaires, les femmes ont une proportion dans l'effectif qui est passée de 84% en 2012 à 67% en 2014. L'âge moyen des collaborateurs s'est légèrement accru, passant de 37 ans et 10 mois en 2013 à 38 ans et 3 mois en 2014 en raison d'une focalisation des recrutements sur des profils expérimentés.

En 2014, la répartition des effectifs par tranche d'âge s'établit comme suit :

<b>Moins de 25 ans</b>	2	4,08%
<b>de 26 à 35 ans</b>	17	34,69%
<b>de 36 à 45 ans</b>	19	38,78%
<b>45 ans et +</b>	11	22,45%

NANOBIOTIX a embauché 16 personnes en 2014, dont 2 en remplacement de départs, 10 en création de nouveaux postes hors remplacement et en contrat à durée indéterminée et 4 sous contrat à durée déterminée. Au total 7 sorties de personnel ont été enregistrées. Elles résultent de 2 licenciements, 1 démission, 2 ruptures conventionnelles et 2 contrats à durée déterminée.

Le personnel se caractérise par un très haut niveau moyen de qualification. Environ 85% des salariés de Nanobiotix en 2014 sont des cadres, contre 80 % en 2013. Cette évolution traduit une focalisation des recrutements en 2014 sur des profils cadre.

Au sein de l'effectif, 16 salariés sont titulaires d'un doctorat en médecine, pharmacie ou science, soit 34 % du personnel total.

Au cours de l'année 2014, la fonction R&D a été davantage renforcée avec le recrutement de 9 salariés hors remplacement, ce qui confirme la prépondérance de la R&D dans les activités de l'entreprise. Avec plus de 80% de l'effectif, la R&D demeure largement dominante.

Nanobiotix SA a créé en septembre 2014 une filiale aux Etats Unis, Nanobiotix Corp. dont la constitution de l'équipe est en cours. A ce jour, tous les salariés travaillent à la même adresse : 60, rue de Wattignies 75012 Paris.

## 1.2) Rémunérations

La politique de rémunération de NANOBIOTIX entend rétribuer la contribution individuelle de chacun à la réussite des projets de recherche de l'entreprise. Elle vise ainsi la promotion d'une culture de la performance et la valorisation des compétences nécessaires au développement de l'entreprise.

Dans cette perspective, NANOBIOTIX a renforcé sa politique de rémunération en mettant en place en 2014 un nouveau plan d'attribution de BSPCE (Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise) distribuables aux salariés sous certaines conditions.

Cette politique de rémunération poursuit les objectifs suivants :

- rechercher une bonne cohérence avec les pratiques de marché afin d'assurer des niveaux de rémunération compétitifs,
- assurer un lien fort avec la performance de l'entreprise et la contribution des salariés à cette performance, dans le respect de l'équité entre collaborateurs,
- maintenir l'équilibre entre la performance court terme et la performance moyen/long terme.

La rémunération des collaborateurs de la Société est ainsi constituée :

- d'une part fixe qui est appréciée en valeur absolue et en évolution d'une année sur l'autre,
- d'une part variable qui est une prime annuelle de fin d'année correspondant à une part de la rémunération fixe brute annuelle, fixée contractuellement. L'obtention de la part variable est calculée sur l'atteinte des objectifs de la Société et du salarié. Ce pourcentage, varie en fonction du niveau hiérarchique du poste occupé au sein de l'entreprise selon le modèle suivant :

Niveaux hiérarchiques	Nombre de personnes concernées	Rémunération variable (En pourcentage du salaire brut)
Membres du directoire	4	50%
Vice Président	1	35%
Chefs de département	5	25%
Cadres	29	10 %

Il est à noter que les agents de maîtrise ne bénéficient pas d'une rémunération variable.

- d'une part de Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise dont l'obtention et la distribution au cours de l'exercice 2014 sont détaillées ci-dessous :

BSPCE	2014
Condition de versement	1 an d'ancienneté
Enveloppe BSPCE (nombre total de bons)	97 200 dont: - 11 200 pour les salariés (cadres et non cadres) - 26 000 pour les directeurs (VP USA compris) - 60 000 pour les membres du directoire

- d'une protection sociale constituée essentiellement des régimes visant la constitution de retraite, le remboursement de frais médicaux ou la couverture des risques invalidité et décès.

Le tableau ci-dessous présente les montants et l'évolution des rémunérations des salariés de NANOBOTIX :

Rémunérations	2012	2013	2014
Salaires	1 762 337 €	2 465 018 €	3 038 645 €
Salaire brut moyen (charges patronales comprises)	56 850 €	61 625 €	69 627 €
Variation n/n-1 du salaire moyen	5,9 %	8,40 %	12,98 %

En 2014, le salaire brut moyen a progressé de 12,98 % par rapport à 2013. Cette légère augmentation résulte essentiellement de l'effet conjugué de l'harmonisation d'une nouvelle grille salariale ainsi que de la qualité (expertise et expérience) des nouvelles recrues.

