



2015

\_DOCUMENT DE RÉFÉRENCE





## PROFIL

Mot du Président	2
Événements clés	4
Chiffres clés du pipeline Nanoxray	5
Chiffres clés financiers	8
Pipeline de produits	10

**\_1**

## PRÉSENTATION DE NANOBIOITIX ET DE SES ACTIVITÉS 13

1.1 Informations financières sélectionnées	14
1.2 Présentation et évolution de la Société	16
1.3 Description des activités	23
1.4 Analyses et commentaires sur les activités de l'exercice	39
1.5 Facteurs de risques	76

**\_2**

## GOVERNEMENT D'ENTREPRISE 87

2.1 Organes d'administration et de direction de la Société	88
2.2 Rémunérations et avantages des dirigeants et administrateurs	95
2.3 Rapport du Président du conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques et rapports des commissaires aux comptes sur le rapport du Président	102

**\_3**

## RESPONSABILITÉ SOCIALE, SOCIÉTALE ET ENVIRONNEMENTALE 111

3.1 Note méthodologique	112
3.2 Informations sociales	113
3.3 Informations environnementales	118
3.4 Informations sociétales	120
3.5 Rapport de l'organisme tiers indépendant	122

**\_4**

## COMPTES ANNUELS AU 31 DÉCEMBRE 2015 125

4.1 Comptes annuels consolidés établis aux normes IFRS au 31/12/2015	126
4.2 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	150
4.3 Comptes annuels sociaux de la Société au 31/12/2015	151
4.4 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels	167

**\_5**

## INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET LE CAPITAL 169

5.1 Capital social	170
5.2 Principaux actionnaires	183
5.3 Acte constitutif et statuts	185
5.4 Information et historique sur la vie juridique de la Société sur l'exercice	189
5.5 Information sur les participations	190
5.6 Conventions réglementées	191
5.7 Salariés	193

**\_6**

## INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES 195

6.1 Responsable du document de référence	196
6.2 Contrôleurs légaux des comptes	197
6.3 Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclaration d'intérêts	198
6.4 Documents accessibles au public	199
6.5 Table de concordance	200
6.6 Glossaire	203



# 2015 \_ DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

Depuis plus de 10 ans, Nanobiotix, l'un des pionniers et leader en nanomédecine, a développé une approche révolutionnaire pour le traitement local du cancer et a pour objectif de changer la donne en oncologie.

Nanobiotix a développé une approche innovante, différente des approches classiques des autres sociétés pharmaceutiques ou biotechnologiques : une nouvelle façon de traiter les patients grâce à la nanophysique appliquée au cœur de la cellule.

Nanobiotix concentre son effort sur le développement de son portefeuille de produits entièrement breveté, NanoXray. L'objectif des produits de Nanobiotix est d'aider des millions de patients recevant une radiothérapie en améliorant son efficacité dans les cellules tumorales, sans augmenter la dose reçue par les tissus sains environnants.

Nanobiotix développe des produits dits *first-in-class* soit premiers de leur classe, avec comme objectif d'apporter un maximum de bénéfice pour un minimum de modifications des pratiques médicales, limitant ainsi le coût pour le système de santé.



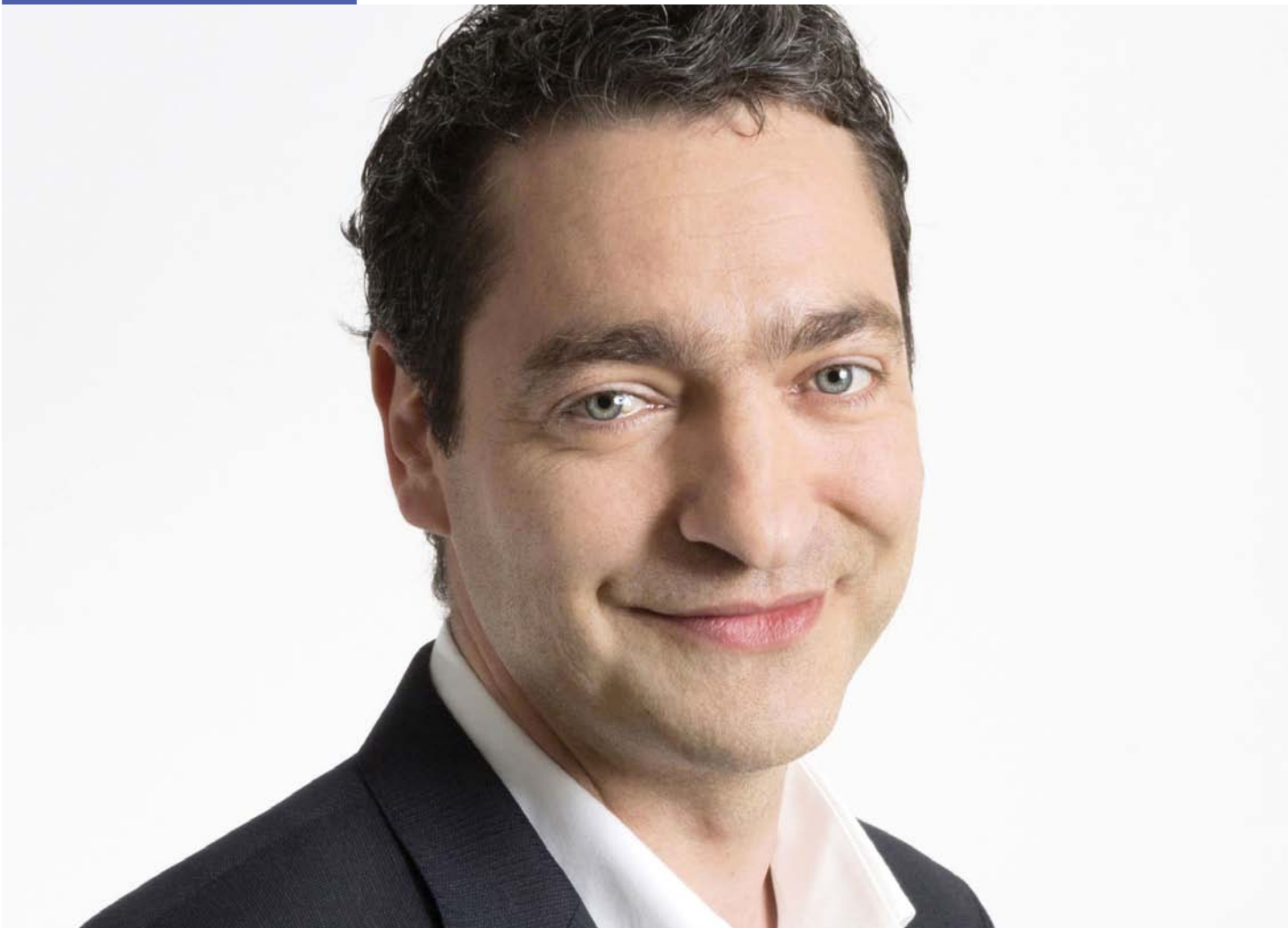
Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des Marchés Financiers le 22 juillet 2016, conformément à l'article 212-13 de son Règlement général.

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.

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 consolidés, les comptes annuels et les rapports des commissaires aux comptes y afférent, relatifs à l'exercice clos les 31 décembre 2014 et figurant dans le document de référence enregistré le 12 janvier 2016 sous le numéro R. 16-001 ;
- les comptes retraités selon le référentiel IFRS, les comptes annuels et les rapports des commissaires aux comptes y afférent, relatifs à l'exercice clos les 31 décembre 2013 et figurant dans le document de référence enregistré le 24 novembre 2014 sous le numéro R. 14-071.

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)).



# D

epuis plus de 10 ans, nous développons NanoXray une approche révolutionnaire pour le traitement local du cancer, avec pour objectif de changer la donne grâce à la physique.

Nous pourrions ambitionner d'aider des millions de patients qui reçoivent une radiothérapie, en améliorant l'efficacité, sans augmenter la dose reçue par les tissus sains environnants les tumeurs.

L'objectif est de faire de la radiothérapie associée à NanoXray, un nouveau standard de soin.

À cet égard 2015 a été une année fondatrice avec d'importants développements, et des progrès cliniques majeurs.

Ainsi, dans la perspective de l'obtention du marquage CE, envisagé pour fin 2016, nous avons enclenché les activités préparatoires à la mise sur le marché, et scellé un partenariat avec CordenPharma, afin d'anticiper les futurs besoins en produit pour les essais cliniques (Europe et USA) et la commercialisation. Nous avons également recruté le très respecté Professeur Robert Langer en tant que Conseiller Scientifique.

Sur le plan stratégique du développement clinique, Nanobiotix est passée de 2 à 6 indications, chacune ayant positivement évolué cette année.

En premier lieu l'étude pivot avec NBTXR3 dans le Sarcome des Tissus Mous (STM) a significativement progressé et est désormais conduite dans 12 pays. Les premiers résultats préliminaires de l'essai mené dans les cancers Tête et Cou se sont avérés positifs et encourageants pour la suite de l'étude. Nous avons également démarré un essai clinique dans le Foie dans deux populations de patients et obtenu l'accord de la FDA pour le démarrage de notre première étude clinique aux Etats-Unis dans le cancer de la Prostate. Ces dernières indications étant malheureusement particulièrement répandues à travers le monde.

# Horizon 2016

## 2015 : UNE ANNÉE DE STRUCTURATION PRÉPARANT UNE ANNÉE DE RÉSULTATS EN 2016

Laurent Lévy, Président du Directoire

Tout a ainsi été mis en place afin qu'en 2016 la Société franchisse des étapes clés, conforte la Valeur Médicale de NBTXR3 et précise son potentiel de marché en faisant un pas de plus vers la démonstration de la transférabilité de notre approche thérapeutique entre nos premières indications, et au-delà à travers l'oncologie.

Nous devrions publier l'analyse des résultats intermédiaires de l'étude pivot dans le STM, et à l'appui de ces derniers, s'ils sont positifs, déposer le dossier pour le marquage CE. Il s'agirait alors de la première autorisation de mise sur le marché pour l'un de nos produits.

Concernant les cancers de la Tête et du Cou, nous devrions publier des résultats intermédiaires de la phase pilote, qui pourraient nous permettre d'entrer en phase d'enregistrement, augmentant le marché potentiel pour NBTXR3. Des résultats comparables entre le STM et les cancers de la Tête et du Cou seraient un signal fort vers la transférabilité de notre approche.

Les 1<sup>ers</sup> résultats intermédiaires de l'étude de phase pilote dans les cancers du Foie

pour les différentes populations de patients devraient quant à eux être publiés au 2<sup>nd</sup> semestre et démontrer la sécurité du produit et la faisabilité de l'injection aux 1<sup>ers</sup> niveaux de dose, élargissant plus encore la valeur potentielle de NBTXR3.

De la même façon, l'IND accordé par la FDA nous permet d'initier en 2016 la phase pilote d'un essai clinique dans le cancer de la Prostate aux Etats-Unis, et d'augmenter ainsi la Valeur Médicale de NBTXR3 tout en élargissant considérablement son marché potentiel.

En parallèle du programme de développement clinique en cours de NBTXR3 administré seul, nous avons lancé en 2016 un programme de recherche préclinique en immuno-oncologie, et d'ores et déjà établi une preuve de concept

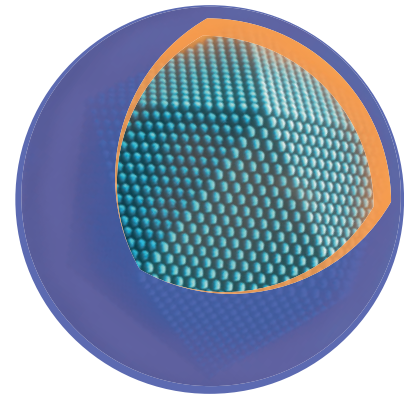
préliminaire : NBTXR3 pourrait non seulement être utilisé pour détruire les tumeurs, mais également pour augmenter la capacité de la radiothérapie de créer une vaccination intratumorale. L'utilisation

de NBTXR3 en combinaison avec des approches d'immuno-oncologie pourrait ouvrir de nouvelles perspectives pour de potentiels partenariats.

Enfin en mars, nous avons levé 21,3 M€ auprès d'investisseurs spécialisés dans les Sciences de la Vie, dont une majorité située aux États-Unis.

Ces perspectives sont riches et ambitieuses et nous sommes plus que jamais prêts à changer à nouveau de dimension.

L'OBJECTIF EST DE FAIRE DE LA RADIOTHÉRAPIE ASSOCIÉE À NANOXRAY, UN NOUVEAU STANDARD DE SOIN.



# \_ÉVÉNEMENTS CLÉS

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

## \_2003

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

## \_2007-2010

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

## \_2011

Autorisation de l'Affsaps (ex ANSM) pour démarrer la première étude clinique de phase I/II (pilote) chez l'Homme pour des patients atteints d'un Sarcome des Tissus Mous et démarrage du traitement du premier patient recruté au sein de l'étude.

## \_2012

En août, signature d'un accord de licence pour le développement et la commercialisation du produit NBTXR3 en Asie-Pacifique avec la société taïwanaise PharmaEngine, pour un montant total de 57 M\$ (divisé en *upfront payment* et *milestones payments*). Le 29 octobre 2012, Nanobiotix entre en bourse sur le marché d'Euronext Paris.

## \_2013

Accord de l'ANSM pour démarrer une nouvelle étude clinique de phase I/II (pilote) relative à une seconde indication : le cancer de la Tête et du Cou.

## \_2014

Résultats positifs et très prometteurs de la phase I/II de l'étude clinique du produit NBTXR3 dans le sarcome des tissus mous présentés lors de la conférence de l'ASCO. En septembre, création de la première filiale américaine de la Société à Cambridge dans le Massachusetts (États-Unis). En parallèle, Nanobiotix obtient l'autorisation de l'ANSM pour démarrer l'étude d'enregistrement de phase (II/III) pour son premier produit NBTXR3 chez des patients atteints d'un Sarcome des Tissus Mous localement avancé.

## \_2015

En juillet, autorisation de l'ANSM de démarrer un essai clinique de phase I/II (pilote) dans les cancers primitifs et métastatiques du Foie avec le produit NBTXR3. Fin décembre, Nanobiotix obtient l'autorisation de la Food and Drug Administration (FDA) américaine concernant la demande d'*Investigational New Drug* (IND)

pour démarrer la première étude clinique aux États-Unis avec NBTXR3 dans le cancer de la Prostate.

## \_2016

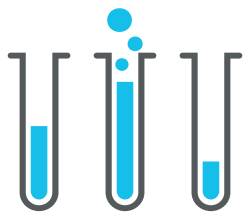
Lancement d'un nouveau programme de recherche en Immuno-Oncologie avec NBTXR3 et présentation des données préliminaires prometteuses établissant une preuve de concept préclinique.

## \_Perspectives

Dans les prochains mois, Nanobiotix prévoit d'atteindre plusieurs jalons cliniques et *corporate* qui permettront d'avancer vers l'utilisation de NBTXR3 en tant que nouvelle norme de soins en oncologie, avec le potentiel de traiter un nombre très important de patients à travers le Monde.



# \_ CHIFFRES CLÉS DU PIPELINE NANOXRAY



**5** ESSAIS CLINIQUES  
EN COURS  
DANS **6** INDICATIONS

**3** PRODUITS  
EN DÉVELOPPEMENT

+ DE **9** MILLIONS  
DE PATIENTS CIBLES



**1** EN ESSAI  
D'ENREGISTREMENT

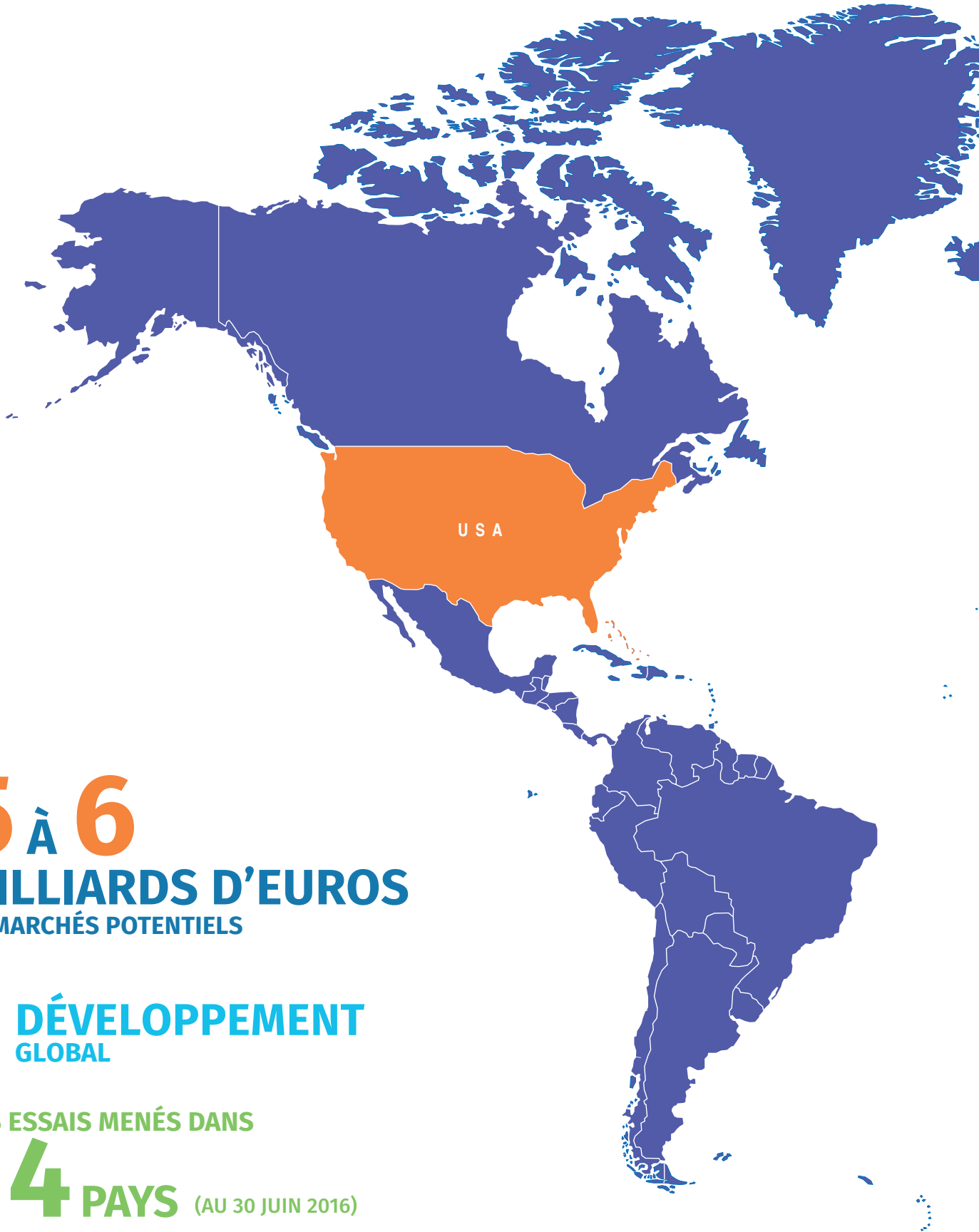


**2** PRODUITS  
EN PRÉCLINIQUE

**20** FAMILLES  
DE BREVETS



**1** PROGRAMME  
DE RECHERCHE  
EN IMMUNO-ONCOLOGIE



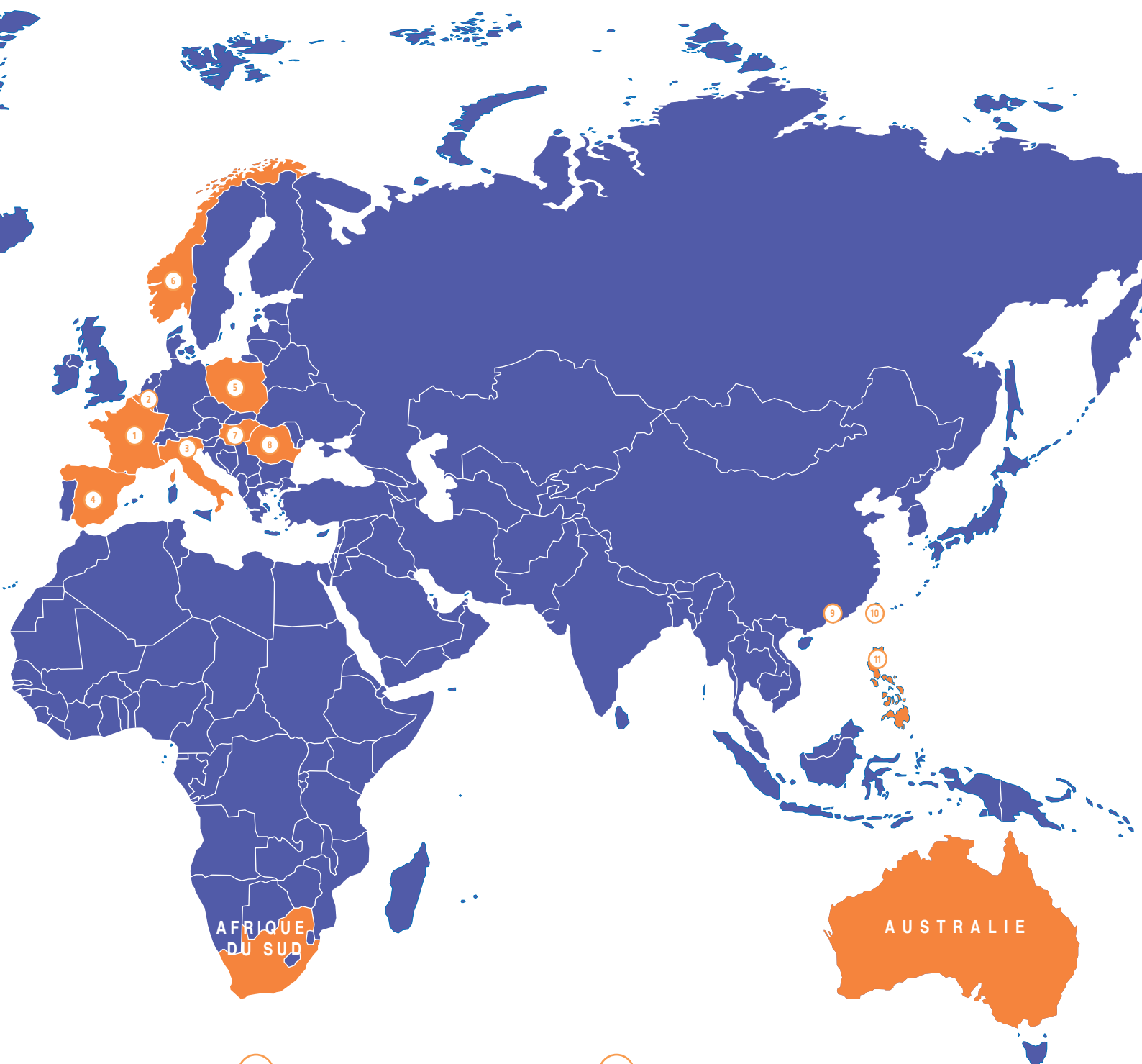
**5 À 6**  
**MILLIARDS D'EUROS**  
DE MARCHÉS POTENTIELS

**1** DÉVELOPPEMENT  
GLOBAL

DES ESSAIS MENÉS DANS  
**14** PAYS (AU 30 JUIN 2016)

**1** PARTENARIAT  
STRATÉGIQUE EN ASIE-PACIFIQUE





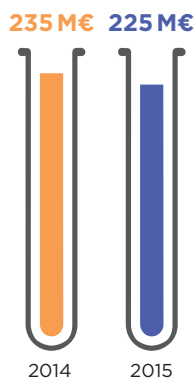
- ① France
- ② Belgique
- ③ Italie
- ④ Espagne
- ⑤ Pologne
- ⑥ Norvège

- ⑦ Hongrie
- ⑧ Roumanie
- ⑨ Hong Kong
- ⑩ Taïwan
- ⑪ Philippines

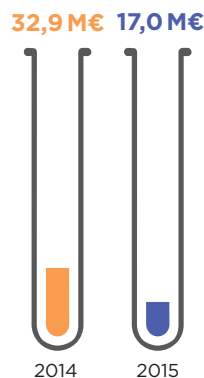
# \_ CHIFFRES CLÉS FINANCIERS

**+DE 100 MILLIONS D'EUROS**  
**LEVÉS DEPUIS LA CRÉATION**

MARKET CAP À FIN DÉCEMBRE



CASH POSITION À FIN DÉCEMBRE

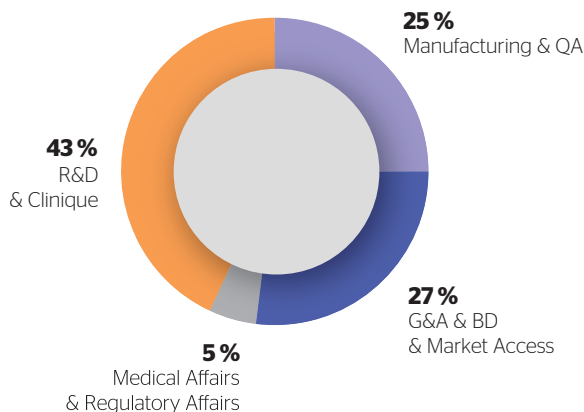


Siège à **PARIS**

1 filiale à

**CAMBRIDGE, USA**

RÉPARTITION DES EFFECTIFS  
(AU 31 DÉCEMBRE 2015)



**60 COLLABORATEURS**  
**AU 31 DÉCEMBRE 2015**

## FICHE SIGNALÉTIQUE

### LIBELLÉ

NANOBIOTIX

### MNÉMONIQUE

NANO

### PLACE DE COTATION

Euronext Paris, Compartiment B

### CODE ISIN

FR0011341205

### DATE D'INTRODUCTION

29 octobre 2012

### INDICES BOURSIERS

CAC HEALTH CARE  
CAC MID & SMALL  
CAC PHARMA. & BIO  
CAC SMALL  
CAC<sup>®</sup> PME  
NEXT 150  
NEXT BIOTECH

### AUTRES INFORMATIONS

PEA-PME – Éligible au SRD

### NOMBRE D' ACTIONS (au 30 juin 2016)

15 635 357 actions

### TICKERS

Reuters : NANO.PA  
Bloomberg : NANO.FP

## UNE COUVERTURE ANALYSTE INTERNATIONALE

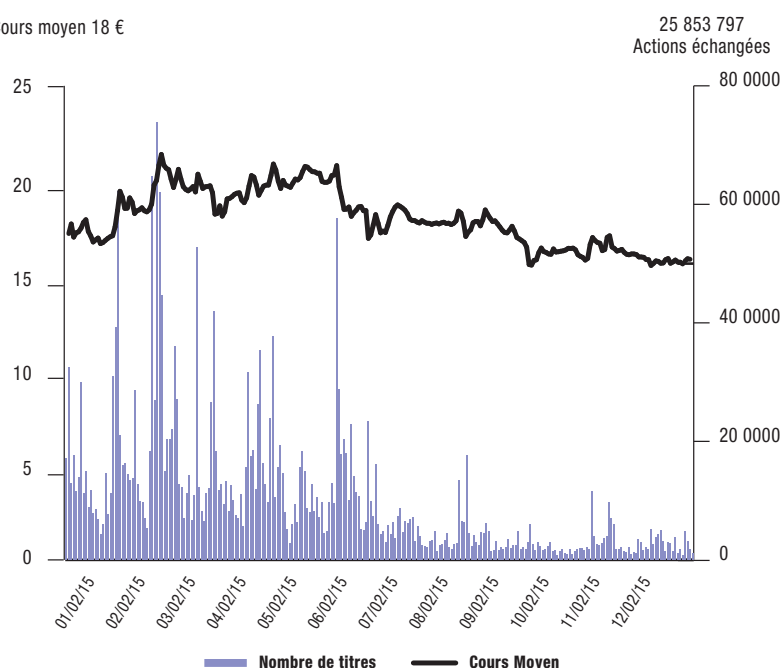
Nanobiotix bénéficie d'une couverture analystes internationale depuis son entrée en bourse, en provenance majoritairement de France, des États-Unis, de Hollande et du Royaume-Uni :

- Kempen, NL
- Piper Jaffray & Co, US
- Kepler Chevreuse, FR
- Gilbert Dupont, FR
- Stifel, UK
- Edison Research\*, UK

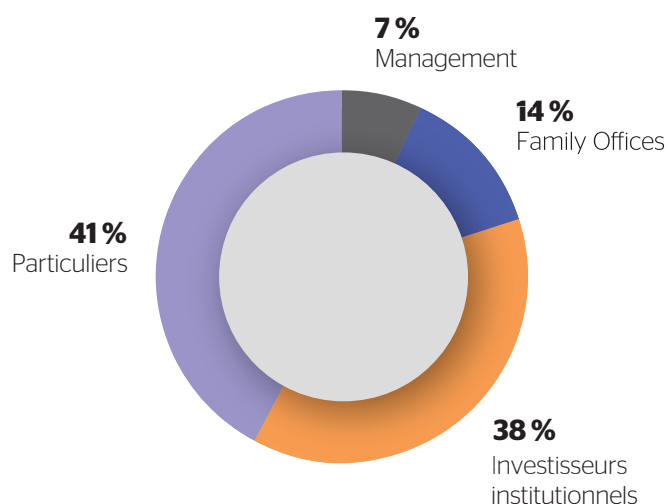
## DONNÉES BOURSIÈRES

Euronext /Nb d'actions échangées

Cours moyen 18 €



## RÉPARTITION DU CAPITAL (DÉCEMBRE 2015)



## CALENDRIER FINANCIER PRÉVISIONNEL

### 13 JUILLET 2016

Chiffre d'affaires  
du 2<sup>e</sup> trimestre 2016

### 31 AOÛT 2016

Résultats Semestriels 2016

### 15 NOVEMBRE 2016

Chiffre d'affaires  
du 3<sup>e</sup> trimestre 2016

### 28 FÉVRIER 2017

Chiffre d'affaires  
du 4<sup>e</sup> trimestre et annuel 2016

\* Prestataire de service rémunéré par Nanobiotix dans le cadre d'un contrat de couverture.

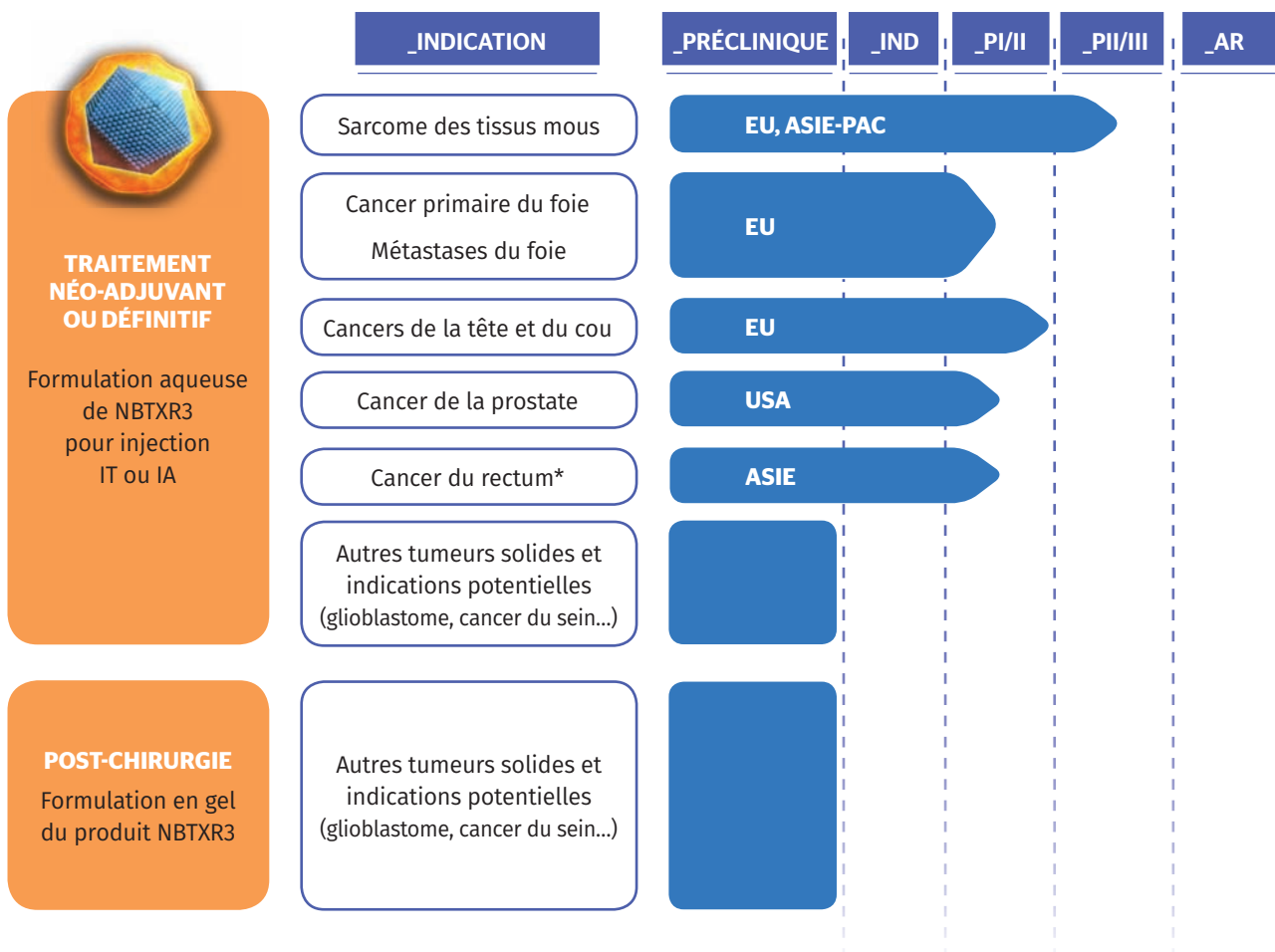
# \_ PIPELINE DE PRODUITS

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 solides et cela par de multiples voies d'administration.

Nanobiotix mène un vaste programme de développement clinique global avec son produit leader NBTXR3, actuellement en essais cliniques dans 6 indications en Europe, aux États-Unis et en Asie.

## NBTXR3 : un développement clinique en expansion

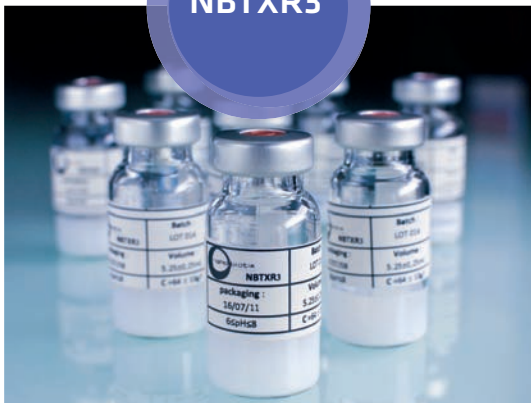


IND : Investigational New Drug - Demande d'autorisation d'entrer en essai clinique.

AR : Autorisation réglementaire de mise sur le marché.

\* Essai clinique de PharmaEngine

## NBTXR3



Premier produit d'une nouvelle classe de radio-enhancers, NBTXR3 pourrait potentiellement être applicable à l'ensemble des tumeurs solides. Ce produit est actuellement en développement clinique à travers le monde dans 6 indications en oncologie.

NBTXR3 pourrait également être développé dans d'autres indications comme les cancers de l'Œsophage, les glioblastomes, les cancers du Col de l'utérus, etc.

Le mode d'action physique des nanoparticules NanoXray permet de se libérer complètement ou partiellement des contraintes liées à la variabilité biologique des patients.

NanoXray nécessite une injection unique avant le début des séances de radiothérapie et n'implique pas de changements dans les procédures de chirurgie ou de radiothérapie. NanoXray est totalement compatible avec les équipements existants dont disposent la quasi-totalité des établissements hospitaliers dans le monde traitant des patients en oncologie.

Plusieurs combinaisons sont concevables : avec la chimiothérapie, les anticorps monoclonaux ou d'autres approches thérapeutiques comme l'immuno-oncologie.

## NBTXR3-Gel



NBTXR3-gel 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 d'une tumeur. L'objectif de ce produit est de mieux cibler et détruire avec la radiothérapie les cellules cancéreuses non retirées lors de la chirurgie de la tumeur et donc de prévenir les rechutes dont sont responsables ces cellules cancéreuses rémanentes.

Les indications potentiellement concernées pourraient être l'ensemble des indications de la radiothérapie postopératoire, tels que le cancer du Sein, du Poumon, etc.

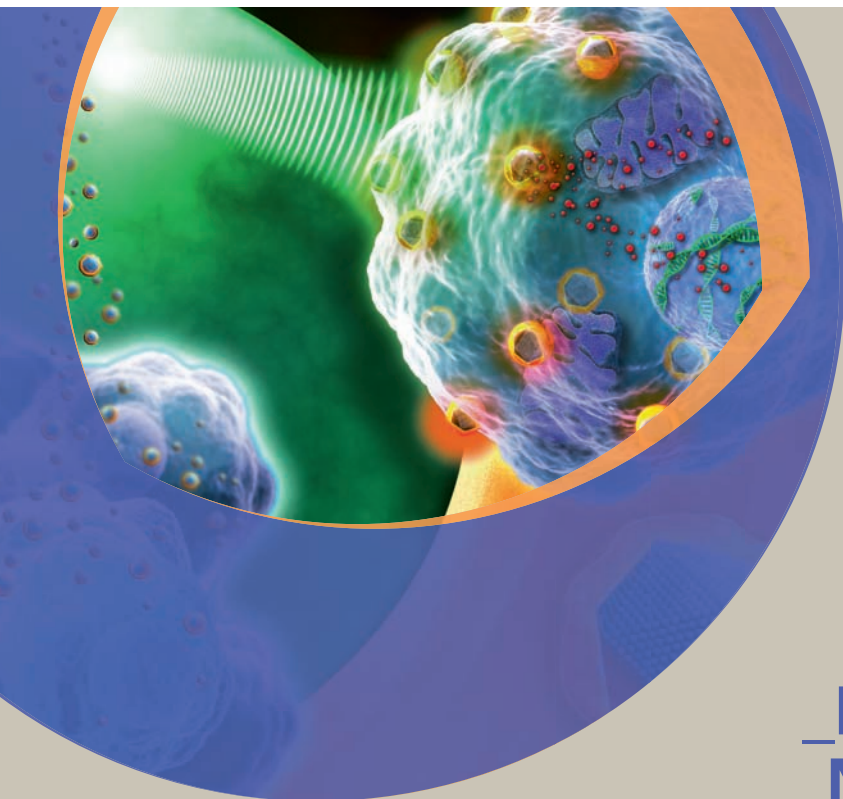
## NBTX-IV



Les nanoparticules NBTX-IV sont conçues pour être injectées par voie intraveineuse afin que le produit puisse atteindre la tumeur et les ganglions environnants, potentiellement déjà envahis localement par des cellules cancéreuses, afin d'augmenter la destruction tumorale et potentiellement réduire l'échappement ultérieur à distance de cellules malignes dans les ganglions voisins.

Les indications potentielles comprennent les métastases cérébrales et les tumeurs au stade avancé qui ont envahi les ganglions régionaux comme des cancers rectaux ou encore des carcinomes pulmonaires.





# 1

## PRÉSENTATION DE NANOBIOTIX ET DE SES ACTIVITÉS

<b>1.1</b>	<b>INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES</b>	<b>14</b>
1.1.1	Indicateurs et chiffres clés	14
1.1.2	Faits marquants de l'exercice	15
1.1.3	Événements récents	15
<b>1.2</b>	<b>PRÉSENTATION ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ</b>	<b>16</b>
1.2.1	Présentation générale de l'activité	16
1.2.2	Organigramme	18
1.2.3	Propriétés immobilières, usines et équipements	22
<b>1.3</b>	<b>DESCRIPTION DES ACTIVITÉS</b>	<b>23</b>
1.3.1	Marché & stratégie	23
1.3.2	Recherche et développement et brevets	32
1.3.3	Investissements	38
<b>1.4</b>	<b>ANALYSES ET COMMENTAIRES SUR LES ACTIVITÉS DE L'EXERCICE</b>	<b>39</b>
1.4.1	Information sur les activités de la Société	39
1.4.2	Contrats importants, licences et marques	65
1.4.3	Situation financière de la Société	68
1.4.4	Évolution prévisible, perspectives d'avenir et événements significatifs postérieurs à la clôture de l'exercice	72
1.4.5	Trésorerie, financement de capitaux	72
1.4.6	Présentation des comptes et affectation du résultat	75
1.4.7	Informations sur les dividendes	75
<b>1.5</b>	<b>FACTEURS DE RISQUES</b>	<b>76</b>
1.5.1	Risques spécifiques relatifs à l'activité de la Société	76
1.5.2	Autres risques	79
1.5.3	Assurances et couverture des risques	84
1.5.4	Faits exceptionnels et litiges	85

# 1.1 INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES

## 1.1.1 Indicateurs et chiffres clés

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 2014 consolidés.