### 1.3) Embauches et départs

Les embauches et les licenciements	2012	2013	2014
Nombre de créations nettes d'emplois (CDI)	3	6	10
Nombre de départs (CDI)	3	2	7
Taux de départs (%)	9,38 %	5,00 %	14,29 %

NANOBOTIX a embauché 16 personnes en 2014, dont 2 en remplacement de départs, 10 en création de nouveaux postes hors remplacement et en contrat à durée indéterminée et 4 sous contrat à durée déterminée. Au total 7 sorties de personnel ont été enregistrées. Elles résultent de 2 licenciements, 1 démission, 2 ruptures conventionnelles et 2 contrats à durée déterminée.

L'évolution des effectifs relève à la fois d'une vision stratégique clairement définie par les organes de direction de l'entreprise (directoire et conseil de surveillance) et d'une gestion pragmatique des besoins ponctuels de la structure :

- les projets peuvent être amenés à évoluer en fonction des découvertes scientifiques ou des intérêts économiques de l'entreprise. En cela, le personnel peut -être amené à changer d'équipe, de fonction ou à avoir de nouvelles responsabilités. Les managers des différents départements ainsi que la direction des ressources humaines prêtent également très attention aux aspirations des salariés en termes d'évolution professionnelle et de développement personnel. Les réaffectations et la mobilité interne discutées avec les salariés demandeurs leur permettent d'élargir le champ de leurs activités et d'acquérir ou de développer de nouvelles compétences.

Comme chaque année, NANOBIOTIX, a accueilli des stagiaires. Au nombre de quatre (4) au cours de l'année 2014, ils ont tous perçus une gratification d'un montant variant en fonction de leurs niveaux académiques respectifs.

#### 1.4) Organisation du travail

L'horaire hebdomadaire de référence est fixé à 35 heures hebdomadaires pour l'ensemble des salariés. Deux journées ont été accordées à titre gracieux par l'employeur au cours de l'année 2014.

Un accord collectif sur l'aménagement du temps de travail a été signé en janvier 2014. Il a pour objectif principal de fixer un horaire hebdomadaire plus en accord avec les besoins en ressources humaines de la Société. Il doit aussi permettre aux salariés de bénéficier de journées de RTT (réduction du temps de travail) et de fixer des règles relatives à l'acquisition de journées de récupération.

Le pourcentage de salariés en temps partiel est en repli en 2014 à 5,27% contre 5% en 2013. L'absentéisme passe de 791 jours en 2013 à 538 jours en 2014, maladies et maternités comprises. Sur l'ensemble des arrêts maladies recensés sur l'année 2014, la Société compte 2 arrêts de travail de longue durée de 168 jours consécutifs non liés à la maternité et 5 arrêts de 204 jours liés à la maternité.

#### 1.5) Relations sociales

Les relations sociales sont régies par des réunions entre la direction des ressources humaines et les instances représentatives du personnel qui sont :

- les Délégués du Personnel (« DP »),
- le Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail (« CHSCT »)

L'absence de comité d'entreprise s'explique par la taille de l'entreprise qui compte moins de 50 salariés. Du fait d'un effectif inférieur à 50 salariés, ce sont les DP qui assurent les missions supplétives du CHSCT. A la suite de l'élection le 17 novembre 2014, le collège des membres des DP a été renouvelé au nombre de 3, soit 2 titulaires et 1 suppléant, représentant les catégories de salariés cadres et non cadres. Les membres du CHSCT ont été désigné par les DP au cours d'une réunion extraordinaire qui s'est tenue le 19 janvier 2015.

Le volume horaire mensuel consacré à la délégation est de 10 heures pour les membres titulaires de la délégation du personnel et 2 heures pour les membres désignés du CHSCT.

Les nouveaux DP ont pris fonction. Les réunions des DP et du CHSCT se tiennent régulièrement selon les modalités légales. Les procès-verbaux sont diffusés au fur et à mesure au personnel.

Les négociations ont porté sur l'accord relatif à l'aménagement du temps de travail (cf. paragraphe « Organisation du travail » ci-dessus), qui a été signé en 2014.

La communication interne est jalonnée d'événements et de réunions diverses relatifs aux projets de l'entreprise et à la vie de la collectivité :

- la participation des équipes aux réunions de revues de projet ;
- des réunions d'informations générales organisées régulièrement :
  - o des réunions d'« information Société » animées par le président du directoire ou d'autres membres de la Société en fonction des sujets abordés,
  - o des assemblées du CHSCT entre les DP et la direction administrative et financière

- un séminaire interne pour le personnel de l'entreprise est organisé chaque année en dehors de l'entreprise. Les chefs de départements y présentent leurs équipes, leurs activités ainsi que les projets et les objectifs sur lesquels ils seront amenés à travailler au cours des prochains mois.

#### 1.6) Conditions de travail

La Société est installée dans un immeuble industriel en brique de bonne qualité « le Wattignies », réhabilité en 1985. Il est situé au 60 rue de Wattignies dans le XIIème arrondissement de Paris.

Les locaux sont desservis par la ligne 8 du métro parisien, le tramway, une ligne de bus PC et par l'autoroute A4 située à 600 mètres des bureaux. De plus, 4 places de stationnement sont à disposition des salariés depuis décembre 2014.

En 2013, les bureaux ont été réaménagés de façon à optimiser l'usage des locaux de l'entreprise à la suite de l'augmentation des effectifs. Ces modifications ont été faites en accord avec les préconisations de la norme française NF 35-102 traitant de la conception ergonomique des espaces de travail dans les bureaux et de l'INRS (institut national de recherche et de sécurité).

Le personnel dispose désormais d'un espace de travail agréable et fonctionnel d'une surface totale de 826 m<sup>2</sup> répartis sur deux niveaux (3ème et 5ème étage). Environ un tiers des locaux est consacré au laboratoire de recherche. Tous les salariés disposent d'un poste de travail complet (bureau, poste informatique, ligne téléphonique) et de lumière naturelle dans leur bureau. Les locaux sont climatisés.

#### 1.7) Santé et sécurité au travail

Au cours de l'année 2014, 1 déclaration d'accident du travail et 5 accidents de trajets ont été enregistrés. Au total 1 jour d'absence a été recensé.

Il n'y a eu aucune absence pour maladie professionnelle.

Aucun accord collectif n'a été signé en 2014 concernant la santé et la sécurité au travail. L'organe en charge de développer cette thématique est le CHSCT.

#### 1.8) Formation

<b>Formation</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>
Nombre total d'heures de formation	178	214	252
Volume d'heures moyen de formation /salarié/an	5,6 heures	5,3 heures	5,14 heures

L'entreprise mène une politique de formation destinée à valoriser et à développer les compétences des salariés en tenant compte des besoins, de la stratégie de la Société et des demandes de chacun. L'octroi d'heures de formation devrait continuer à s'intensifier au cours des prochaines années avec le développement d'une politique de formation plus ambitieuse.

Comme en 2013, les formations dispensées en 2014 se sont articulées prioritairement autour des orientations suivantes : formations scientifiques théoriques et statistiques, utilisation de logiciels informatiques.

Les besoins en formation sont recensés auprès des managers ou directement auprès des salariés lors des entretiens annuels d'évaluation. La direction et les représentants du personnel ont également mis en place un calendrier de consultation dont l'objectif est de débattre des demandes faites par les salariés et

des propositions émanant des chefs de département pour ensuite statuer sur la nature et le nombre de formation à attribuer au personnel.

Le budget de la formation professionnelle pour l'année 2014 (calculé à partir de la masse salariale de 2013) est le suivant :

- Contribution CIF (versement obligatoire au FONGECIF) : 2 258 €
- Contribution formation (versement obligatoire à l'OPCA DEFI) : 9 754 €
- Plan formation (gestion interne) : 17 544 €

12 actions de formation ont été mises en place au cours de l'année 2014 pour un nombre d'heures de formation total de 252 heures. Le coût global de ces formations a été de 13 870€ pris en charge par le plan de formation.

### 1.9) Egalité de traitement

NANOBIOTIX considère que la mixité et la diversité sont sources de richesse et de performance et qu'elles doivent être pleinement incluses dans la stratégie de développement de la Société.

Compte tenu du haut niveau de compétences de Nanobiotix, 86% des salariés étant cadres, et du fort taux de féminisation à 67%, le pourcentage de femmes dans la population cadre de l'entreprise est de (26/42) soit 61,9%.

Au cours de l'année 2014 37,5% des recrutements réalisés concernent des femmes et 94% de ces recrutements concernent des statuts cadres. Le salaire brut moyen (primes incluses) des femmes est de 62 468 €, celui des hommes s'élève à 86 349 €. Cet écart est dû d'une part au taux de féminisation de l'entreprise qui traduit une présence des femmes à tous les niveaux hiérarchiques de l'entreprise et d'autre part à la concentration des hommes, en moins grand nombre, à des postes de direction.

	2014		2013	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
<b>Nombre</b>	<b>16</b>	<b>33</b>	<b>9</b>	<b>31</b>
<b>Salaires Bruts Moyens</b>	<b>86 349 €</b>	<b>62 468 €</b>	<b>53 740 €</b>	<b>46 530 €</b>

Bien que tous les recrutements soient ouverts au personnel handicapé, peu de candidatures sont présentées principalement en raison d'une inadéquation des compétences aux profils des postes recherchés. A ce jour la Société ne compte aucun salarié handicapé.