### Bilan simplifié

Nanobiotix SA – Normes IFRS (en €)	Exercice 2015 12 mois audités	Exercice 2014 12 mois audités
Actifs non courants	3 470 256	1 549 104
Dont immobilisations incorporelles	7 525	9 941
Dont immobilisations corporelles	2 431 549	1 291 810
Dont immobilisations financières	1 031 181	247 353
Actifs courants	22 947 939	35 504 660
Dont autres actifs courants	5 944 713	2 518 184
Dont trésorerie et équivalents de trésorerie	17 003 225	32 986 475
<b>TOTAL ACTIF</b>	<b>26 418 195</b>	<b>37 053 765</b>
Capitaux propres	15 611 244	30 315 339
Passifs non courants	3 704 727	2 314 348
Dont dettes financières – part non courante	3 530 821	2 002 018
Passifs courants	7 102 224	4 424 077
Dont dettes financières – part courante	1 070 282	320 971
<b>TOTAL PASSIF</b>	<b>26 418 195</b>	<b>37 053 765</b>

### Compte de résultat simplifié

Nanobiotix SA – Normes IFRS (en €)	Exercice 2015 12 mois audités	Exercice 2014 12 mois audités
Total des produits de l'activité	4 015 229	2 770 795
<i>dont chiffre d'affaires</i>	265 543	967 500
<b>Résultat opérationnel</b>	<b>-17 141 647</b>	<b>-9 619 777</b>
Coût de l'endettement financier net	123 701	140 922
Résultat courant avant impôt	-17 003 084	-9 477 255
Résultat net	-17 003 084	-9 556 525
<b>Résultat global</b>	<b>-16 782 068</b>	<b>-9 650 318</b>

### Flux de trésorerie simplifié

Nanobiotix SA – Normes IFRS (en €)	Exercice 2015 12 mois audités	Exercice 2014 12 mois audités
<b>Capacité d'autofinancement</b>	<b>-15 246 949</b>	<b>-8 940 982</b>
Variation du besoin en fond de roulement lié à l'activité	-1 573 540	376 157
Flux net lié aux activités opérationnelles	-16 820 489	-8 564 825
Flux net lié aux activités d'investissement	-2 205 708	-1 142 423
Flux net lié aux activités de financement	3 056 032	37 713 781
Incidences des variations des cours des devises	-13 085	-525
<b>Flux net de trésorerie</b>	<b>-15 983 250</b>	<b>28 006 008</b>



## 1.1.2 Faits marquants de l'exercice

2015 a été marquée par d'importants progrès cliniques et dans le développement de la Société, qui a mis en place un vaste plan de développement clinique comprenant 6 indications (contre 2 en 2014). Les dépenses quant à elles ont été maintenues en conformité avec les prévisions de budget.

Les événements clés de la période sont résumés ci-dessous.

La Société a continué de renforcer ses équipes de R&D pour soutenir son développement.

Dans la perspective de l'obtention du marquage CE, envisagé vers la fin de l'année 2016, les activités préparatoires à la mise sur le marché ont démarré et du personnel supplémentaire recruté. La Société a également scellé un nouveau partenariat avec CordenPharma, afin d'anticiper les futurs besoins en produit NBTXR3 pour les essais cliniques (en Europe et aux États-Unis) ainsi que pour la future commercialisation.

La filiale américaine de Nanobiotix a par ailleurs accru ses activités, notamment afin de travailler sur le cancer de la Prostate, indication qui devrait démarrer en 2016.

En 2015, Nanobiotix a également recruté le très respecté Professeur Robert Langer en tant que Conseiller Scientifique.

### Développement clinique – NBTXR3

2015 a dépassé les attentes avec des avancées majeures dans plusieurs essais cliniques en cours permettant à Nanobiotix de faire un pas de plus vers la démonstration de l'utilisation et de la transférabilité de l'approche thérapeutique de la technologie NanoXray dans différents types de cancers.

Avancées majeures de la période :

- progrès significatifs et expansion de l'étude pivot avec NBTXR3 dans le Sarcome des Tissus Mous (étude « Act.in.sarc ») dans 10 pays ;
- résultats préliminaires positifs de l'essai clinique de phase I/II dans les cancers de la Tête et du Cou avec le produit NBTXR3, tendant à démontrer la faisabilité de l'injection de NBTXR3 et le bon profil de sécurité du produit aux premiers niveaux de dose ;
- démarrage d'un essai clinique de phase I/II pour NBTXR3 dans deux nouvelles populations : le carcinome hépatocellulaire (HCC) et les métastases du Foie ;
- Nanobiotix a également reçu, le 30 décembre 2015 (annoncé en janvier 2016), l'accord de la Food and Drug Administration (FDA) américaine pour sa demande d'*Investigational New Drug* (IND). Cette autorisation permet à la Société de démarrer sa première étude clinique aux États-Unis avec NBTXR3 dans le cancer de la Prostate, une nouvelle indication touchant une très large population.

À ce jour, l'objectif de la Société est de développer NBTXR3 dans les premières indications où la dose standard de radiothérapie administrée aux patients est maintenue, avec l'intention d'en augmenter l'efficacité. Le pipeline de la Société comprend actuellement : un essai d'enregistrement de phase II/III dans le Sarcome des Tissus Mous (STM), 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, un essai de phase I/II dans le cancer de la Prostate et un essai de phase I/II dans le cancer du Rectum (par PharmaEngine). Ces essais cliniques sont en cours en Europe, aux États-Unis et en Asie.

## 1.1.3 Événements récents

2016 a positivement démarré pour Nanobiotix et son produit leader NBTXR3, avec l'obtention d'une preuve de concept préliminaire dans son nouveau programme de recherche préclinique en immuno-oncologie, la publication de résultats positifs dans l'étude sur les cancers de la tête et du cou et la réalisation avec succès d'un placement privé permettant à la Société d'avoir une visibilité financière jusqu'à mi-2017.

### Programme de recherche en Immuno-oncologie

En janvier 2016, la Société a annoncé le démarrage d'un nouveau programme de recherche en Immuno-Oncologie, avec son produit leader NBTXR3, qui pourrait potentiellement apporter une nouvelle dimension à l'immunothérapie en oncologie. Ce programme s'ajoute au programme principal de développement clinique en cours du produit NBTXR3 administré seul.

En mai 2016, la Société a annoncé avoir établi une preuve de concept préliminaire avec son produit leader NBTXR3 dans son nouveau programme en Immuno Oncologie (IO) :

- données préliminaires prometteuses issues du programme préclinique d'Immuno Oncologie, montrant que NBTXR3 pourrait transformer une tumeur en vaccin ;
- nouveaux usages et nouveaux marchés potentiels pour NBTXR3, en parallèle de son développement clinique principal ;

- nouvelles opportunités de combinaison de NBTXR3 avec d'autres médicaments d'Immuno Oncologie qui pourraient offrir un avantage compétitif unique.

### Étude de phase I/II dans les cancers de la tête et du cou

La Société a annoncé, en juillet 2016, des résultats positifs dans l'essai de phase I/II avec son produit leader NBTXR3 pour le traitement des cancers localement avancés de la cavité buccale, de la langue ou de l'oropharynx (cancers de la tête et du cou) chez les patients fragiles et âgés. Les objectifs primaires de sécurité et de faisabilité de l'étude ont été atteints et des signes préliminaires d'effet anti-tumoral ont été observés chez tous les patients évaluable. Sur la base de ces résultats prometteurs, Nanobiotix est en cours d'élaboration du plan de développement clinique de NBTXR3, potentiellement en Europe et aux États-Unis, qui pourrait conduire à l'enregistrement du produit dans cette indication.

### Développement financier

Le 11 mars 2016, Nanobiotix a levé avec succès 21,3 M€ par voie de placement privé d'actions ordinaires nouvelles. Les actions ordinaires nouvelles ont été émises principalement au bénéfice d'investisseurs spécialisés dans les Sciences de la Vie, dont une majorité située aux États-Unis.

## 1.2 PRÉSENTATION ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ

### 1.2.1 Présentation générale de l'activité

Nanobiotix, *spin-off* de l'Université de Buffalo, SUNY, a été créée en 2003. Société pionnière et leader en Nanomédecine, elle a développé une approche révolutionnaire dans le traitement local du cancer. La Société concentre son effort sur le développement de son portefeuille de produits entièrement brevetés, NanoXray, innovation reposant sur le mode d'action physique des nanoparticules qui, sous l'action de la radiothérapie, permettent de maximiser l'absorption des rayons X à l'intérieur des cellules cancéreuses.

Les produits NanoXray sont compatibles avec les traitements de radiothérapie standards et visent à traiter potentiellement une grande variété de cancers solides (Sarcome des Tissus Mous, cancer du Sein, cancers du Foie, cancer de la Tête et du Cou, Glioblastome, Prostate...) et cela par de multiples voies d'administration.

NBTRX3, le produit NanoXray en tête du développement, est actuellement testé au cours de plusieurs études cliniques chez des patients atteints de Sarcome des Tissus Mous, de cancers de la Tête et du Cou, de cancer de la Prostate, de cancers du Foie (CHC et métastases hépatiques) et de cancer du Rectum (essai mené par PharmaEngine, partenaire de Nanobiotix). La Société a établi un partenariat avec PharmaEngine pour le développement clinique et la commercialisation de NBTRX3 en Asie-Pacifique. En parallèle, Nanobiotix a lancé un programme de recherche préclinique en immuno-oncologie.

Nanobiotix est entrée en bourse en octobre 2012. La Société est cotée sur le marché réglementé d'Euronext à Paris (Code ISIN : FR0011341205, code mnemonique Euronext : NANO, code Bloomberg : NANO : FP). Le siège social de la Société se situe à Paris, en France. La Société dispose d'une filiale aux États-Unis, à Cambridge, Massachusetts.

#### Événements 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/II (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>e</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>e</sup> patient au sein de l'étude pilote de phase I/II ;
- Août : accord de licence avec PharmaEngine prévoyant un paiement initial (*upfront payment*) de 1 M\$ (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 NBTRX3 en terme de sécurité fondé sur le traitement de 12 patients atteints 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 - les cancers de la Tête et du Cou,
  - sélection du NBTRX-IV (second produit issu de la technologie NanoXray) par le Nanotechnology Characterization Laboratory (NCL) aux États-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 NBTRX3 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 NBTRX-gel (NBTRX-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/II 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 (États-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 a reçu en octobre 2014 un paiement d'étape de 1 M\$ de PharmaEngine,
  - Dans le cadre du projet NICE, un 2<sup>nd</sup> versement de 1,1 M€ a été perçu 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 et 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 de 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 potentielle ;
- 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 (phase II/III) d'enregistrement 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 États-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 ;
- Mai :
  - Nanobiotix annonce avoir établi une preuve de concept préliminaire avec son produit leader NBTXR3 dans son nouveau programme en Immuno Oncologie (IO),
  - Nanobiotix va recevoir un nouveau paiement d'étape de 1M\$ US de la part de son partenaire taiwanais PharmaEngine à la suite du traitement du 1<sup>er</sup> patient dans l'essai dédié au Sarcome des Tissus Mous en Asie,
- Juin : Capital Venture International (CVI) exerce 50 000 bons de souscription d'actions donnant accès à 50 000 actions ordinaires de la Société, représentant une augmentation de capital d'un montant total de 893 500 €,
- Juillet : Annonce de résultats positifs dans l'essai de phase I/II sur les cancers de la tête et du cou avec le produit leader NBTXR3.

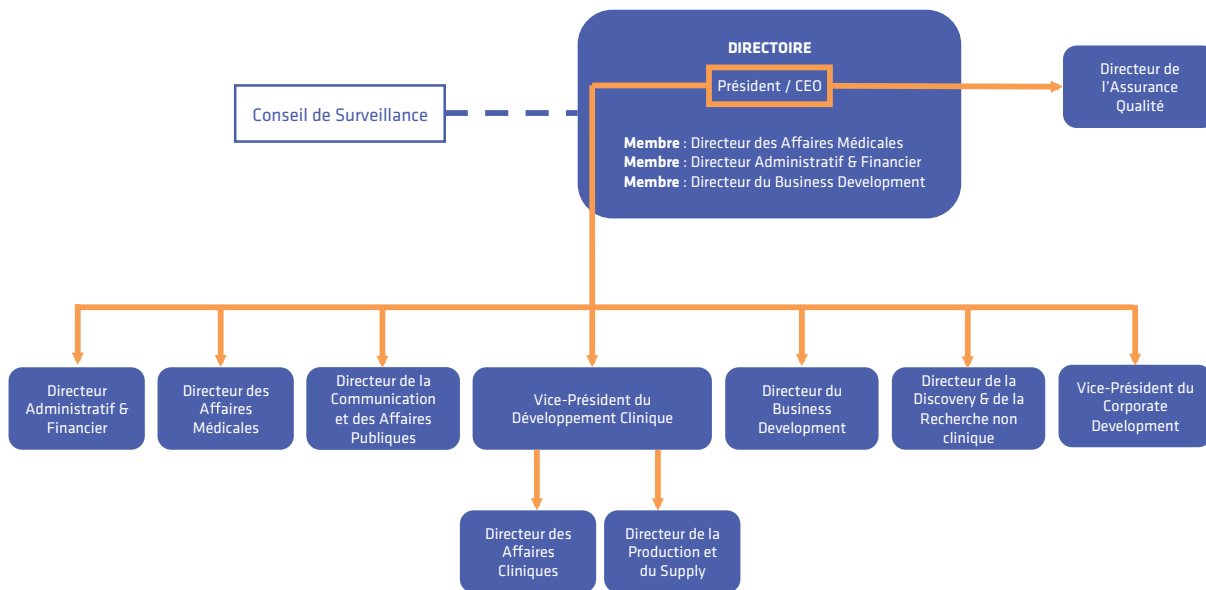
\* À la date du présent document, l'ensemble des bons de souscription ne sont plus exercables. CVI a exercé 50 000 BSA en juin 2016 donnant accès à 50 000 actions ordinaires de la Société.

## 1.2.2 Organigramme

Nanobiotix compte 60 collaborateurs (hors stagiaires) à fin décembre 2015, encadrés par un management complémentaire et très expérimenté ainsi que par un comité consultatif composé de personnalités faisant référence dans leur domaine.

### 1.2.2.1 Organigramme opérationnel

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



#### 1.2.2.1.1 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.

Les équipes projets gèrent de façon autonome, flexible et réactive les projets innovants de la Société. Pour mener à bien leurs travaux et lorsque nécessaire, 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 technologies.

#### 1.2.2.1.2 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 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.

Fort de 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 réalisée en partenariat avec des 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 recouvrent des domaines divers qui vont de l'obtention d'autorisations pour la réalisation d'essais cliniques, l'obtention du marquage CE, en passant par les relations entre Nanobiotix et différents professionnels du monde 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 de s'assurer de la mise en place correcte des nouvelles réglementations. Ces nouvelles normes concernent notamment, le changement profond de la gestion globale des effets indésirables

ainsi que l'établissement, le suivi et la publication des relations de Nanobiotix avec différents corps de métiers en relation avec la santé humaine. La complexification de la réglementation oblige par ailleurs les Affaires Réglementaires à travailler en concertation avec les affaires juridiques.

Les Affaires Réglementaires sont également 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 éventuels 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 de dispositifs médicaux, conformément à la réglementation sur la veille sanitaire. Les Affaires Réglementaires participent à la formation du personnel en matériovigilance afin d'élargir et améliorer le programme de Nanobiotix qui englobe le contexte législatif et réglementaire de la matériovigilance et la préparation de l'entreprise pour la gestion des potentiels incidents et des situations de crise.

Enfin, les Affaires Réglementaires ont mis en place et établi le suivi de la pharmacovigilance (réglementations pour les médicaments) selon l'EMA (European Medicines Agency), la FDA et les autorités sanitaires nationales. 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.

### 1.2.2.1.3 La direction du développement clinique

Le département du Développement Clinique est devenu une entité indépendante en décembre 2012. C'est le département le plus important de la Société ; il regroupe 24 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 académiques en collaboration avec le *Business Development*.

Les objectifs opérationnels fondamentaux se résument ainsi :

- assurer de la qualité des essais cliniques réalisés en établissements de santé,
- accélérer les recrutements de patients dans les essais,
- assurer la sécurité des patients inclus dans les essais cliniques, et
- optimiser les 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 leurs activités à la conception de la méthodologie des essais, la gestion des données, leur analyse et la publication des 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 (comités externes à l'essai, responsables 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 l'agrément Crédit Impôt Recherche (CIR) délivré par le Ministère de la recherche.

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 des autorités sanitaires, suivent des protocoles scientifiques rigoureux, et respectent, conformément à l'éthique, l'intérêt des personnes soumises à la recherche médicale.

### 1.2.2.1.4 La direction de l'assurance qualité

La direction de l'assurance qualité détermine les processus clés, oriente les objectifs, corrige les éventuels 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 notamment. La documentation CMC (*Chemistry, Manufacturing and Control*) sera établie et intégrée aux dossiers de demandes de mises sur le marché.



### 1.2.2.2 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**

**Nationalité :** Française

**Date de première nomination :** 27 mai 2004

**Date de fin de mandat :** À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019

#### BIOGRAPHIE

Titulaire d'un doctorat en Physique-Chimie spécialisé dans les nanomatériaux, de l'Université de Pierre et Marie Curie et du CEA, et d'un DEA en physique de la matière condensée de l'UPVI-ESPCI (Paris), Laurent Lévy bénéficie d'une forte expérience des sciences et techniques liées à la nanomédecine, domaine dans lequel il travaille depuis plus de vingt ans. Ses recherches à la frontière de la chimie, de la biologie et de la physique lui ont permis de développer un certain nombre d'applications concrètes en nanomédecine, comme la technologie NanoXray qui pourrait ouvrir une nouvelle ère dans le domaine du traitement du cancer.

Avant de créer Nanobiotix en 2003, Laurent Lévy a travaillé durant plusieurs années comme consultant en développement d'application des nanotechnologies auprès de groupes tels que Sanofi (Pharma), Guerbet (Imagerie médicale), Rhodia (Chimie), ainsi que pour des start-ups de biotechnologie. Auteur de 35 publications et communications scientifiques internationales, Laurent Lévy a déposé un grand nombre de 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 Levy est le vice-Président de l'ETPN, où il s'engage à promouvoir la nanomédecine et à aider au développement de projets ambitieux ainsi qu'à la mise en valeur des Petites et Moyennes Entreprises (PMEs) du secteur, leaders de l'innovation.



**PHILIPPE MAUBERNA - Directeur administratif et financier**

**Nationalité :** Française

**Date de première nomination :** 28 août 2013

**Date de fin de mandat :** À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019

#### BIOGRAPHIE

Expert en direction et développement de projets financiers et opérationnels de l'industrie pharmaceutique, notamment exercé chez Astellas Pharma ; il a conduit de nombreux projets en France comme à l'international, accompagnant 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. Diplômé de l'ISG-INSEAD, Philippe a rejoint Nanobiotix en mai 2013 en perspective de la mise sur le marché du premier produit et pour accompagner stratégiquement la croissance globale de Nanobiotix.




**ELSA BORGI - MD, Directeur des affaires médicales**
**Nationalité :** Argentine

**Date de première nomination :** 7 mars 2008

**Date de fin de mandat :** À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019

**BIOGRAPHIE**

Elsa Borghi a rejoint l'équipe de Nanobiotix en 2008, après avoir travaillé pour le département de R&D Oncologie de Sanofi-Aventis. Elle a conduit avec succès le développement de médicaments majeurs en oncologie, des essais cliniques jusqu'à l'enregistrement des produits. Elsa Borghi a commencé à travailler dans l'industrie pharmaceutique en 1996 dans le secteur de la sécurité des médicaments, principalement en oncologie. Dès 1999, elle a travaillé sur des essais cliniques pivots, notamment pour le traitement du cancer du côlon, du cancer du sein et du cancer de la prostate. Elle a, en outre, 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.

Elsa Borghi est devenue Docteur en médecine en 1984 (Université de Cordoba-School of Medicine) et a obtenu l'équivalent français en 1994 (Université de Paris V), complété par une spécialisation en génétique humaine en 1995. En parallèle de son diplôme de médecine, elle a également obtenu un master en sciences biologiques à l'Université Paris VI.


**BERND MUEHLENWEG - Ph.D., Directeur du Business Development**
**Nationalité :** Allemande

**Date de première nomination :** 22 mars 2012

**Date de fin de mandat :** À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019

**BIOGRAPHIE**

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 de plusieurs formations sur les Fusions/Acquisitions et sur les techniques de négociation. Il a notamment été responsable de la négociation et l'exécution de plusieurs licences et accords de commercialisation. Bernd est co-auteur de plus de 17 publications scientifiques et de 2 brevets. Plus récemment, Bernd Muehlenweg a été le Directeur du *Business Development* de WILEX AG à Munich, où il a contribué de manière significative à positionner l'entreprise 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 notamment en concluant des alliances stratégiques et partenariats.

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

Nanobiotix développe 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 afin 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.

### 1.2.2.4 Organigramme juridique

La Société détient une participation à 100 % dans sa filiale Nanobiotix Corp. qui a été créée le 22 septembre 2014.

#### 1.2.2.4.1 Liste des filiales, succursales et établissements secondaires

Nanobiotix Corp., société de droit de l'État de Delaware créée en septembre 2014, est située à Cambridge dans la région de Boston, Massachusetts (États-Unis), le centre mondial pour les Sciences de la Vie. Son capital est de 1 000 \$, détenu à 100 % par Nanobiotix SA.

Nanobiotix Corp. développe aux États-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.

#### 1.2.2.4.2 Principaux flux intrasociété

Les principaux flux intrasociété 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 4.1 du présent document de référence.

## 1.2.3 Propriétés immobilières, usines et équipements

La Société ne détient aucune propriété immobilière.

Le descriptif des locaux loués en France par Nanobiotix SA et aux États-Unis par Nanobiotix Corp est le suivant :

### Informations relatives aux contrats de location

Utilisation	Situation contractuelle au 31/12/2015				Situation contractuelle au 31/12/2014			
	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
<b>Bâtiment 1</b> Laboratoire et Bureaux	176	21 192 €	21 192 €	31/12/16	556	47 602 €	37 348 €	17/05/19 et 21/12/15
<b>Bâtiment 2</b> Bureaux	1 053	59 505 €	59 505 €	31/12/26				
<b>Local de production 1</b> Production et activités de développement	40	7 582 €		31/07/19	40	7 582 €	41 700 €	31/07/19
<b>Local de production 2</b> Production et activités de développement	73	- €	- €	Inclus dans prestation de services	73	- €	- €	Inclus dans prestation de services
<b>Bureau filiale US</b> Activités administrative	15	2 296 €	6 889 €	Bail renouvelable	7	2 057 €	6 910 €	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 2015 sont détaillés ci-dessous.

### Paiements dus par période au 31/12/2015

	À 1 an au plus	À plus d'1 an et à 5 ans au plus	À plus de 5 ans	Total
Contrats de location simple	332 818	952 074	773 560	2 058 452
Contrats de location informatique	10 593			10 593

Entre le 31 décembre 2014 et le 31 décembre 2015, les engagements hors bilan n'ont pas significativement changé.



## 1.3 DESCRIPTION DES ACTIVITÉS

### 1.3.1 Marché & stratégie

Aucun des produits de Nanobiotix n'a, à la date du présent document de référence, atteint le stade de la commercialisation.

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

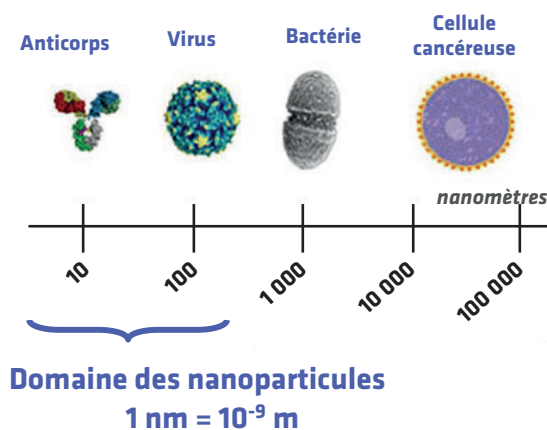
La Société estime être positionnée au carrefour de deux marchés significatifs et en croissance, celui de la nanomédecine et celui de l'oncologie.

##### 1.3.1.1.1 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.

#### REPRÉSENTATION D'OBJETS COMMUNS (EAU, CELLULE...) ET NANOPARTICULES PLACÉES SUR UNE ÉCHELLE EN NANOMÈTRE



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. La santé est un secteur en pleine croissance qui devrait bénéficier largement de l'apport des nanotechnologies.

#### 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 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.

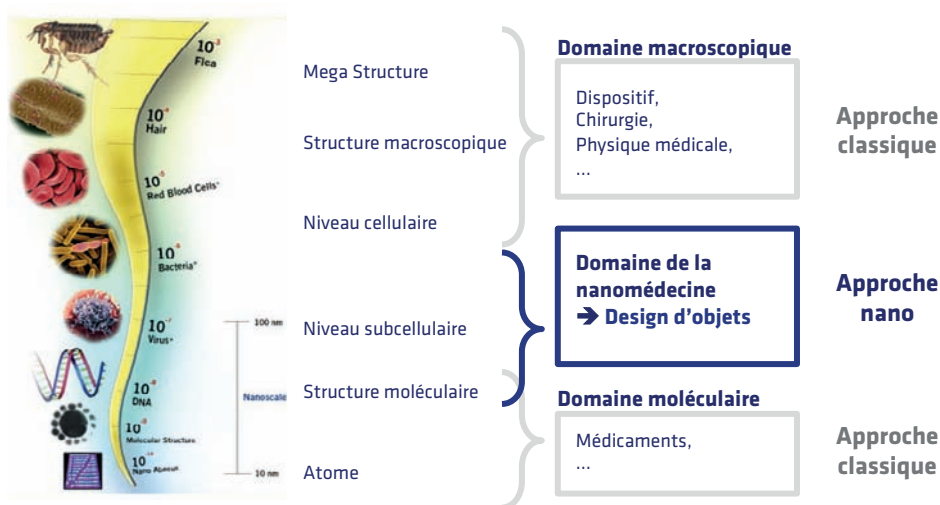
Disposer de matériaux à l'échelle du nanomètre permet deux choses essentielles :

- 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 physiques 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-après). 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.

1

POSITION DE LA NANOMÉDECINE COMPARÉE AUX APPROCHES THÉRAPEUTIQUES HABITUELLES



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.

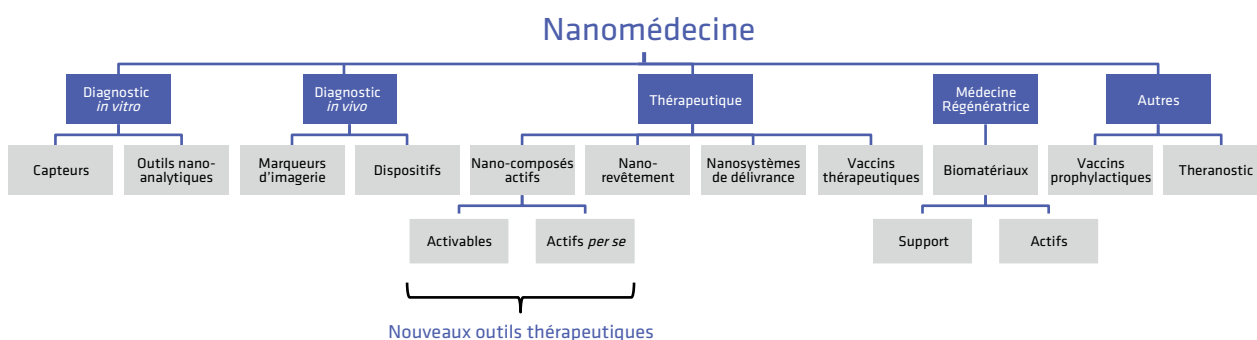
Ces technologies permettent par exemple de produire un diagnostic plus rapide mais aussi de rendre les médicaments moins toxiques ou plus efficaces.

LES APPLICATIONS DE LA NANOMÉDECINE

Au cours des dernières années, d'importants efforts ont été faits conduisant à des progrès significatifs dans le domaine de la nanomédecine. Un certain nombre d'approches basées sur les nanomédecines ont démontré un potentiel considérable pour rendre le diagnostic et les thérapies plus efficaces et moins toxiques.

Le schéma suivant illustre la répartition des applications de nanomédecine selon leur utilisation : thérapie, médecine régénérative ou diagnostic.

APPLICATIONS DE LA NANOMÉDECINE (1)



La nanomédecine peut avoir un impact majeur dans de nombreux secteurs de la santé :

- le diagnostic ;
- l'oncologie ;
- les maladies cardiovasculaires ;
- les maladies musculosquelettiques ;
- les maladies neurodégénératives ;
- les maladies inflammatoires ;
- les diabètes ;
- etc.

(1) Étude du LEEM et de Bionest Partners sur la nanomédecine-oct 2008 ; actualisée en décembre 2013.

Désormais très répandue, un nombre croissant d'entreprises développe de nouvelles approches fondées sur la nanomédecine afin d'offrir aux médecins des outils efficaces pour améliorer drastiquement le diagnostic et le traitement d'un grand nombre de maladie.

Fruit d'une recherche scientifique approfondie, les applications de la nanomédecine sont très nombreuses et variées. On peut d'ores et déjà considérer que nous connaissons aujourd'hui la seconde génération de nanoproducts :

La première génération de produits de nanomédecine permet d'améliorer les approches médicales existantes. Il s'agit par exemple d'aider des molécules thérapeutiques classiques à être mieux distribuées dans le corps. Comment ? En encapsulant ces molécules dans des nanoparticules. Grâce à ces nanovecteurs, une délivrance contrôlée affinée peut conduire à la réduction des effets secondaires (toxicité) et/ou atteindre plus efficacement leur cible dans le corps humain.

La nouvelle génération de produits de nanomédecine est totalement innovante en ce qu'elle n'implique pas de molécules chimiques ou biologiques. En effet, les nanoparticules sont ici, par elles-mêmes, et grâce à l'activation de leurs propriétés physiques, le principe actif qui apporte un bénéfice thérapeutique.

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.

La nanomédecine est déjà une réalité offrant d'importants bénéfices concrets aux patients. En 2015, 230 produits de nanomédecine ont été identifiés sur l'ensemble du marché, ils sont soit en cours d'essai clinique soit d'ores et déjà sur le marché à la disposition des patients. La nanomédecine est développée dans tous les domaines de la santé et pour un grand nombre d'affections majeures (dont le cancer, mais aussi les maladies cardiovasculaires, neurodégénératives, musculosquelettiques et inflammatoires), raison pour laquelle il existe déjà 49 produits sur le marché et 122 produits en cours de développement clinique - dont la moitié d'entre eux déjà en essai clinique de phase II ou III.

La majorité des applications actuelles sont des systèmes de délivrance contrôlée ou des produits à visées thérapeutiques, ces

deux domaines représentant 80 % des 230 produits identifiés. Les autres produits concernent l'imagerie, le diagnostic (*in vitro* et *in vivo*), des vaccins ou encore des biomatériaux.

L'ensemble du marché de la nanomédecine a été estimé entre 50,1 et 68 M\$ en 2011 (LEEM-Bionest Partner study on nanomedicine - Décembre 2013). En 2016, il devrait représenter 129 M\$.

Avec 78 produits en cours de développement clinique ou sur le marché (dont Abraxane, Doxil, DaunoXome, Evacet, Lipo-Dox, les tests MyCare, NanoTherm), l'oncologie est le premier domaine thérapeutique bénéficiant des produits de nanomédecine.

### 1.3.1.1.2 Le cancer et les traitements actuels

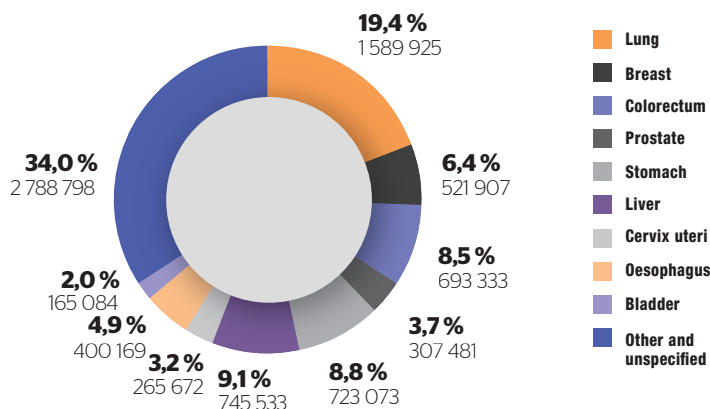
« Cancer » est un terme général désignant un grand nombre de maladies hétérogènes dont les origines et la croissance dérivent d'un comportement anormal des cellules des différents tissus du corps. Pour des raisons multiples, certaines cellules n'obéissent plus aux instructions de l'organisme et continuent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

Dans le monde occidental et aux États-Unis, le cancer est la seconde cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires. Ce phénomène alarmant est de plus en plus constaté dans les pays en développement qui représentent près de 70% des décès par cancer dans le monde. Son incidence augmente de façon constante depuis plusieurs décennies, les facteurs étiologiques principaux étant l'accroissement et le vieillissement de la population ainsi que l'augmentation de l'exposition aux facteurs de risques (tabac, alcool, pollution...) et l'environnement (expositions professionnelles, polluants atmosphériques, polluants de l'eau, contaminants alimentaires, radiations...).

Dans le monde, le cancer tue d'avantage que le sida, le paludisme et la tuberculose réunis, avec plus de 8,2 millions de décès en 2012 (World Cancer Report 2014). Alors qu'en 2012, on comptait approximativement 14 millions de nouveaux cas, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que ce nombre passera à 22 millions au cours des deux prochaines décennies.

## MORTALITÉ DUE AUX CANCERS DANS LE MONDE



Source : Globocan 2012, IARC, 2010.

**Description des activités**

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. 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. En terme de mortalité, 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.

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.

**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. À 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 résécabilité 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.

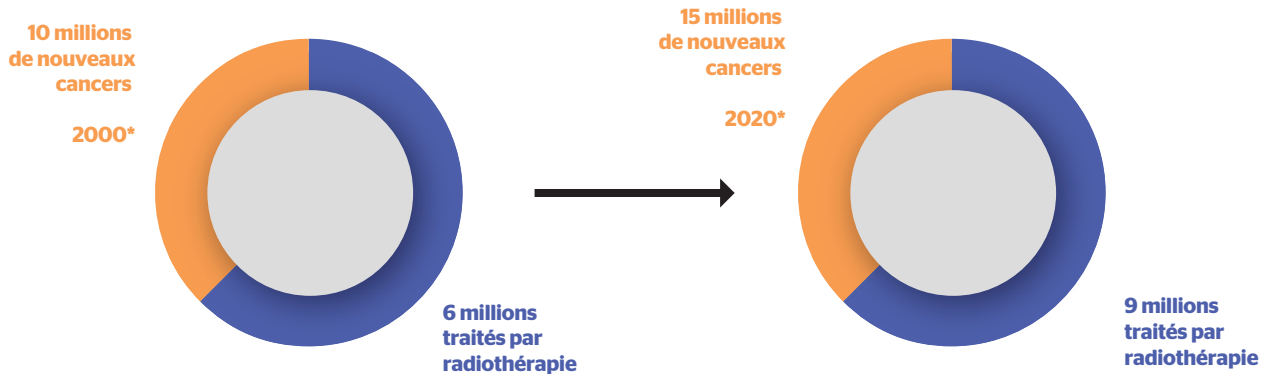
La radiothérapie consiste à utiliser des rayonnements (ou radiations) pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. Deux techniques sont employées, la radiothérapie d'application externe et celle d'application interne :

- 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>(1)</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>(2)</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 les traitements immuno-oncologiques qui ne ciblent pas directement la tumeur, mais stimulent le système immunitaire, lui permettant de reconnaître les cellules cancéreuses et de les détruire. Les traitements immuno-oncologiques agissent contre un grand nombre de types de cancer : mélanome au stade avancé, cancer du poumon, cancer de la prostate, cancer de la peau, cancers digestifs, de l'ovaire, du cerveau, et d'autres. Ces traitements devraient représenter une part importante du traitement anticancéreux dans les prochaines années

D'autres traitements sont en développement comme l'hormonothérapie, traitement destiné à empêcher l'action d'hormones susceptibles de stimuler la croissance des cellules de certains types de cancers comme celui de la prostate ou le cancer du sein\*.

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

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

Le cancer est le paradigme de la maladie dégénérative. Bien que les tissus sains et le tissu cancéreux proviennent de la même information génétique, ils constituent un exemple de mosaïque

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

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.

**LE MARCHÉ DE L'ONCOLOGIE**

Le marché mondial des traitements anticancéreux a été évalué à 107 M\$ US en 2015 soit une progression de 11,5 % comparé à 2014, a révélé un rapport d'étude sur la santé de l'institut IMS Health Holdings. Le rapport indique que la croissance annuelle des dépenses de médicaments en oncologie devrait être de 7,5 % à 10,5 %, ce qui représente plus de 150 M\$ d'ici 2020.

En 2013, le chiffre d'affaires réalisé à partir des 20 médicaments anticancéreux les plus importants atteint 36 milliards dans les sept principaux pays (i.e., États-Unis, Japon, l'Allemagne, France, Angleterre, Italie et Espagne).

(1) *Radiation therapy equipment - A global strategic business report 08/06.*

(2) 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.

Description des activités

La Société se positionne au carrefour de ces deux marchés stratégiques : le marché de l'oncologie et le marché de la nanomédecine. 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.

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

Nanobiotix a pour mission de conduire le développement clinique et d'assurer 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,

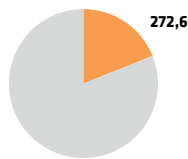
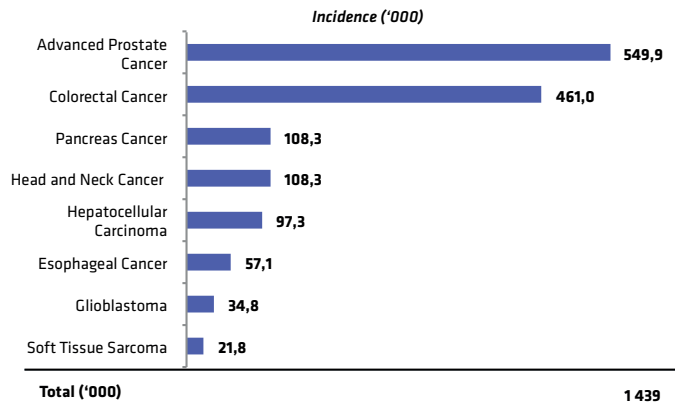
la Société pourrait prétendre toucher une grande partie de l'ensemble des patients traités par cette approche thérapeutique ;

- 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. De 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 de 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-après).

**NBTXR3, LES INDICATIONS CIBLÉES ET TAILLE DE POPULATION (POPULATIONS DE PATIENTS CIBLES AUX ÉTATS-UNIS, JAPON ET EU TOP 5 POUR LES PREMIÈRES INDICATIONS DU PORTFOLIO)<sup>(1)</sup>**

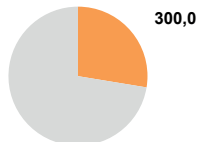
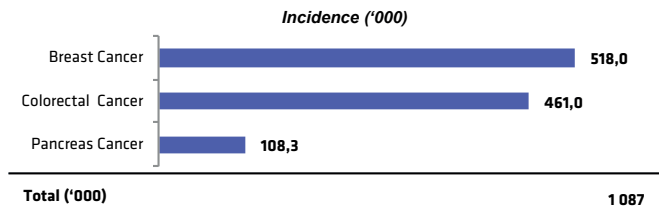
**Indication cancer specific**



Target patient population ('000) based on planned registration studies



**Indication organ specific (secondary cancer)**



Target patient population ('000) based on planned registration studies



(1) 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.



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 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

NBTXR3-gel (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 NBTXR3-gel 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.

### NBTX-IV : indications ciblées et taille de population <sup>(1)</sup>

#### NBTX-IV

Indication	Incidence	Population cible
Cancer du Sein	517 970	319 499
Prostate cancer	549 901	
Non-Small Cell Lung Cancer	454 536	
Brain métastases	98 000	
Cervical cancer	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.

(Source : DATAMONITOR et GLOBAL DATA.)

### NBTXR3-gel (NBTX-TOPO) : indications ciblées et taille de population <sup>(2)</sup>

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

Indication	Incidence	Population cible
Cancer du Sein	517 970	431 800
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.

(1) Données pour l'Europe et les États-Unis seulement.

(Source : DATAMONITOR et GLOBAL DATA.)

(1) Source : DATAMONITOR ; GLOBAL DATA ; <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/>.

(2) Source : DATAMONITOR ; GLOBAL DATA ; <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/>.



## Description des activités

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 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 NBTXR3-gel.

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 M€ 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 (États-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 viennent, en utilisant des doses moindres. Les produits NanoXray pourraient s'insérer dans ces indications à venir.