La pratique de l'entretien annuel et le suivi des compétences permettent à NANOBIOTIX de s'assurer qu'il n'y a pas de discrimination en matière d'emploi et de profession.

NANOBIOTIX considère que la diversité s'enrichit également par l'origine des salariés. Ainsi la Société emploie 4 salariés étrangers et 2 salariés binationaux en 2014.

### 1.10) Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'Organisation Internationale du Travail relatives au respect de la liberté d'association et du droit de négociation collective, à l'élimination des discriminations en matière d'emploi et de profession, à l'élimination du travail forcé ou obligatoire, à l'abolition effective du travail des enfants.

NANOBIOTIX, Société de droit français applique pour l'ensemble de ses salariés le droit du travail français.

Concernant les partenaires de NANOBIOTIX, ils se trouvent essentiellement dans des pays membres de l'OCDE, donc garants de l'application et du respect des conventions fondamentales de l'Organisation Internationale du Travail.

## 2) Informations Environnementales

Du fait de son activité (recherche et développement dispositif médical de type III), la Société considère que son impact environnemental direct est faible. L'essentiel des activités de recherche est réalisé dans ses laboratoires tandis que les activités de développement sont majoritairement confiées à des prestataires.

A l'heure actuelle, ces activités ne comprennent ni production industrielle, ni distribution ce qui signifie qu'il n'y a pas de consommation significative de matière première, ni de rejets significatifs dans l'environnement ou de gaz à effet de serre.

Enfin la Société opère pour ses recherches dans un cadre réglementaire extrêmement contraint, auquel elle se conforme. La Société dispose de tous les agréments nécessaires à la conduite de ses activités.

## 2.1) Politique générale en matière d'hygiène, santé, sécurité et environnement

NANOBIOTIX dispose de procédures de « Gestion des laboratoires de chimie » et de « Gestion des laboratoires de biologie » qui présentent de manière détaillée les modalités de gestion des produits chimiques et des déchets. Les responsables des laboratoires sont les référents sur le sujet : ils sont responsables de l'application des procédures, de leur mise à jour et du suivi des dépenses associées. En outre, tout nouvel employé se voit remettre un livret d'accueil « Travail en laboratoire » ou « Travail hors laboratoire » où sont reprises les principales consignes en matière de sécurité et d'environnement.

En 2014, aucune session de formation ou d'information n'a été menée en matière de protection de l'environnement.

En raison du développement de projets R&D, les dépenses de NANOBIOTIX en matière de prévention des risques environnementaux s'élèvent à 13 859€ en 2014, dont :

- 6 608 € euros pour la collecte et l'élimination des déchets dangereux
- 7 251 € euros pour l'entretien des installations de traitement des émissions atmosphériques

Le site de NANOBIOTIX n'étant pas concerné par la réglementation relative aux Installations Classées pour la Protection de l'Environnement, il n'est pas soumis à l'obligation de constitution de garanties financières en France et par conséquent aucune provision n'a été constituée.

## 2.2) Pollution et gestion des déchets

### 2.2.1) Mesures de prévention, de réduction ou de réparation des rejets dans l'air, l'eau et le sol affectant gravement l'environnement

#### Rejets dans l'air :

La totalité des émissions au niveau du laboratoire sont captées et filtrées par des hottes spécifiques périodiquement entretenues et contrôlées. De plus, NANOBIOTIX s'assure régulièrement que l'étanchéité de ses installations de production de froid soit maintenue à un haut niveau afin de limiter au maximum le risque de fuites de fluides frigorigènes et ce, conformément à la réglementation en vigueur.

#### Rejets dans l'eau

Tous les effluents de laboratoires susceptibles de contenir des produits dangereux sont évacués en tant que déchets dangereux. Les produits et déchets dangereux sont stockés dans des containers et sur des bacs de rétention adaptés afin d'éviter les risques de déversement accidentels.

En outre, NANOBIOTIX a diminué sa consommation de produits chimiques nocifs à l'environnement et a procédé au remplacement des CMR (agents cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction) à chaque fois que c'était techniquement possible conformément aux recommandations de l'institut national de recherche et de sécurité (INRS). Depuis 2010, l'usage de vingt CMR a été abandonné par l'entreprise dans le cadre de ses activités relevant du domaine de la physique. Onze CMR sont aujourd'hui utilisés par NANOBIOTIX pour les besoins de ses activités physico-biologiques.

#### Rejets dans le sol :

Compte tenu de son activité, NANOBIOTIX ne génère aucun rejet direct dans le sol.