### 1.3.1.2 Concurrence

#### 1.3.1.2.1 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. Cependant, 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 environnants ? ».

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 (*Adaptive 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 et le faire évoluer 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, qui sont compatibles avec l'ensemble des équipements de radiothérapie.

#### 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'avérerait 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 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 prérequis 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.

#### 1.3.1.2.2 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 radio-immunoconjugués (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 (États-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 atteints d'un glioblastome multiforme récurrent utilisant la technologie « NanoTherm™ » seule ou en combinaison avec la radiothérapie, en comparaison avec la radiothérapie seule. Aux États-Unis, l'agence américaine Food and Drug Administration (FDA) a accordé une IDE (*Investigational Device Exemption*) en mai 2015, pour traiter des patients atteints 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 constituent selon la Société des atouts très forts et devraient donner à Nanobiotix une position unique sur le marché.

1

## 1.3.2 Recherche et développement et brevets

### 1.3.2.1 Recherche et développement (R&D)

Depuis la création de la Société, l'essentiel des ressources a été consacré aux activités de Recherche et Développement. Ces activités sont décrites de façon détaillée au paragraphe 1.4.1.

Pour les activités de Recherche et Développement (recherche, précliniques, cliniques, affaires médicales et réglementaires) et de Production, les équipes projets gèrent de façon autonome, flexible et réactive les projets innovants de la Société. Lorsque nécessaire pour mener à bien leurs travaux, les équipes de R&D font appel à des sous-traitants possédant des technologies de pointe.

Au sein de l'effectif 2015, la fonction de R&D (incluant les équipes de production et d'assurance qualité) dans l'entreprise demeure largement dominante puisqu'elle représente 75% des salariés. 22 salariés sont titulaires d'un doctorat en médecine, pharmacie ou sciences. Ils présentent des expertises complémentaires pour conduire l'ensemble des activités clés au sein de la Société.

#### 1.3.2.1.1 Le cadre réglementaire

##### 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 États-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 : une phase pilote (phase I/II où la sécurité du produit et la faisabilité de son utilisation sont testées), suivie d'une phase pivot (phase II/III 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 États-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 celles applicables aux médicaments.

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

##### 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.

### Répartition des dispositifs médicaux selon la Directive européenne 93/42/CEE et ses amendements

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)

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 la 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 la 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

essentiels » 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 cliniques chez l'être humain. Ces essais sont encadrés par les réglementations inscrites dans l'ISO 14155.

**CADRE RÉGLEMENTAIRE APPLICABLE AUX MÉDICAMENTS AUX ÉTATS-UNIS**

Aux États-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.).

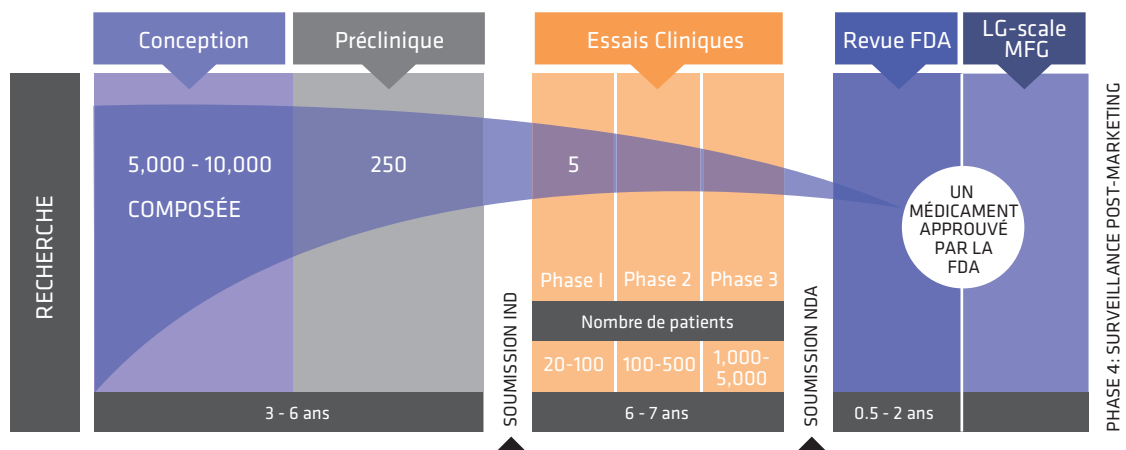
Dans le cas de NBTXR3, comme pour tout autre médicament, la voie de développement commence avec la soumission d'une IND (*Investigational New Drug Application*).

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.

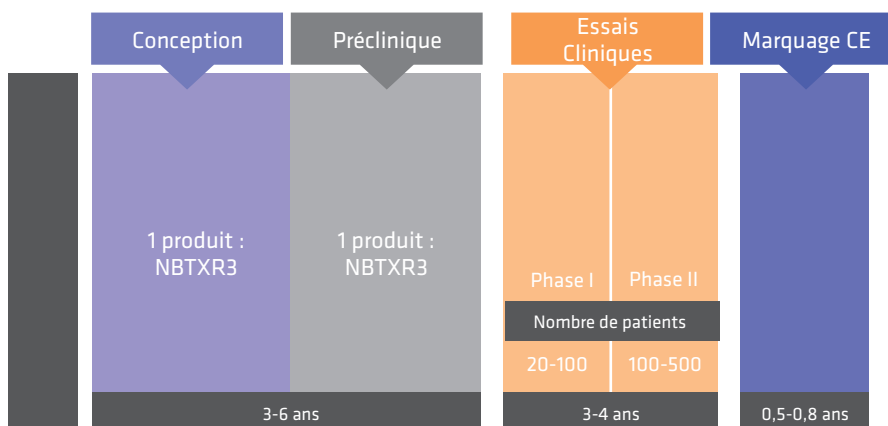
Ainsi, des études des phases I, II et III sont conduites avant la commercialisation du médicament.

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>(1)</sup>**



**DÉVELOPPEMENT CLINIQUE DU DISPOSITIF MÉDICAL NBTXR3 POUR L'OBTENTION DU MARQUAGE CE - COÛT MOYEN : 15 À 40 M\$**



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

## Description des activités

## 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.

## 1.3.2.2 Politique d'Innovation

Nanobiotix a mis en place une politique d'innovation pour faire émerger, promouvoir et transformer les nouvelles idées en produits pour la santé humaine.

Depuis sa création, l'essentiel des ressources de la Société 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.

La Société développe aussi des programmes de recherche exploratoires portant sur de nouvelles nanoparticules pour de nouvelles applications en nanomédecine.

## 1.3.2.3 Publications

La nanomédecine est un champ de recherche très novateur. Pionnier et acteur majeur de ce secteur, Nanobiotix a développé des technologies reconnues par les communautés scientifiques et médicales internationales.

Les travaux majeurs de nos chercheurs et les résultats de nos essais cliniques sont régulièrement publiés et présentés lors d'événements scientifiques internationaux (liste non-exhaustive) :

- Metals as radio-enhancers in oncology : The industry perspective. Pottier A, Borghi E, Levy L. Biochem Biophys Res Commun. 2015 ;
- The future of nanosized radiation enhancers. Pottier A, Borghi E, Levy L. Br J Radiol 2015 ; 88 : 20150171 ;
- Nanoparticules Therapies. Bonvalot S. Scientific presentation ECCO-ESMO 2015 ;
- 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 impact of NBTXR3 nanoparticles combined with radiotherapy in advanced soft tissue sarcoma (STS) : a phase I/II study. Bonvalot S. Scientific presentation CTOS 2014 ;
- Hafnium oxide nanoparticles : toward an *in vitro* predictive biological effect? Marill J, Mohamed Anesary N, Zhang P, Vivet S, Borghi E, Levy L. Radiation Oncology 2014, 9 : 150 ;
- New Use of Metals as Nanosized Radioenhancers : Hafnium Oxide for Local Treatment of Cancer. Pottier A, Borghi E, Levy L. Anticancer Research 2014, 34 : 443-454 ;
- Phase I study OF NBTXR3 nanoparticles, in patients with advanced soft tissue sarcoma (STS). Bonvalot S, Le Pechoux C, de Baere TJ, Buy X, Sargos P, Stoeckle E, Terrier P, Lassau N, Le Cesne A, Italiano A, Antoine M, Lezghed N, Goberna A, Dimitriu M, Levy L, Soria JC, Deutsch E. Poster #10563, ASCO 2014 ;

- MRI contrast variation of thermosensitive magnetoliposomes triggered by focused ultrasound : a tool for image-guided local drug delivery. Lorenzato C, Cernicanu A, Meyre ME, Germain M, Pottier A, Levy L, de Senneville BD, Bos C, Moonen C, Smirnov P. Contrast Media Mol Imaging 2013 ; 8(2):185-92 ;
- Nanoscale radiotherapy with hafnium oxide nanoparticles. Maggiorella L, Barouch G, Devaux C, Pottier A, Deutsch E, Bourhis J, Borghi E, Levy L. Future Oncology, 2012 Sep ; 8(9):1167-1181 ;
- One pot synthesis of new hybrid versatile nanocarrier exhibiting efficient stability in biological environment for use in photodynamic therapy. Thienot E, Germain M, Piejos K, Simon V, Darmon A, Marill J, Borghi E, Levy L, Hochepeid JF, Pottier A. J Photochem Photobiol B 2010 2 ;100(1):1-9 ;
- Overview of the main methods used to combine proteins with nanosystems: absorption, bioconjugation, and encapsulation. Di Marco M, Shamsuddin S, Razak KA, Aziz AA, Devaux C, Borghi E, Levy L, Sadun C. Int J Nanomedicine 2010 ; 5:37-49 ;
- Pp IX silica nanoparticles demonstrate differential interactions with *in vitro* tumor cell lines and *in vivo* mouse models of human cancers. Simon V, Devaux C, Darmon A, Donnet T, Thiénot E, Germain M, Honnorat J, Duval A, Pottier A, Borghi E, Levy L, Marill J. Photochem Photobiol 2010 ; 86(1):213-22.

## 1.3.2.4 Brevets et Demandes de Brevets

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.

À ce jour, le portefeuille de propriété intellectuelle de la Société comprend 21 familles de brevets (dont une co-détenue, 1 non encore publiée et 2 détenues à travers des contrats de licences exclusives et mondiales) que l'on peut scinder en deux selon les domaines concernés.

Concernant **la technologie NanoXray** – couvrant les concepts, les produits et l'utilisation des nanoparticules activées par des radiations ionisantes, la Société est titulaire de 11 familles de brevets en pleine propriété dont 10 sont publiées et détaillées dans le tableau récapitulatif du portefeuille-brevets 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** :

- 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 et publiées, concernent des nanoparticules pour de nouvelles applications en nanomédecine.

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.

#### **1.3.2.4.1 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.

#### **1.3.2.4.2 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 » (NBTXR3-Gel) 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).

Description des activités

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 27 juin 2016**

Famille	Titre de la demande PCT <sup>(1)</sup>	Date de priorité <sup>(2)</sup>	Statut <sup>(3)</sup>
1	Particules activables, préparation et utilisations	10 mai 2004	Publiée <sup>(4)</sup> en tant que : WO 2005/120590  Délivré <sup>(5)</sup> : EP (AL, AT, BA, BE, BG, CH, LI, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, 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, T.J, TM) CA, MX, ZA, HK, IL, AU, CN, JP, IN, US and KR  En vigueur <sup>(6)</sup> : BR, US*
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, SG*, EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T.J, TM), IL  En vigueur : AE, BR, CA, EG, EP, IN, KR
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 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T.J, TM), CN, MX and JP  Sur le point d'être délivré : IL  En vigueur : AE, BR, CA, DZ, EG, EP, HK, IN, KR, SG, US, TH, SG*, MX*
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, SG, UA En vigueur : AE, AU, BR, CA, CN, DZ, EA, EG, EP, ID, IL, IN, JP, KR, MA, MX, TH, 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  En vigueur : AE, AU, BR, CA, CN, DZ, EA, EG, EP, ID, IL, IN, JP, KR, MA, MX, NZ, SG, TH, UA, US, ZA, HK
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  En vigueur : AE, AU, BR, CA, CN, DZ, EA, EG, EP, ID, IL, IN, JP, KR, MA, MX, NZ, SG, TH, UA, US, ZA, HK
10	Composition pharmaceutique comprenant des nanoparticules, préparation et utilisations de celle-ci	20 décembre 2013	Publiée en tant que : WO 2015/091888 En vigueur : EP, JP, US

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.

\* Demande de brevet divisionnaire



### 1.3.2.4.3 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'applications 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 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 27 juin 2016

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 (RU), 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  En vigueur : AE, AU, BR, CA, CN, DZ, EA, EG, EP, ID, IL, IN, JP, KR, MA, MX, NZ, SG, TH, UA, US, ZA, HK
3	Composition pharmaceutique, préparation et utilisations de celle-ci	25 novembre 2014	Publiée en tant que : WO 2016/083331
4	Composition pharmaceutique, préparation et utilisations de celle-ci	25 novembre 2014	Publiée en tant que : WO 2016/083336
5	Composition pharmaceutique, préparation et utilisations de celle-ci	25 novembre 2014	Publiée en tant que : WO 2016/083338
6	Composition pharmaceutique, préparation et utilisations de celle-ci	25 novembre 2014	Publiée en tant que : WO 2016/083343
7	Composition pharmaceutique, préparation et utilisations de celle-ci	25 novembre 2014	Publiée en tant que : WO 2016/083333

(1)(2)(3)(4)(5)(6) Se reporter aux définitions figurant sous le premier tableau du paragraphe 1.3.2.4.2 ci-dessus.

#### (ii) Tableau récapitulatif des autres familles de brevets détenues par Nanobiotix en copropriété, et publiées au 27 juin 2016

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, US*

(1)(2)(3)(4)(5)(6)\* Se reporter aux définitions figurant sous le premier tableau du paragraphe 1.3.2.4.2 ci-dessus.

#### (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 : WO 2001/37721 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 1.3.2.4.2 ci-dessus

Description des activités

### 1.3.2.4.4 Brevets actuellement exploités

À ce jour, aucun brevet lié à la technologie NanoXray n'est exploité.

### 1.3.2.4.5 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 États-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 États-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 ci-dessus présentent les territoires couverts par chaque famille de brevet détenue par la Société, et publiée.

## 1.3.3 Investissements

### Principaux investissements réalisés depuis 2015

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

#### Investissements nets – Nanobiotix SA

Normes IFRS (en €)	Exercice 2015 12 mois audités	Exercice 2014 12 mois audités
Immobilisations incorporelles	7 525	16 100
Immobilisations corporelles nets des cessions	1 414 355	947 115
Immobilisations financières	783 829	179 207
<b>TOTAL</b>	<b>2 205 708</b>	<b>1 142 422</b>

L'exercice 2015 a été marqué par la finalisation du plan d'investissements corporels démarré en 2014 et visant à l'industrialisation du NBTXR3 et à l'aménagement de locaux. Un montant net de cessions de 1 414 K€ a été alloué en 2015.

En ce qui concerne les investissements en immobilisations 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.



# 1.4 ANALYSES ET COMMENTAIRES SUR LES ACTIVITÉS DE L'EXERCICE

## 1.4.1 Information sur les activités de la Société

### 1.4.1.1 Une approche révolutionnaire du traitement du cancer

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 13 millions de nouveaux cas de cancer sont anticipés pour 2030.

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.

Fort 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. À cette fin, la Société a développé une nouvelle approche thérapeutique innovante,

entièrement brevetée, basée sur des nanoparticules, appelées « NanoXray ».

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, 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.

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.

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.

### 1.4.1.2 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.

(1) Source : RADIATION THERAPY EQUIPMENT – A global Strategic Business Report 08/06.

## 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 6 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), un essai de phase I/II dans le cancer de la Prostate et un essai de phase I/II dans le cancer du Rectum (mené par PharmaEngine). Ces essais cliniques sont en cours en Europe, aux États-Unis 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.

À 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.

La Société est aussi un membre actif de la Nanomedecines Alliance, association américaine qui se concentre sur le développement global de la nanomédecine, de la recherche à la commercialisation. Sa mission est de promouvoir et de faciliter les progrès scientifiques, les autorisations réglementaires, et la perception du public vis-à-vis des médicaments fondés sur les nanotechnologies, pour le diagnostic, le traitement et la prévention des maladies.

## 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 États-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 permet 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 104,3 M€ (BSA et BSPCE exclus), dont 93 M€ 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 Md€

Un potentiel de marché de 5 à 6 Md€ 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.

À 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 de 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 – Étude d'avril 2011*).

### Une filiale aux États-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 (États-Unis), le centre mondial pour les Sciences de la Vie et la création de Nanobiotix Corp. 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.

1

### 1.4.1.3 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.

### 1.4.1.4 Le portefeuille de produits NanoXray

#### 1.4.1.4.1 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. D'une taille centrée sur 50 nm qui leur permet d'opérer dans les cellules cancéreuses (figure ci-

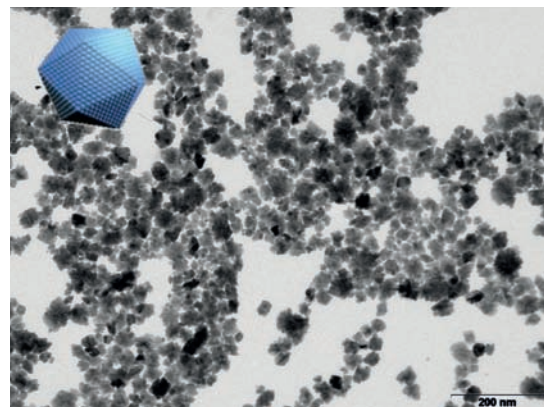
dessous), elles sont constituées d'un cœur inorganique d'oxyde d'hafnium ( $\text{HfO}_2$ ) cristallisé. L'oxyde d'hafnium a été choisi parmi l'ensemble des matériaux présentant une densité électronique élevée eu égard à son ratio bénéfice/risque favorable. En effet, sa densité électronique élevée est 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  $\text{HfO}_2$  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.

#### IMAGE DES NANOPARTICULES D'OXYDE D'HAFNIUM PAR MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE À TRANSMISSION (EN HAUT À GAUCHE, REPRÉSENTATION SCHEMATIQUE 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.

#### 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 :

**ÉTAPE 1 : PRINCIPE D'ACTIVITÉ/INACTIVITÉ**

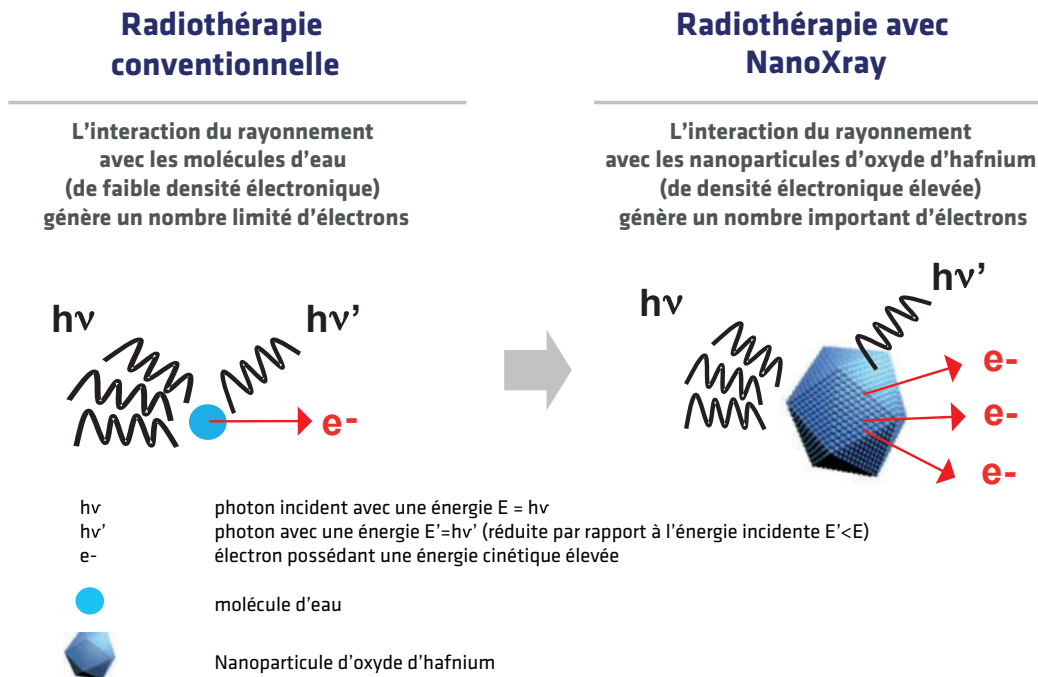
Quand les particules ne sont pas exposées aux radiations ionisantes (radiothérapie), elles n'ont aucun effet car elles sont inertes.

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). À 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.

**INTERACTION DES PHOTONS AVEC LES NANOPARTICULES (DE DENSITÉ ÉLECTRONIQUE ÉLEVÉE) GÉNÈRE UN NOMBRE IMPORTANT D'ÉLECTRONS COMPARATIVEMENT À L'EAU (DE FAIBLE DENSITÉ ÉLECTRONIQUE)**



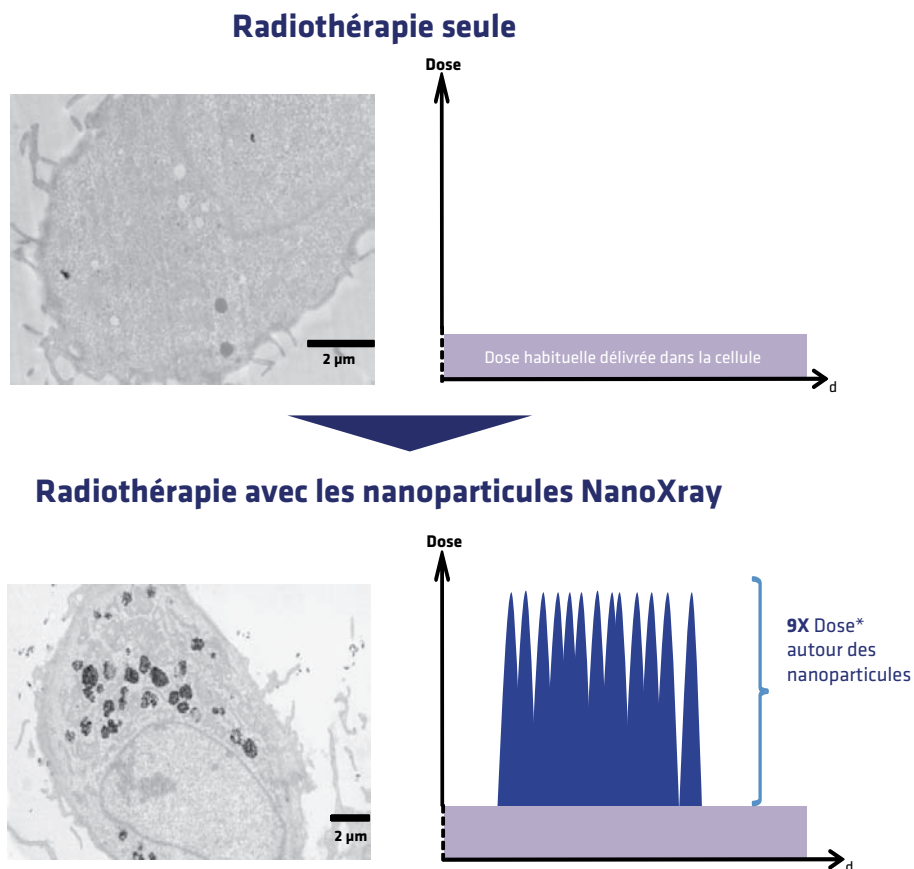
La simulation des interactions rayonnement-matière par des méthodes de calcul probabiliste (méthode Monte-Carlo permettant le suivi d'un photon dans un milieu physique donné, depuis sa naissance jusqu'à son point d'arrêt) a par ailleurs permis de démontrer que l'activation des nanoparticules NanoXray, 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.



\* Dose enhancement determined by Monte Carlo simulation (CEA Saclay, France) Source: Maggiorella et al. (2012).

### 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.

#### 1.4.1.4.2 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 adéquate, 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 intratumorale ou intra-artérielle, systémique intraveineuse ou appliquées directement sur le lit tumoral, après l'enlèvement chirurgical de la tumeur.

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

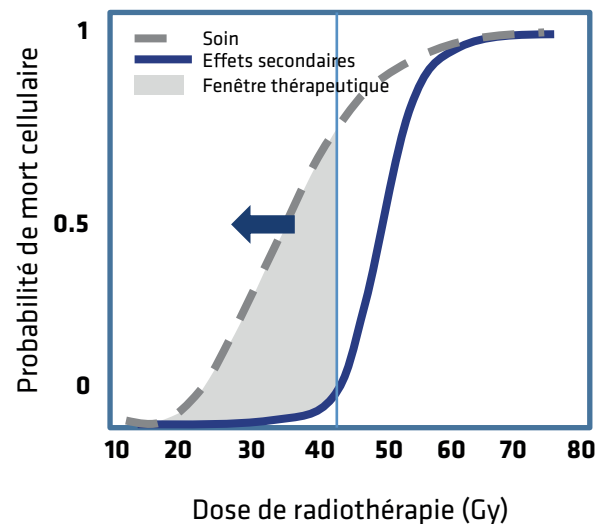
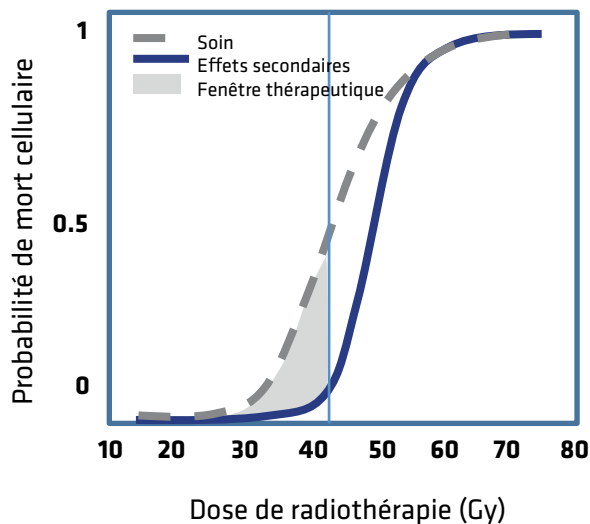
Le portefeuille NanoXray est basé sur une technologie conçue pour permettre la destruction des cellules cancéreuses par des nanoparticules dont l'activité est contrôlée dans le temps et l'espace. Une potentielle nouvelle approche de traitement est ainsi proposée, utilisée seule ou associée avec d'autres 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 SCHEMATIQUE 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 :

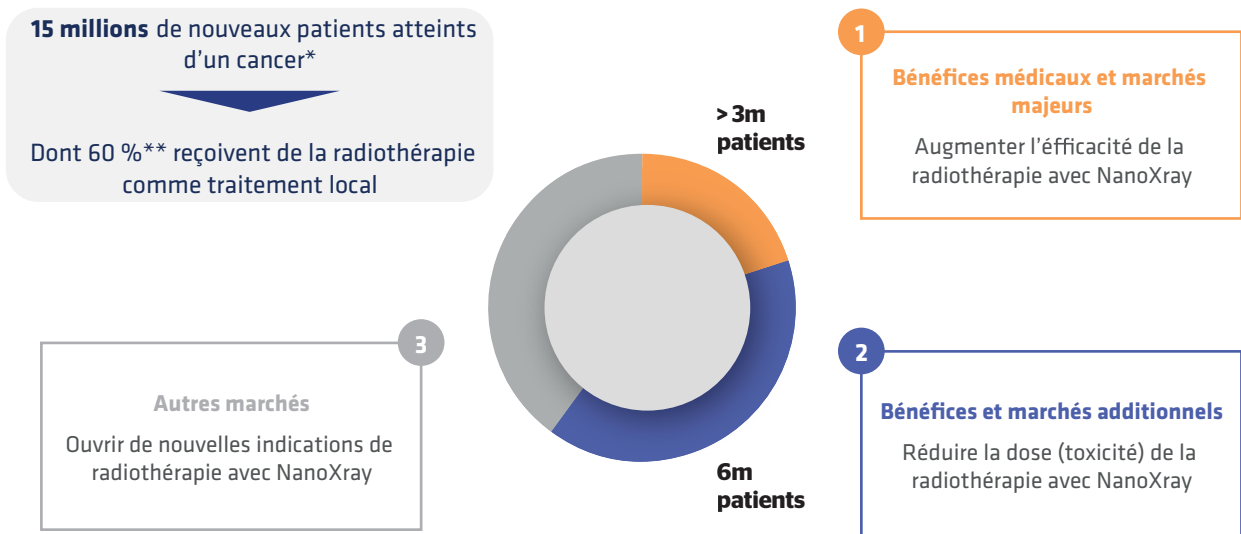
1. le ratio bénéfique/risque serait amélioré et augmenterait ainsi la probabilité de contrôler, voire détruire la tumeur à protocole de soins constant (dose de rayonnement identique). En effet, les nanoparticules déposeront une plus grande quantité de rayons X dans la structure cancéreuse et permettront 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.



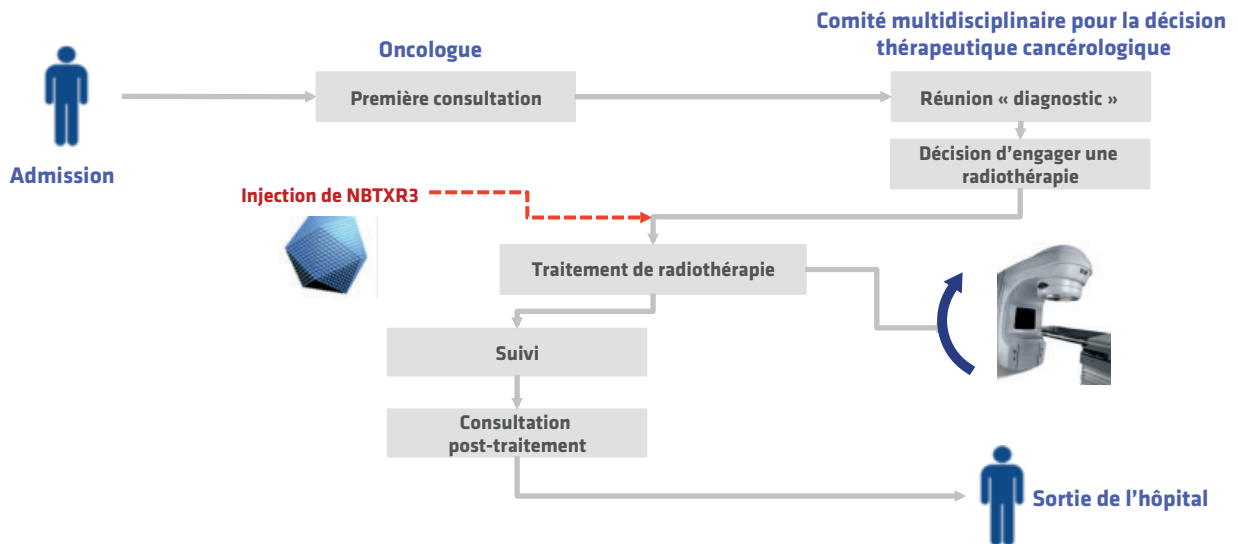
UTILISATION ET POSITIONNEMENT DE NANOXRAY DANS LE MONDE DE L'ONCOLOGIE <sup>(1)</sup>



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.

(1) Sources : \* World Health Organization/Organisation Mondiale de la Santé. \*\* RADIATION THERAPY EQUIPMENT - A global strategic business report 08/06. <http://cology4u.blogspot.com/2011/06/cancer-radiotherapy.html>.

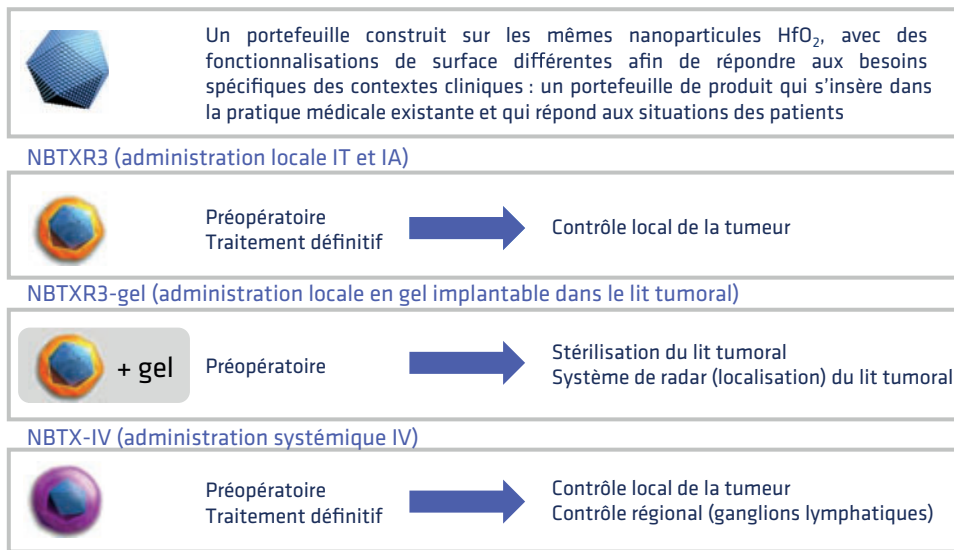
**UNE GAMME DE PRODUITS POUR ABORDER UN GRAND NOMBRE DE TYPES DE CANCERS**

Le portefeuille NanoXray est constitué actuellement par trois produits conçus pour satisfaire des besoins cliniques spécifiques pour différents cancers selon le même mode d'action physique décrit ci-dessus. Ces produits disposent d'un cœur identique mais se différencient de façon fondamentale par la composition

du revêtement des nanoparticules adapté à des modes d'administrations distincts : voie locale intratumorale et intra-artérielle, voie intraveineuse et application directe sur le lit tumoral au moment de la chirurgie pour enlèvement de la tumeur. La sélection de l'un ou l'autre des produits NanoXray sera basée sur les besoins spécifiques du patient définis par le type de cancer, sa taille, son stade évolutif et le moment thérapeutique optimum, soit avant, après ou sans chirurgie.

**PORTEFEUILLE NANOXRAY**

**La plateforme technologique NanoXray : Portefeuille**



**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. 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'Œophage, le cancer du Pancréas ou encore le glioblastome multiforme (une forme spécifique du cancer du Cerveau).

Le NBTXR3 est le seul produit entré en phase clinique dans 6 indications oncologiques : le Sarcome des Tissus Mous, le cancer de la Tête et du Cou, le cancer de la Prostate, le cancer du Rectum (PharmaEngine), le carcinome hépatocellulaire et le cancer du Foie métastatique.

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

**NBTXR3-GEL (NBTX-TOPO)**

Le produit NBTXR3-gel est un gel contenant des nanoparticules NBTXR3, conçu pour une application directement dans la cavité tumorale, à l'issue d'un acte chirurgical d'ablation de tumeur. En tant que produit thérapeutique, NBTXR3-gel, 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. À l'apport thérapeutique, NBTXR3-gel 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 NBTXR3-gel 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 à certains 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).

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.

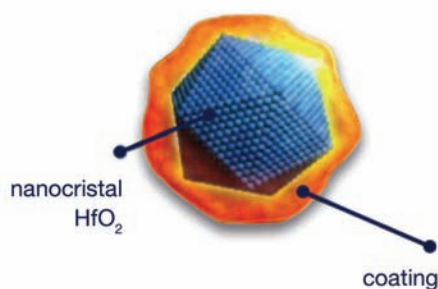
### 1.4.1.5 NBTXR3, PRODUIT PHARE DE LA TECHNOLOGIE NANOXRAY

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 six indications oncologiques.

#### 1.4.1.5.1 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.

#### NANOPARTICULE NBTXR3



### NBTXR3 DANS SON CONDITIONNEMENT FINAL (LOT CLINIQUE)



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

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

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

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

#### 1.4.1.5.2 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 intratumoraux 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 intratumoraux 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.

#### 1.4.1.5.3 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, 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 de la Prostate ;
- un essai de phase I/II dans le cancer du Rectum (par PharmaEngine).

Ces essais cliniques sont en cours en Europe, aux États-Unis et en Asie.

#### 1.4.1.5.4 Un programme clinique dé-risqué

La Société estime que le programme clinique de NBTXR3 présente moins de risques qu'un développement clinique classique en oncologie 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'AIRES 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).

#### 1.4.1.5.5 Développement préclinique et preuve du concept

##### LA REMARQUABLE ACTIVITÉ ANTITUMORALE 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.

Étant 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 radiorésistantes 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.

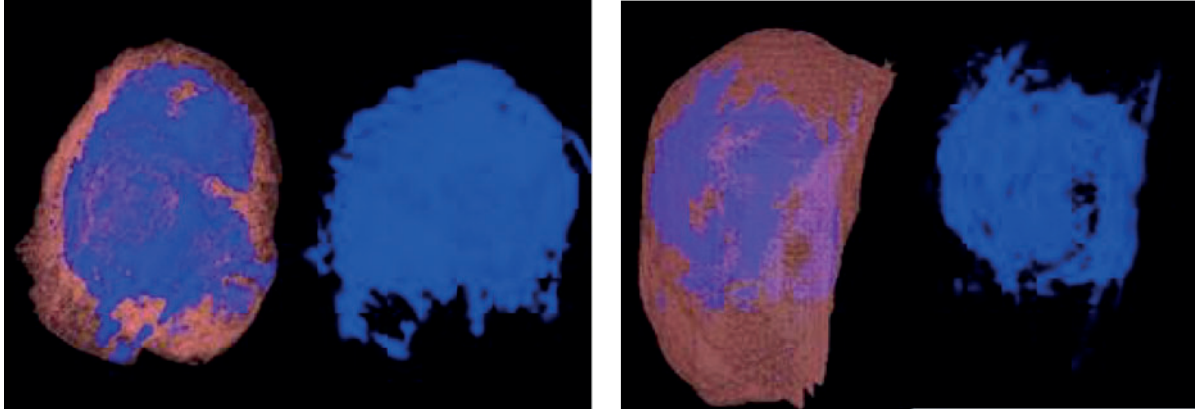
La preuve du concept chez des animaux porteurs de tumeurs a été réalisée.

**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 INTRATUMORALE DE NBTXR3 (EN BLEU, NBTXR3 À L'INTÉRIEUR DE LA TUMEUR, EN ROSE)**

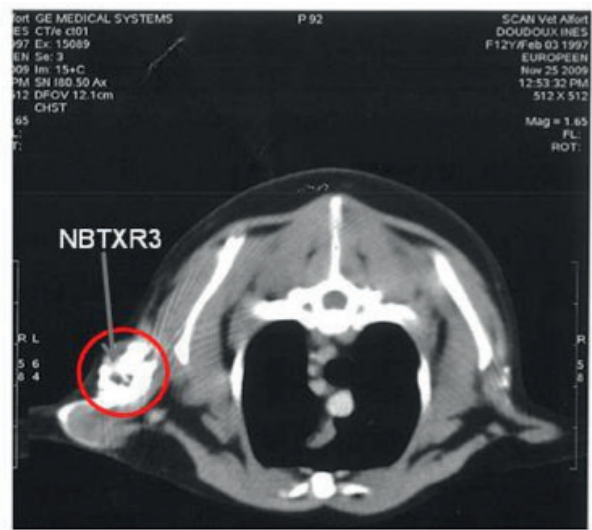
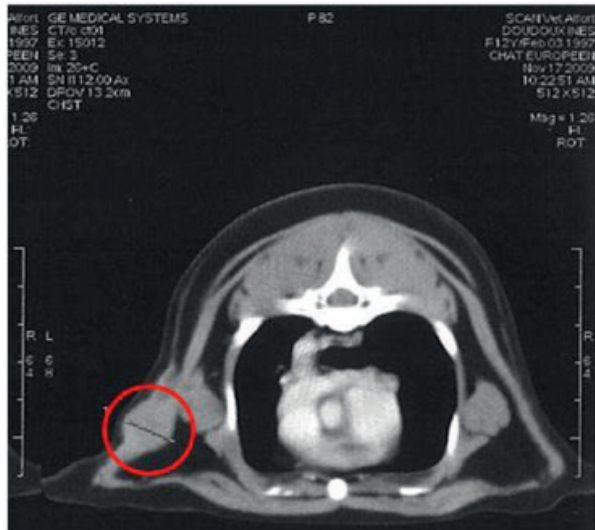


Aussi, une longue résidence intratumorale du NBTXR3 a été prouvée dans un autre modèle tumoral avec la confirmation de sa biodisponibilité soutenue d'au moins 7 semaines à l'intérieur de la masse tumorale. Ceci a apporté la preuve de la durée de résidence intratumorale des nanoparticules, égale et supérieure 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 intratumorale du produit (figure ci-dessous).

**À GAUCHE, LA TUMEUR AVANT INJECTION, À DROITE, LES NANOPARTICULES NBTXR3 (EN BLANC) DANS LA TUMEUR 24 HEURES APRÈS INJECTION INTRATUMORALE 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.