#### 2.2.2) Mesures de prévention, de recyclage et d'élimination des déchets

L'entreprise procède au tri et à la collecte séparée des Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux (DASRI). L'objectif de ce traitement spécifique est d'éliminer ces déchets en respectant la législation en vigueur. De plus, le tri des emballages a été mis en place dans le bâtiment et est assuré par deux prestataires de services.

Type de déchets	Quantité de déchets collectés (en kg)		
	2012	2013	2014
DASRI	700	628	420
Déchets chimiques	430	295	251

#### 2.2.3) Nuisances sonores

Cet indicateur n'est pas pertinent dans le cas de NANOBIOTIX pour deux raisons :

- La production est entièrement sous-traitée
- Les activités de l'entreprise se déroulent dans un bâtiment (comprenant des bureaux et un laboratoire) situé en zone urbaine.

### 2.3) Utilisation durable des ressources

#### 2.3.1) Consommation d'eau

Les consommations d'eau ne sont significatives que dans le cadre des activités de production qui sont entièrement sous-traitées. Par conséquent, celles de l'entreprise sont négligeables.

#### 2.3.2) Consommation de matières premières

Les consommations de matières premières et de laboratoire par les sous-traitants intervenant au cours de la fabrication sont étroitement surveillées par NANOBIOTIX qui leur impose la réalisation d'un inventaire formel à la suite de chaque campagne de production.

Au titre de l'exercice 2014, la quantité de matières premières consommée par la Société est négligeable.

#### 2.3.3) Consommation d'énergie

L'énergie consommée sur le site de NANOBIOTIX est exclusivement liée à la consommation d'électricité pour le chauffage et le refroidissement des locaux ainsi que pour le fonctionnement des installations du laboratoire. En 2014, la consommation totale d'énergie a reculé pour s'établir à 92 527 kWh contre 93 364 kWh en 2013 en raison l'utilisation de sous-traitant. Aucune mesure significative de réduction de la consommation d'énergie n'a été prise à ce jour. L'entreprise ne recourt, à l'heure actuelle, à aucune forme d'énergies renouvelables pour combler ses besoins énergétiques.

#### 2.3.4) Utilisation des sols

La production est entièrement sous-traitée et les activités de NANOBIOTIX se déroulent entièrement dans un bâtiment situé en zone urbaine dans lequel sont loués 2 étages. La surface globale des locaux est de 826 m<sup>2</sup> (3ème étage : 446 m<sup>2</sup> et 5ème étage : 380 m<sup>2</sup>).

L'activité de Nanobiotix n'a aucun impact sur les sols. En effet, elle n'est pas source de pollution ou de modification notable de la nature des sols.

### 2.4) Changement climatique

Les émissions de Gaz à Effet de Serre ont été évaluées sur la base de recommandations du GHG Protocol (émissions directes et émissions indirectes liées à l'énergie, soit les scopes 1 et 2) et s'élèvent en 2014 à environ 7,2 tonnes d'équivalent CO<sub>2</sub> (Facteur d'émission base carbone de l'ADEME : 78g/kWh).

Elles sont liées exclusivement à la consommation d'électricité et aux fuites potentielles de fluides frigorigènes sur les installations de production de froid. A noter que les employés sont encouragés à emprunter les transports en commun par le biais d'une subvention spécifique dont 70 % d'entre eux bénéficient.

La Société n'a pas pris de mesure particulière concernant l'adaptation aux conséquences du changement climatique en raison de faible impact.

### 2.5) Protection de la biodiversité

Le site étant localisé en zone urbaine, les activités de NANOBOTIX n'ont pas d'impact significatif sur la biodiversité et aucune mesure de protection spécifique n'a été prise en 2014. Dans le cadre de ses essais précliniques, l'entreprise effectue des tests sur des animaux. En effet, les contrôles de qualité des dispositifs médicaux de classe III sont encore essentiellement réalisés in vivo. D'une part, parce que la complexité de ces produits ne permet souvent pas uniquement le recours aux méthodes d'analyse physico-chimiques pour les contrôles de qualité, et d'autre part leur interaction biologique potentielle impose des contrôles particuliers supplémentaires pour écarter le risque de contamination par des agents infectieux. Tout ceci impose des tests sur animaux.

Ces essais sur l'animal sont donc indispensables pour l'évaluation de la sécurité d'un dispositif médical de classe III et sont conformes aux recommandations de l'ICH (International Conference on Harmonisation), organisme international chargé de garantir la valeur scientifique et médicale des études et d'éviter leur répétition.

## **3.) Informations sociétales**

### 3.1) Impact territorial, économique et social de l'activité de la Société

Au 31 décembre 2014, NANOBOTIX emploie 49 personnes de plusieurs nationalités différentes mais formées pour la plupart en France. Une PME aussi spécifique que NANOBOTIX, encore en phase de développement, ne peut avoir qu'un impact très limité en matière d'emploi et de développement sur un territoire tel que la ville de Paris, de même que sur les populations riveraines.

### 3.2) Relations entretenues avec les personnes ou les organisations intéressées par l'activité de la Société, notamment les associations d'insertion, les établissements d'enseignement, les associations de défense de l'environnement, les associations de consommateurs et les populations riveraines :

NANOBOTIX a identifié quelques parties prenantes externes prioritaires : ses clients, les pouvoirs publics, les investisseurs, les business angels, les professionnels de santé, les patients, les fournisseurs et les sous-traitants. La Société est également liée à la Société Taïwanaise PharmaEngine par un accord de partenariat pour le développement et la commercialisation de son premier produit NBTXR3 en région Asie-Pacifique.

Chaque année, NANOBOTIX participe à différents projets, colloques et conférences sur la nanomédecine, l'oncologie et le secteur pharmaceutique pour sensibiliser, dialoguer et échanger chaque fois que possible sur les nouveautés et les avancées du secteur et du traitement du cancer.

En 2014, NANOBOTIX a été présente sur une dizaine de manifestations au niveau européen et international à destination du corps universitaire, des médecins, des industriels, des scientifiques et des spécialistes de la nanomédecine, des PME, des associations et plateforme de nanomédecine, afin de présenter NANOBOTIX et l'avancement de ses projets, résultats cliniques, partenariats et développements dans le domaine de la nanomédecine et de l'oncologie :

- 11<sup>ème</sup> Biennale Monégasque de Cancérologie (29 janvier - 1<sup>er</sup> février 2014, Monaco, Monaco),
- Nanomedicine 2014 (26 - 27 mars 2014, Edinburgh, UK),
- AACR : American Association for the Cancer Research (5 - 9 avril 2014, San Diego, États-Unis),
- ASCO : American Society of Clinical Oncology (30 mai - 3 juin 2014, Chicago, États-Unis),

- NanoBio Europe (2 - 4 juin 2014, Münster, Allemagne),
- CLINAM : European Foundation for Clinical Nanomedicine (23 - 25 juin 2014, Bâle, Suisse),
- International meeting : Translational Nanomedicine 2014 (27 août 2014, Angers, France),
- ESMO congress (26 – 30 septembre 2014, Madrid, Espagne),
- 9th International Conference of Anticancer Research (6 – 10 octobre 2014, Porto Carras, Grèce),
- ETPN GA : European Technology Platform of Nanomedicine (15 – 16 octobre 2014, San Sebastian, Espagne),
- CTOS 19th Annual meeting (15 – 16 octobre 2014, Berlin, Allemagne),
- Chemotherapy Foundation symposium: Innovative Cancer Therapy for Tomorrow (7 – 11 novembre 2014, New-York, États -Unis),
- EORTC-NCI-AACR International Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics (18 – 21 novembre 2014, Barcelone, Espagne),
- SFNano Annual Meeting (9 – 12 décembre 2014, Nancy, France).

A destination des journalistes et du public afin de faire connaître NANOBOTIX, la Nanomédecine et ses applications :

- Nano World Cancer Day : Journée Mondiale de lutte contre le cancer sous l'angle de la nanomédecine (31 janvier 2014, Paris, France),
- L'atelier nanomédecine du LEEM (13 février 2014, Paris, France),
- Conférence Interprofessionnelle Sup'Biotech : « Biotechnologies à la française, pari réussi ? » (14 octobre 2014, Paris, France),
- Colloque Le Monde « Innover Demain » (17 décembre 2014, Paris, France)

A destination des investisseurs et des industriels afin de présenter NANOBOTIX et sa stratégie de partenariats et de recherche et de mettre en place un suivi de contact avec des investisseurs :

- JP Morgan Healthcare Conference (13 - 16 janvier 2014, San Francisco, États -Unis),
- Bio-Europe Spring 2014 (10 – 12 mars 2014, Turin, Italie),
- BioEquity Europe (21 - 22 mai 2014, Amsterdam, Pays-Bas),
- BioVision (5 – 6 juin 2014, Lyon, France),
- Bio International Convention 2014 (23 - 26 juin 2014, San Diego, États -Unis),
- Biotech in Europe Investors Forum (SACHS) (30 septembre - 1er octobre 2014, Bâle, Suisse)
- Bio Europe (3 - 5 novembre 2014, Frankfort, Allemagne),
- Actionaria (21 – 22 novembre 2014, Paris, France).

La Société a également participé comme depuis 5 années consécutives, le 5 octobre 2014, à l'édition 2014 d'ODYSSEA Paris, une course à pied qui a permis de récolter des fonds pour la lutte contre le cancer du sein au profit de l'Institut Gustave Roussy qui est le premier centre européen de lutte contre le cancer.