### Exploration de l'efficacité antitumorale pour différentes sources d'énergie et selon l'origine et la radiosensibilité des tumeurs

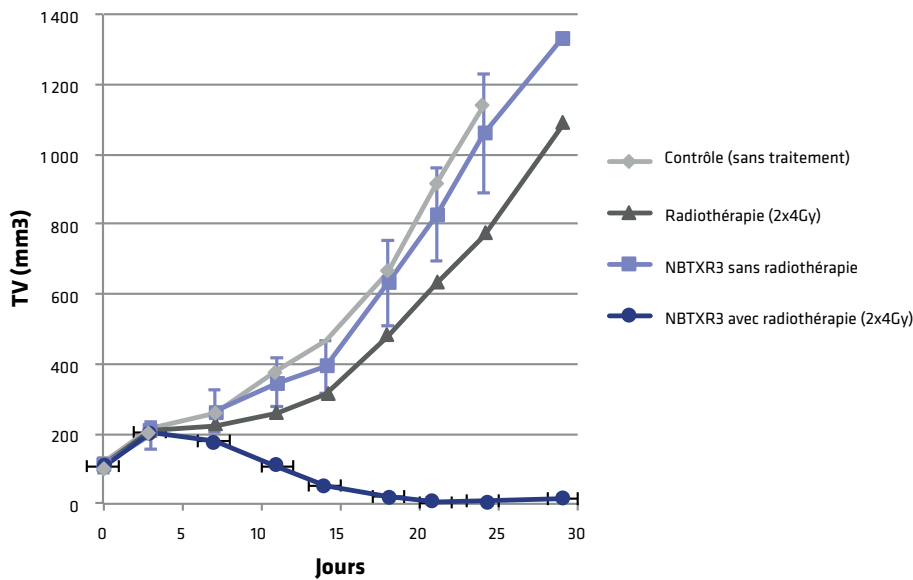
Source d'énergie	90 kV	200 kV	Ir <sup>192</sup> (380keV)	Co <sup>60</sup> (0,9MeV)
Modèles de tumeur testés	Fibrosarcome HT1080	Fibrosarcome HT1080 Liposarcome LPS80T3	Fibrosarcome HT1080 Carcinome colorectal HCT116	Fibrosarcome HT1080 Sarcome d'Ewing A673

Les deux figures ci-dessous présentent les résultats de l'étude d'efficacité antitumorale 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 intratumorale du produit, démontre une efficacité antitumorale 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 XÉNOGREFFÉES, 8 SOURIS PAR GROUPE), TRAITÉES PAR NBTXR3 OU PAR DU GLUCOSE STÉRILE (GROUPE VÉHICULE) ET IRRADIÉES OU NON

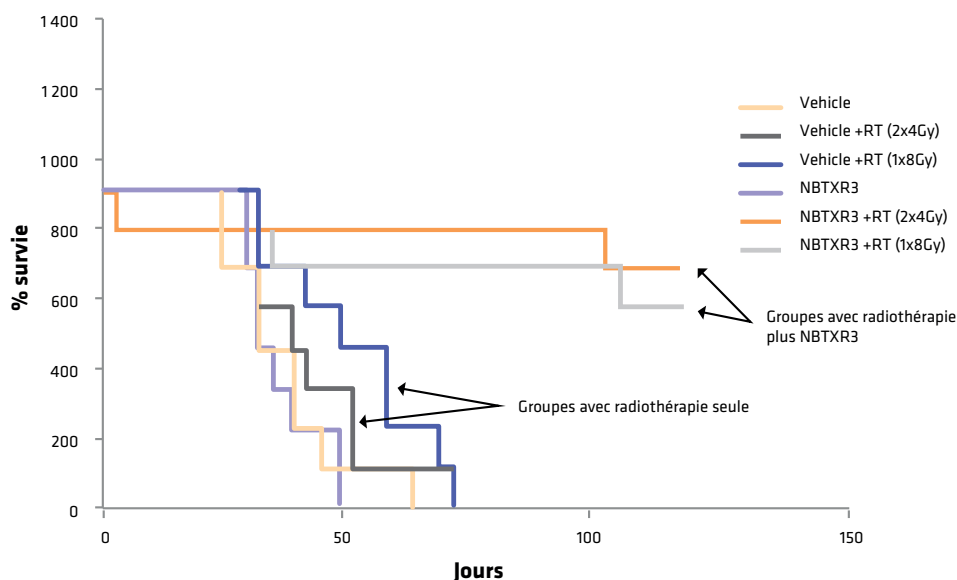
La dose d'irradiation correspond à 8 Gy, donnée en 2 sessions (2\*4Gy) de radiothérapie. La première session de radiothérapie a eu lieu 24 h après injection intratumorale des produits et la seconde 48 h après.





**COURBES DE SURVIE CHEZ LA SOURIS IMMUNODÉFICIENTE PORTEUSE DE TUMEUR COLORECTALE (LIGNÉE CELLULAIRE HCT 116 XÉNOGREFFÉES, 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 24 h après injection intratumorale des produits et la seconde 48 h après.



**UNE TOLÉRANCE DÉMONTRÉE DES NANOPARTICULES NBTXR3 SUR DIFFÉRENTES ESPÈCES ANIMALES**

NBTXR3 est destiné à être administré localement par voie intratumorale 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 subchronique 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 intratumorale 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.

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.

#### 1.4.1.5.6 Six indications oncologiques en cours

Le pipeline de la Société comprend actuellement un essai d'enregistrement ainsi que 5 essais de phase I/II dont 1 mené par PharmaEngine en Asie. Ces essais cliniques sont en cours en Europe, en Asie et aux États-Unis.

#### SARCOMES DES TISSUS MOUS À HAUT RISQUE

##### 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 intratumorale 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>(1)</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 intratumorale 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.

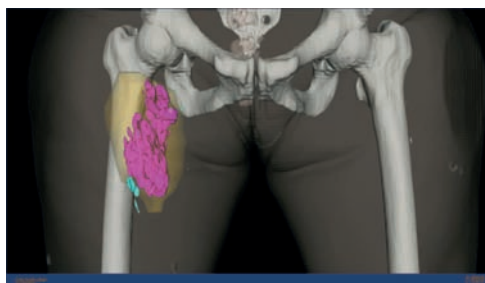
Vingt-deux patients ont été traités dans l'étude. Chacun a reçu une unique injection intratumorale de NBTXR3, avec une escalade de volumes, suivie de la radiothérapie standard (dose de 50Gy), conformément à ce qui est fait habituellement dans cette situation clinique.

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.

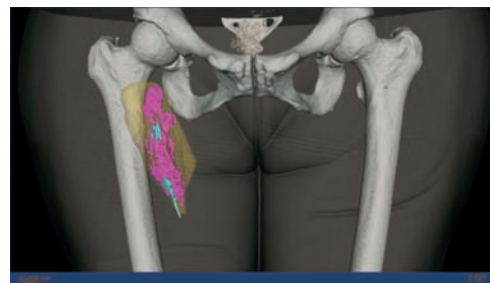
Un suivi spécifique très intéressant a démontré la permanence du produit tout au long de la radiothérapie (5 semaines) dans la masse tumorale, ce qui confirme la faisabilité de l'injection locale de NBTXR3 et la pertinence d'une unique administration chez le patient. Aussi, une injection a montré être 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 (États-Unis) en juin 2013.

#### PRÉSENCE DE NBTXR3 DANS LA TUMEUR APRÈS SON INJECTION

#### PUIS, NBTXR3 À L'ISSUE DES SÉANCES DE RADIOTHÉRAPIE POST INJECTION



Radiothérapie + NBTXR3



Tumeur



NBTXR3



(1) D. Roberge et al. *Radiotherapy and Oncology* 97 (2010) 404-407.

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. À 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 contrôle 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 :

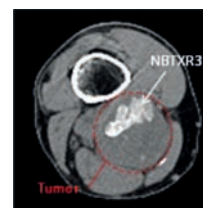
##### La faisabilité de l'injection intratumorale a été confirmée

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 intratumorale de NBTXR3 aux 3 premiers niveaux de volume.

##### Dispersion des nanoparticules NBTXR3 dans la tumeur

CT scan - 24h post injection IT - Jour 2

Myxoid lipo sarcoma  
Volume de tumeur: 181,4 cc  
NBTXR3 volume: 45 mL (2.5 %)



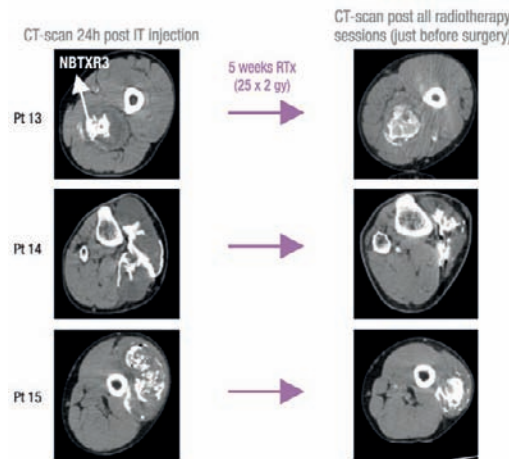
##### Le traitement s'est avéré sûr

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

##### Biodisponibilité adéquate

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

**Biodisponibilité intra-tumorale de NBTXR3 à un volume de 10 %**



Persistence de NBTXR3 durant toutes les sessions de 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.

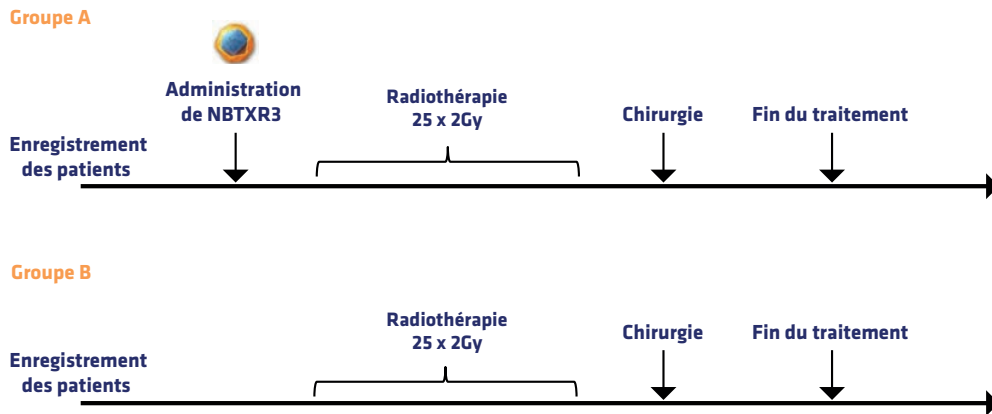
**Étude d'enregistrement (phase II/III) chez des patients atteints d'un Sarcome des Tissus Mous à haut risque (en cours) - Étude ActIn Sarc**

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.

**PROTOCOLE DE L'ÉTUDE PIVOT SARCOMES DES TISSUS MOUS**



L'objectif principal est l'augmentation de l'activité antitumorale 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.

À 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 États-Unis via une étude complémentaire pour adresser le marché américain.

**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.

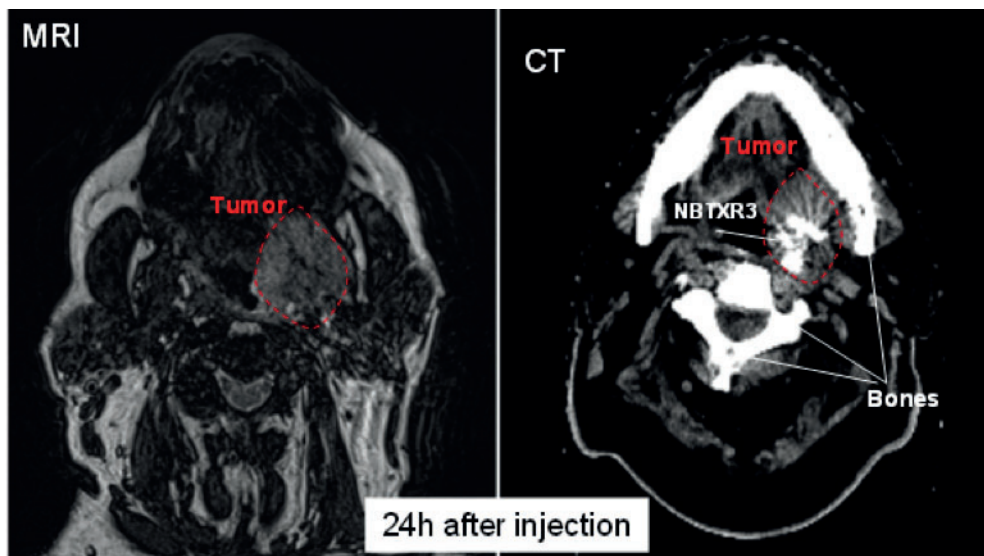
Un total de 24 patients environ, par schéma d'administration (IT ou IA) est attendu, soit un total de 48 patients à traiter. NBTXR3 sera injecté soit par voie intra-artérielle, soit par voie intratumorale, puis sera activé par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) conformément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

Cette étude est menée à l'Institut Curie à Paris (se reporter au descriptif du contrat figurant à la section 1.4.2 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 Sancharro.

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.

#### ILLUSTRATION : PATIENT TRAITÉ AVEC NBTXR3

MRI (visualisation de la tumeur) et CT Scan (visualisation des nanoparticules) pris chacun 24 h 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.

#### Élargissement 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

#### 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.





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.

#### 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 :

À *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.

#### 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.

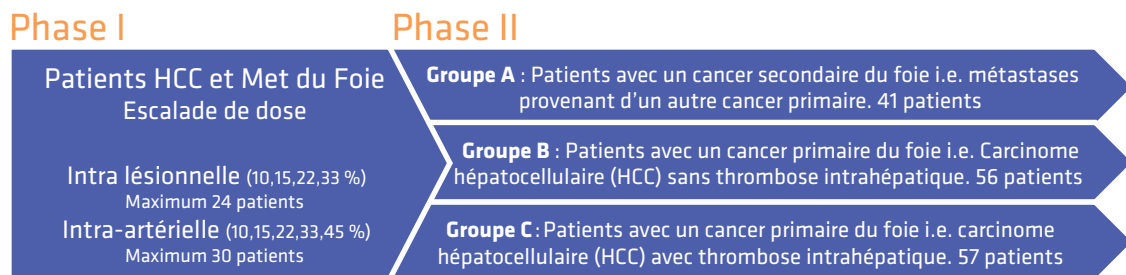
Les cancers du Foie sont des pathologies difficiles à traiter avec une très grande incidence globale (plus de 1,5 million de patients par an). La plupart des patients, atteints soit de carcinome hépatocellulaire (HCC) soit de métastases hépatiques ne peuvent bénéficier de la chirurgie et ont peu ou pas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



1

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

À partir d'un algorithme clinique classique, 3 différents types de tumeurs seront traités 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 : Évaluation 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.

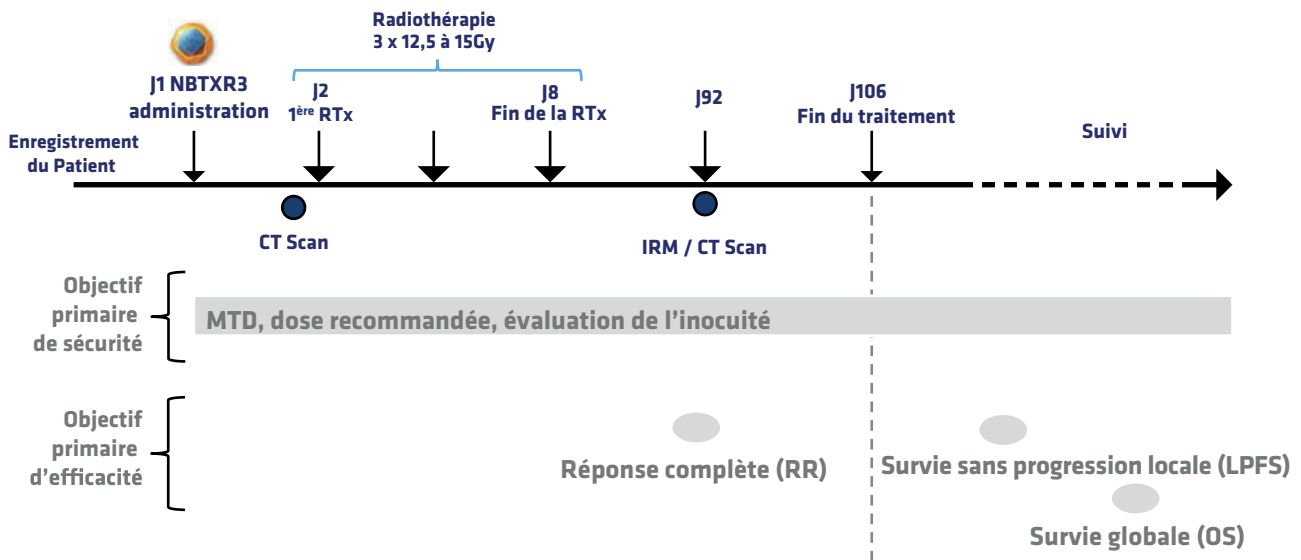
**Groupe C** : Patients avec un cancer primaire du Foie *i.e.* carcinome hépatocellulaire (HCC) avec thrombose intrahépatique tumorale du tronc de la veine porte.

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**



**Phase I chez des patients atteints d'un cancer de la Prostate**

La sixième indication est le cancer de la Prostate dont la Food and Drug Administration (FDA) américaine a accepté le 30 décembre 2015 la demande d'*Investigational New Drug* (IND). Cette autorisation permet à la Société de démarrer sa première étude clinique aux États-Unis avec NBTXR3 dans le cancer de la Prostate, une nouvelle indication touchant une très large population.

L'autorisation de la FDA permet à la Société d'initier une phase I/II prospective, ouverte, comprenant deux cohortes, non randomisée, chez des patients atteints d'un cancer de la Prostate. Pour la première partie de l'étude, les départements de radiothérapie de trois sites d'investigation clinique de référence ont été sélectionnés aux États-Unis.



Nanobiotix souhaite développer le produit NBTXR3 chez les patients atteints de cancers de la Prostate à risque intermédiaire ou élevé, afin d'obtenir une destruction efficace de la tumeur combinée à un meilleur contrôle de la maladie. Le cancer de la Prostate est la deuxième forme la plus répandue de cancer aux États-Unis dans la population masculine : un homme sur sept sera diagnostiqué et il s'agit de la deuxième cause de décès par cancer (source : *the American Cancer Society*).

Dans cette pathologie, un contrôle local efficace est primordial pour le traitement de la tumeur primitive de la prostate afin de prévenir les rechutes et la propagation ultérieure de la maladie (métastases). La radiothérapie est utilisée à cette fin, mais présente des limites dans ce type de population de patients. Or, les données cliniques issues de la littérature ont montré qu'augmenter la dose d'énergie délivrée améliore de façon significative le contrôle local des tumeurs et diminue les rechutes et métastases.

Le design de cet essai clinique est basé sur la détermination du type de cancer de la Prostate et l'utilisation de deux modalités de radiothérapie. L'étude traitera des patients avec différents facteurs de risque qui définissent la maladie : à risque intermédiaire ou élevé. Ainsi, les caractéristiques moléculaires de la tumeur permettront une meilleure classification du risque. Beaucoup de patients décédés d'un cancer de la Prostate présentent initialement une tumeur confinée à la glande prostatique, il s'agit cependant d'une maladie à haut risque pour laquelle de nouvelles thérapies s'avèrent nécessaires.

L'étude comprend par ailleurs deux différents types de radiothérapie (ou deux différentes modalités d'activation de NBTXR3). Elle permet de tester le produit NBTXR3 avec une radiothérapie externe délivrée comme radiothérapie par modulation d'intensité et l'autre groupe de patients bénéficiera d'une combinaison de curiethérapie et de radiothérapie externe. Les deux traitements de radiothérapie représentent des approches modernes et sont utilisées dans les centres oncologiques de référence.

### Autres développements

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.

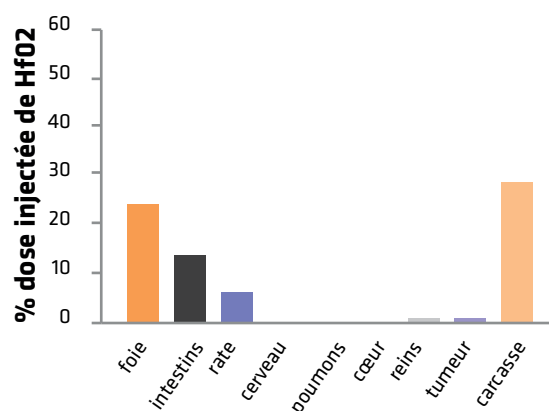
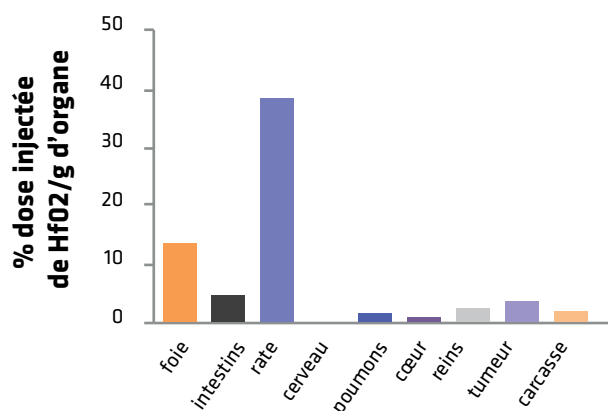
### 1.4.1.6 NBTX-IV : un produit pour les cancers avec une invasion locorégionale

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.

#### 1.4.1.6.1 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'ADENOCARCINOME PULMONAIRE HUMAIN : LE HAFNIUM EST QUANTIFIÉ DANS LES TISSUS PAR DOSAGE ICP-MS, APRÈS INJECTION INTRAVEINEUSE



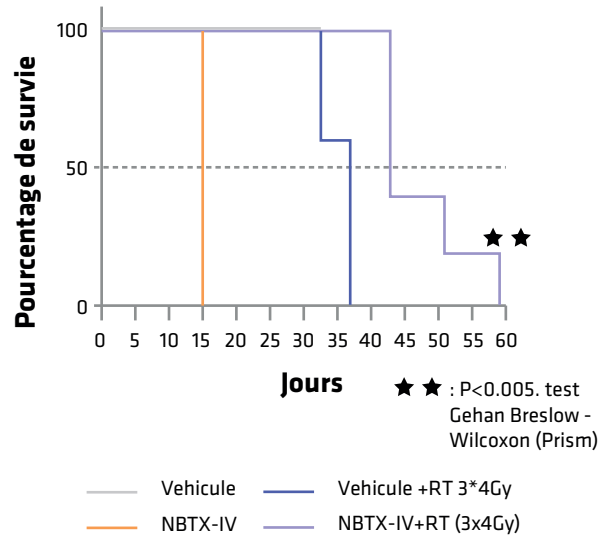
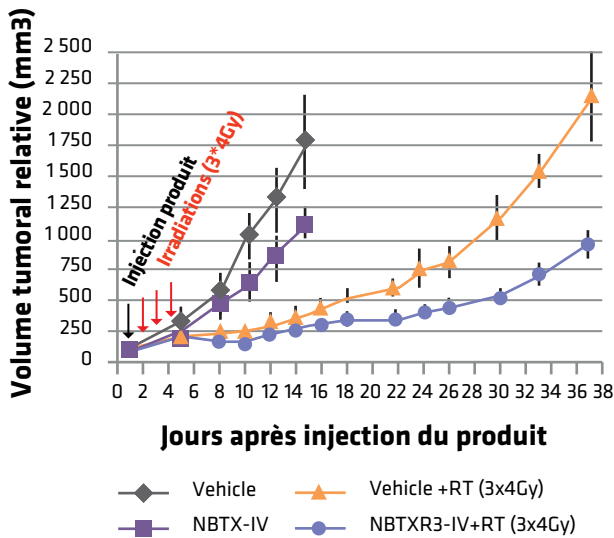
#### 1.4.1.6.2 Étude de l'efficacité anticancéreuse du NBTX-IV

La figure ci-dessous présente les résultats d'une étude d'efficacité antitumorale 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 antitumorale remarquable.

Cette efficacité antitumorale 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 24 h après injection du produit, la seconde et la troisième 48 et 72 h 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).

**1.4.1.6.3 Étude 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 États-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.

**1.4.1.7 NBTXR3-gel (NBTX-TOPO) : un produit pour les indications de radiothérapie postopératoire**

Troisième produit issu de la plateforme NanoXray, le produit NBTXR3-gel 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).

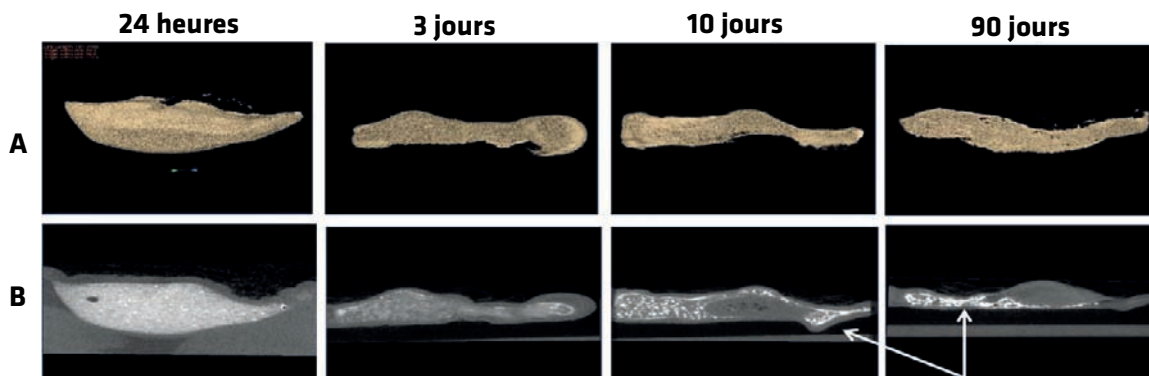
Ce produit unique recèle pour la première fois une double compétence : détruire plus efficacement les cellules cancéreuses restantes après chirurgie et permettre un affinage de la localisation du lit tumoral due à sa radio-opacité. En effet, NBTXR3-gel permettrait la localisation de la cavité tumorale 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.

**1.4.1.7.1 Étude de la délinéation et persistance du produit NBTXR3-gel dans la cavité tumorale**

Le produit NBTXR3-gel 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 délinéation et la persistance des nanoparticules dans la cavité tumorale après le dépôt du produit NBTXR3-gel 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 NBTXR3-GEL 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 NBTXR3-gel 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 NBTXR3-gel 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 NBTXR3-gel se poursuit conformément aux prévisions de la Société.

### 1.4.1.8 Une stratégie de déploiement ambitieuse intégrant un déploiement 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 États-Unis. Elle repose sur le développement des trois produits NanoXray : NBTXR3 comme produit prioritaire alors

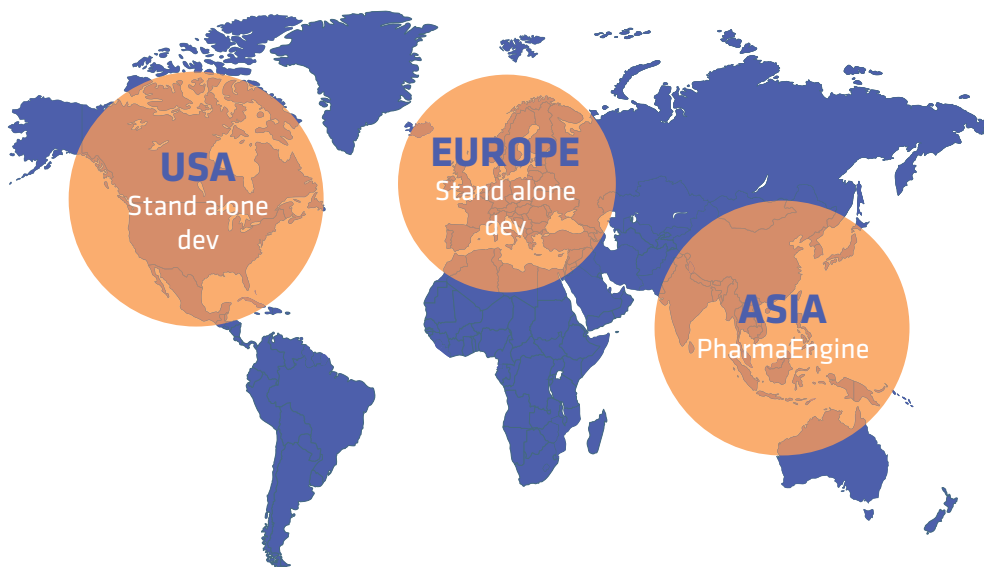
que NBTX-IV et NBTXR3-gel, actuellement en phase d'évaluation préclinique, constituent des relais de croissance à moyen terme.

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 États-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 NANBIOTIX



**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.

À 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 **États-Unis**.

Dans le cadre de sa stratégie de développement international, Nanobiotix a annoncé en septembre 2014, l'ouverture d'une filiale à Cambridge aux États-Unis.

**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.

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

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 M\$) ;
  - des paiements intermédiaires à un rythme préétabli déterminé sur la base de la réalisation d'étapes clés du cycle de développement (*milestones payments*).

- 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.

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

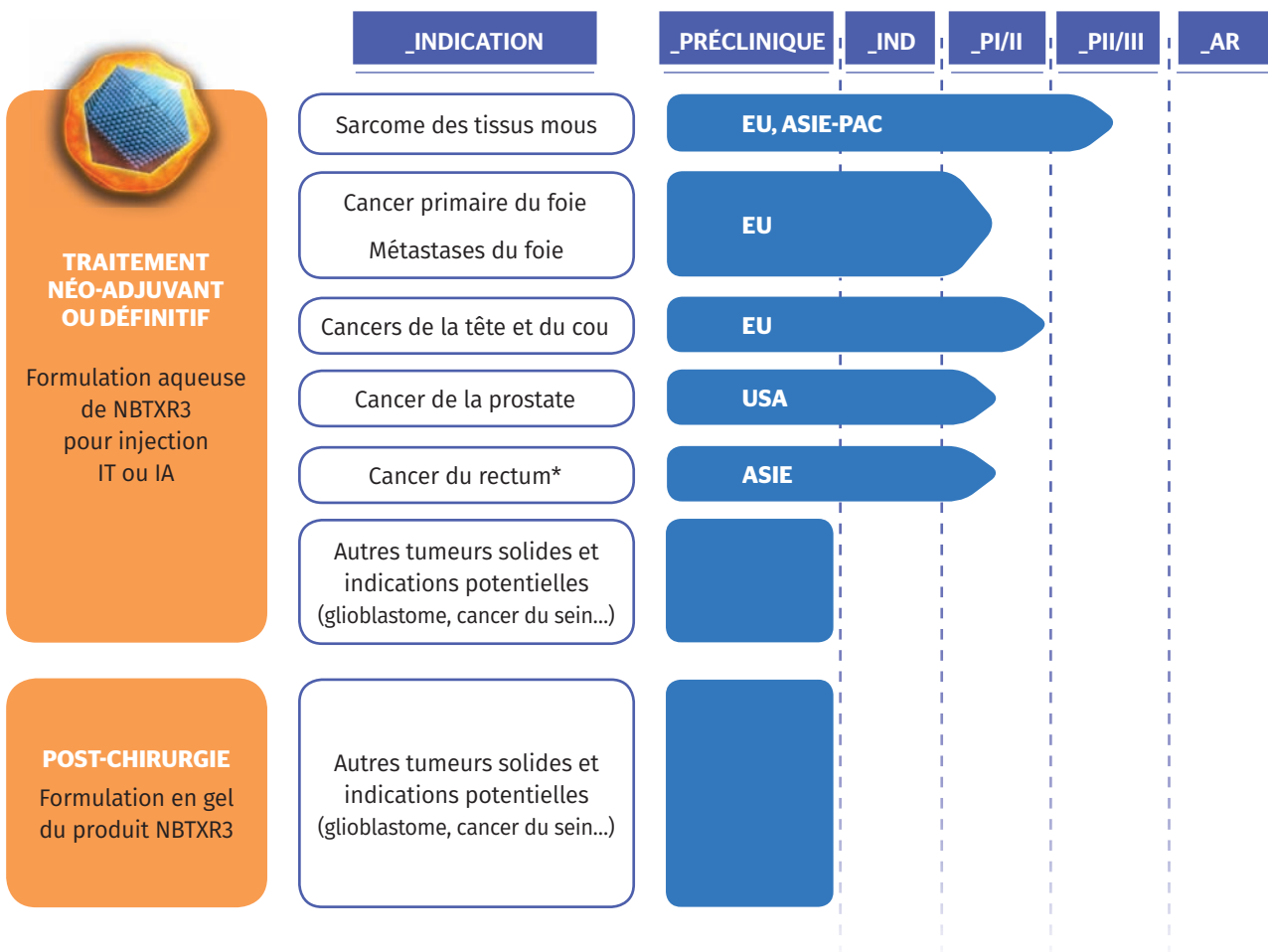
À ce jour, la stratégie clinique qui sera mise en place directement par Nanobiotix à l'horizon 2016, prévoit un programme d'études pilotes couvrant les indications prioritaires suivantes retenues au regard de l'intérêt clinique (besoins non satisfaits) et de l'importance du marché adressable ainsi que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

### 1.4.1.10 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), un essai de phase I/II dans le cancer de la Prostate 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 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 (NBTXR3-gel, NBTX IV) seront développées ultérieurement.

### LES 6 PREMIÈRES INDICATIONS DU PIPELINE DU PRODUIT NBTXR3



IND : Investigational New Drug - Demande d'autorisation d'entrer en essai clinique.

AR : Autorisation réglementaire de mise sur le marché.

\* Essai clinique de PharmaEngine

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

conçus 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 États-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.

## 1.4.2 Contrats importants, licences et marques

Les principaux termes des contrats importants et les marques appartenant à Nanobiotix sont résumés ci-après.

### 1.4.2.1 Contrats de production et de licences accordés par la Société ou concédés à cette dernière

#### 1.4.2.1.1 Contrats de production

La Société confie la production du produit NBTXR3 à différents sous-traitants (Laboratoires pharmaceutiques) dans le cadre de contrats à long termes. Les sous-traitants sont soumis à une interdiction de transférer leurs droits ou de sous-traiter les prestations prévues au titre du contrat. Par ailleurs, les contrats prévoient 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, titres et intérêts sur les travaux écrits ou publiés par les sous-traitants.

Les sous-traitants exécutent leur contrat conformément aux standards professionnels internationaux comme les Bonnes Pratiques de Fabrication et recommandations ICH (*International Conference on Harmonisation*).

Nanobiotix et le premier sous-traitant Amatsigroup ont signé un accord-cadre en janvier 2014. En parallèle, le sous-traitant a signé aussi un contrat de bail professionnel, début 2014 (qui termine en juillet 2019), pour la location de locaux chez le même sous-traitant, sis à Idron (64). Ce bail prévoit la location d'une salle de développement, permettant la production du produit NBTXR3.

Amatsigroup est spécialisé dans la production de lots de produits injectables. La Société a l'expérience et la certification pour la fabrication de cytotoxiques, produits issus de la biotechnologie, émulsions, vaccins et lyophilisats. Ce sous-traitant emploie une équipe expérimentée en transfert de technologie et mise en place des nouveaux concepts à industrialiser. Il possède aussi la certification délivrée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) pour la production de produits stériles et est agréé Laboratoire Pharmaceutique.

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.

Dans le contrat signé en janvier 2014, la Société et son prestataire ont défini les droits et obligations de chaque partie ; les conditions financières ayant vocation à ne figurer, pour leur part, que dans les

bons de commandes établis régulièrement avec le prestataire. Cet accord reste valable tant qu'il n'est pas dénoncé par l'une ou les deux parties.

Le deuxième sous-traitant, Synkem SAS (une société du groupe International Chemical Investors SE) 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 en novembre 2014 pour une période initiale de 5 ans. Ce contrat se terminera à sa date anniversaire, en octobre 2019. En cas de rupture anticipée, seule les dépenses engagées dans le cadre des prestations exécutées resteront dues.

À ce titre, Synkem SAS exploite la nouvelle ligne de production du produit 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 de NBTXR3.

De plus, la Société a signé un *Master Service Agreement* avec CordenPharma S.p.A. (une société du groupe International Chemical Investors SE) pour le remplissage et le conditionnement du produit NBTXR3. CordenPharma S.p.A. est une CMO internationale disposant de savoir-faire technologiques spécialisés dans la formulation et la production de produits de santé, et également pour packager et distribuer ces produits. La Société est reconnue par les autorités de santé réglementaires Européenne et Américaine (EMA et FDA).

#### 1.4.2.1.2 Contrats de licence

##### CONTRAT DE LICENCE CONCÉDÉ À PHARMAENGINE

Le 6 août 2012, la Société a concédé à la société taïwanaise PharmaEngine, cotée sur le marché des 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 produit NBTXR3 et limité (i) au traitement du cancer par radiothérapie et (ii) au territoire Asie-Pacifique défini dans le contrat (incluant



la Chine, Taïwan, l'Inde, l'Indonésie, le Japon, la Corée du Sud, la Corée du Nord, les Philippines, Singapour, la Thaïlande, le Vietnam, l'Australie et la 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 produit NBTXR3 sur l'ensemble du Territoire.

**c)** Sur le plan financier :

- Outre l'*upfront payment* de 1 M\$ (contrevalant d'environ 710 K€) payé à la Société en août 2012 à la suite de la signature du contrat, la Société (a) a reçu un paiement de 1 M\$ (contrevalant d'environ 695 K€) en octobre 2014 pour accélérer le plan de développement en Asie-Pacifique et (b) va recevoir un paiement de 1 M\$ (contrevalant d'environ 800 K€) en juillet 2016 pour l'injection du premier patient dans l'étude Act.in.sarc dans le Territoire. PharmaEngine devra effectuer des paiements successifs, d'un montant total maximum de 56 M\$, 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* reposant sur les ventes nettes réalisées dans les différents pays du Territoire.

Ce contrat 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 tous 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.

### 1.4.2.1.3 Autres contrats de licence

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.

À cet égard, la Société a conclu un accord de licence et de transfert de technologie avec la société Malaysian Biotech Corporation Sdn Bhd (BiotechCorp) 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. Nanobiotix et Malaysian Biotechnology Corporation, collaborent depuis 2008. En janvier 2015, BiotechCorp et la Société ont signé un renouvellement du contrat. Biotech Corp est responsable du développement et la commercialisation des produits de santé en dehors du domaine du cancer.

Les deux contrats présentés ci-dessus ne sont pas liés à la technologie NanoXray.

### 1.4.2.1.4 Contrats liés au développement pré 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.

Des nouveaux avenants sont été signés en janvier 2015 et janvier 2016 chacun pour une durée de 12 mois, conformément au contrat initial. 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 radio-résistantes. 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 \$ dont 25 000 \$ payés à la signature.

Un avenant a été signé en février 2014 pour une extension de 24 mois, un autre en décembre 2014 pour ajuster le plan de paiement. Un troisième avenant a été signé en février 2016 pour une extension de 9 mois.

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.

À compter du 1<sup>er</sup> août 2014, ce contrat peut être résilié par une des parties, 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.

### 1.4.2.2 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 de différentes marques dont les principales et plus importantes sont :

- Nanobiotix
- NanoXray



La Société est titulaire de différents domaines dont les principaux et plus importants sont :

	... .com
	... .fr
www.nanobiotix. ...	... .net
	... .org
	... .eu
	... .biz
	... .com
	... .net
www.nanoxray. ...	... .org
	... .biz
www.nano-xray. ...	... .com
www.actinsarc. ...	... .com

### 1.4.3 Situation financière de la Société

#### ANALYSE DU COMPTE DE RÉSULTAT

##### 1.4.3.1 Chiffre d'affaires et autres revenus de l'activité

Les produits des activités ordinaires de la Société ont évolué comme suit :

(en €)	Exercice 2015	Exercice 2014
Cession de licence	183 893	967 500
Autres ventes	66 179	
Services	15 471	
<b>Chiffre d'affaires</b>	<b>265 543</b>	<b>967 500</b>
Subventions	199 838	314 764
Crédit Impôt Recherche	3 546 035	1 483 122
Autres	3 814	5 408
<b>Autres produits de l'activité</b>	<b>3 749 686</b>	<b>1 803 295</b>
<b>TOTAL DES PRODUITS DES ACTIVITÉS ORDINAIRES</b>	<b>4 015 230</b>	<b>2 770 795</b>

Le chiffre d'affaires de la Société sur l'exercice résulte principalement de :

- un *upfront 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 1 000 K\$, reçu en août 2012, a été étalé jusqu'à la date prévisionnelle de commercialisation du produit ;
- la refacturation de matériels et services relative aux activités prévues dans le cadre des conventions de partenariats de la Société avec notamment PharmaEngine et Malaysian Biotech Corp.

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.

##### 1.4.3.2 Autres produits

###### Subventions

Depuis sa création, la Société reçoit, en raison de son caractère innovant, un certain nombre d'aides ou subventions de l'État 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'État 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 1<sup>er</sup> janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre État partie à l'accord sur l'Espace Économique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui 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 2014 pour 1 486 K€. ainsi qu'une régularisation des crédits d'impôt recherche de 2011 à 2013 pour 169 K€. Le crédit d'impôt recherche à recevoir au titre de l'exercice 2015 s'élève à 3 376 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.

Par nature, la décomposition des frais de recherche et développement est la suivante :

(en €)	Exercice 2015	Exercice 2014
Achats et sous traitance	9 712 458	5 024 291
Charges de personnel	3 897 120	2 881 624
Amortissements et provisions	292 320	169 809
<b>TOTAL DES FRAIS DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT</b>	<b>13 901 898</b>	<b>8 075 723</b>

Les charges de recherche et développement s'élèvent à 13 902 K€ au 31 décembre 2015 contre 8 076 K€ au 31 décembre 2014. Cet accroissement est en grande partie lié au poste achats et sous-traitance qui conformément à l'évolution des opérations de R&D de la Société connaît une augmentation de 4 688 K€ par rapport à l'exercice 2014, principalement sous l'effet conjugué de :

- l'augmentation du nombre de sites pour l'essai pivot sur le Sarcome des Tissus Mous ;
- la préparation de nouvelles études précliniques et cliniques (cancers du Foie et de la Prostate) ;
- le lancement du projet d'industrialisation du NBTXR3 dans le cadre du partenariat avec CordenPharma.

Leur montant total s'est établi comme suit au cours de la période présentée :

(en €)	Exercice 2015	Exercice 2014
Locations, honoraires et autres charges	3 855 679	2 441 744
Charges de personnel	2 040 517	1 602 393
Amortissements et provisions	67 291	18 455
<b>TOTAL DES FRAIS GÉNÉRAUX</b>	<b>5 963 488</b>	<b>4 062 591</b>

Les frais généraux au 31 décembre 2015 s'élèvent à 5 963 K€ contre 4 063 K€ au 31 décembre 2014. Cet accroissement des frais généraux est principalement lié à l'augmentation du poste locations, honoraires et autres charges. L'augmentation des frais généraux à

## 1.4.3.3 Charges opérationnelles

### 1.4.3.3.1 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.

Cette évolution de l'activité R&D a requis une mobilisation de ressources humaines complémentaires qui s'est traduite par une augmentation des charges de personnel R&D soit 3 897 K€ au 31 décembre 2015 contre 2 882 K€ au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2014.

Au 31 décembre 2015, la Société compte dans ses effectifs 45 collaborateurs en R&D dont 9 nouveaux collaborateurs.

### 1.4.3.3.2 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.

hauteur de 1900 K€ résulte principalement de prestation de service en vue de la préparation de l'accès au marché du NBTXR3 et des dépenses liées à l'activité de la filiale américaine.

Analyse du compte de résultat

Les charges de personnel augmentent en raison des recrutements effectués au cours de l'année 2015 pour accompagner le développement de la Société. Au 31 décembre 2015, la Société compte dans ses effectifs 15 collaborateurs dans les fonctions liées aux frais généraux dont 5 nouveaux collaborateurs.

La hausse du poste « Amortissements et provisions » s'explique par la constatation en 2015 d'une provision pour risque de 33 K€ et l'augmentation des amortissements pour 16 K€.

### 1.4.3.4 Formation du résultat net

#### 1.4.3.4.1 Produits et charges financières

Le résultat financier correspond aux intérêts perçus sur les dépôts bancaires à court terme ainsi qu'aux charges financières générées par l'emprunt bancaire et le retraitement des avances remboursables.

#### 1.4.3.4.2 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.

Selon la législation en vigueur, la Société dispose de déficits fiscaux indéfiniment reportables en France pour un montant total de 64 542 K€. Pour les exercices clos à partir du 31 décembre 2013, le report en avant des déficits est plafonné à 1 000 K€, majoré de 50 % de la fraction du bénéfice supérieure à ce plafond.

#### 1.4.3.4.3 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 1,20 € au 31 décembre 2015 et à 0,74 € au 31 décembre 2014.

### 1.4.3.5 Analyse du bilan

#### Actifs non courants

Les actifs non courants nets, composés des immobilisations incorporelles, corporelles et financières, s'élevaient respectivement à 3 470 K€ et 1 549 K€ les 31 décembre 2015 et 2014.

(en €)	Exercice 2015	Exercice 2014
Immobilisations incorporelles	7 525	9 941
Immobilisations corporelles	2 431 549	1 291 810
Immobilisations financières	1 031 181	247 353
<b>TOTAL DES ACTIFS NON COURANTS</b>	<b>3 470 256</b>	<b>1 549 104</b>

L'augmentation constatée des actifs non courants entre 2015 et 2014 résulte des investissements réalisés en 2015 dans le cadre d'investissement dans du nouveau matériel de production.

L'augmentation des immobilisations corporelles correspond principalement à :

- la mise en place d'une nouvelle ligne de production dans le cadre du partenariat avec CordenPharma ;
- 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€.

#### 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.

(en €)	Exercice 2015	Exercice 2014
Personnel et comptes rattachés		1 110
Crédit d'impôt recherche	3 376 092	1 486 396
Taxe sur la valeur ajoutée	653 586	494 933
Charges constatées d'avance	1 207 658	473 941
Subventions à recevoir	285 163	
Autres créances	342 191	60 167
<b>TOTAL DES AUTRES ACTIFS COURANTS</b>	<b>5 864 690</b>	<b>2 516 547</b>

À noter la hausse de la créance du CIR entre les 31 décembre 2014 et 2015 qui résulte d'un effort de recherche plus important sur l'exercice 2015 en comparaison avec 2014.

Le montant constaté en 2015 était de 3 376 K€ contre 1 486 K€ en 2014.

Pour leur part, les postes d'actifs financiers et de trésorerie ont évolué comme suit sur la période présentée.

(en €)	Exercice 2015	Exercice 2014
Trésorerie et équivalent de trésorerie	17 003 225	32 986 475
<b>TOTAL ACTIFS FINANCIERS ET TRÉSORERIE</b>	<b>17 003 225</b>	<b>32 986 475</b>

Leur évolution résulte dans une large mesure de l'effet de consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles.

(en €)	Exercice 2015	Exercice 2014
Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles	- 16 820 489	- 8 564 825
Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement	- 2 205 708	- 1 142 423
Flux net de trésorerie lié aux activités de financement	3 056 032	37 713 781
Incidences des variations des cours des devises	- 13 085	- 525
<b>VARIATION DE TRÉSORERIE SUR LA PÉRIODE</b>	<b>- 15 983 250</b>	<b>28 006 008</b>

## Capitaux propres

L'évolution des capitaux propres de la Société entre 2014 et 2015 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 2016 et jusqu'à la date du présent document de référence, la Société a procédé à une augmentation de capital de 21,3 M€ et CVI a exercé 50 000 BSA donnant accès à 50 000 actions ordinaires de la Société représentant une augmentation de capital de 893 500 €.

(en €)	Exercice 2015	Exercice 2014
Capitaux propres	15 611 244	30 315 339

## 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 à l'emprunt bancaire accordé par BNP Paribas.

Au total, la Société a bénéficié de cinq aides remboursables dont une OSEO-ANVAR obtenue en 2004 et intégralement remboursée à fin 2011. Au 31 décembre 2015, les deux aides OSEO encore en cours sont les suivantes :

### AVANCE OSEO 2011 (4<sup>e</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 1, ouvert, monobras, évaluant la tolérance et la faisabilité de l'implémentation intratumorale 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>e</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 018K€ encaissé en octobre 2014). En 2015, la Société a perçu 509 K€.

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 juin 2021 ;
- 500 000 € au plus tard le 30 juin 2022 ;
- 800 000 € au plus tard le 30 juin 2023 ;
- 1 200 000 € au plus tard le 30 juin 2024.

## Passifs courants

Le poste se décompose comme suit :

(en €)	Exercice 2015	Exercice 2014
Provision - Part courante	204 846	129 000
Dette financière - Part courante	1 070 282	320 971
Dettes fournisseurs	3 585 227	2 234 638
Dettes fiscales et sociales	1 583 812	1 301 757
Autres dettes	658 056	437 711
<b>TOTAL DES PASSIFS COURANTS</b>	<b>7 102 224</b>	<b>4 424 077</b>

## Analyse du compte de résultat

Le poste principal des passifs courants concerne le poste « Dettes Fournisseurs », qui s'élève à 3 585 K€ fin 2015 contre 2 235 K€ fin 2014, en raison de l'activité plus importante générée en R&D.

Concernant les autres postes :

Au 31 décembre 2015, la provision pour risques liée à des litiges prudhommaux s'élève à 205 K€. Les dettes financières augmentent en 2015 en raison du financement contracté dans le cadre de la mise en place de la nouvelle ligne de production. 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€.

Les dettes fiscales et sociales sont en augmentation à fin 2015. Cette hausse est notamment attribuable à l'évolution des effectifs qui sont passés de 49 collaborateurs fin 2014 à 60 au 31 décembre 2015.

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

### 1.4.4.1 Information sur les tendances

Pour connaître les principales tendances depuis le 31 décembre 2015, se reporter au paragraphe 1.1.3 du présent document de référence.

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

Néant.

### 1.4.4.3 Prévisions ou estimations du bénéfice

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

### 1.4.4.4 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

Il n'y a pas eu, à la connaissance de la Société, de changement significatif de la situation financière ou commerciale de la Société depuis le 31 décembre 2015.

## 1.4.5 Trésorerie, financement de capitaux

### Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement du Groupe

Au 31 décembre 2015, le montant total de la trésorerie et équivalents et des dépôts à terme détenus par la Société s'élevait à 17 003 K€ contre 32 986 K€ fin 2014.

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 de NBTXR3.

### Financement par le capital

Se reporter au chapitre 4 du présent document.

### Financement par avances remboursables

Se reporter au paragraphe 1.4.3 du présent document.

### 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 chapitre 4.

### Engagement hors-bilan

Se reporter au paragraphe 1.2.3 du présent document.



## Source et montant des flux de trésorerie

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

(en €)	Exercice 2015	Exercice 2014
Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles	- 16 820 489	- 8 564 825
Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement	- 2 205 708	- 1 142 423
Flux net de trésorerie lié aux activités de financement	3 056 032	37 713 781
Incidences des variations des cours des devises	- 13 085	- 525
<b>VARIATION DE TRÉSORERIE SUR LA PÉRIODE</b>	<b>- 15 983 250</b>	<b>28 006 008</b>

## 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.

	Exercice 2015	Exercice 2014
Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	12 mois audités	12 mois audités
<b>Résultat net</b>	<b>- 17 003 084</b>	<b>- 9 556 525</b>
Élimination des amortissements et provisions	456 080	307 560
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions	1 291 491	252 257
Autres charges et produits calculés	- 13 511	47 909
Charges et produits financiers	22 075	7 817
<b>Capacité d'autofinancement</b>	<b>- 15 246 949</b>	<b>- 8 940 982</b>
Variation du besoin en fond de roulement lié à l'activité	- 1 573 540	376 157
<b>FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX ACTIVITÉS OPÉRATIONNELLES</b>	<b>- 16 820 489</b>	<b>- 8 564 825</b>

Au cours de l'exercice 2015, la capacité d'autofinancement s'est creusée de 6 306 K€ par rapport à 2012, soit une baisse de 71 %.

Au 31 décembre 2015, la capacité d'autofinancement s'est élevée à - 15 247 K€, contre - 8 941 K€ à fin 2014, reflétant l'activité soutenue de la Société dans son activité de R&D.

La variation du BFR, qui s'élevait à 376 K€ à la fin de l'exercice 2014, est de - 1 574 K€ au 31 décembre 2015.

## 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.

	Exercice 2015	Exercice 2014
Nanobiotix SA - Normes IFRS (en €)	12 mois audités	12 mois audités
Investissements de l'exercice	- 1 494 832	- 963 258
Cessions d'immobilisations	72 952	43
Variation des actifs financiers	- 783 829	- 179 207
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissements relatif aux activités opérationnelles</b>	<b>- 2 205 708</b>	<b>- 1 142 423</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>- 2 205 708</b>	<b>- 1 142 423</b>

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 CordenPharma, d'autre part de matériel de bureau et informatique pour accompagner l'évolution des effectifs (de 49 collaborateurs fin 2014 à 60 au 31 décembre 2015).

## 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 2015	Exercice 2014
	12 mois audités	12 mois audités
Augmentation de capital	354 800	38 541 934
Frais d'augmentation de capital	-	- 2 157 479
Emission de BSA	439 070	
Nouvel emprunt bancaire	2 467 185	
Remboursement emprunt bancaire	- 384 297	
Nouvelle avances remboursables	509 174	1 311 826
Remboursements avances remboursables	- 227 925	- 204 683
Locations financières	- 72 513	82 825
Opération sur actions propres - contrat de liquidité	- 7 387	147 174
Intérêts financiers	- 22 075	- 7 817
<b>FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX ACTIVITÉS DE FINANCEMENT</b>	<b>3 056 032</b>	<b>37 713 781</b>

Au titre de l'exercice 2015, le flux net s'établit à + 3 056 K€ principalement du fait du nouvel emprunt contracté auprès de BNP Paribas.

## Informations sur les conditions d'avances remboursables et structure de financement

L'essentiel des conditions relatives aux avances remboursables qui ont été octroyées à la Société au 31 décembre 2015 sont décrites au paragraphe 1.4.3 du présent document.

## Restriction à l'utilisation des capitaux

(en €)	31/12/2015	31/12/2014
Contrat de liquidités - Compte en espèces	218 122	
Dépôts, cautionnements versés et nantissement	813 059	247 353
<b>TOTAL</b>	<b>1 031 181</b>	<b>247 353</b>

Au 31 décembre 2014, le montant des dépôts de garantie comptabilisés en actifs financiers non courants s'élève à 247,4 K€. Ce poste est porté à 813,1 K€ au 31 décembre 2015 principalement dû à un nantissement sur titres de 500 K€ lié à une convention de financement avec la banque BNP Paribas.

À 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€.

## Sources de financement nécessaires à l'avenir

Comme exposé au paragraphe 1.5.2 du présent document, 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.

## 1.4.6 Présentation des comptes et affectation du résultat

**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.

**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.

**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.

## 1.4.7 Informations sur les dividendes

**Dividendes versés au cours des trois derniers exercices**

Néant.

**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.

1

## 1.5 FACTEURS DE RISQUES

### 1.5.1 Risques spécifiques relatifs à l'activité de la Société

La Société a procédé à une revue de ses risques et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés ci-dessous.

#### 1.5.1.1 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.

À 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.

À 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 États-Unis 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.

#### 1.5.1.2 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.

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

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

À ce jour, aucun produit développé par la Société n'a obtenu de marquage CE et/ou d'AMM. Si la Société réussit 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 survenance 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 importants 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.

### 1.5.1.4 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 États-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 États-Unis. Bien que Nanobiotix ne soit pas concernée par la problématique d'obtention d'un marquage CE en Europe ou d'une AMM aux États-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.

À 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 États ;
- 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.

L'ensemble de ces facteurs auront un impact direct sur la capacité de la Société à dégager des profits sur les produits concernés.

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.



## Facteurs de risques

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.

### **1.5.1.5 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. À 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 événements 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.

Au titre de l'exercice 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 : 8,9 % pour le premier d'entre eux, 28,7 % pour les cinq plus importants et 42,4 % pour les dix plus importants.



## 1.5.2 Autres risques

### 1.5.2.1 Risques liés à l'organisation de la Société

#### 1.5.2.1.1 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) pour le Président du directoire et le Directeur général, l'indisponibilité momentanée ou définitive de ces personnes, 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.

#### 1.5.2.1.2 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. À 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.

### 1.5.2.2 Risques juridiques

#### 1.5.2.2.1 Risques liés au portefeuille de brevets

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

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

Il est important, pour la réussite de son activité, que la Société soit en mesure d'obtenir, de maintenir et de faire respecter ses brevets ainsi que l'ensemble de ses autres droits de propriété intellectuelle dans les pays dans lesquels elle exerce ses activités, et notamment en Europe, aux États-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.



## Facteurs de risques

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 États-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 États-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 États-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 de présent document de référence, n'est toutefois confrontée à aucune de ces situations.

**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.

À 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 de référence, n'est toutefois confrontée à aucun de ces événements.

**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.

**1.5.2.2 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 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.

### 1.5.2.3 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 États-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 compétentes à reconsidérer cette classification, et à les requalifier en médicaments. Dans un tel cas, leur développement clinique s'inscrirait dans un cadre plus complexe, 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.

### 1.5.2.3 Risques financiers

Les données comptables mentionnées dans le présent paragraphe sont issues des comptes annuels de la Société consolidés au titre des exercices 2015 et 2014, et des comptes annuels retraités en normes IFRS au titre de l'exercice 2013.

#### 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.

Au 31 décembre 2015, sur la base des comptes consolidés, la perte de l'exercice s'élève à 17 003 K€.

#### 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 104,3 M€ (BSA et BSPCE exclus) 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.

1

Facteurs de risques

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.

**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 2014 en octobre 2015. Au titre du crédit impôt recherche constaté en 2015 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 fiscal sur les sommes perçues au titre du CIR.

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

Au 31 décembre 2015, après prise en compte de la perte nette dégagée sur l'exercice, la Société dispose d'un déficit reportable s'élevant à 64 542 K€. À 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.

**Risques liés à l'accès à des avances publiques**

Au 31 décembre 2015, la Société a bénéficié au total de cinq aides remboursables à l'innovation accordées par OSEO/Bpifrance pour un montant global de 4 061K€. Le solde restant à rembourser de 2 509 K€ au 31 décembre 2015 concerne les 4<sup>e</sup>, 5<sup>e</sup> dont le détail est le suivant :

	Montants encaissés	Montants à rembourser	
		Au 31/12/2015	Au 31/12/2014
1 <sup>re</sup> aide (échue)	290 K€		
2 <sup>e</sup> aide (échue)	450 K€		
3 <sup>e</sup> aide (échue)	500 K€		
4 <sup>e</sup> aide	1 000 K€	688 K€	938 K€
5 <sup>e</sup> aide :			
1 <sup>er</sup> versement ISI - NICE	294 K€	294 K€	294 K€
2 <sup>nd</sup> versement ISI - NICE	1 018 K€	1 018 K€	1 018 K€
3 <sup>e</sup> versement ISI - NICE	509 K€	509 K€	
<b>TOTAL</b>	<b>4 061 K€</b>	<b>2 509 K€</b>	<b>2 250 K€</b>

## 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 2015, la perte nette de change s'est établie à 22 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 États-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.

## Risque de crédit et utilisation des instruments financiers par la Société

La Société exerce une gestion prudente de sa trésorerie disponible placée exclusivement en SICAV monétaires et autres produits de risque similaire au 31 décembre 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€.

## 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 composée 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 Paribas pour un montant de 2,5 M€ est soumis à un taux variable lié à l'évolution de l'Euribor à 3 mois.

## 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). À la date du présent document, l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribué et en circulation à ce jour permettrait la souscription de 3 014 073 actions nouvelles se décomposant comme suit :

- 2 545 433 BSPCE dont l'exercice conduirait à la création de 2 796 965 actions nouvelles ;
- 178 308 BSA dont l'exercice conduirait à la création de 198 708 actions nouvelles ;
- 18 400 OSA dont l'exercice conduirait à la création de 18 400 actions nouvelles.

Ce qui représente une dilution potentielle maximum de 19,28 % sur la base du capital et des droits de vote existant à ce jour, et de 16,16 % sur une base pleinement diluée étant rappelé qu'une très large part de ces instruments dilutifs (soit 59,72 %) est liée à la performance boursière de l'action depuis son introduction en bourse.

## 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.

## 1.5.2.4 Risques industriels

### 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.

### 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 Nanobiotix.

1



### 1.5.3 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 113,5 K€, 87,3 K€ et 68,6 K€ au cours des exercices clos les 31 décembre 2015, 2014 et 2013.

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
<b>RESPONSABILITÉ CIVILE PROFESSIONNELLE</b>	<b>CHUBB</b>		
<b>Responsabilité civile exploitation</b>			
● Tous dommages		3 500 000 €	Renouvelable annuellement
dont :			
● Faute inexcusable		300 000 €	
● Dommages matériels et immatériels		1 500 000 €	
● Dommages résultant de pollution accidentelle		300 000 €	au 24 septembre
<b>Responsabilité civile professionnelle</b>		1 000 000 €	
<b>RESPONSABILITÉ CIVILE PROFESSIONNELLE RECHERCHES BIOMÉDICALES</b>	<b>CHUBB</b>		
<b>Essai Clinique Phase II/III Essai Pivot sur le Sarcome des Tissus Mous – NBTXR3</b>			
● Tous préjudices confondus		6 000 000 €	Date prévisionnelle d'échéance au 31/12/2016
● Par victime		1 000 000 €	
● Préjudices confondus liés au protocole de recherche		10 000 000 €	
<b>Essai Clinique Phase I Monobras – NBTXR3</b>			
● Tous préjudices confondus		6 000 000 €	Date prévisionnelle d'échéance au 31/12/2016
● Par victime		1 000 000 €	
<b>Essai Clinique Phase I Open Label, feasibility &amp; Safety – NBTXR3</b>			
● Tous préjudices confondus		6 000 000 €	Date prévisionnelle d'échéance au 31/12/2016
● Par victime		1 000 000 €	
<b>EXPÉDITION &amp; TRANSPORT DES MARCHANDISES</b>	<b>ACE EUROPE</b>		
Expédition Aérienne		200 000 €	Renouvelable annuellement par tacite reconduction au 9 juillet
Expédition Terrestre		200 000 €	
Par lieu de séjour et/ou transit		200 000 €	
<b>DÉPLACEMENTS PROFESSIONNELS DU PERSONNEL</b>	<b>AIG GROUP</b>		
La Société a souscrit à une assurance au profit de tout salarié, mandataire social, dirigeant, administrateur, ou toute personne en mission.			
● Risques aériens		25 000 000 €	
● Risques terrestres		50 000 000 €	Renouvelable annuellement par tacite reconduction au 1 <sup>er</sup> janvier
L'assurance couvre notamment les dommages suivants :			
● Décès, invalidités, frais médicaux			
● Frais d'annulation			
● Rappatriements			
● Enlèvement, évacuation politique			
● Responsabilité civile à l'étranger			



## 1.5.4 Faits exceptionnels et litiges

---

À 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.

1





# 2

## \_ GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

<b>2.1</b>	<b>ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIÉTÉ</b>	<b>88</b>
2.1.1	Composition des organes d'administration et de direction de la Société	88
2.1.2	Fonctionnement des organes d'administration et de direction des conflits d'intérêts	92
2.1.3	Comités spécialisés	92
<b>2.2</b>	<b>RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS</b>	<b>95</b>
2.2.1	Rémunérations et avantages versés aux membres du directoire	95
2.2.2	Rémunérations et avantages versés aux membres du conseil de surveillance	98
2.2.3	Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des membres du directoire et du conseil de surveillance	98
2.2.4	Bons de souscription d'actions (BSA) et/ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) attribués aux membres du directoire et du conseil de surveillance	100
<b>2.3</b>	<b>RAPPORT DU PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE, LE CONTRÔLE INTERNE ET LA GESTION DES RISQUES ET RAPPORTS DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LE RAPPORT DU PRÉSIDENT</b>	<b>102</b>
	Rapport du Président du conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques	102
	Rapport des commissaires aux comptes établi en application de l'article L.225-235 du Code de commerce sur le rapport du président du conseil de surveillance de la société Nanobiotix	110

## 2.1 ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIÉTÉ

### 2.1.1 Composition des organes d'administration et de direction de la Société

Le 27 mai 2004, la Société a été transformée de société à responsabilité limitée en société anonyme à directoire et conseil de surveillance.

#### 2.1.1.1 Composition du directoire et du conseil de surveillance

À 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 1 <sup>re</sup> nomination	Date de fin de mandat
Laurent LEVY	Président du directoire	Directeur de la Société	Néant	27 mai 2004	Renouvelé par le conseil de surveillance du 7 mars 2008, puis celui du 1 <sup>er</sup> mars 2012 pour une durée de 4 ans à compter du 7 mars 2012, puis celui du 19 janvier 2016 pour une durée de 4 ans à compter du 8 mars 2016 venant à expiration à l'issue de l'AGO annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019
Elsa BORGHI	Membre du directoire	Directeur médical	Néant	7 mars 2008	Renouvelé par le conseil de surveillance du 1 <sup>er</sup> mars 2012 pour une durée de 4 ans à compter de 7 mars 2012, puis celui du 19 janvier 2016 pour une durée de 4 ans à compter du 8 mars 2016 venant à expiration à l'issue de l'AGO annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019
Bernd MUEHLENWEG	Membre du directoire	Directeur du <i>business development</i>	Néant	22 mars 2012	Renouvelé par le conseil de surveillance du 19 janvier 2016 pour une durée de 4 ans à compter du 8 mars 2016 venant à expiration à l'issue de l'AGO annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019
Philippe MAUBERNA	Membre du directoire	Directeur administratif & financier	Néant	28 août 2013	Renouvelé par le conseil de surveillance du 19 janvier 2016 pour une durée de 4 ans à compter du 8 mars 2016 venant à expiration à l'issue de l'AGO annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019

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 1 <sup>re</sup> nomination	Date de fin de mandat
Laurent CONDOMINE	Président	Néant	Président du conseil de surveillance de Diaxonhit	23 juin 2011	À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016
Alain HERRERA	Membre	Néant	Président d'AOC	28 juin 2013	À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2017
Christophe DOUAT	Membre	Néant	Président de Medincell	23 juin 2011	À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016
Anne-Marie GRAFFIN	Membre	Néant	Experte consultante pour l'industrie pharmaceutique	18 décembre 2013	À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2017
Enno SPILLNER	Membre	Néant	CEO/CFO 4 S C	18 juin 2014	À 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 Mme 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.

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).

## 2.1.1.2 Autres mandats sociaux

### Autres mandats en cours

#### MEMBRES DU DIRECTOIRE

#### Autres mandats en cours

	Nature du mandat	Société
Laurent LEVY (membre indépendant)	Membre du comité scientifique	VALBIOTIS

#### MEMBRE DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

#### Mandats

Nom	Nature du Mandat	Société
Laurent CONDOMINE (Membre indépendant)	Président du conseil de surveillance	DIAXHONIT
Christophe DOUAT (Membre indépendant)	Président du conseil de surveillance	
	Administrateur	MEDINCELL SA
	Gérant	
Alain HERRERA (Membre indépendant)	Membre du conseil d'administration	IDDI (Belgique)
	Membre du conseil d'administration	Fondation AVEC
	Membre du conseil d'administration	GUSTAVE ROUSSY TRANSFERT
	Gérant	AB BIO CONSULTING
	Gérant	ALAIN ONCOLOGIE CONSULTING
Anne-Marie GRAFFIN (Membre indépendant)	Administrateur	VALNEVA SE
	Administrateur	THEMIS BIOSCIENCE GmbH
	Gérant	
Enno SPILLNER (Membre indépendant)	CEO/CFO	4SC AG

## 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)	Neant	
<b>Christophe DOUAT</b> (Membre indépendant)	Administrateur	ARTERIAL REMODELING TECHNOLOGIES
	Administrateur	E2MA SA
	Administrateur	GLUCOLIGHT Corp (US)
<b>Alain HERRERA</b> (Membre indépendant)	Neant	
<b>Anne-Marie GRAFFIN</b> (Membre indépendant)	Administrateur	SPMSD Espagne
	Administrateur	SPMSD Portugal
	Administrateur	SPMSD Irland
	Administrateur	SPMSD UK
<b>Enno SPILLNER</b> (Membre indépendant)	Neant	

### 2.1.1.3 Biographies des membres des organes sociaux

Les biographies des membres du directoire figurent au paragraphe 1.2.2 du présent document.

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

	<b>LAURENT CONDOMINE - Président du conseil de surveillance</b>
	<b>Nationalité :</b> Française
	<b>Date de première nomination :</b> 23 juin 2011
	<b>Date de fin de mandat :</b> À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016
	<b>Membre d'un comité :</b> Non

#### BIOGRAPHIE

Laurent Condomine a été vice-Président *Business Development* d'AstraZeneca (au siège à Londres), responsable de la stratégie du groupe et des fusions-acquisitions. Antérieurement, Laurent Condomine avait assuré des fonctions similaires au sein du groupe ICI, 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 toujours été au cœur de sa carrière, dès 1973 chez ICI-Pharma (France) 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 également été consultant pour ADL.

Il est titulaire d'un Master en Économie, diplômé de HEC et possède un MBA de l'INSEAD.





### CHRISTOPHE DOUAT

**Nationalité :** Française

**Date de première nomination :** 23 juin 2011

**Date de fin de mandat :** À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016

**Membre d'un comité :** Membre du comité d'audit

#### BIOGRAPHIE

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. En 2001, Christophe a rejoint la société de capital-risque Matignon Technologies, où il a investi dans une large gamme d'entreprises medtech et fondé Matignon Technologies II, un des plus gros fonds européens spécialisés en medtech. Ancien du Boston Consulting Group. Christophe est un ingénieur diplômé de l'École des Mines de Paris, titulaire d'un MS (US) et d'un MBA (Canada).



### ALAIN HERRERA

**Nationalité :** Française

**Date de première nomination :** 28 juin 2013

**Date de fin de mandat :** À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2017

**Membre d'un comité :** Membre du comité de rémunération

#### BIOGRAPHIE

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 à la tête de la Franchise Oncologie Globale (1998-2007) et vice-Président en charge de la stratégie mondiale et du développement en oncologie (2007-2008). 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 Bécclère.



### ANNE-MARIE GRAFFIN

**Nationalité :** Française

**Date de première nomination :** 18 décembre 2013

**Date de fin de mandat :** À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2017

**Membre d'un comité :** Présidente du comité de rémunération

#### BIOGRAPHIE

Forte d'une carrière de plus de 20 ans au sein de l'industrie pharmaceutique, Anne-Marie Graffin 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****Nationalité :** Allemande**Date de première nomination :** 18 juin 2014**Date de fin de mandat :** À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019**Membre d'un comité :** Président du comité d'audit**BIOGRAPHIE**

Il est Président et Directeur financier de la société de biotechnologie allemande cotée, 4sc AG, qui développe des molécules de ciblage 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.

## 2.1.2 Fonctionnement des organes d'administration et de direction des conflits d'intérêts

### 2.1.2.1 Direction de la Société

Nanobiotix est une société anonyme à directoire et conseil de surveillance dont la composition figure au paragraphe 2.1.1 ci-dessus.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, le directoire s'est réuni 8 fois avec un taux de présence moyen de ses membres de 95 %.

Au premier semestre 2016, le directoire s'est réuni 4 fois avec un taux de présence moyen de ses membres de 100 %.

### 2.1.2.2 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.

### 2.1.2.3 Conseil de surveillance – Gouvernement d'entreprise

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, le conseil de surveillance s'est réuni 5 fois et le taux de présence moyen des membres du conseil de surveillance s'est élevé à 96 %.

Au premier semestre 2016, le conseil de surveillance s'est réuni 3 fois avec un taux de présence moyen de ses membres de 100 %.

### 2.1.2.4 Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration, de direction et de la direction générale

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.

À 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 et de direction.

## 2.1.3 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.

### 2.1.3.1 Comité d'audit

#### 2.1.3.1.1 Composition

Le conseil de surveillance du 9 septembre 2010 a mis en place un comité d'audit, dont les membres ont adopté 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.

À 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 :

- M. Enno SPILLNER, Président ; et
- M. Christophe DOUAT ;

chacun d'entre eux disposant de compétences particulières en matière financière ou comptable.

### 2.1.3.1.2 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.

### 2.1.3.1.3 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.

## 2.1.3.2 Comité des rémunérations

### 2.1.3.2.1 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.

À 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 :

- Mme Anne-Marie GRAFFIN, Président et membre indépendant ; et
- M. Alain HERRERA, membre indépendant.

### 2.1.3.2.2 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'assiste 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.

### 2.1.3.2.3 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.

## 2.2 RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

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 ».

### 2.2.1 Rémunérations et avantages versés aux membres du directoire

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

	Exercice 2015	Exercice 2014
<b>LAURENT LEVY – PRÉSIDENT DU DIRECTOIRE</b>		
Rémunération due au titre de l'exercice	306 621 €	278 620 €
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice <sup>(1)</sup>	236 248 €	208 320 €
<b>TOTAL</b>	<b>542 869 €</b>	<b>486 940 €</b>
<b>ELSA BORGHI</b>		
Rémunération due au titre de l'exercice	226 009 €	217 041 €
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice <sup>(1)</sup>	147 655 €	128 960 €
<b>TOTAL</b>	<b>373 664 €</b>	<b>346 001 €</b>
<b>BERND MUEHLENWEG</b>		
Rémunération due au titre de l'exercice	194 436 €	185 590 €
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice <sup>(1)</sup>	118 124 €	128 960 €
<b>TOTAL</b>	<b>312 560 €</b>	<b>314 550 €</b>
<b>PHILIPPE MAUBERNA</b>		
Rémunération due au titre de l'exercice	196 760 €	191 990 €
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice <sup>(1)</sup>	147 655 €	128 960 €
<b>TOTAL</b>	<b>344 415 €</b>	<b>320 950 €</b>
<b>TOTAL</b>	<b>1 573 508 €</b>	<b>1 468 441 €</b>

(1) La méthode de valorisation est décrite à la note 13 de l'annexe aux comptes établis selon le référentiel IFRS présentés dans le présent document.

2

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

	Exercice 2015		Exercice 2014	
	Montants dus <sup>(1)</sup>	Montants versés <sup>(2)</sup>	Montants dus <sup>(1)</sup>	Montants versés <sup>(2)</sup>
<b>LAURENT LEVY – PRÉSIDENT DU DIRECTOIRE</b>				
Rémunération fixe annuelle <sup>(3)</sup>	206 080 €	206 076 €	179 197 €	179 197 €
Rémunération variable <sup>(4)</sup>	83 873 €	89 600 €	89 600 €	59 200 €
Rémunération exceptionnelle				
Jetons de présence				
Avantages en nature (assurance GSC)	16 668 €	16 668 €	9 823 €	9 823 €
<b>TOTAL</b>	<b>306 621 €</b>	<b>312 344 €</b>	<b>278 620 €</b>	<b>248 220 €</b>
<b>ELSA BORGHI</b>				
Rémunération fixe <sup>(5)</sup>	159 159 €	166 204 €	144 696 €	148 096 €
Rémunération variable <sup>(4)</sup>	66 850 €	72 345 €	72 345 €	50 505 €
Rémunération exceptionnelle				
Jetons de présence				
Avantages en nature				
<b>TOTAL</b>	<b>226 009 €</b>	<b>238 549 €</b>	<b>217 041 €</b>	<b>198 601 €</b>
<b>BERND MUEHLENWEG</b>				
Rémunération fixe <sup>(6)</sup>	140 795 €	140 796 €	127 992 €	127 992 €
Rémunération variable <sup>(4)</sup>	53 641 €	57 598 €	57 598 €	44 678 €
Rémunération exceptionnelle				
Jetons de présence				
Avantages en nature				
<b>TOTAL</b>	<b>194 436 €</b>	<b>198 394 €</b>	<b>185 590 €</b>	<b>172 670 €</b>
<b>PHILIPPE MAUBERNA</b>				
Rémunération fixe <sup>(5)</sup>	140 795 €	147 785 €	127 992 €	130 271 €
Rémunération variable <sup>(4)</sup>	55 965 €	63 998 €	63 998 €	26 635 €
Rémunération exceptionnelle				
Jetons de présence				
Avantages en nature				
<b>TOTAL</b>	<b>196 760 €</b>	<b>211 783 €</b>	<b>191 990 €</b>	<b>156 906 €</b>
<b>TOTAL DIRIGEANTS</b>	<b>923 826 €</b>	<b>961 070 €</b>	<b>873 241 €</b>	<b>776 397 €</b>

(1) Au titre de l'exercice.

(2) Au cours de l'exercice.

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

(4) La rémunération variable correspond à un bonus annuel versé sur des critères de performance individuels et Société. Ces 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) M. 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.

### Tableau n° 3

Ce tableau figure au paragraphe 2.2.2 ci-après.

### Tableau n° 4

Néant.

### 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 au paragraphe 5.14 du présent document.

**Tableau n° 9**

Ce tableau figure au paragraphe 5.71 du présent document.

**Tableau n° 10**

Néant.

**Tableau n° 11**

	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>Dirigeants mandataires sociaux</b>								
<b>LAURENT LEVY</b>								
Président-Directeur général		X		X	X <sup>(1)</sup>			X
<i>Date de début de mandat</i>	27 mai 2004							
<i>Date de fin de mandat</i>	7 mars 2020							
<b>ELSA BORGHI</b>								
Membre du directoire	X			X		X	X <sup>(2)</sup>	
<i>Date de début de mandat</i>	7 mars 2008							
<i>Date de fin de mandat</i>	7 mars 2020							
<b>BERND MUEHLENWEG</b>								
Membre du directoire		X		X	X <sup>(3)</sup>			X
<i>Date de début de mandat</i>	14 mars 2012							
<i>Date de fin de mandat</i>	7 mars 2020							
<b>PHILIPPE MAUBERNA</b>								
Membre du directoire	X <sup>(4)</sup>			X		X	X <sup>(4)</sup>	
<i>Date de début de mandat</i>	28 août 2013							
<i>Date de fin de mandat</i>	7 mars 2020							

(1) Le conseil de surveillance du 2 juillet 2013 a reprécisé les termes d'une précédente décision en date du 27 mai 2004 selon laquelle M. Laurent LEVY pourra prétendre à une indemnité de rupture à laquelle il aurait droit en cas de départ forcé de la Société.

(2) Mme 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.

(3) Par décision du conseil de surveillance du 2 juillet 2013, M. Bernd MUEHLENWEG s'est vu attribuer le bénéfice d'une indemnité de rupture à laquelle il aurait droit en cas de départ forcé de la Société.

(4) M. Philippe MAUBERNA est tenu au respect d'une clause de non-concurrence limitée au territoire Français et pour une durée d'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.

## 2.2.2 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 2015		Exercice 2014	
		Montants dus	Montant versés	Montants dus	Montant versés
Laurent CONDOMINE	Jetons de présence	16 250 €	16 250 €	16 250 €	16 408 €
	Autres rémunérations	- €	- €	- €	- €
Christophe DOUAT	Jetons de présence	8 250 €	8 250 €	8 250 €	16 776 €
	Autres rémunérations	- €	- €	- €	- €
Alain HERRERA	Jetons de présence	7 500 €	7 500 €	7 500 €	13 816 €
	Autres rémunérations	- €	- €	- €	- €
Anne-Marie GRAFFIN	Jetons de présence	8 250 €	8 250 €	8 250 €	8 250 €
	Autres rémunérations	- €	- €	- €	- €
Enno SPILLNER	Jetons de présence	8 750 €	8 750 €	8 750 €	8 750 €
	Autres rémunérations	- €	- €	- €	- €

## 2.2.3 Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des membres du directoire et du conseil de surveillance

La Société n'a pas provisionné de sommes 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 2015 et 2014 s'élevant respectivement à 16 668 € 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 MUEHLENWEG.

Par décision du conseil de surveillance réuni le 27 mai 2004, M. Laurent LEVY, Président du directoire, peut prétendre à une indemnité de rupture dans le cas d'un départ forcé de la Société. À 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 M. 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 M. Bernd MUEHLENWEG 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.