NANOBOTIX ne mène pas d'actions de mécénat. Les actions de partenariats sont prioritairement orientées vers la recherche, le développement clinique et le monde universitaire, entretenant ainsi des relations étroites avec certains établissements de l'enseignement supérieur. A ce titre, NANOBOTIX a accueilli en 2014, 4 stagiaires dont la durée moyenne des stages a été de 3 mois et demi. Les établissements concernés sont :

- Sup Santé,
- L'Ecole Supérieure de Chimie Organique et Minérale,
- L'Ecole Polytechnique de Paris.

### 3.3) Sous-traitance et fournisseurs

NANOBOTIX sous-traite l'intégralité de la fabrication de son produit. La sélection et la surveillance des différents sous-traitants intervenants est donc primordiale dans la mesure où la qualité des produits et la conformité réglementaire sont des enjeux majeurs dans le domaine de la santé. A ce titre, les sous-

traitants stratégiques avec lesquels travaille l'entreprise suivent la réglementation et les normes en vigueur (ISO 9001 et CGMP manufacturing pour médicaments injectables).

L'entreprise réalise des visites de pré-qualification et des audits réguliers chez ses fournisseurs et prestataires les plus critiques afin d'organiser une surveillance régulière et rigoureuse de la fabrication des produits.

#### 3.4) Loyauté des pratiques

##### Santé et sécurité des consommateurs

Les produits de NANOBLOTIX étant toujours en phase d'essais cliniques, aucun produit de la Société n'est encore commercialisé. Par conséquent, la Société n'a pas encore mis en œuvre de mesures particulières en faveur de la santé et de la sécurité des consommateurs.

##### Prévention de la corruption

Nanobiotix procède à la mise en place de procédures de contrôle interne afin de renforcer ses actions en vue de prévention de corruption éventuelle.

#### 3.5) Droits de l'homme

Compte tenu de sa taille et du périmètre exclusivement français de son activité, l'entreprise n'est pas directement confrontée à des problématiques de violations des droits de l'homme.

-----

## 27.4 RAPPORT DE L'ORGANISME TIERS INDEPENDANT SUR LES INFORMATIONS SOCIALES, ENVIRONNEMENTALES ET SOCIETALES FIGURANT DANS LE RAPPORT DE GESTION

Aux Actionnaires,

En notre qualité d'organisme tiers indépendant accrédité par le COFRAC sous le numéro 3-1050 et membre du réseau de l'un des commissaires aux comptes de la Société Nanobiotix, nous vous présentons notre rapport sur les informations sociales, environnementales et sociétales consolidées relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2014, présentées dans le chapitre « Rapport RSE » du rapport de gestion, ci-après les « Informations RSE », en application des dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce.

### Responsabilité de la Société

Il appartient au directeur d'établir un rapport de gestion comprenant les Informations RSE prévues à l'article R. 225-105-1 du Code de commerce, conformément aux référentiels utilisés par la Société, composés des 42 thèmes et sous-thèmes du décret n° 2012-557 du 24 avril 2012 (ci-après les « Référentiels »).

### Indépendance et contrôle qualité

Notre indépendance est définie par les textes réglementaires, le code de déontologie de la profession ainsi que les dispositions prévues à l'article L. 822-11 du Code de commerce. Par ailleurs, nous avons mis en place un système de contrôle qualité qui comprend des politiques et des procédures documentées visant à assurer le respect des règles déontologiques, des normes professionnelles et des textes légaux et réglementaires applicables.

### Responsabilité de l'organisme tiers indépendant

Il nous appartient, sur la base de nos travaux :

- d'attester que les Informations RSE requises sont présentes dans le rapport de gestion ou font l'objet, en cas d'omission, d'une explication en application du troisième alinéa de l'article R. 225-105 du Code de commerce (Attestation de présence des Informations RSE) ;
- d'exprimer une conclusion d'assurance modérée sur le fait que les Informations RSE, prises dans leur ensemble, sont présentées, dans tous leurs aspects significatifs, de manière sincère, conformément aux Référentiels (Avis motivé sur la sincérité des Informations RSE).

Nos travaux ont été effectués par une équipe de trois personnes entre février et avril 2015 pour une durée d'environ deux semaines.

Nous avons conduit les travaux décrits ci-après conformément aux normes professionnelles applicables en France et à l'arrêté du 13 mai 2013 déterminant les modalités dans lesquelles l'organisme tiers indépendant conduit sa mission et concernant l'avis motivé de sincérité, à la norme internationale ISAE 300025.

### 1. Attestation de présence des Informations RSE

---

<sup>25</sup> ISAE 3000 – Assurance engagements other than audits or reviews of historical information

Nous avons pris connaissance, sur la base d'entretiens avec les responsables des directions concernées, de l'exposé des orientations en matière de développement durable, en fonction des conséquences sociales et environnementales liées à l'activité de la Société et de ses engagements sociétaux et, le cas échéant, des actions ou programmes qui en découlent.

Nous avons comparé les Informations RSE présentées dans le rapport de gestion avec la liste prévue par l'article R. 225-105-1 du Code de commerce.

En cas d'absence de certaines informations, nous avons vérifié que des explications étaient fournies conformément aux dispositions de l'article R. 225-105 alinéa 3 du Code de commerce.

Nous avons vérifié que les Informations RSE couvraient le périmètre consolidé, à savoir la Société ainsi que ses filiales au sens de l'article L. 233-1 du Code de commerce et les sociétés qu'elle contrôle au sens de l'article L. 233-3 du même code avec les limites précisées dans la note méthodologique présentée au début du chapitre « Rapport RSE » dans le rapport de gestion, notamment l'exclusion de la filiale américaine Nanobiotix Corp., créée en septembre 2014.

Sur la base de ces travaux, nous attestons de la présence dans le rapport de gestion des Informations RSE requises.

## **2. Avis motivé sur la sincérité des Informations RSE**

### **Nature et étendue des travaux**

Nous avons mené trois entretiens avec les personnes responsables de la préparation des Informations RSE auprès des directions en charge des processus de collecte des informations et, le cas échéant, responsables des procédures de contrôle interne et de gestion des risques, afin :

- d'apprécier le caractère approprié des Référentiels au regard de leur pertinence, leur exhaustivité, leur fiabilité, leur neutralité et leur caractère compréhensible, en prenant en considération, le cas échéant, les bonnes pratiques du secteur ;
- de vérifier la mise en place d'un processus de collecte, de compilation, de traitement et de contrôle visant à l'exhaustivité et à la cohérence des Informations RSE et prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration des Informations RSE.

Nous avons déterminé la nature et l'étendue de nos tests et contrôles en fonction de la nature et de l'importance des Informations RSE au regard des caractéristiques de la Société, des enjeux sociaux et environnementaux de ses activités, de ses orientations en matière de développement durable et des bonnes pratiques sectorielles.

Pour les informations RSE que nous avons considérées les plus importantes<sup>26 27</sup>, au niveau de l'entité, nous avons consulté les sources documentaires et mené des entretiens pour corroborer les informations qualitatives (organisation, politiques, actions, etc.), nous avons mis en œuvre des procédures analytiques

---

#### **<sup>26</sup> Informations sociales :**

- Indicateurs (informations quantitatives) : l'effectif total et la répartition par âge et par sexe, les recrutements et les départs, le nombre total d'heures de formation, le nombre d'accident du travail, la masse salariale
- Informations qualitatives : la politique de recrutement, la politique de formation/gestion des compétences/rétention des talents, la politique de rémunération.

#### **<sup>27</sup> Informations environnementales et sociétales :**

- Indicateurs (informations quantitatives) : les consommations énergétiques, la production de déchets.
- Informations qualitatives ; la politique de gestion des déchets (les mesures de prévention, de recyclage et d'élimination des déchets) ; les relations avec les parties prenantes (les actions de partenariat et les participations à des conférences et à des colloques), l'importance de la sous-traitance et la prise en compte dans la politique d'achat et les relations avec les fournisseurs et sous-traitants des enjeux sociaux et environnementaux.

sur les informations quantitatives et vérifié, sur la base de sondages, les calculs ainsi que la consolidation des données et nous avons vérifié leur cohérence et leur concordance avec les autres informations figurant dans le rapport de gestion.

Pour les autres informations RSE, nous avons apprécié leur cohérence par rapport à notre connaissance de la Société.

Enfin, nous avons apprécié la pertinence des explications relatives, le cas échéant, à l'absence totale ou partielle de certaines informations.

### **Conclusion**

Sur la base de nos travaux, nous n'avons pas relevé d'anomalie significative de nature à remettre en cause le fait que les Informations RSE, prises dans leur ensemble, sont présentées, de manière sincère, conformément aux Référentiels.

### **Observations**

Sans remettre en cause la conclusion ci-dessus, nous attirons votre attention sur l'élément suivant :

Les processus relatifs à la compilation et à la présentation des Informations RSE dans le chapitre « Rapport RSE » du rapport de gestion, en particulier les procédures de collecte des données, manquent de rigueur et sont insuffisamment détaillés, partagés et formalisés.

Paris-La Défense, le 13 avril 2015

L'Organisme Tiers Indépendant  
ERNST & YOUNG et Associés

Christophe Schmeitzky  
Associé Développement durable

Bruno Perrin  
Associé