## 2.2.4 Bons de souscription d'actions (BSA) et/ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) attribués aux membres du directoire et du conseil de surveillance

À 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
		En nombre	% du capital	
Laurent LEVY	Président du directoire	539 550	3,45%	Un total de 1.301.996 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€ 24.986 BCE 05 donnant le droit de souscrire à 124.930 actions au prix unitaire de 2,80€ 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 souscription à 24.000 actions au prix de 18,57€ par action 23.500 BSPCE Ordinaires 02-2016 donnant droit de souscription à 23.500 actions au prix de 14,46 € 23.500 BSPCE Performance 02-2016 donnant droit de souscription à 23.500 actions au prix de 14,46 €
Elsa BORGHI	Membre du directoire	40 000	0,26 %	Un total de 176.485 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€ 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 souscription à 15.000 au prix de 18,57€ par action 15.500 BSPCE Ordinaires 02-2016 donnant droit de souscription à 15.500 actions au prix de 14,46 € 15.500 BSPCE Performance 02-2016 donnant droit de souscription à 15.500 actions au prix de 14,46 €
Bernd MUEHLENWEG	Membre du directoire	0	0,00 %	Un total de 124.000 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€ 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 souscription à 15.000 au prix de 18,57€ par action 11.500 BSPCE Ordinaires 02-2016 donnant droit de souscription à 15.500 actions au prix de 14,46 € 11.500 BSPCE Performance 02-2016 donnant droit de souscription à 15.500 actions au prix de 14,46 €
Philippe MAUBERNA	Membre du directoire	0	0,00 %	Un total de 105.000 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 souscription à 15.000 au prix de 18,57€ par action 13.500 BSPCE Ordinaires 02-2016 donnant droit de souscription à 15.500 actions au prix de 14,46 € 13.500 BSPCE Performance 02-2016 donnant droit de souscription à 15.500 actions au prix de 14,46 €

Conseil de surveillance

Noms	Mandat	Actions		Titres donnant accès au capital
		En nombre	% du capital	
Laurent CONDOMINE	Président du conseil de surveillance	21 850	0,14%	<p>Un total de 73 563 actions potentielles à provenir de l'exercice de :</p> <p>2 100 BSA 15 donnant le droit de souscrire à 10 500 actions au prix unitaire de 2,80 €</p> <p>30 000 BSA 04-12 donnant le droit de souscrire à 30 000 actions au prix de 6 € par action</p> <p>6 000 BSA 2013 donnant le droit de souscrire à 6 000 actions au prix de 6,37 € par action</p> <p>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</p> <p>7 000 BSA 2015 donnant le droit de souscrire à 7 000 actions au prix de 17,67 € par actions, si le cours de l'action est au moins égal à 40€ le jour de l'exercice</p> <p>7 031 BSA Ordinaires 02-2016 donnant le droit de souscrire à 7 031 actions au prix de 13,74€ par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40€ le jour de l'exercice</p> <p>7 032 BSA Performance 02-2016 donnant le droit de souscrire à 7 032 actions au prix de 13,74€ par action</p>
Christophe DOUAT	Vice-Président du conseil de surveillance	45 000	0,29%	<p>Un total de 6 491 actions potentielles à provenir de l'exercice de :</p> <p>4 500 BSA 15 donnant le droit de souscrire à 22 500 actions au prix unitaire de 2,80 €, qui ont été exercés le 15 Avril 2015</p> <p>22 500 BSA 04-12 donnant le droit de souscrire à 22 500 actions au prix de 6 € par action, qui ont été exercés le 21 Avril 2015</p> <p>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 souscrits au 31 Décembre 2014</p> <p>2 000 BSA 2015 donnant le droit de souscrire à 2 000 actions au prix de 17,67 € par action, qui n'ont pas été souscrits au 31 Décembre 2015</p> <p>3 245 BSA Ordinaires 02-2016 donnant le droit de souscrire à 3 245 actions au prix de 13,74€ par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40€ le jour de l'exercice</p> <p>3 246 BSA Performance 02-2016 donnant le droit de souscrire à 3 246 actions au prix de 13,74€ par action,</p>
Alain HERRERA	Membre du conseil de surveillance	0	0,00 %	<p>Un total de 17 654 actions potentielles à provenir de l'exercice de :</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>4 327 BSA Ordinaires 02-2016 donnant le droit de souscrire à 4 327 actions au prix de 13,74€ par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40€ le jour de l'exercice</p> <p>4 327 BSA Performance 02-2016 donnant le droit de souscrire à 4 327 actions au prix de 13,74€ par action</p>
Anne-Marie GRAFFIN	Membre du conseil de surveillance	0	0,00 %	<p>Un total de 9 000 actions potentielles à provenir de l'exercice de :</p> <p>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</p> <p>2 000 BSA Ordinaires 02-2016 donnant le droit de souscrire à 2 000 actions au prix de 13,74€ par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40€ le jour de l'exercice</p> <p>2 000 BSA Performance 02-2016 donnant le droit de souscrire à 2 000 actions au prix de 13,74€ par action</p>
Enno SPILLNER	Membre du conseil de surveillance	0	0,00 %	<p>Un total de 3 000 actions potentielles à provenir de l'exercice de :</p> <p>3 000 BSA 2015 donnant le droit de souscrire à 3 000 actions au prix de 17,67 € par action, qui n'ont pas été souscrits au 31 décembre 2015</p> <p>1 500 BSA Ordinaires 02-2016 donnant le droit de souscrire à 1 500 actions au prix de 13,74€ par action, si le cours de l'action est au moins égal à 40€ le jour de l'exercice</p> <p>1 500 BSA Performance 02-2016 donnant le droit de souscrire à 1 500 actions au prix de 13,74€ par action</p>



## 2.3 RAPPORT DU PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE, LE CONTRÔLE INTERNE ET LA GESTION DES RISQUES ET RAPPORTS DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LE RAPPORT DU PRÉSIDENT

### Rapport du Président du conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques

Le rapport ci-dessous est celui présenté à l'assemblée générale ordinaire du 23 juin 2016 au titre de l'exercice 2015.

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 2015 ainsi que des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société.

Ce rapport, préparé par la direction financière de la Société (incluant le contrôle de gestion et la comptabilité), avec l'appui de la direction de la communication a été soumis porté à la relecture du Président du conseil de surveillance avant d'être soumis au comité d'audit puis approuvé par le conseil de surveillance lors de sa réunion du 26 avril 2016.

#### 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 règlement est consultable auprès de la Société.

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. À 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 1<sup>er</sup> janvier 2014 et à 40 % à l'issue de la première assemblée ordinaire qui suivra le 1<sup>er</sup> 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.

À 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 2015. À 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 1 <sup>re</sup> nomination	Date de fin de mandat
Laurent CONDOMINE	Président	Néant	Président du conseil de surveillance de Diaxonhit	23 juin 2011	À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016
Alain HERRERA	Membre	Néant	Président d'AOC	28 juin 2013	À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2017
Christophe DOUAT	Membre	Néant	Président de Medincell	23 juin 2011	À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016
Anne-Marie GRAFFIN	Membre	Néant	Experte consultante pour l'industrie pharmaceutique	18 décembre 2013	À l'issue de l'AG devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31/12/2017
Enno SPILLNER	Membre	Néant	CEO/CFO 4SC	18 juin 2014	À 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 Mme 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, Am Klopferspitz 19 A 821 152, 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

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.

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

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.

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.

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 a procédé, en fin d'année 2015, à une évaluation des modalités de son fonctionnement pour l'exercice écoulé, et a arrêté des objectifs pour 2016.

#### 1.4. Compte-rendu de l'activité du conseil de surveillance au cours de l'exercice 2015

Au cours de l'exercice écoulé, le conseil de surveillance de la Société s'est réuni à 5 reprises. Le Président du conseil a présidé ces réunions, le taux de participation moyen sur l'exercice de l'ensemble des membres étant de 96 %.

#### 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 l'élaboration du budget et de prévisions pluriannuelles – sur la base des objectifs et des priorités tels que définis par le directoire et le conseil – et d'en assurer un suivi régulier ;
- 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 :

- M. Enno SPILLNER, Président ; et
- M. 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 4 fois au cours de l'exercice 2015 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 :

- de recommander au conseil la composition du directoire et du conseil, et la nomination de leurs membres ;
- 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 politique de rémunération de la Société et celle applicable à ses 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,

Rapport du Président du conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques et rapports des commissaires aux comptes sur le rapport du Président

- 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 et de chacun de ses membres ;
- 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 :

- Mme Anne-Marie Graffin (Président et membre indépendant) ;
- M. 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 3 fois au cours de l'exercice 2015 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 2015.

Pour information, le tableau suivant apporte des précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants :

	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>Dirigeants mandataires sociaux</b>								
<b>LAURENT LEVY</b>								
Président-Directeur général		X		X	X <sup>(1)</sup>			X
Date de début de mandat	27 mai 2004							
Date de fin de mandat	7 mars 2020							
<b>ELSA BORGHI</b>								
Membre du directoire	X			X		X	X <sup>(2)</sup>	
Date de début de mandat	7 mars 2008							
Date de fin de mandat	7 mars 2020							
<b>BERND MUEHLENWEG</b>								
Membre du directoire		X		X	X <sup>(3)</sup>			X
Date de début de mandat	14 mars 2012							
Date de fin de mandat	7 mars 2020							
<b>PHILIPPE MAUBERNA</b>								
Membre du directoire	X <sup>(4)</sup>			X		X	X <sup>(4)</sup>	
Date de début de mandat	28 août 2013							
Date de fin de mandat	7 mars 2020							

- (1) Le conseil de surveillance du 2 juillet 2013 a reprécisé les termes d'une précédente décision en date du 27 mai 2004 selon laquelle M. Laurent LEVY pourra prétendre à une indemnité de rupture à laquelle il aurait droit en cas de départ forcé de la Société.
- (2) Mme 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.
- (3) Par décision du conseil de surveillance du 2 juillet 2013, M. Bernd MUEHLENWEG s'est vu attribuer le bénéfice d'une indemnité de rupture à laquelle il aurait droit en cas de départ forcé de la Société dont les termes sont décrits au paragraphe 2.2 du présent document de référence.
- (4) M. Philippe MAUBERNA est tenu au respect d'une clause de non-concurrence limitée au territoire Français et pour une durée d'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 5.6.3 ci-après.

Au titre de l'exercice 2015, les parts variables de la rémunération de Laurent Levy, Philippe Mauberna, Elsa Borghi, Bernd Muehlenweg ont été déterminées par le conseil de surveillance de la Société sur proposition du comité des rémunérations selon les critères

suivants : (i) performance de la Société à hauteur de 50 % ; et (ii) et performance individuelle à hauteur de 50 %.

Le conseil de surveillance de la Société, lors de sa réunion du 19 janvier 2016, a décidé d'accorder des jetons de présence au



titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015 à ses cinq membres personnes physiques indépendants, Messieurs Laurent Condomine, Christophe Douat, Alain Herrera, Enno Spillner et Anne-Marie Graffin à hauteur respectivement de 15 000, 7 500, 7 500, 10 000, 9 000 €, soit un montant total de 49 000 €.

Pour rappel, la répartition des jetons de présence s'effectue comme suit :

Président du conseil de surveillance :	15 000 €
Membres :	7 500 €
Président du comité des rémunérations :	1 500 €
Président du comité d'audit :	2 500 €

Une condition de présence sur l'année de 80 % est imposée.

D'autre part, le directoire a alloué le 10 février 2015 à chacun des membres du conseil de surveillance des Bons de Souscription d'Actions (BSA) selon la répartition suivante :

Laurent Condomine :	7 000
Christophe Douat :	2 000
Anne-Marie Graffin et Alain Herrera :	5 000
Enno Spillner :	3 000

Les membres du conseil de surveillance ne bénéficient pas d'avantages en nature.

## 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 directoire.

## 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>(1)</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

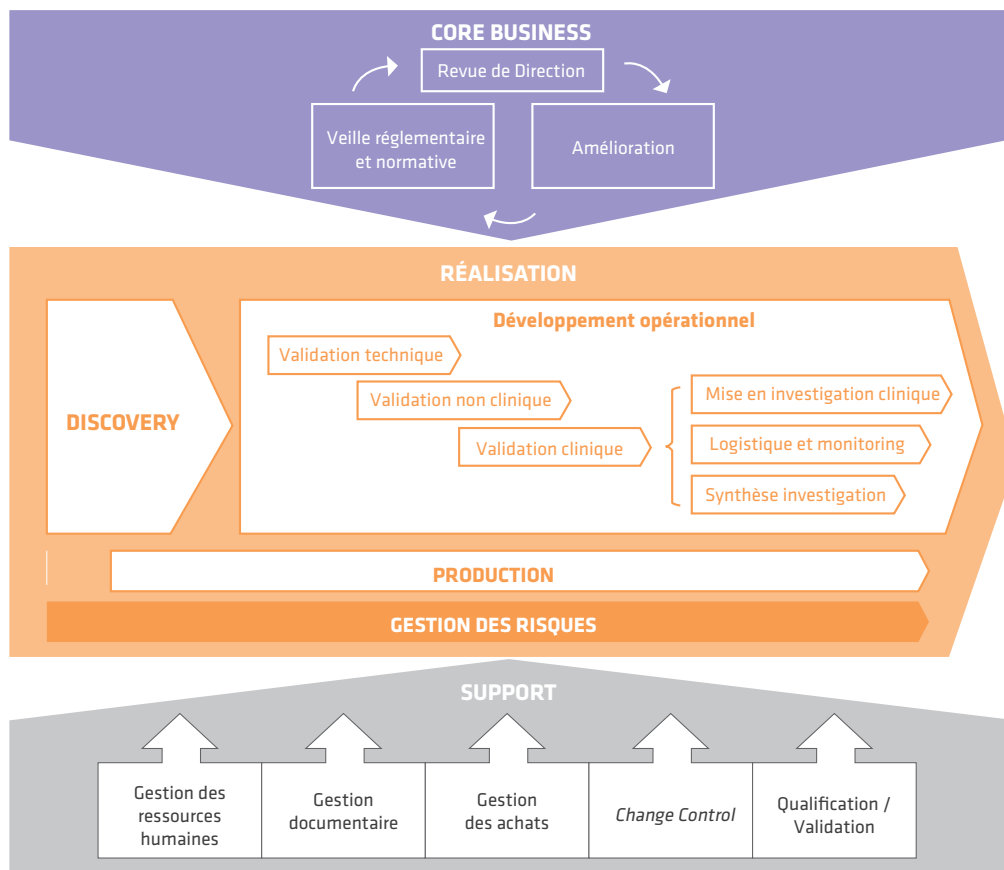
##### Organisation générale

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 :

- **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 :
  - processus « *core business* »,
  - processus « réalisation », et
  - processus « support ».

Le système des processus bâti est robuste et prêt aux évolutions en fonction des activités de la Société.

(1) 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.



2

- **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 détaillée 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).
- **Revues 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 financier, *via* les bases de données et les tableaux de bord de suivi mis en place depuis plusieurs années.

Les exemples suivants illustrent les activités de contrôle effectuées par le Directeur financier *via* une base de données spécifique qui permet de traiter toute l'information relative aux décaissements :

- l'ensemble des informations relatives aux achats fournisseurs ;
- l'ensemble des informations relatives aux achats frais généraux ;
- l'ensemble des informations relatives aux salaires et aux organismes sociaux ;
- l'ensemble des informations relatives aux remboursements de notes de frais ;
- l'ensemble des informations relatives aux comptes courants.

Cette base détaille les informations transmises par les autres services (demande de commandes de matériels, contrats de prestations de services...). Les informations saisies dans la base font l'objet d'un contrôle exhaustif par le Directeur financier.

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.

#### Activités de contrôles liées aux processus externalisés

À 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 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 production des états financiers est externalisée 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 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 comptabilité de l'entreprise ayant été internalisée, le recours à un cabinet d'expertise comptable externe se limite désormais à la revue des comptes et à la production des états financiers consolidés. De même, la gestion des obligations fiscales (fiscalité liée aux résultats de la Société, fiscalité locale,...) est également assurée par ce cabinet.

Le cabinet intervient aussi sur 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.

Enfin, la Société continue d'améliorer ses procédures ainsi que les outils d'analyse et de contrôle des coûts.

## 2.2. Les axes d'amélioration du contrôle interne

La Société attache la plus grande importance à son dispositif de contrôle interne et s'attache à poursuivre son amélioration de façon continue. Ainsi, à la fin de l'exercice 2015, 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 ;
- enfin, poursuivre ses travaux relatifs au suivi des points de vigilance tels que définis dans le Code MiddleNext auquel la Société se réfère. Le conseil de surveillance abordera particulièrement cette année une revue de gouvernance auprès des pouvoirs des dirigeants, des administrateurs et des actionnaires.

## 2.3. Éléments à considérer en cas d'offre publique (article L. 225-100 décret n° 2015-545 du 18 mai 2015)

- Les participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et 233-12 :
  - seuil supérieur à 10 % du capital :  
Hydraulique PB,
  - seuil supérieur à 5 % et inférieur à 10 % du capital :  
Matignon Technologies;
- Les règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du directoire ainsi qu'à la modification des statuts de la société :
  - les statuts de la société précisent que les membres du directoire sont nommés par le conseil de surveillance, tandis que les statuts sont modifiés en assemblée générale des actionnaires,
  - les accords conclus par la société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la société, sauf si cette divulgation, hors les cas d'obligation légale de divulgation, porterait gravement atteinte à ses intérêts.

Ces informations n'ont pas été divulguées au marché pour des raisons de confidentialité,

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

Se reporter au paragraphe 15.1 du document de référence publié le 12 janvier 2016.

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 2015.

**Le Président du conseil de surveillance**



## Rapport des commissaires aux comptes établi en application de l'article L.225-235 du Code de commerce sur le rapport du président du conseil de surveillance de la société Nanobiotix

Aux actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Nanobiotix et en application des dispositions de l'article L. 225 235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le Président de votre Société conformément aux dispositions de l'article L. 225 68 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

Il appartient au Président d'établir et de soumettre à l'approbation du conseil de surveillance un rapport rendant compte des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place au sein de la Société et donnant les autres informations requises par l'article L. 225-68 du Code de commerce relatives notamment au dispositif en matière de gouvernement d'entreprise.

Il nous appartient :

- de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations contenues dans le rapport du Président, concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière ; et
- d'attester que ce rapport comporte les autres informations requises par l'article L. 225 68 du Code de commerce, étant précisé qu'il ne nous appartient pas de vérifier la sincérité de ces autres informations.

Nous avons effectué nos travaux conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France.

### Informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

Les normes d'exercice professionnel requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du Président. Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière sous-tendant les informations présentées dans le rapport du Président ainsi que de la documentation existante ;
- prendre connaissance des travaux ayant permis d'élaborer ces informations et de la documentation existante ;
- déterminer si les déficiences majeures du contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière que nous aurions relevées dans le cadre de notre mission font l'objet d'une information appropriée dans le rapport du Président.

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques de la Société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du Président du conseil de surveillance, établi en application des dispositions de l'article L. 225 68 du Code de commerce.

### Autres informations

Nous attestons que le rapport du Président du conseil de surveillance comporte les autres informations requises à l'article L. 225 68 du Code de commerce.

Saint-Gratien et Paris-La Défense, le 29 avril 2016

Les commissaires aux comptes

CABINET BASSON

Didier Basson

ERNST & YOUNG ET AUTRES

Franck Sebag



# 3

## RESPONSABILITÉ SOCIALE, SOCIÉTALE ET ENVIRONNEMENTALE

<b>3.1</b>	<b>NOTE MÉTHODOLOGIQUE</b>	<b>112</b>	<b>3.4</b>	<b>INFORMATIONS SOCIÉTALES</b>	<b>120</b>
<b>3.2</b>	<b>INFORMATIONS SOCIALES</b>	<b>113</b>	<b>3.4.1</b>	Impact territorial, économique et social de l'activité de la Société	120
<b>3.2.1</b>	Effectif	113	<b>3.4.2</b>	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	120
<b>3.2.2</b>	Rémunérations	114	<b>3.4.3</b>	Sous-traitance et fournisseurs	121
<b>3.2.3</b>	Embauches et départs	115	<b>3.4.4</b>	Loyauté des pratiques	121
<b>3.2.4</b>	Organisation du travail	115	<b>3.4.5</b>	Droits de l'homme	121
<b>3.2.5</b>	Relations sociales	115	<b>3.5</b>	<b>RAPPORT DE L'ORGANISME TIERS INDÉPENDANT</b>	<b>122</b>
<b>3.2.6</b>	Conditions de travail	116		Rapport de l'organisme tiers indépendant sur les informations sociales, environnementales et sociétales consolidées figurant dans le rapport de gestion	122
<b>3.2.7</b>	Santé et sécurité au travail	116			
<b>3.2.8</b>	Formation	116			
<b>3.2.9</b>	Égalité de traitement	117			
<b>3.2.10</b>	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	117			
<b>3.3</b>	<b>INFORMATIONS ENVIRONNEMENTALES</b>	<b>118</b>			
<b>3.3.1</b>	Politique générale en matière d'hygiène, santé, sécurité et environnement	118			
<b>3.3.2</b>	Pollution et gestion des déchets	118			
<b>3.3.3</b>	Utilisation durable des ressources	119			
<b>3.3.4</b>	Changement climatique	119			
<b>3.3.5</b>	Protection de la biodiversité	119			

## 3.1 NOTE MÉTHODOLOGIQUE

Nanobiotix SA, créée en mars 2003, est une société de référence en Nanomédecine spécialisée dans le développement d'approches révolutionnaires 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 Sociale de l'Entreprise) de Nanobiotix a été vérifié par un Organisme Tiers Indépendant, dont le rapport d'assurance figure en annexe de ce document. Le rapport RSE de Nanobiotix couvre la période du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2015 et concerne les activités de la société Nanobiotix SA et de sa filiale américaine de Nanobiotix Corp. créée en septembre 2014.

Bien que la Société soit une PME sans production industrielle ni distribution à ce jour, Nanobiotix souhaite pleinement intégrer et prendre en compte les 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. À ce titre, son personnel est envisagé comme sa principale ressource. Attirer, motiver, former et retenir ses collaborateurs sont donc des enjeux majeurs 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 sociale, 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.

## 3.2 INFORMATIONS SOCIALES

### 3.2.1 Effectif

Au 31 décembre 2015, les effectifs prenant part à l'action globale de Nanobiotix, s'élevaient à 60 personnes, soit une augmentation de 22,4 % par rapport à l'année 2014. Cette tendance traduit le

développement dynamique de l'entreprise *via* notamment le renforcement de ses compétences.

#### Effectif total et répartition des salariés par âge et par sexe

	2015	2014	2013
Cadres	51	42	32
Non-Cadres	9	7	8
Effectif ( <i>en nombre de collaborateurs</i> )	60	49	40
Répartition du personnel par sexe H/F ( <i>en %</i> )	30/70	33/67	22,5/77,5
Hommes ( <i>nombre</i> )	18	16	9
Femmes ( <i>nombre</i> )	42	33	31

La répartition du nombre de salariés femmes et hommes est en nette évolution par rapport à 2014 avec une croissance simultanée de l'effectif des hommes de 12,5 % et de l'effectif des femmes de 27,3 %. Malgré cette croissance des effectifs en genre, les ratios de proportions des hommes et des femmes se maintiennent quasiment. En effet, la proportion des hommes passe de 32,7 % en

2014 à 30 % de l'effectif en 2015. Les femmes restent majoritaires dans l'effectif de la Société en 2015 et représentent 70 % de l'effectif total contre 67,3 % en 2014.

L'âge moyen des collaborateurs s'est légèrement accru, passant à 38 ans et 8 mois en 2015 contre 38 ans et 3 mois en 2014 en raison de recrutements effectués sur des profils plus expérimentés.

En 2015, la répartition des effectifs par tranche d'âge s'établit comme suit :

#### Pyramide des âges 2015

	Nombre	Pourcentage
Moins de 25 ans	2	3 %
De 26 à 35 ans	23	38 %
De 36 à 45 ans	21	35 %
45 ans et +	14	23 %

Le personnel de Nanobiotix se caractérise par un très haut niveau moyen de qualification avec un pourcentage de cadres élevé : 85 % des salariés en 2015, inchangé depuis 2014. Cette évolution traduit des recrutements effectués sur des profils cadre.

Au sein de l'effectif 2015, 22 salariés sont titulaires d'un doctorat en médecine, pharmacie ou sciences, contre 16 en 2014. Cette augmentation du nombre de salariés ayant un profil scientifique est la conséquence du renforcement des activités en Recherche et Développement (R&D) de la Société. En effet, la fonction R&D a

enregistré 9 nouveaux recrutements hors remplacement en 2015 et demeure largement dominante puisqu'elle représente 75 % des salariés.

Pour accompagner son développement international, Nanobiotix a créé en septembre 2014 une filiale aux États-Unis, dont les bureaux sont situés à Cambridge dans le Massachusetts. Cette filiale sert de plateforme aux développements initiés et envisagés aux États-Unis. Elle compte 2 salariés au 31 décembre 2015 qui sont incorporés dans les statistiques du présent rapport.

3

### 3.2.2 Rémunérations

La politique de rémunération de Nanobiotix entend rétribuer la contribution individuelle de chacun à la réussite des projets de l'Entreprise. Elle vise ainsi la promotion d'une culture de l'engagement, 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 depuis 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 s'est poursuivie en 2015 avec les objectifs suivants :

- rechercher une bonne cohérence avec les pratiques du 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 à court terme et la performance à moyen/long termes.

La rémunération des collaborateurs de la Société est répartie en 3 tranches (sauf dispositions contraires) :

- une part fixe qui est appréciée en valeur absolue et en évolution d'une année sur l'autre ;
- 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 salariés	Rémunération variable en %
Membres du directoire	4	50 %
Vice-Présidents	2	40 %
Directeurs de département	4	25 %
Autres Cadres <sup>(1)</sup>	41	10 %

(1) Les salariés non-cadres et en CDD ne disposent pas de rémunérations variables.

- une part de Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise (BSPCE) dont l'obtention et la distribution au cours de l'exercice 2015 sont détaillées ci-dessous :

BSPCE	2015
<b>Condition d'attribution</b>	<b>Au moins 1 an d'ancienneté</b>
<b>Enveloppe Totale</b>	<b>124 700</b>
Répartition par catégorie	23 200 Titres attribués aux employés
	21 500 Titres attribués aux Directeurs
	14 000 Titres attribués aux vice-Présidents
	66 000 Titres attribués aux membres du directoire

- une protection sociale constituée essentiellement des régimes visant la constitution de retraite, le remboursement des frais de santé ou la couverture des risques invalidités et décès.

Le tableau ci-dessous présente les montants et l'évolution des rémunérations des salariés de Nanobiotix :

#### Évolution générale du salaire brut moyen

Rémunération	2015	2014	2013
Masse salariale	3 915 475 €	3 038 645 €	2 465 018 €
Salaire brut moyen (charges patronales comprises)	73 585 €	69 627 €	61 625 €
Variation n/n-1 du salaire moyen	5,68 %	12,98 %	8,40 %

En 2015, le salaire brut moyen a augmenté pour s'établir à 73 585 € soit un pic de 5,68 % par rapport à 2014. Cette augmentation résulte essentiellement des recrutements effectués au cours de l'année écoulée.

### 3.2.3 Embauches et départs

Au total 17 nouvelles recrues ont rejoint Nanobiotix au cours de l'année 2015, CDI et CDD inclus. Parmi ces nouvelles recrues, 14 sont incluses dans l'effectif de la Société au 31 décembre 2015 et sont retenues dans le cadre du présent rapport.

La Société a enregistré 6 départs sur l'ensemble de l'année, dont :

- 2 départs résultant de fin de contrats à durée déterminée ;

- 2 départs résultant de fin de période d'essai ; et
- 2 licenciements.

Nanobiotix a embauché 8 salariés en CDI en 2015 répartis comme suit :

- 7 salariés recrutés par Nanobiotix SA ;
- 1 salarié recruté par Nanobiotix Corp. (Filiale US).

#### Évolution des embauches et licenciements

Embauches et départs	2015	2014	2013
Nombre de créations nettes d'emplois (CDI)	8	10	6
Nombre de départs (CDI)	6	7	2
Taux de départs (%)	10,00 %	4,16 %	5,00 %

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 liés au développement de la Société :

- 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 une grande 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 trois (3) au cours de l'année 2015, ils ont perçu une gratification d'un montant variable, en fonction de leurs niveaux académiques respectifs.



### 3.2.4 Organisation du travail

L'horaire hebdomadaire de référence est fixé conformément à l'accord portant sur l'aménagement et l'organisation du temps de travail conclu le 31 janvier 2014. Il permet notamment aux salariés de bénéficier de journées de RTT (réduction du temps de travail).

Le pourcentage de salariés à temps partiel est en baisse en 2015 malgré l'augmentation du nombre de salariés à temps partiel. Il s'établit à 5 % avec 3 salariés à temps partiel en 2015 contre

5,27 % en 2014 et 2 salariés à temps partiel. Cette baisse est liée à l'accroissement de l'effectif de la Société.

L'absentéisme passe de 538 jours en 2014 à 437 jours en 2015 dont 293 jours de maladies, et 125 jours d'absences liés aux maternités et paternités.

Au titre de l'année 2015 aucun accord collectif n'a été conclu concernant l'organisation du travail.

### 3.2.5 Relations sociales

Les relations sociales sont régies par des réunions entre le représentant de la direction 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 jusque-là par la taille de l'entreprise qui compte moins de 50 salariés. L'évolution récente de l'effectif devrait contribuer à l'organisation de nouvelles élections dans le cadre du passage de seuil d'effectif.

Les membres du CHSCT ont été désignés par les DP au cours d'une réunion extraordinaire qui s'est tenue le 19 janvier 2015. À compter de cette date, les DP n'assurent plus les missions supplétives du CHSCT.

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 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.

La communication interne est jalonnée d'événements et de réunions diverses relatifs aux projets de l'entreprise et à la vie de la collectivité :

- revues de projets ;
- réunions d'informations générales ;
- séminaire d'entreprise ;
- newsletter hebdomadaire ;
- petits déjeuners d'information.

### 3.2.6 Conditions de travail

Le siège social de Nanobiotix est installé dans un groupement d'immeuble réhabilité en 1985 et situé au 60 rue de Wattignies dans le 12<sup>e</sup> arrondissement de Paris. Les locaux sont desservis par les transports en commun dont le métro, le tramway, des lignes de bus et des axes routiers (autoroute A4 et périphérique). La Société met à disposition de ses salariés et de ses visiteurs une dizaine de places de parking.

Suite à l'évolution de son effectif, la Société a procédé à emménager dans de nouveaux locaux sis au 60 rue de Wattignies dans le 12<sup>e</sup> arrondissement de Paris. Les bureaux ont été aménagés

de façon à optimiser l'usage et le bien-être des salariés. Ces modifications ont été faites en concertation avec les membres du CHSCT et 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 la Recherche et de la Sécurité).

Le personnel de Nanobiotix SA et de sa filiale US dispose d'espaces de travail agréables et fonctionnels d'une surface totale d'environ 1 250 m<sup>2</sup>, bureaux US compris.

### 3.2.7 Santé et sécurité au travail

La Société a mis en place plusieurs actions de formations en hygiène et sécurité en 2015, dont :

- des formations Sauveteurs Secouristes du Travail (SST formation initiale et recyclage) ;
- 1 formation Équipiers évacuation ; et
- 1 formation initiale destinée aux membres du CHSCT.

Au cours de l'année, 5 déclarations d'accident du travail et 1 déclaration d'accident de trajet ont été enregistrées. Au total 6 jours d'arrêt de travail ont été recensés.

Il n'y a eu aucune absence pour maladie professionnelle.

Aucun accord collectif n'a été signé en 2015 concernant la santé et la sécurité au travail.

### 3.2.8 Formation

#### Évolution des heures de formation

Heures de formation	2015	2014	2013
Nombre total d'heures de formation	609	252	214
Volume d'heures moyen de formation/salarié/an	10,14 heures	5,14 heures	5,3 heures

La Société 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 encore plus ambitieuse.

Comme les années précédentes, les formations dispensées en 2015 se sont articulées prioritairement autour des orientations suivantes : formations métiers, QA réglementaire, hygiène et sécurité.

Les besoins en formation sont recensés auprès des managers ou directement auprès des salariés notamment lors des entretiens annuels d'évaluation.

Le budget de la formation professionnelle pour l'année 2015 (calculé à partir de la masse salariale de 2014) est le suivant :

- contribution CIF (versement obligatoire au FONGECIF) : 5 219 € ;
- contribution formation (versement obligatoire à l'OPCA DEF) : 17 627,36 € ;
- versement volontaire au titre du plan de formation : 13 638,19 €.

25 actions de formation ont été mises en place au cours de l'année 2015 pour un nombre total d'heures de formation s'élevant à 609 heures. Le coût global de ces formations a été de 27 767,81 €.



### 3.2.9 Égalité 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 du personnel de Nanobiotix, 85 % des salariés étant cadres, et du fort taux de féminisation à 70 %, le pourcentage de femmes dans la population cadre de l'entreprise est de 67 %.

Au 31 décembre 2015, 86 % des recrutements réalisés concernent des femmes et 79 % de ces recrutements concernent des statuts cadres. À la clôture de l'exercice, le salaire brut moyen contractuel des femmes est de 59 199 €, celui des hommes s'élève à 93 994 €. 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.

Égalité des traitements	2015		2014	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Nombre	18	42	16	33
Salaires Bruts Moyens Contractuels (Part Fixe + Variable)	93 994 €	59 199 €	86 349 €	62 468 €

Bien que tous les recrutements soient ouverts au personnel handicapé, peu de candidatures sont reçues et l'on constate une inadéquation des candidatures aux profils de postes recherchés.

À 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 6 salariés étrangers en 2015.

### 3.2.10 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.

3

## 3.3 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.

À l'heure actuelle, les activités de recherche ne comprennent ni production industrielle, ni distribution, ce qui signifie qu'il n'y a pas

de consommation significative de matières premières, ni de rejets significatifs dans l'environnement ou de gaz à effet de serre.

Enfin, pour ses recherches, la Société opère dans un cadre réglementaire extrêmement contraint, auquel elle se conforme. La Société dispose de tous les agréments nécessaires à la conduite de ses activités.

### 3.3.1 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 2015, 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 23 560 € en 2015, dont :

- 8 217 € pour la collecte et l'élimination des déchets dangereux ;
- 15 343 € 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.

### 3.3.2 Pollution et gestion des déchets

#### 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 dans des bacs de rétention adaptés afin d'éviter les risques de déversement accidentels.

En outre, Nanobiotix a diminué sa consommation de produits chimiques nocifs pour 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.

#### 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 où se situe le laboratoire et est assuré par deux prestataires de services.

**Masse de déchets collectés** (en KG)

Types de déchets	2015	2014	2013
DASRI	770	420	628
Déchets chimiques	975	251	295

**Nuisances sonores**

Cet indicateur n'est pas pertinent dans le cas de Nanobiotix pour deux raisons :

- les activités de développement sont entièrement sous-traitées auprès de prestataires externes ;
- les activités de l'entreprise se déroulent dans un bâtiment (comprenant des bureaux et un laboratoire) situé en zone urbaine.

**3.3.3 Utilisation durable des ressources****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.

**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 2015, la quantité de matières premières consommée par la Société est négligeable.

**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 2015, la consommation totale d'énergie a reculé pour la deuxième année consécutive pour s'établir à 83 062 kWh contre 92 527 kWh en 2014. Cette baisse de la consommation d'énergie résulte de l'accroissement du recours à des sous-traitants. 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.

**Utilisation des sols**

La production est entièrement sous-traitée et les activités de Nanobiotix SA et de sa filiale US se déroulent entièrement dans des immeubles situés en zone urbaine. La surface globale des locaux incluant ceux de la filiale US est d'environ 1 250 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.

**3.3.4 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 2015 à environ 6,5 tonnes d'équivalent CO<sub>2</sub> (Facteur d'émission base carbone de l'ADEME : 78 g/kWh). Elles sont liées exclusivement à la consommation d'électricité et aux

fuites potentielles de fluides frigorigènes sur les installations de production de froid.

La Société n'a pas pris de mesure particulière concernant l'adaptation aux conséquences du changement climatique en raison de faible impact.

**3.3.5 Protection de la biodiversité**

Le site étant localisé en zone urbaine, les activités de Nanobiotix n'ont pas d'impact significatif sur la biodiversité et aucune mesure de protection spécifique n'a été prise en 2015. 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*. Ces essais sur l'animal sont indispensables pour l'évaluation de la sécurité du produit conformément 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.

Les prestataires d'essais sur animaux sont sélectionnés à l'issue d'appels d'offres et sont audités selon des référentiels tels que :

- GCP (ISO 14155 et ICH E6) : *Good Clinical Practice, and others when applicable* ;
- GLP (OECD) : *Good Laboratory Practice*.

## 3.4 INFORMATIONS SOCIÉTALES

### 3.4.1 Impact territorial, économique et social de l'activité de la Société

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.

Au 31 décembre 2015, Nanobiotix emploie 60 personnes de plusieurs nationalités, pour la plupart formées en France. Une PME aussi spécifique que Nanobiotix, bien qu'en phase de développement dynamique, 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.

### 3.4.2 Relations entretenues avec les personnes ou les organisations intéressées par l'activité de la Société, notamment les associations d'insertion, les établissements d'enseignement, les associations de défense de l'environnement, les associations de consommateurs et les populations riveraines

Nanobiotix a identifié quelques parties prenantes externes prioritaires : les pouvoirs publics, les patients, les investisseurs, les professionnels de santé, les fournisseurs et les sous-traitants. La Société est également liée à la société taiwanaise PharmaEngine par un accord de partenariat pour le développement et la commercialisation de son premier produit NBTXR3 en région Asie-Pacifique.

Chaque année, Nanobiotix participe à différents projets, colloques et conférences sur la Nanomédecine, l'oncologie et le secteur pharmaceutique pour sensibiliser, dialoguer, informer et échanger sur les innovations et les enjeux, en termes de bénéfice pour les patients, mais aussi de progrès et de développement pour l'industrie pharmaceutique.

En 2015, Nanobiotix a participé à une dizaine de manifestations scientifiques au niveau européen et international à destination du corps universitaire, des médecins, des industriels, des scientifiques et des spécialistes de la Nanomédecine, des associations et plateforme de Nanomédecine, afin de présenter l'entreprise et l'avancement de ses projets, résultats cliniques, partenariats et développements dans le domaine de la Nanomédecine et de l'oncologie :

- CTIP - Clinical Trials Innovation Programme (3 - 4 mars 2015, Munich, Allemagne) ;
- New England and Beyond Annual Life Sciences Panorama 2015 - FACCNE (18 mars 2015, Boston, États-Unis) ;
- AACR : American Association for the Cancer Research Annual meeting (18 - 22 avril 2015, Philadelphia, États-Unis) ;
- 3<sup>rd</sup> ESTRO Forum (24 - 28 avril 2015, Barcelone, Espagne) ;
- Nanotechnologies in Drug Delivery Congress (27 - 28 avril 2015, Londres, UK) ;
- ASCO : American Society of Clinical Oncology (29 mai - 2 juin 2015, Chicago, États-Unis) ;
- CLINAM : European Foundation for Clinical Nanomedicine (28 juin - 1<sup>er</sup> juillet 2015, Bâle, Suisse) ;
- ILCA 2015 (4 - 6 septembre 2015, Paris, France) ;

- ECCO - ESMO European Cancer Congress (25 - 29 septembre 2015, Vienne, Autriche) ;
- ETPN GA : European Technology Platform of Nanomedicine (12 - 14 octobre 2015, Dublin, Irlande) ;
- CSDD 2015 (2 - 4 novembre 2015, Baltimore, États-Unis) ;
- Chemotherapy Foundation symposium : Innovative Cancer Therapy for Tomorrow (4 - 6 novembre 2015, New York, États-Unis) ;
- CTOS 20<sup>th</sup> Annual meeting (4 - 7 novembre 2015, Salt Lake City, États-Unis).

La Société a participé à des conférences financières à destination des investisseurs, des actionnaires et des industriels afin de présenter sa stratégie de développement, l'état d'avancement de ses projets, l'évolution du secteur et de mettre en place un suivi avec des investisseurs :

- JP Morgan Healthcare Conference (12 - 16 janvier 2015, San Francisco, États-Unis) ;
- Biotech ShowCase 2015 (12 - 14 janvier 2015, San Francisco, États-Unis) ;
- 3<sup>rd</sup> Annual Sachs Cancer Bio Partnering & Investment Forum (23 février 2015, New York, États-Unis) ;
- Bio-Europe Spring 2015 (9 - 11 mars 2015, Paris, France) ;
- BioVision (8 - 9 avril 2015, Lyon, France) ;
- Kempen & Co HealthCare/Life Sciences Conference (16 avril 2015, New York, États-Unis),
- BioEquity Europe (19 - 20 mai 2015, Vienne, Autriche) ;
- Boston Biotech Conference - CEO Meeting (25 - 26 mai 2015, Boston, États-Unis), BIO - Bio International Convention 2015 (15 - 18 juin 2015, Philadelphie, États-Unis) ;
- BioPharm America (15 - 17 septembre 2015, Boston, États-Unis), Biotech in Europe Investors Forum (SACHS) (29 - 30 septembre 2015, Bâle, Suisse) ;
- Bio Europe (2 - 4 novembre 2015, Munich, Allemagne) ;

- Jefferies Autumn 2015 Global HealthCare Conference (18 - 19 novembre 2015, Londres, UK).

Depuis 6 années consécutives, la Société participe à la course Odyssea Paris. En 2015, Nanobiotix a donc encore une fois participé à cette course à pied de solidarité 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.

Nanobiotix ne mène pas d'actions de mécénat. Les actions de partenariats sont prioritairement orientées vers la recherche, le

développement clinique et le monde universitaire, permettant ainsi à la Société de maintenir ses relations étroites avec certains établissements de l'enseignement supérieur. À ce titre, Nanobiotix accueille en 2015 dans le cadre du CIFRE un chercheur doctorant issu de l'École Doctorale de Cancérologie-Biologie-Médecine-Santé de l'Université de Paris Sud.

Nanobiotix accueille également des stagiaires de différents niveaux d'étude. Dans ce cadre, 3 stagiaires ont intégré la Société en 2015 pour une durée totale de présence de 340 jours.

### 3.4.3 Sous-traitance et fournisseurs

Nanobiotix sous-traite l'intégralité de la fabrication de son produit. La sélection et la surveillance des différents sous-traitants intervenant est donc primordiale dans la mesure où la qualité des produits et la conformité réglementaire sont des enjeux majeurs dans le domaine de la santé. À 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 préqualification et des audits réguliers chez ses fournisseurs et prestataires les plus critiques afin de maintenir une surveillance régulière et rigoureuse de la fabrication des produits.

### 3.4.4 Loyauté des pratiques

#### Santé et sécurité des consommateurs

Les produits de Nanobiotix étant toujours en phase d'essais cliniques, aucun produit n'est encore commercialisé. Cependant dans le cadre de ses activités, Nanobiotix veille à l'application scrupuleuse des lois, réglementations et processus demandés par les autorités de santé des pays dans lesquels se déroulent ses essais cliniques. La Société soumet également ses prestataires stratégiques à des appels d'offres et des audits de qualité en vue de contrôler le respect des normes en vigueur.

Des informations détaillées concernant le principe de précaution sont présentées dans le chapitre 4 du document de référence 2014 relatif aux facteurs de risques liés à l'activité de la Société.

#### Prévention de la corruption

Nanobiotix dispose de procédures de contrôle interne et renforce régulièrement ses actions en vue de prévention de corruption éventuelle.

Dans le cadre de ses essais cliniques, la Société se conforme notamment aux règles d'éthique médicale, à la loi Bertrand n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 et relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, et applique les dispositions du décret dit « Sunshine Act ». Les contacts avec les autorités médicales et les professionnels de la santé se font dans le strict respect de la réglementation.

### 3.4.5 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.

## 3.5 RAPPORT DE L'ORGANISME TIERS INDÉPENDANT

### Rapport de l'organisme tiers indépendant sur les informations sociales, environnementales et sociétales consolidées figurant dans le rapport de gestion

Aux actionnaires,

En notre qualité d'organisme tiers indépendant accrédité par le COFRAC <sup>(1)</sup> 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 31/12/2015, présentées dans le chapitre 7 du rapport de gestion, ci-après les « Informations RSE », en application des dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce.

#### Responsabilité de la Société

Il appartient au directoire d'établir un rapport de gestion comprenant les Informations RSE prévues à l'article R. 225-105-1 du Code de commerce, conformément aux référentiels utilisés par la Société, composés des instructions et procédures dans leurs versions datées du 3 mars 2016 (ci-après les « Référentiels ») dont un résumé figure en introduction du chapitre 7 dans le rapport de gestion et disponibles sur demande au siège de la Société.

#### 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 janvier 2016 et la date de signature de notre rapport pour une durée d'environ six 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 3000 <sup>(2)</sup>.

#### 1. Attestation de présence des Informations RSE

Nous avons pris connaissance, sur la base d'entretiens avec les responsables des directions concernées, de l'exposé des orientations en matière de développement durable, en fonction des conséquences sociales et environnementales liées à l'activité de la Société et de ses engagements sociétaux et, le cas échéant, des actions ou programmes qui en découlent.

Nous avons comparé les Informations RSE présentées dans le rapport de gestion avec la liste prévue par l'article R. 225-105-1 du Code de commerce.

En cas d'absence de certaines informations consolidées, 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.

Sur la base de ces travaux, nous attestons de la présence dans le rapport de gestion des Informations RSE requises.

(1) Portée d'accréditation disponible sur [www.cofrac.fr](http://www.cofrac.fr).

(2) ISAE 3000 – Assurance engagements other than audits or reviews of historical information.

## 2. Avis motivé sur la sincérité des Informations RSE

### NATURE ET ÉTENDUE DES TRAVAUX

Nous avons mené deux entretiens avec les personnes responsables de la préparation des Informations RSE auprès des directions financières et des Ressources humaines, 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>(1)</sup> au niveau de l'entité consolidante et de l'entité Nanobiotix Corp, 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 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 consolidées, nous avons apprécié leur cohérence par rapport à notre connaissance de la Société.

Enfin, nous avons apprécié la pertinence des explications relatives, le cas échéant, à l'absence totale ou partielle de certaines informations.

Nous estimons que les méthodes d'échantillonnage et tailles d'échantillons que nous avons retenues en exerçant notre jugement professionnel nous permettent de formuler une conclusion d'assurance modérée ; une assurance de niveau supérieur aurait nécessité des travaux de vérification plus étendus. Du fait du recours à l'utilisation de techniques d'échantillonnages ainsi que des autres limites inhérentes au fonctionnement de tout système d'information et de contrôle interne, le risque de non-détection d'une anomalie significative dans les Informations RSE ne peut être totalement éliminé.

### CONCLUSION

Sur la base de nos travaux, nous n'avons pas relevé d'anomalie significative de nature à remettre en cause le fait que les Informations RSE, prises dans leur ensemble, sont présentées, de manière sincère, conformément aux Référentiels.

Paris-La Défense, le 29 avril 2016

L'Organisme Tiers Indépendant

ERNST & YOUNG et Associés

Christophe SCHMEITZKY

Bruno PERRIN

Associé Développement durable

Associé

#### (1) Informations environnementales et sociétales :

- Informations qualitatives : les mesures de prévention, de recyclage et d'élimination des déchets, la consommation de matière premières et les mesures prises pour améliorer l'efficacité de leur utilisation, les mesures prises pour développer la biodiversité ; les relations avec les parties prenantes (les conditions de dialogue, les actions de partenariat ou de mécénat), 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, la loyauté des pratiques (les actions engagées pour prévenir la corruption, les mesures prises en faveur de la santé et de la sécurité des consommateurs).

#### Informations sociales :

- Indicateurs (informations quantitatives) : effectif total inscrit, turnover, taux d'absentéisme, taux de fréquence des accidents du travail ;  
- Informations qualitatives : l'emploi (l'effectif total et répartitions, les embauches et les licenciements, les rémunérations et leur évolution), les conditions de santé sécurité au travail, les accidents du travail, notamment leur fréquence et leur gravité, ainsi que les maladies professionnelles, les politiques mises en œuvre en matière de formation.







# 4

## \_ COMPTES ANNUELS AU 31 DÉCEMBRE 2015

<b>4.1</b>	<b>COMPTES ANNUELS CONSOLIDÉS ÉTABLIS AUX NORMES IFRS AU 31/12/2015</b>	<b>126</b>
4.1.1	Bilan	126
4.1.2	État du résultat global	128
4.1.3	État de variation des capitaux propres	129
4.1.4	Tableau des flux de trésorerie	130
4.1.5	Annexe aux états financiers	131
<b>4.2</b>	<b>RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDÉS AUX NORMES IFRS</b>	<b>150</b>
<b>4.3</b>	<b>COMPTES ANNUELS SOCIAUX DE LA SOCIÉTÉ AU 31/12/2015</b>	<b>151</b>
4.3.1	Bilan	151
4.3.2	Compte de résultat	153
4.3.3	Annexes	154
<b>4.4</b>	<b>RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES SOCIAUX</b>	<b>167</b>

## 4.1 COMPTES ANNUELS CONSOLIDÉS ÉTABLIS AUX NORMES IFRS AU 31/12/2015

### 4.1.1 Bilan

#### Actif

(en €)	Note	31/12/2015 (12 mois)	31/12/2014 (12 mois)
<b>ACTIFS NON COURANTS</b>			
Immobilisations incorporelles	1	7 525	9 941
Immobilisations corporelles	1	2 431 549	1 291 810
Immobilisations financières	1	1 031 181	247 353
<b>TOTAL ACTIFS NON COURANTS</b>		<b>3 470 256</b>	<b>1 549 104</b>
<b>ACTIFS COURANTS</b>			
Clients et comptes rattachés	2	80 023	1 637
Autres actifs courants	3	5 864 690	2 516 547
Trésorerie et équivalents de trésorerie	4	17 003 225	32 986 475
<b>TOTAL ACTIFS COURANTS</b>		<b>22 947 939</b>	<b>35 504 660</b>
<b>TOTAL ACTIF</b>		<b>26 418 195</b>	<b>37 053 765</b>

## Passif

(en €)	Note	31/12/2015	31/12/2014
Capital	6	424 973	421 943
Primes liées au capital	6	52 630 632	51 839 792
Actions propres	6	- 81 876	- 74 488
Réserves		- 20 359 401	- 12 315 382
Résultat de l'exercice		- 17 003 084	- 9 556 525
<b>TOTAL CAPITAUX PROPRES</b>		<b>15 611 244</b>	<b>30 315 339</b>
Provisions - part non courante	7	173 907	312 330
Dettes financières - part non courante	8	3 530 821	2 002 018
<b>TOTAL PASSIFS NON COURANTS</b>		<b>3 704 727</b>	<b>2 314 348</b>
Provisions - part courante	7	204 846	129 000
Dettes financières - part courante	8	1 070 282	320 971
Fournisseurs et comptes rattachés	9	3 585 227	2 234 638
Dettes fiscales et sociales	9	1 583 812	1 301 757
Autres dettes	9	658 056	437 711
<b>TOTAL PASSIFS COURANTS</b>		<b>7 102 224</b>	<b>4 424 077</b>
<b>TOTAL PASSIF</b>		<b>26 418 195</b>	<b>37 053 765</b>

## 4.1.2 État du résultat global

(en €)	Note	31/12/2015 (12 mois)	31/12/2014 (12 mois)
<b>CHIFFRE D'AFFAIRES</b>	<b>10</b>	<b>265 543</b>	<b>967 500</b>
Autres produits de l'activité	10	3 749 686	1 803 295
<b>Total des produits de l'activité</b>		<b>4 015 229</b>	<b>2 770 795</b>
Coût des ventes			
Frais de recherche et de développement	12	- 13 901 898	- 8 075 723
Frais généraux	12	- 5 963 488	- 4 062 591
Charges liées aux paiements en actions	13	- 1 291 491	- 252 257
<b>Résultat opérationnel courant</b>		<b>- 17 141 647</b>	<b>- 9 619 777</b>
Autres produits opérationnels			
Autres charges opérationnelles			
<b>RÉSULTAT OPÉRATIONNEL</b>		<b>- 17 141 647</b>	<b>- 9 619 777</b>
Produits de trésorerie et d'équivalents	14	183 218	196 648
Coût de l'endettement financier brut	14	- 59 517	- 55 726
<b>Coût de l'endettement financier net</b>		<b>123 701</b>	<b>140 922</b>
Autres produits financiers	14	36 800	9 559
Autres charges financières	14	- 21 939	- 7 959
<b>RÉSULTAT COURANT AVANT IMPÔT</b>		<b>- 17 003 084</b>	<b>- 9 477 255</b>
Charge d'impôt	15		- 79 271
<b>Résultat net</b>		<b>- 17 003 084</b>	<b>- 9 556 525</b>
<i>Éléments qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat net</i>			
Écarts actuariels sur engagements de retraite		234 101	- 93 268
<i>Éléments qui seront reclassés ultérieurement en résultat net</i>			
Écarts de conversion sur entités étrangères		- 13 085	- 525
<b>Résultat global</b>		<b>- 16 782 068</b>	<b>- 9 650 318</b>
Résultat de base et dilué par action		- 1,20	- 0,74

### 4.1.3 État de variation des capitaux propres

(en €)	Capital	Primes liées au capital	Actions propres	Réserves	Opérations enregistrées directement en capitaux propres	Résultat	Total capitaux propres
<b>31/12/2013</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
Écarts actuariels sur engagements de retraite					- 93 268		- 93 268
Écarts de conversion					- 525		- 525
Augmentation de capital	99 072	36 285 384					36 384 455
Paiements en actions				252 257			252 257
Actions propres			147 174				147 174
<b>31/12/2014</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						- 17 003 084	- 17 003 084
Écarts actuariels sur engagements de retraite					234 101		234 101
Écarts de conversion					- 13 085		- 13 085
Exercice options	3 030	351 770					354 800
Souscription BSA		439 070					439 070
Paiements en actions				1 291 490			1 291 490
Actions propres			- 7 387				- 7 387
<b>31/12/2015</b>	<b>424 973</b>	<b>52 630 632</b>	<b>- 81 875</b>	<b>- 20 505 065</b>	<b>145 664</b>	<b>- 17 003 084</b>	<b>15 611 244</b>

#### 4.1.4 Tableau des flux de trésorerie

(en €)	31/12/2015 (12 mois)	31/12/2014 (12 mois)
<b>Résultat net</b>	<b>- 17 003 084</b>	<b>- 9 556 525</b>
Élimination des amortissements et provisions	456 080	307 560
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions	1 291 491	252 257
Autres charges et produits calculés	- 13 511	47 909
Intérêts financiers	22 075	7 817
<b>Capacité d'autofinancement</b>	<b>- 15 246 949</b>	<b>- 8 940 982</b>
<b>Variation du Besoin en fonds de roulement lié à l'activité</b>	<b>- 1 573 540</b>	<b>376 157</b>
<i>Clients et comptes rattachés</i>	- 78 386	- 743
<i>Autres actifs courants</i>	- 3 348 143	- 625 284
<i>Fournisseurs et comptes rattachés</i>	1 350 589	885 841
<i>Autres passifs courants</i>	502 400	116 344
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles</b>	<b>- 16 820 489</b>	<b>- 8 564 825</b>
Investissements de l'exercice	- 1 494 832	- 963 258
Cessions de l'exercice	72 952	43
Variation des actifs financiers	- 783 829	- 179 207
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités d'investissement</b>	<b>- 2 205 708</b>	<b>- 1 142 423</b>
Augmentation de capital	354 800	38 541 934
Frais d'augmentation de capital		- 2 157 479
Émission de BSA	439 070	
Nouvel emprunt bancaire	2 467 185	
Remboursements emprunt bancaire	- 384 297	
Nouvelle avance remboursable	509 174	1 311 826
Remboursements avances remboursables	- 227 925	- 204 683
Locations financières	- 72 513	82 825
Opération sur actions propres - contrat de liquidité	- 7 387	147 174
Intérêts financiers	- 22 075	- 7 817
<b>Flux net de trésorerie lié aux activités de financement</b>	<b>3 056 032</b>	<b>37 713 781</b>
Incidences des variations des cours des devises	- 13 085	- 525
<b>Flux de trésorerie nette</b>	<b>- 15 983 250</b>	<b>28 006 008</b>
<b>Trésorerie à l'ouverture</b>	<b>32 986 475</b>	<b>4 980 468</b>
<b>Trésorerie à la clôture</b>	<b>17 003 225</b>	<b>32 986 475</b>



## 4.1.5 Annexe aux états financiers

### 1 Informations relatives à l'entreprise

Nanobiotix, *spin-off* de l'Université de Buffalo, SUNY, a été créée en 2003. Société pionnière et leader en Nanomédecine, elle a développé une approche révolutionnaire dans le traitement local du cancer. La Société concentre son effort sur le développement de son portefeuille de produits entièrement brevetés, NanoXray, innovation reposant sur le mode d'action physique des nanoparticules qui, sous l'action de la radiothérapie, permettent de maximiser l'absorption des rayons X à l'intérieur des cellules cancéreuses.

Les produits NanoXray sont compatibles avec les traitements de radiothérapie standards et visent à traiter potentiellement une grande variété de cancers solides (Sarcome des Tissus Mous, cancer du Sein, cancers du Foie, cancer de la Tête et du Cou, Glioblastome, Prostate...) et cela par de multiples voies d'administration.

NBTXR3, le produit NanoXray en tête du développement, est actuellement testé au cours de plusieurs études cliniques chez des patients atteints de Sarcome des Tissus Mous, de cancers de la Tête et du Cou, de cancer du Rectum (essai mené par PharmaEngine, partenaire de Nanobiotix), de cancer de la Prostate et de cancers du Foie (CHC et métastases hépatiques). 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 d'Euronext à Paris (Code ISIN : FR0011341205, code mnemonique Euronext : NANO, code Bloomberg : NANO : FP). Le siège social de la Société se situe à Paris, en France. La Société dispose d'une filiale aux États-Unis, dont les locaux se trouvent au NGIN 210 Broadway Cambridge MA02139 dans le Massachusetts.

### 2 Arrêté des comptes

Les comptes consolidés annuels au 31 décembre 2015 ont été arrêtés par le directoire en date du 26 avril 2016, et approuvés le même jour par le conseil de surveillance.

### 3 Événements significatifs

L'année 2015 a été marquée par d'importants développements dans plusieurs essais cliniques en cours pour le produit NBTXR3 et par le renforcement de l'ancrage de la Société aux États-Unis. 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 l'exercice écoulé sont résumés chronologiquement ci-dessous.

- **Mars 2015** : Annonce d'un partenariat industriel avec CordenPharma. L'ouverture d'une nouvelle unité de fabrication 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 (STM) en Europe et au-delà, conformément au plan de la Société.
- **Juin 2015** : Annonce de résultats préliminaires positifs de l'essai clinique de phase I/II dans les cancers de la Tête et du Cou avec le produit NBTXR3, l'évaluation du profil de sécurité du NBTXR3 par un comité indépendant et l'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 indication, 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 2015** : 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.

## 4 Principes et méthodes comptables

### 4.1 Base de préparation des états financiers

Les états financiers sont présentés en euros.

Des arrondis sont faits pour le calcul de certaines données financières et autres informations contenues dans ces comptes. En conséquence, les chiffres indiqués sous forme de totaux dans certains tableaux peuvent ne pas être la somme exacte des chiffres qui les précèdent.

Les états financiers sont préparés selon la convention du coût historique, à l'exception des actifs financiers évalués à leur juste valeur. L'établissement des états financiers selon les principes IFRS nécessite d'effectuer des estimations et de formuler des hypothèses qui affectent les montants et les informations fournies dans les états financiers. Les résultats réels peuvent s'avérer sensiblement différents de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes et le cas échéant, une analyse de sensibilité peut être mise en œuvre si elle présente un caractère significatif. Les principaux postes concernés sont relatifs aux paiements fondés sur des actions, les impôts différés, le chiffre d'affaires.

L'hypothèse de la continuité de l'exploitation a été retenue par le directoire compte tenu des éléments suivants :

La situation déficitaire historique de la Société s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant ainsi une phase de recherche et de développement de plusieurs années.

Toutefois, compte tenu d'une trésorerie disponible au 31 décembre 2015 s'élevant à 17 003 K€, la Société considère disposer de suffisamment de disponibilités pour assurer à minima les douze prochains mois d'exploitation.

Postérieurement à la clôture du 31 décembre 2015, Nanobiotix a procédé en mars 2016 à une augmentation de capital d'environ 21 300 K€ afin de financer les programmes de développement cliniques et précliniques, la préparation du marquage CE ainsi que l'accès au marché du NBTXR3. Ce nouveau flux de trésorerie renforce l'hypothèse de continuité de l'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. Étant donné les perspectives de résultat à court terme, il a été décidé par prudence de ne pas reconnaître les actifs nets d'impôts 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 4.5.12).

### 4.3 Référentiel comptable

Les comptes consolidés annuels de Nanobiotix sont établis en conformité avec les normes et interprétations IFRS telles qu'adoptées dans l'Union européenne au 31 décembre 2015.

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 2015 sont identiques à ceux utilisés pour l'exercice clos le 31 décembre 2014.

Les nouvelles normes et interprétations applicables, de façon obligatoire, à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2015, concernent uniquement l'interprétation IFRIC 21 « Droits ou taxes ».

La première application de cette interprétation n'a pas d'impact significatif sur les états financiers consolidés au 31 décembre 2015.

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 2015.

Les normes adoptées par l'Union européenne mais n'étant pas encore d'application obligatoire au 31 décembre 2015 sont les suivantes :

- les amendements à IAS 1 « Présentation des états financiers - Initiative Informations à fournir » ;
- les amendements à IAS 16 et IAS 38 « Clarification sur les modes d'amortissements acceptables » ;
- les amendements à IAS 27 intitulés « La mise en équivalence dans les états financiers individuels » ;
- les amendements à IFRS 11 « Acquisitions d'intérêts dans les entreprises communes » ;
- les amendements à IAS 19 « Régimes à prestations définies - contributions des membres du personnel » ;
- les améliorations annuelles des IFRS (2012-2014).

Les normes non encore adoptées par l'Union européenne sont les suivantes :

- l'IFRS 9 « Instruments financiers » ;
- l'IFRS 15 « Produits des activités ordinaires tirés de contrats avec des clients » ;
- l'IFRS 16 « Contrats de location » ;
- les amendements à IAS 7 « État des flux de trésorerie » ;
- les amendements à IAS 12 « Comptabilisation d'actifs d'impôts différés au titre de pertes latentes » ;
- les amendements à IFRS 10, IFRS 12 et IAS 28 « Entités d'investissement : application de l'exemption de consolidation » ;
- 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.

À 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 aux États-Unis.

Ainsi, la Société présente des comptes consolidés sur l'exercice clos au 31 décembre 2015 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 :

- (a) faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement ;
- (b) intention de la Société d'achever le projet et de le mettre en service ;
- (c) capacité à mettre en service l'immobilisation incorporelle ;

- (d) démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif ;
- (e) disponibilité de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet ; et
- (f) évaluation fiable des dépenses de développement.

En application de cette norme, la Société a comptabilisé jusqu'au 31 décembre 2015 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 a été engagée.

#### 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. Ils sont amortis linéairement sur une période de 5 ans.

#### 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 :

- installations générales agenc. Aménag. constr. : 5 à 10 ans ;
- installations techniques, matériel et outillage industriel : 3 à 10 ans ;
- installations générales, agencements, aménagements : 3 à 5 ans ;
- matériel de bureau et informatique : 1 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 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 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 recevabilité 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.

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.

#### 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 ÉVALUATION 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 en « Subvention à recevoir » lorsqu'elles sont octroyées, et non seulement lors de leurs encaissements. Ensuite une partie des subventions est comptabilisée en « Produits constatés d'avance » en fonction du rythme des dépenses correspondantes.

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 retraite 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 constatés 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 FOURNISSEURS ET COMPTES RATTACHÉS

##### Factures non parvenues

En comparaison aux exercices comptables précédents, Nanobiotix a enregistré au cours de l'année 2015 un nombre significatif de patients traités avec le NBTXR3 dont les coûts de traitements ne sont pas encore totalement facturés au moment de la clôture des comptes annuels 2015. Ces coûts estimés à 574 K€ ont été provisionnés conformément aux principes de prudence et de séparation des exercices comptables.

#### 4.5.12 PRODUITS DES ACTIVITÉS ORDINAIRES

##### Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires de la Société sur l'exercice résulte principalement de :

- un *upfront 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 1 000 K\$, reçu en août 2012, a été étalé jusqu'à la date prévisionnelle de commercialisation du produit ;
- la refacturation de matériels et services relative aux activités prévues dans le cadre des conventions de partenariats de la Société avec notamment PharmaEngine et Malaysian Biotech Corp.

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'État 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'État 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 1<sup>er</sup> janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre État partie à l'accord sur l'Espace Économique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui 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 2014 pour 1 486 K€ ainsi qu'une régularisation des crédits d'impôt recherche de 2011 à 2013 pour 169 K€. Le crédit d'impôt recherche à recevoir au titre de l'exercice 2015 s'élève à 3 376 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.

#### 4.5.13 CONTRATS DE LOCATION

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.

#### 4.5.14 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'impôts différés 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.

#### 4.5.15 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 2015 concerne principalement :

- la quote-part de l'*upfront payment* perçu en 2012, suite à la vente de licence à Taiwan ;
- ainsi que les revenus liés à la facturation de prestations de services et autres ventes comptant pour 70 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 service est rendue.

Il est précisé que le chiffre d'affaires présenté pour l'exercice 2015 a été réalisé à plus de 90 % avec un seul client.

#### 4.5.16 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 états financiers

### SOMMAIRE DES NOTES

<b>NOTE 1</b>	Immobilisations	137	<b>NOTE 12</b>	Détail des charges par fonction	144
<b>NOTE 2</b>	Clients et comptes rattachés	138	<b>NOTE 13</b>	Paievements fondés sur des actions	145
<b>NOTE 3</b>	Autres actifs courants	138	<b>NOTE 14</b>	Résultat financier	147
<b>NOTE 4</b>	Dépôts bancaires à court terme	138	<b>NOTE 15</b>	Impôt sur les sociétés	147
<b>NOTE 5</b>	Instruments financiers inscrits au bilan et effet résultat	139	<b>NOTE 16</b>	Engagements	147
<b>NOTE 6</b>	Capital	139	<b>NOTE 17</b>	Information sur les parties liées	148
<b>NOTE 7</b>	Provisions	141	<b>NOTE 18</b>	Résultat par action	148
<b>NOTE 8</b>	Dettes financières	141	<b>NOTE 19</b>	Gestion des risques financiers	148
<b>NOTE 9</b>	Autres passifs courants	142	<b>NOTE 20</b>	Honoraires des commissaires aux comptes	149
<b>NOTE 10</b>	Produits des activités ordinaires	143	<b>NOTE 21</b>	Événements subséquents	149
<b>NOTE 11</b>	Charges de personnel	144			



**NOTE 1 Immobilisations**

L'évolution des immobilisations incorporelles s'analyse comme suit :

<b>Immobilisations incorporelles</b>	<b>31/12/2014</b>	<b>Augmentations</b>	<b>Reclassements</b>	<b>Diminutions</b>	<b>31/12/2015</b>
Licences	65 059				65 059
Logiciels	54 466	7 525			61 991
<b>Total brut des immobilisations incorporelles</b>	<b>119 525</b>	<b>7 525</b>			<b>127 050</b>
Licences	- 65 059				- 65 059
Logiciels	- 44 525	- 9 941			- 54 466
<b>Total amortissements des immobilisations incorporelles</b>	<b>- 109 584</b>	<b>- 9 941</b>			<b>- 119 525</b>
<b>TOTAL NET DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES</b>	<b>9 941</b>	<b>- 2 416</b>			<b>7 525</b>

L'évolution des immobilisations corporelles s'analyse comme suit :

<b>Immobilisations corporelles</b>	<b>31/12/2014</b>	<b>Augmentations</b>	<b>Reclassements</b>	<b>Diminutions</b>	<b>31/12/2015</b>
Agencements et installations	393 159	650 046	188 638	- 132 865	1 098 978
Matériels techniques	708 093	738 436	638 365		2 084 894
Matériel de bureau et informatique	311 202	95 050		- 18 251	388 000
Immobilisations en cours	341 697		- 341 697		
Avances et acomptes sur immobilisations	485 307	3 775	- 485 307		3 775
<b>Total brut des immobilisations corporelles</b>	<b>2 239 456</b>	<b>1 487 307</b>		<b>- 151 116</b>	<b>3 575 647</b>
Agencements et installations	- 248 643	- 92 670		61 256	- 280 057
Matériels techniques	- 529 447	- 136 312			- 665 759
Matériel de bureau et informatique	- 169 557	- 45 633		16 908	- 198 282
<b>Total amortissements des immobilisations corporelles</b>	<b>- 947 646</b>	<b>- 274 615</b>		<b>78 164</b>	<b>- 1 144 097</b>
<b>TOTAL NET DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES</b>	<b>1 291 810</b>	<b>1 212 692</b>		<b>- 72 952</b>	<b>2 431 550</b>

L'évolution des immobilisations financières s'analyse comme suit :

<b>Immobilisations financières</b>	<b>31/12/2014</b>	<b>Augmentations</b>	<b>Reclassements</b>	<b>Diminutions</b>	<b>31/12/2015</b>
Contrat de liquidités - Compte en espèces		16 392 100	225 510	- 16 399 488	218 122
Autres titres immobilisés donnés en garantie		500 145			500 145
Dépôts et cautionnements versés	247 353	86 036		- 20 475	312 914
<b>TOTAL BRUT DES IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES</b>	<b>247 353</b>	<b>16 978 281</b>	<b>225 510</b>	<b>- 16 419 963</b>	<b>1 031 182</b>

Au cours de l'exercice 2015, 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 1 377 K€ des équipements à destination de son projet d'industrialisation avec CordenPharma et a alloué 839 K€ pour l'aménagement de ses locaux en vue de soutenir son développement actuel et à venir.

En ce qui concerne les immobilisations financières, leur augmentation nette de 784 K€ correspond principalement à :

- un nantissement sur titres de Fonds Commun de Placement pour 500 K€ consenti par Nanobiotix dans le cadre d'une convention de financement avec la BNP Paribas portant sur un montant de 2 500 K€ ; et
- des opérations sur actions propres pour 218 K€ dans le cadre du contrat de liquidité. Un reclassement a eu lieu au cours de l'exercice pour 226 K€.



**NOTE 2 Clients et comptes rattachés**

<b>Clients et comptes rattachés</b> (en €)	<b>31/12/2015</b>	<b>31/12/2014</b>
Clients et comptes rattachés	80 023	1 637
<b>TOTAL DES CLIENTS ET COMPTES RATTACHÉS</b>	<b>80 023</b>	<b>1 637</b>

**NOTE 3 Autres actifs courants**

Les autres actifs courants s'analysent comme suit :

<b>Autres actifs courants</b> (en €)	<b>31/12/2015 (12 mois)</b>	<b>31/12/2014 (12 mois)</b>
Personnel et comptes rattachés		1 110
Crédit d'impôt recherche	3 376 092	1 486 396
Taxe sur la valeur ajoutée	653 586	494 933
Charges constatées d'avance	1 207 658	473 941
Subventions à recevoir	285 163	
Autres créances	342 191	60 167
<b>TOTAL DES AUTRES ACTIFS COURANTS</b>	<b>5 864 690</b>	<b>2 516 547</b>

L'accroissement des autres actifs courants de 3 348 K€ au 31 décembre 2015 est principalement dû à l'augmentation de la créance de crédit d'impôt recherche (CIR) de 1 890 K€ par rapport à l'exercice 2014. Cette évolution résulte de l'augmentation des dépenses éligibles au CIR entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2015.

Les charges constatées d'avances correspondent essentiellement au démarrage de l'essai clinique sur les cancers du Foie, et à des honoraires de conseil.

L'évolution de la créance du CIR se présente comme suit :

<b>Créance clôture 31/12/2014</b>	<b>1 486 396</b>
Produit CIR 2015	3 376 092
Produit régularisation CIR 2011-2013	169 943
Paiement CIR 2014	- 1 486 396
Paiement régularisation CIR 2011-2013	- 169 943
<b>Créance clôture 31/12/2015</b>	<b>3 376 092</b>

En 2015 l'évolution à la hausse du CIR, passant de 1 486 K€ en 2014 à 3 376 K€ est la conséquence de l'élargissement du périmètre d'activités cliniques et précliniques de la Société.

**NOTE 4 Dépôts bancaires à court terme**

<b>Trésorerie et équivalents de trésorerie</b> (en €)	<b>31/12/2015 (12 mois)</b>	<b>31/12/2014 (12 mois)</b>
Dépôts bancaires à court terme	17 003 225	32 986 475
<b>TOTAL NET</b>	<b>17 003 225</b>	<b>32 986 475</b>

Les montants présentés en « Dépôt bancaires à court terme » sont principalement constitués de dépôts à terme rémunérés et correspondant à la stratégie de gestion financière de la Société.

Au 31 décembre 2015 la trésorerie de la Société a baissé pour atteindre 17 003 K€ contre 32 986 K€ au 31 décembre 2014. Cette baisse du niveau de trésorerie est en étroite corrélation avec le niveau d'activité de la Société au cours de l'exercice 2015.

**NOTE 5 Instruments financiers inscrits au bilan et effet résultat**

Exercice clos au 31 décembre 2015 (en €)	Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti	Instruments non financiers
Immobilisations financières	1 031 181		1 031 181		
Clients et comptes rattachés	80 023		80 023		
Autres actifs courants	5 864 690				5 864 690
Trésorerie et équivalents de trésorerie	17 003 225	17 003 225			
<b>TOTAL</b>	<b>23 979 120</b>	<b>17 003 225</b>	<b>1 111 205</b>		<b>5 864 690</b>
Dettes financières - part non courante	3 530 821			3 530 821	
Dettes financières - part courante	1 070 282			1 070 282	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 585 227	3 585 227			
Dettes fiscales et sociales	1 583 812				1 583 812
Autres dettes	658 056				658 056
<b>TOTAL</b>	<b>10 428 198</b>	<b>3 585 227</b>		<b>4 601 103</b>	<b>2 241 869</b>

Juste valeur par résultat (en €)	31/12/2015 (12 mois)	31/12/2014 (12 mois)
Pertes sur équivalents de trésorerie		
Coût de l'endettement financier brut	- 59 517	- 55 726
Revenus sur équivalents de trésorerie	183 218	196 648
<b>TOTAL JUSTE VALEUR PAR RÉSULTAT</b>	<b>123 701</b>	<b>140 922</b>

**NOTE 6 Capital****Capital émis**

Date	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions	Valeur nominale
<b>31 décembre 2014</b>		<b>421 943</b>	<b>51 839 792</b>	<b>14 064 780</b>	<b>0,03</b>
22 janvier 2015	Exercice BCE-05	90	8 310	3 000	
13 février 2015	Exercice BCE-05	60	5 540	2 000	
26 février 2015	Exercice BCE-05	90	8 310	3 000	
27 février 2015	Exercice BCE-05	75	6 925	2 500	
27 février 2015	Exercice BCE-05	90	8 310	3 000	
2 mars 2015	Exercice BCE-05	90	8 310	3 000	
6 mars 2015	Exercice BCE-05	60	5 540	2 000	
24 mars 2015	Exercice BCE-05	225	20 775	7 500	
10 avril 2015	Exercice BCE-05	750	69 250	25 000	
15 avril 2015	Exercice BSA-15	338	31 163	11 250	
15 avril 2015	Exercice BSA-15	338	31 163	11 250	
21 avril 2015	Exercice BSA 2-12	338	67 163	11 250	
21 avril 2015	Exercice BSA 2-12	338	67 163	11 250	
23 avril 2015	Exercice BCE-05	60	5 540	2 000	
1 <sup>er</sup> juillet 2015	Exercice BCE-05	90	8 310	3 000	
10 mai 2015	Souscription BSA		34 090		
12 mai 2015	Souscription BSA		48 700		
2 juin 2015	Souscription BSA		19 480		
23 novembre 2015	Souscription BSA		336 800		
<b>31 DÉCEMBRE 2015</b>		<b>424 973</b>	<b>52 630 632</b>	<b>14 165 780</b>	<b>0,03</b>

Au 31 décembre 2015, le capital social s'établit à 425 K€. Il est divisé en 14 165 780 actions ordinaires entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,03 €.

## Actions propres

Dans le cadre du contrat de liquidité mis en place suite à l'introduction en bourse, la Société détient au 31 décembre 2015, 13 179 actions d'autocontrôle. Ces actions sont portées en diminution des capitaux propres IFRS pour un montant de 82 K€.

## 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	31/12/2014	31/12/2015	Actions potentielles
<b>BONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS</b>							
BSA15	23/06/2011	2,80	23/06/2011 – 31/12/2016	13 500	9 600	5 100	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	17,67	01/12/2014 – 31/12/2014	14 000	10 000	10 000	10 000
BSA 2014	28/11/2014	21, 63 et 32, 45	24/11/2014 – 01/12/2014	650 000	650 000	650 000	650 000
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
BSA 2015-3	23/11/2015	19,54	25/06/2015 – 30/11/2015	70 000		70 000	70 000
<b>BONS DE SOUSCRIPTIONS DE PARTS DE CRÉATEURS D'ENTREPRISE</b>							
BCE04	13/04/2010	2,80	avant le 31/12/2016	20 000	20 000	20 000	100 000
BCE05	13/04/2010	2,80	avant le 31/12/2016	77 361	76 961	43 483	217 415
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	53 050		53 050	53 050
<b>TOTAL EN COURS</b>				<b>3 156 261</b>	<b>2 927 261</b>	<b>3 082 483</b>	<b>3 356 815</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 53 050 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.

Le directoire, lors de sa séance du 25 juin 2015, conformément à la délégation donnée par les AGM du 18 juin 2014 et du 25 juin 2015,

a décidé l'attribution à un prestataire de services de 70 000 bons de souscription d'actions, donnant chacun droit à la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,03 €, au prix fixe de 19,54 €.

Les BSA sont exerçables par tranche de 11 667 BSA à l'expiration de chaque trimestre à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2015 sous la condition que le cours de l'action de la Société à la date d'exercice des BSA soit au moins égal à 50 €.

L'incidence sur l'état du résultat global des paiements fondés sur des actions est détaillée note 13.

## NOTE 7 Provisions

Provisions (en €)	31/12/2014	Augmentations	Diminutions	31/12/2015
Indemnités de départ à la retraite	312 330		138 423	173 907
<b>Provisions – part non courante</b>	<b>312 330</b>		<b>138 423</b>	<b>173 907</b>
Provisions pour litiges	129 000	79 873	4 027	204 846
<b>Provisions – part courante</b>	<b>129 000</b>	<b>79 873</b>	<b>4 027</b>	<b>204 846</b>
<b>TOTAL DES PROVISIONS</b>	<b>441 330</b>	<b>79 873</b>	<b>142 450</b>	<b>378 753</b>

### Provision – part non courante

Les hypothèses retenues pour la détermination des indemnités de fin de carrière sont les suivantes :

Date d'évaluation	31/12/2015	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	2,47 %	1,47 %
Tables de mortalité	Table réglementaire INSEE 2010-2012	Table réglementaire INSEE 2010-2012
Taux d'augmentation des salaires (inflation incluse)	3,5 %	7 %
Taux de rotation	Taux moyen de 3 % 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).

Le taux d'augmentation des salaires a été réduit de moitié pour atteindre 3,5 %. Cette réduction est due à la politique de rémunération de la Société qui prévoit depuis 2015 une intensification des distributions de BSPCE pour ses salariés.

Le taux de rotation du personnel a été déterminé à partir d'une moyenne historique sur la période 2012-2014.

### Provision – part courante

Les provisions pour litige concernent des litiges prud'homaux en cours.

## NOTE 8 Dettes financières

Dettes financières (en €)	31/12/2015 (12 mois)	31/12/2014 (12 mois)
Emprunt bancaire – Long Terme	1 268 215	
Emprunt bancaire – Court Terme	814 673	
Avances remboursables OSEO – Long Terme	2 262 606	1 991 586
Avances remboursables OSEO – Court Terme	245 296	248 578
Autres dettes financières	10 312	82 825
<b>TOTAL DES DETTES FINANCIÈRES</b>	<b>4 601 103</b>	<b>2 322 989</b>

La Société a souscrit en avril 2015 un emprunt bancaire de 2 500 K€ 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 10 000 K€.

Par ailleurs, 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 3	BPI	Total
<b>Solde au 31 décembre 2014</b>	<b>920 521</b>	<b>1 319 643</b>	<b>2 240 164</b>
Versement		509 174	509 174
Charges financières sur dettes	- 13 511	22 075	8 564
Remboursement	- 250 000		- 250 000
<b>SOLDE AU 31 DÉCEMBRE 2015</b>	<b>657 010</b>	<b>1 850 892</b>	<b>2 507 902</b>

Les avances OSEO 1 et OSEO 2 ont été totalement remboursées à la fin de l'exercice 2014.

Les avances BPI n'ont pas été totalement perçues par la Société au 31 décembre 2015.

Les échéanciers de remboursement des avances se présentent comme suit :

	OSEO 3	BPI	Total
<b>Total 2014</b>	<b>62 500</b>		<b>62 500</b>
1 <sup>er</sup> trimestre	62 500		62 500
2 <sup>e</sup> trimestre	62 500		62 500
3 <sup>e</sup> trimestre	62 500		62 500
4 <sup>e</sup> trimestre	62 500		62 500
<b>Total 2015</b>	<b>250 000</b>		<b>250 000</b>
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>

## NOTE 9 Autres passifs courants

### Fournisseurs et comptes rattachés

(en €)	31/12/2015 (12 mois)	31/12/2014 (12 mois)
Fournisseurs et comptes rattachés	3 585 227	2 234 638
<b>TOTAL DES FOURNISSEURS ET COMPTES RATTACHÉS</b>	<b>3 585 227</b>	<b>2 234 638</b>

Le poste fournisseurs et comptes rattachés au 31 décembre 2015 s'est accru en étroite corrélation avec le développement des activités cliniques de la Société pour s'établir à 3 585 K€ contre 2 235 K€ au 31 décembre 2014.

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.

## Autres passifs courants

Les autres passifs courants s'analysent comme suit :

(en €)	31/12/2015 (12 mois)	31/12/2014 (12 mois)
Dettes fiscales	- 312 874	- 85 603
Dettes sociales	- 1 448 563	- 1 216 154
Autres dettes	- 480 432	- 437 711
<b>TOTAL DES AUTRES PASSIFS COURANTS</b>	<b>- 2 241 869</b>	<b>- 1 739 469</b>

Les autres dettes correspondent principalement à des produits constatés d'avance au titre de :

- l'encaissement de 1 M\$ reçu le 21 août 2012 dans le cadre du partenariat signé le 6 août 2012 avec la société taiwanaise PharmaEngine pour 185 K€ ;
- la subvention à recevoir de 251 K€ correspondant à une nouvelle subvention perçue par la Société dans le cadre du consortium européen dénommé Enatrans dont l'objectif est de dynamiser et

structurer les acteurs de la Nanomédecine en Europe. À ce titre Nanobiotix devrait percevoir un montant total de subvention de 408 K€ sur 3 ans ;

- du produit constaté d'avance relatif à l'avance OSEO pour un montant de 45 K€.

Les dettes sociales concernent principalement les charges sociales et congés à payer.

## NOTE 10 Produits des activités ordinaires

(en €)	31/12/2015 (12 mois)	31/12/2014 (12 mois)
Cession de licence	183 893	967 500
Autres ventes	66 179	
Services	15 471	
<b>Chiffre d'affaires</b>	<b>265 543</b>	<b>967 500</b>
Subventions	199 838	314 764
Crédit d'impôt recherche	3 546 035	1 483 122
Autres	3 814	5 408
<b>Autres produits de l'activité</b>	<b>3 749 686</b>	<b>1 803 295</b>
<b>TOTAL DES PRODUITS DES ACTIVITÉS ORDINAIRES</b>	<b>4 015 230</b>	<b>2 770 795</b>

Comme pour les exercices précédents, Nanobiotix a enregistré au titre de l'exercice 2015 les revenus de cession de licence liés à l'étalement de l'*up-front* paiement de 1 M\$ versé par PharmaEngine en 2012, soit 184 K€. Cet étalement linéaire se poursuivra jusqu'à la date prévisionnelle de commercialisation du NBTXR3 en Asie-Pacifique.

La variation du poste cession de licence en 2015 est liée au paiement d'étape effectué par PharmaEngine en 2014 et correspondant à sa participation à l'étude pivot de phase II/III sur le Sarcome des Tissus Mous en Asie-Pacifique.

Le cumul des postes autres ventes et services s'élèvent à un total de 81 K€ en 2015. Ce supplément de chiffre d'affaires correspond à des refacturations diverses aux partenaires de la Société (PharmaEngine et Malaysian Biotech Corp.), conformément aux contrats de partenariat en cours.

L'augmentation du crédit d'impôt recherche s'explique essentiellement par l'effort de recherche consenti au 31 décembre 2015 qui comparativement à 2014 est plus important.

## NOTE 11 Charges de personnel

(en €)	Exercice de 12 mois clos le	
	31/12/2015	31/12/2014
Salaires	4 005 680	2 792 942
Charges sociales	1 836 279	1 571 778
Paiements en actions	1 291 491	252 257
Engagements de retraite	95 678	119 296
<b>TOTAL CHARGES DU PERSONNEL</b>	<b>7 229 128</b>	<b>4 736 273</b>
<b>Effectifs moyens</b>	<b>54</b>	<b>44</b>
<b>Effectifs fin d'année</b>	<b>60</b>	<b>49</b>

Au titre de l'exercice 2015, les charges du personnel de la Société se sont accrues de 2 493 K€ par rapport à 2014.

Les postes de salaires et charges sociales ont augmenté de 1 477 K€ en raison de l'accélération du développement de la Société avec le recrutement de 14 nouveaux collaborateurs dont 11 en création de poste et de l'incidence de sa politique de rémunération.

Conformément à la norme IFRS 2, le poste paiement en actions figurant dans l'état du résultat global pour 1 291 K€ correspond à l'ensemble des charges non décaissées relatives aux droits acquis au cours de l'exercice et non exercés par les salariés, mandataires sociaux et membres du conseil de surveillance bénéficiaires de plans d'options octroyés par la Société.

Au 31 décembre 2015, la Société compte 10 plans de distribution de BCE et 8 plans de BSA en cours.

## NOTE 12 Détail des charges par fonction

### Recherche & développement

(en €)	31/12/2015 (12 mois)	31/12/2014 (12 mois)
Achats et sous-traitance	9 712 458	5 024 291
Charges de personnel	3 897 120	2 881 624
Amortissements et provisions	292 320	169 809
<b>TOTAL DES CHARGES DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT</b>	<b>13 901 898</b>	<b>8 075 723</b>

Les charges de recherche et développement s'élèvent à 13 902 K€ au 31 décembre 2015 contre 8 075 K€ au 31 décembre 2014. Cet accroissement est en grande partie lié au poste achats et sous-traitance qui conformément à l'évolution des opérations de R&D de la Société connaît une augmentation de 4 688 K€ par rapport à l'exercice 2014, principalement sous l'effet conjugué de :

- l'augmentation du nombre de sites pour l'essai pivot sur le Sarcome des Tissus Mous ;
- la préparation de nouvelles études précliniques et cliniques (cancers du Foie et de la Prostate) ;

- le lancement du projet d'industrialisation du NBTXR3 dans le cadre du partenariat avec CordenPharma.

Cette évolution de l'activité R&D a requis une mobilisation de ressources humaines complémentaires qui s'est traduite par une augmentation des charges de personnel R&D soit 3 897 K€ au 31 décembre 2015 contre 2 882 K€ au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2014.

Au 31 décembre 2015, la Société compte dans ses effectifs 45 collaborateurs en R&D dont 9 nouveaux collaborateurs.

### Frais généraux

(en €)	31/12/2015 (12 mois)	31/12/2014 (12 mois)
Locations, honoraires et autres charges	3 855 679	2 441 744
Charges de personnel	2 040 517	1 602 393
Amortissements et provisions	67 291	18 455
<b>TOTAL DES CHARGES DE FRAIS GÉNÉRAUX</b>	<b>5 963 488</b>	<b>4 062 591</b>

Les frais généraux au 31 décembre 2015 s'élèvent à 5 963 K€ contre 4 063 K€ au 31 décembre 2014. Cet accroissement des frais généraux est principalement lié à l'augmentation du poste locations, honoraires et autres charges. L'augmentation de ce poste à hauteur de 1 900 K€ résulte principalement de prestation

de service en vue de la préparation de l'accès au marché du NBTXR3 et des dépenses liées à l'activité de la filiale américaine.

Les charges de personnel augmentent en raison des recrutements effectués au cours de l'année 2015 pour accompagner le



développement de la Société Au 31 décembre 2015, la Société compte dans ses effectifs 15 collaborateurs dans les fonctions liées aux frais généraux dont 5 nouveaux collaborateurs.

La hausse du poste « Amortissements et provisions » s'explique par la constatation en 2015 d'une provision pour risque de 33 K€ et l'augmentation des amortissements pour 16 K€.

### NOTE 13 Paiements fondés sur des actions

Des options sur actions ont été attribuées aux dirigeants ainsi qu'aux membres du conseil de surveillance sous forme de Bons de Souscription d'Actions ou de Bons Créateurs d'Entreprise. Le prix d'exercice des options octroyées est égal au prix de marché des

actions à la date d'approbation des plans. La levée des options est subordonnée à des conditions de performance. La Société n'est tenue par aucune obligation contractuelle ou implicite de régler les options en numéraire.

Le nombre d'options en vie au 31 décembre 2015 et leurs principales caractéristiques sont détaillées ci-après :

	Plans de BCE antérieurs à 2015 et en cours d'acquisition							Plans de BCE attribués en 2015		
	BCE 4	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	55 083	1 800 000	100 000	55 000	50 000	97 200	5 650	66 000	53 050
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 de souscription	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €
Prix d'exercice	2,80 €	2,80 €	6,00 €	6,63 €	6,30 €	5,92 €	18,68 €	18,57 €	18,57 €	20,28 €
<b>Nombre d'options au 31 décembre 2015</b>	<b>20 000</b>	<b>43 483</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>53 050</b>
<b>Nombre d'options exercées</b>		<b>11 600</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

	Plans de BSA antérieurs à 2015 et en cours d'acquisition					Plans de BSA attribués en 2015			
	BSA 9	BSA 15	BSA 2012	BSA 2013	BSA 2014	BSA 2015-1	BSA 2015-2	BSA 2015-3 (1)	BSA 2015-3 (2)
Type d'options	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription	Souscription
Nombre d'options	15 000	13 500	52 500	6 000	10 000	17 000	4 000	64 000	6 000
Date AG de mise en place du plan	24/10/2006	23/06/2011	04/05/2012	04/05/2012	18/06/2014	18/06/2014	18/06/2014	18/06/2014	25/06/2015
Date de souscription	04/05/2012	04/05/2012	23/10/2012	18/10/2013	17-19/12/14	10-12/05/15	02/06/2015	23/11/2015	23/11/2015
Prix de souscription	1,04 €	1,40 €	0,60 €	2,50 €	4,87 €	4,87 €	4,87 €	5,00 €	2,80 €
Prix d'exercice	10,39 €	2,80 €	6,00 €	6,37 €	17,67 €	17,67 €	17,67 €	17,67 €	17,67 €
<b>Nombre d'options au 31 décembre 2015</b>	<b>2 000</b>	<b>5 100</b>	<b>30 000</b>	<b>6 000</b>	<b>10 000</b>	<b>17 000</b>	<b>4 000</b>	<b>64 000</b>	<b>6 000</b>
<b>Nombre d'options exercées</b>		<b>8 400</b>	<b>22 500</b>						
Date d'expiration contractuelle	31/12/2012	31/12/2016	04/05/2022	10/04/2023	18/06/2024	10/02/2025	10/02/2025	01/07/2025	01/07/2020

Comptes annuels consolidés établis aux normes IFRS au 31/12/2015

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.

À 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 :

	Plans de BCE antérieurs à 2015					Plans de BCE attribués en 2015			
	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	5,26	6,63	6,30	6,30	18,68	18,57	18,57	20,28	
Volatilité	40,9 %	44,3 % – 47,6 %	56,0 %	256 %	58 %	58 % – 61 %	58 % – 61 %	61 % – 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 31 DÉCEMBRE 2015</b>		<b>16 996</b>		<b>17 834</b>	<b>491 414</b>	<b>29 626</b>	<b>346 069</b>	<b>199 318</b>	<b>1 101 256</b>

	Plans de BSA antérieurs à 2015			Plans de BSA attribués en 2015				Total BCE et BSA
	BSA 2012	BSA 2013	BSA 2014	BSA 2015-1	BSA 2015-2	BSA 2015-3	Total BSA	
Cours de l'action	6,00	6,30	18,68	17,67	17,67	16,20		
Prix d'exercice	6,00	6,30	40,00	17,67	17,67	16,20		
Volatilité	48,7 %	156 %	57 %	58 %	58 %-58 %-57 %-58 %	58 % – 60 %		
Maturité	10,00	6,00	5,00	5,00	5 / 5,1 / 5,3 / 5,4	4,6 – 9,6		
Taux sans risque	0,96 %	0,90 %	0,41 %	0,26 % – 0,27 %	0,39 %	0,91 %		
Taux de rendement	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %		
<b>Valeur du plan initial</b>	<b>182 750</b>	<b>43 030</b>	<b>0</b>	<b>145 395</b>	<b>35 569</b>	<b>283 880</b>		
<b>CHARGE AU 31 DÉCEMBRE 2015</b>				<b>62 560</b>	<b>14 978</b>	<b>112 696</b>	<b>190 234</b>	<b>1 291 491</b>

**NOTE 14 Résultat financier**

<i>(en €)</i>	31/12/2015 (12 mois)	31/12/2014 (12 mois)
Pertes de change	- 21 939	7 959
Charges d'intérêts	- 59 517	55 726
<b>Total des charges financières</b>	<b>- 81 456</b>	<b>63 685</b>
Revenus sur équivalents de trésorerie	183 218	196 648
Autres produits financiers	36 800	9 559
<b>Total des produits financiers</b>	<b>220 018</b>	<b>206 207</b>
<b>TOTAL DES PRODUITS ET CHARGES FINANCIERS</b>	<b>138 562</b>	<b>142 522</b>

Le résultat financier correspond aux intérêts perçus sur les dépôts bancaires à court terme ainsi qu'aux charges financières générées par l'emprunt bancaire et le retraitement des avances remboursables comme décrit en note 8.

**NOTE 15 Impôt sur les sociétés**

	Exercice de 12 mois clos le	
	31/12/2015	31/12/2014
Résultat net	- 17 003 084	- 9 556 525
Charge d'impôt effective		79 271
<b>Résultat courant avant impôt</b>	<b>- 17 003 084</b>	<b>- 9 477 255</b>
<b>Taux d'impôt théorique</b>	<b>33,33 %</b>	<b>33,33 %</b>
Charge d'impôt théorique	- 5 667 695	- 3 159 085
<b>Décalages d'imposition :</b>		
Autres différences permanentes	- 18 396	- 728 198
Paiements en actions	430 497	84 086
Impôts différés non comptabilisés sur différences temporaires		
Autres produits non imposables (CIR)	- 1 182 012	- 494 374
Retenue à la source	- 0	79 271
Pertes fiscales non activées	6 437 606	4 297 571
Charge d'impôt effective	0	79 271
<b>Taux d'impôt effectif</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

Selon la législation en vigueur, la Société dispose de déficits fiscaux indéfiniment reportables en France pour un montant total de 64 542 K€. Pour les exercices clos à partir du 31 décembre 2013, le report en avant des déficits est plafonné à 1 000 K€, majoré de 50 % de la fraction du bénéfice supérieure à ce plafond.

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 4.5.14.

Le taux d'impôt applicable à la Société est le taux en vigueur en France, soit 33,33 %.

**NOTE 16 Engagements**

La Société dispose de deux contrats de location consentis pour son siège social :

- le premier contrat est d'une durée de douze années entières et consécutives, dont neuf années fermes. Dans le cadre de ce contrat, la Société aura la possibilité de donner congé au terme

de la deuxième échéance triennale, sous condition de verser une indemnité de départ équivalente à trois mois de loyers ; et

- le second contrat est d'une durée de neuf années entières et consécutives avec la possibilité pour la Société de donner congé tous les trois ans uniquement.

**Paiements dus par période**

<b>Obligations contractuelles</b> <i>(en milliers d'euros)</i>	À 1 an au plus	À plus d'1 an et à 5 ans au plus	À plus de 5 ans	Total
Contrats de location simple	332 818	952 074	773 560	2 058 452
Contrats de location informatique	10 593			10 593

Le montant des loyers et charges locatives comptabilisé en charges au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015 s'élève à 425 K€.

## NOTE 17 Information sur les parties liées

Les rémunérations présentées ci-après, octroyées aux membres du directoire et du conseil de surveillance de la Société, ont été comptabilisées en charges au cours des exercices présentés :

Parties liées (en €)	31/12/2015	31/12/2014
Rémunérations et avantages en nature	961 070	776 398
Paiements en actions	746 820	187 308
Honoraires de conseil	60 000	60 000
Jetons de présence	49 000	49 000
<b>TOTAL</b>	<b>1 816 890</b>	<b>1 072 706</b>

Les modalités d'évaluation des paiements fondés sur des actions sont présentées en note 13.

La convention de trésorerie et le contrat de refacturation de service entre la Société et sa filiale Nanobiotix Corp. ont été signés le 30 juin 2015.

## NOTE 18 Résultat 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	
	31/12/2015	31/12/2014
Résultat net	- 17 003 084	- 9 556 525
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	14 139 173	12 868 856
<b>RÉSULTAT NET PAR ACTION</b>	<b>- 1,20</b>	<b>- 0,74</b>

Les instruments donnant droit au capital de façon différée (options de souscription d'actions) sont considérés comme antidilutifs car ils induisent une réduction de la perte par action. Ainsi, le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

## NOTE 19 Gestion des risques financiers

Les principaux instruments financiers de la Société sont constitués de trésorerie. L'objectif de la gestion de ces instruments est de permettre le financement des activités de la Société. La politique de la Société est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation. La Société n'utilise pas d'instrument financier dérivé.

Les risques principaux auxquels la Société est exposée sont le risque de liquidité, de change, de taux d'intérêt et de crédit.

### 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).

### 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 2015, que l'impact serait non significatif.

### Risque de crédit

Le risque de crédit provient de la trésorerie et des équivalents de trésorerie, des instruments financiers dérivés et des dépôts auprès des banques et des institutions financières, ainsi que des expositions liées au crédit clients, notamment les créances non réglées et les transactions engagées.

Le risque de crédit lié à la trésorerie, aux équivalents de trésorerie et aux instruments financiers courants n'est pas significatif en regard de la qualité des institutions financières cocontractantes.

Le risque de crédit lié aux créances est limité en raison, d'une part, de la faiblesse de l'encours client au 31 décembre 2015, et, d'autre part, de la qualité de la signature de la collectivité publique pour les autres créances.

### 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.

En 2015, la Société a contracté un emprunt auprès d'établissements de crédit à taux variable. Au regard de l'échéance à 3 ans du prêt contracté le risque de taux d'intérêt est limité. Par ailleurs, les autres 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.

**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 2015 est de 182 K€ et se répartit de la façon suivante :

en euros	Honoraires 2015		Total
	Cabinet BASSON	Ernst & Young	
Commissariat aux comptes	22 000	143 300	165 300
Autres diligences légales		16 500	16 500

**NOTE 21 Événements subséquents**

Nanobiotix a annoncé le 4 janvier 2016 que la Food and Drug Administration (FDA) américaine avait accepté sa demande d'*Investigational New Drug* (IND). Cette autorisation permet à la Société de démarrer sa première étude clinique aux États-Unis avec NBTXR3 dans le cancer de la Prostate, une nouvelle indication touchant une très large population. Avec l'initiation de ce nouvel essai clinique dans le cancer de la Prostate, NBTXR3 est testé au total dans 6 indications.

Le 5 janvier 2016, la Société a également annoncé démarrer un nouveau programme de recherche, en Immuno-Oncologie, avec son produit leader NBTXR3, en marge de son programme de développement clinique en cours. En effet, NBTXR3 pourrait potentiellement apporter une nouvelle dimension à l'immunothérapie en oncologie.

Dans le but de renforcer son développement, la Société a procédé en mars 2016 à une augmentation de capital d'environ 21 300 K€ soit 1 416 577 actions nouvelles émises au profit d'investisseurs qualifiés et institutionnels aux États-Unis et en Europe. Les actions ordinaires nouvelles ont été émises principalement au bénéfice d'investisseurs spécialisés dans les Sciences de la Vie, dont une majorité située aux États-Unis. Cette augmentation de capital est principalement destinée au développement de NBTXR3, produit leader de la Société afin de i) soutenir le développement clinique et la collecte de données dans le cadre des essais cliniques en cours, ii) préparer l'accès aux marchés et le lancement commercial du produit, iii) développer un programme préclinique en thérapie combinée avec des médicaments d'Immuno-Oncologie, et iv) plus généralement, de financer les dépenses courantes de la Société.

## 4.2 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDÉS

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 2015, 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 actions 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 les 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 de ce 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 données dans le rapport sur la gestion du Groupe.

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 29 avril 2016

Les commissaires aux comptes

CABINET BASSON

Didier BASSON

ERNST & YOUNG ET AUTRES

Franck SEBAG

## 4.3 COMPTES ANNUELS SOCIAUX DE LA SOCIÉTÉ AU 31/12/2015

### 4.3.1 Bilan

#### Bilan actif

(en €)	31/12/2015			31/12/2014
	Brut	Amort. & Prov.	Net	
Frais de recherche et développement				
Concessions, brevets	127 050	119 525	7 525	9 941
Fonds commercial et frais d'établissement				
<b>Immobilisations incorporelles</b>	<b>127 050</b>	<b>119 525</b>	<b>7 525</b>	<b>9 941</b>
Constructions et agencements	1 098 978	280 057	818 921	144 516
Installations techniques	2 084 894	665 758	1 419 136	178 646
Autres immobilisations corporelles	375 660	198 282	177 378	58 820
Immobilisations en cours	68 938		68 938	341 697
Avances et acomptes	3 775		3 775	485 307
<b>Immobilisations corporelles</b>	<b>3 632 244</b>	<b>1 144 097</b>	<b>2 488 147</b>	<b>1 208 985</b>
Autres participations	762		762	762
Autres titres immobilisés	500 145		500 145	
Autres immobilisations financières	735 249		735 249	414 592
Créances rattachées à des participations	2 075 558		2 075 558	17 789
<b>Immobilisations financières</b>	<b>3 311 714</b>		<b>3 311 714</b>	<b>433 143</b>
<b>TOTAL</b>	<b>7 071 008</b>	<b>1 263 622</b>	<b>5 807 385</b>	<b>1 652 069</b>
Matières premières				
Encours de production				
<b>Stocks</b>				
Avances et acomptes versés sur commandes	211 116		211 116	11 911
<b>Avances</b>	<b>211 116</b>		<b>211 116</b>	<b>11 911</b>
Clients et comptes rattachés	80 023		80 023	1 637
Autres actifs courants	4 380 370		4 380 370	2 037 693
<b>Créances</b>	<b>4 460 393</b>		<b>4 460 393</b>	<b>2 039 330</b>
Valeurs mobilières de placement	14 000 000		14 000 000	28 000 000
Disponibilités	1 972 891		1 972 891	4 974 154
<b>Trésorerie</b>	<b>15 972 891</b>		<b>15 972 891</b>	<b>32 974 154</b>
Charges constatées d'avance	1 200 138		1 200 138	472 569
<b>TOTAL</b>	<b>21 844 537</b>		<b>21 844 537</b>	<b>35 497 964</b>
Écart de conversion	12		12	
<b>TOTAL ACTIF</b>	<b>28 915 557</b>	<b>1 263 622</b>	<b>27 651 935</b>	<b>37 150 033</b>



**Bilan passif**

(en €)	31/12/2015	31/12/2014
Capital	424 973	421 943
Primes	52 630 632	51 839 792
Réserve légale		
Autres réserves		
RAN débiteur	- 21 408 976	- 12 383 842
Résultat de l'exercice	- 14 623 153	- 9 025 134
Subventions		
<b>Capitaux propres</b>	<b>17 023 476</b>	<b>30 852 759</b>
Provisions pour risques	204 858	129 000
Provisions pour charges		
<b>Provisions</b>	<b>204 858</b>	<b>129 000</b>
Concours bancaires courants		
Emprunts et dettes financières diverses	4 640 839	2 257 143
Dettes fournisseurs	3 565 331	2 236 586
Dettes fiscales et sociales	1 583 812	1 301 757
Autres dettes	177 624	
Fournisseurs d'immobilisations	19 850	
Produits constatés d'avance	435 668	372 788
<b>Dettes</b>	<b>10 423 125</b>	<b>6 168 274</b>
Écart de conversion passif	476	
<b>TOTAL PASSIF</b>	<b>27 651 935</b>	<b>37 150 033</b>

## 4.3.2 Compte de résultat

(en €)	31/12/2015	31/12/2014
Ventes de marchandises		
Production vendue de biens		
Production vendue de services	705 342	5 408
<b>Chiffre d'affaires</b>	<b>705 342</b>	<b>5 408</b>
Production stockée		
Production immobilisée		
Subvention d'exploitation	175 477	285 793
Reprises sur dépréciations, provisions, transferts de charges	8 761	10 276
Autres produits	184 003	967 589
<b>TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION</b>	<b>1 073 583</b>	<b>1 269 067</b>
Achats de marchandises	1 759	
Variation de stock de marchandises		
Achats de matières premières et autres approvisionnements	701 111	304 213
Variation de stock		
Autres achats et charges externes	12 426 838	7 053 459
Impôts et taxes et versements assimilés	173 961	98 155
Salaires et traitements	3 915 475	3 038 645
Charges sociales	1 705 172	1 287 036
Dotations aux amortissements	284 556	138 264
Dotations aux dépréciations		
Dotation aux provisions	79 885	50 000
Autres charges	51 415	52 020
<b>TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION</b>	<b>19 340 171</b>	<b>12 021 793</b>
<b>Résultat d'exploitation</b>	<b>- 18 266 589</b>	<b>- 10 752 726</b>
Produits financiers de participations	29 022	
Autres intérêts et produits assimilés	183 218	196 648
Reprises sur dépréciations, provisions, transferts de charges		5 194
Différence positive de change	2 404	9 559
Produits nets sur cessions de VMP	233 490	568 424
<b>TOTAL DES PRODUITS FINANCIERS</b>	<b>448 133</b>	<b>779 826</b>
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions		
Intérêts et charges assimilés	55 570	7 817
Différence négative de change	21 927	7 959
Charges nettes sur cession de VMP	203 667	440 040
<b>TOTAL DES CHARGES FINANCIÈRES</b>	<b>281 164</b>	<b>455 816</b>
<b>Résultat financier</b>	<b>166 969</b>	<b>324 010</b>
<b>Résultat courant avant impôts</b>	<b>- 18 099 619</b>	<b>- 10 428 716</b>
Produits exceptionnels sur opérations de gestion		
Produits exceptionnels sur opérations en capital		
Reprises sur dépréciations, provisions, transferts de charges		
<b>TOTAL DES PRODUITS EXCEPTIONNELS</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	7	226
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	72 953	43
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions		
<b>TOTAL DES CHARGES EXCEPTIONNELLES</b>	<b>72 960</b>	<b>269</b>
<b>Résultat exceptionnel</b>	<b>- 72 960</b>	<b>- 269</b>
Participation des salariés		
Crédit d'impôt	- 3 549 426	- 1 403 851
<b>RÉSULTAT NET</b>	<b>- 14 623 153</b>	<b>- 9 025 134</b>

### 4.3.3 Annexes

Annexe au bilan avant répartition de l'exercice, dont le total est de 27 652 K€ et au compte de résultat de l'exercice présenté sous forme de liste, dont le chiffre d'affaires est de 705 K€ et dégageant un déficit de 14 623 K€.

L'exercice a une durée de 12 mois, couvrant la période du 01/01/2015 au 31/12/2015.

Les notes et les tableaux présentés ci-après, font partie intégrante des comptes annuels, les tableaux sont présentés en euros.

#### Faits caractéristiques de l'exercice

(Code du commerce – Art. R. 123-196 3°)

L'année 2015 a été marquée par d'importants développements dans plusieurs essais cliniques en cours pour le produit NBTXR3, par l'extension de son programme de développement clinique et, par le renforcement de l'ancrage de la Société aux États-Unis et par la préparation du marquage CE du 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 l'exercice écoulé sont résumés chronologiquement ci-dessous :

- **Mars 2015** : Annonce d'un partenariat industriel avec CordenPharma. L'ouverture d'une nouvelle unité de fabrication 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 de résultats préliminaires positifs de l'essai clinique de phase I/II dans les cancers de la Tête et du Cou avec le produit NBTXR3 l'évaluation du profil de sécurité du NBTXR3 par un comité indépendant et l'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 (essai mené par PharmaEngine, partenaire de Nanobiotix) représentant une expansion significative du potentiel d'utilisation du produit NBTXR3.
- **Novembre 2015** : 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.

#### Événements significatifs postérieurs à la clôture

Nanobiotix a annoncé le 4 janvier 2016 que la Food and Drug Administration (FDA) américaine avait accepté sa demande d'*Investigational New Drug* (IND). Cette autorisation permet à la Société de démarrer sa première étude clinique aux États-Unis avec NBTXR3 dans le cancer de la Prostate, une nouvelle indication touchant une très large population. Avec l'initiation de ce nouvel essai clinique dans le cancer de la Prostate, NBTXR3 est testé au total dans 6 indications.

Le 5 janvier 2016, la Société a également annoncé démarrer un nouveau programme de recherche, en Immuno-Oncologie, avec son produit leader NBTXR3, en marge de son programme de développement clinique en cours. En effet, NBTXR3

pourrait potentiellement apporter une nouvelle dimension à l'immunothérapie en oncologie.

Dans le but de renforcer son développement, la Société a procédé en mars 2016 à une augmentation de capital d'environ 21 300 K€ soit 1 416 577 actions nouvelles émises au profit d'investisseurs qualifiés et institutionnels aux États-Unis et en Europe. Les actions ordinaires nouvelles ont été émises principalement au bénéfice d'investisseurs spécialisés dans les Sciences de la Vie, dont une majorité situés aux États-Unis. Cette augmentation de capital est principalement destiné au développement de NBTXR3, produit leader de la Société afin de i) soutenir le développement clinique et la collecte de données dans le cadre des essais cliniques en cours, ii) préparer l'accès aux marchés et le lancement commercial du produit, iii) développer un programme préclinique en thérapie combinée avec des médicaments d'Immuno-Oncologie, et iv) plus généralement, de financer les dépenses courantes de la Société.

#### Règles et méthodes comptables

(Code du commerce – Art. R 123-180 ; PCG Art. 831-1)

##### 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 des exercices et continuité de l'exploitation ;
- régularité et sincérité ;
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre ;
- indépendance des exercices ; et
- conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

##### 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 47 K€. La Société n'a demandé aucun préfinancement au titre de ce dispositif.

La Société a perçu un remboursement de CICE à hauteur de 34 K€ de l'administration fiscale en 2015 (au titre de l'exercice 2014). Cette somme a servi à financer les recrutements réalisés au cours de l'année 2015, soit environ 9 salariés supplémentaires (en équivalent temps plein).

## Complément d'informations relatif au bilan

### État 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	119 525		7 525			127 050
Installations générales agencements, aménagements des constructions	393 159	188 638	650 046		132 865	1 098 978
Installations techniques, Matériel et outillage industriel	708 093	638 365	738 436			2 084 894
Installations générales agencements, aménagements divers	3 184		15 664			18 848
Matériel de bureau et informatique, Mobilier	225 193		149 871		18 251	356 812
Immobilisations corporelles en cours	341 697		68 938	341 697		68 938
Avances et acomptes	485 307		3 775	485 307		3 775
<b>TOTAL</b>	<b>2 276 156</b>	<b>827 004</b>	<b>1 634 255</b>	<b>827 004</b>	<b>151 116</b>	<b>3 759 295</b>

Au terme de l'exercice 2015, Nanobiotix a enregistré une augmentation nette de ses immobilisations corporelles et incorporelles de 1 475 K€, hors immobilisations en cours, avances et acomptes enregistrés en 2014 et reclassés dans les postes correspondants en 2015. Cette augmentation résulte principalement de :

- l'acquisition de matériels et équipements nécessaires à son projet d'industrialisation du NBTXR3 pour un montant d'environ 738 K€ ; et

- l'aménagement de nouveaux locaux et l'acquisition de matériel de bureau afin de soutenir son développement actuel et à venir pour près de 649 K€.

Les immobilisations en cours au 31 décembre 2015 sont principalement composées de matériels et d'installations visant à renforcer le système qualité de la Société.

### État 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	109 584		9 941		119 525
Installations générales agencements, aménagements des constructions	248 643		92 670	61 256	280 057
Installations techniques, Matériel et outillage industriel	529 447		136 312		665 758
Installations générales agencements, aménagements	3 184		448		3 632
Matériel de bureau et informatique, Mobilier	166 373		45 185	16 907	194 650
<b>TOTAL GÉNÉRAL</b>	<b>1 057 231</b>		<b>284 556</b>	<b>78 164</b>	<b>1 263 622</b>

Ventilation des dotations de l'exercice	Amortissements linéaires	Amortissements dégressifs	Amortissements exceptionnels	Amortissements dérogatoires	
				Dotations	Reprises
Autres immobilisations incorporelles	9 941				
Installations générales agencements, aménagements des constructions	92 670				
Instal. techniques matériel et outillage indus.	136 312				
Installations générales agencements aménagements	448				
Matériel de bureau et informatique, Mobilier	45 185				
<b>TOTAL GÉNÉRAL</b>	<b>284 556</b>				

## État des immobilisations financières

État des immobilisations financières	Valeur brute début d'exercice	Augmentations	Diminutions	Valeur brute en fin d'exercice
Dépôts	245 294	85 799	20 475	310 617
Titres de participation	762			762
Créances rattachées à des participations	17 789	2 057 769		2 075 558
Titres immobilisés		500 145		500 145
Actions propres	169 298	15 747 875	15 710 665	206 509
Compte de Liquidité		16 617 610	16 399 488	218 122
<b>TOTAL GÉNÉRAL</b>	<b>433 143</b>	<b>35 009 198</b>	<b>32 130 628</b>	<b>3 311 714</b>

### Frais de recherche et de développement

(PCG – Art. 831-2/2.1)

Il a été décidé de ne pas activer les dépenses de recherche et de développement.

Les frais de recherche et de développement exposés au titre de l'exercice 2015, déduction faite des subventions d'exploitation reprises en compte de résultat, s'élèvent à 13 816 K€.

La Société bénéficie du Crédit Impôt Recherche dont le montant calculé pour l'exercice 2015 s'élève à 3 379 K€. Le remboursement du CIR 2015 de 1 486 K€, a été obtenu le 13 octobre 2015.

En comparaison aux exercices comptables précédents, Nanobiotix a enregistré au cours de l'année 2015 un nombre significatifs de patients traités avec le NBTXR3 dont les coûts de traitements ne sont pas encore totalement facturés au moment de la clôture des comptes annuels. Ces coûts estimés à 547 K€ ont été provisionnés conformément aux principes de prudence et de séparation des exercices.

Les méthodes et les durées d'amortissement retenues ont été les suivantes :

Catégorie	Mode	Durée
Autres immob. Incorporelles	Linéaire	1 à 5 ans
Installations générales agenc. Aménag. constr.	Linéaire	5 à 10 ans
Installations techniques, matériel et outillage industriel	Linéaire	3 à 10 ans
Installations générales, agencements, aménagements	Linéaire	3 à 5 ans
Matériel de bureau et informatique, mobilier	Linéaire	1 à 10 ans

### Titres immobilisés

(PCG – Art. 831-2/20 et 832-7)

Les autres titres de participation, ainsi que les autres titres immobilisés ont été évalués au prix pour lequel ils ont été acquis, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

En cas de cession portant sur un ensemble de titres de même nature conférant les mêmes droits, la valeur d'entrée des titres cédés a été estimée selon la méthode du « premier entré, premier sorti ».

Les titres immobilisés ont le cas échéant été dépréciés par voie de provision pour tenir compte de leur valeur actuelle à la clôture de l'exercice.

Nanobiotix détient 100 % des actions de la société Nanobiotix Corp., dont le capital est d'un montant de \$1 000, acquis pour un montant de 0,8 K€. Cette filiale présente une perte comptable de 1 029 K€

### Évaluation 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.

### Évaluation des immobilisations incorporelles

(Code du commerce – Art. R. 123-195)

Les brevets, concessions et autres valeurs incorporelles immobilisés ont été évalués à leur coût d'acquisition, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

### Évaluation des amortissements

(Code du commerce – Art. R. 123-196 2°)

(soit 1 124 K\$) pour son deuxième exercice clos le 31 décembre 2015. Ces titres de participation n'ont pas été dépréciés par voie de provision compte tenu des perspectives économiques attendues pour Nanobiotix 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 2015, 13 179 actions d'autocontrôle pour une valeur globale d'acquisition de 207 K€. Un reclassement a eu lieu au cours de l'exercice pour 226 K€.

Les titres immobilisés correspondent au nantissement sur titres de Fonds Commun de Placement pour 500 K€, consenti par Nanobiotix dans le cadre d'une convention de financement avec la BNP Paribas portant sur un montant de 2 500 K€. Cet emprunt est remboursable par échéances trimestrielles sur une période de 3 ans et comporte une exigibilité anticipée dans le cas où la trésorerie de la Société serait inférieure à 10 000 K€.

**Différence d'évaluation sur titres**

(Code du commerce – Art. R. 123-196 1° et 2°)

Éléments	Évaluation au bilan	Prix du marché
Actions propres	206 509	209 019

**Variation des capitaux propres**

	Capital	Primes liées au capital	Réserves	RAN débiteur	Résultat	Total
31 décembre 2014	421 943	51 839 792	0	- 12 383 842	- 9 025 134	30 852 759
Affectation résultat N-1				- 9 025 134	9 025 134	0
Émission de nouvelles actions	3 030	790 840				793 870
Résultat de la période N					- 14 623 153	- 14 623 153
<b>31 DÉCEMBRE 2015</b>	<b>424 973</b>	<b>52 630 632</b>	<b>0</b>	<b>- 21 408 976</b>	<b>- 14 623 153</b>	<b>17 023 476</b>

**Composition du capital social**

(Code du commerce – Art. R. 123-197 ; PCC – Art. 831-3 et 832-13)

Différentes catégories de titres	Valeur nominale (en €)	Au début	Créés	Remboursés	En fin
Actions normales	0,03	14 064 780	101 000		14 165 780

## 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 :

### BONS DE SOUSCRIPTION DE PARTS DE CRÉATEURS D'ENTREPRISES

	BSPCE 04	BSPCE 05	BCE 2012-1	BSPCE 2012-2
Date(s) d'assemblée(s)	13/04/2010	13/04/2010	04/05/2012	04/05/2012
Date d'assemblée ayant modifié les termes des BSPCE	04/05/2012			
Date d'attribution par le directoire	N/A	14/09/2011	N/A	18/12/2012
Nombre total de BSPCE autorisés	20 000	77 361	N/A	500 000
Nombre total de BSPCE attribués	20 000	77 361	1 800 000	100 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	100 000	386 805	1 800 000	100 000
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux :				
Dont Laurent LEVY	57 080	124 930	1 027 986	
Dont Kader BOUSSAHA	42 920	94 390	772 014	
Dont Bernd MUEHLENWEG				50 000
Dont Elsa BORGHI		67 485		50 000
Dont Philippe MAUBERNA				
Nombre de bénéficiaires non mandataires (à l'émission)	0	25	0	0
Point de départ de l'exercice des BSPCE	13/04/2010	14/09/2011	04/05/2012	18/12/2012
Date d'expiration des BSPCE	31/12/2016	31/12/2016	25/04/2019	18/12/2022
Prix d'exercice des BSPCE	2,80 €	2,80 €	6,00 €	6,63 €
Modalités d'exercice	Néant			
Nombre d'actions souscrites	0	58 000	0	0
Nombre total de BSPCE annulés ou caducs	0	22 278	0	0
Nombre total de BSPCE restants	20 000	43 483	1 800 000	100 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	100 000	217 415	1 800 000	100 000



	BSPCE 04-2013	BSPCE 08-2013	BSPCE 09-2014	BSPCE 2015	BSPCE 2015
<b>Date(s) d'assemblée(s)</b>	<b>04/05/2012</b>	<b>28/06/2013</b>	<b>18/06/2014</b>	<b>18/06/2014</b>	<b>18/06/2014</b>
<b>Date d'assemblée ayant modifié les termes des BSPCE</b>					
<b>Date d'attribution par le directoire</b>	<b>10/04/2013</b>	<b>28/08/2013</b>	<b>16/09/2014</b>	<b>10/02/2015</b>	<b>10/06/2015</b>
Nombre total de BSPCE autorisés	500 000	500 000	450 000	450 000	450 000
Nombre total de BSPCE attribués	55 000	50 000	97 200	71 650	53 050
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	55 000	50 000	97 200	71 650	53 050
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux :					
Dont Laurent LEVY			21 000	24 000	
Dont Kader BOUSSAHA	55 000				
Dont Bernd MUEHLENWEG			13 000	12 000	
Dont Elsa BORGHI			13 000	15 000	
Dont Philippe MAUBERNA		50 000	13 000	15 000	
Nombre de bénéficiaires non mandataires (à l'émission)	0	0	27	10	33
Point de départ de l'exercice des BSPCE	10/04/2013	28/08/2013	16/09/2014	10/02/2015	10/06/2015
Date d'expiration des BSPCE	10/04/2023	28/08/2023	16/09/2024	10/02/2025	10/06/2025
Prix d'exercice des BSPCE	6,30 €	5,92 €	18,68 €	18,57 €	20,28 €
Modalités d'exercice	Néant				
Nombre d'actions souscrites	0	0	0	0	0
Nombre total de BSPCE annulés ou caducs	0	0	0	0	0
Nombre total de BSPCE restants	55 000	50 000	97 200	71 650	53 050
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	55 000	50 000	97 200	71 650	53 050

## BONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS

	BSA 15		BSA 04-12	BSA 2013
<b>Date(s) d'assemblée(s)</b>	<b>23/06/2011</b>		<b>04/05/2012</b>	<b>04/05/2012</b>
<b>Date d'assemblée ayant modifié les termes des BSA</b>	<b>04/05/2012</b>			
<b>Date d'attribution par le directoire</b>	<b>03/10/2011</b>	<b>03/10/2011</b>	<b>04/05/2012</b>	<b>10/04/2013</b>
Nombre total de BSA autorisés	13 500	13 500	52 500	200 000
Nombre total de BSA attribués	10 500	3 000	52 500	6 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	52 500	15 000	52 500	6 000
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux :				
Dont Bernd MUEHLENWEG		15 000		
Dont Anne-Marie GRAFFIN				
Dont Enno SPILLNER				
Dont Alain HERRERA				
Dont Laurent CONDOMINE	30 000		30 000	6 000
Dont Christophe DOUAT	22 500		22 500	
Nombre de bénéficiaires non-mandataires (à l'émission)	0	0	0	0
Point de départ de l'exercice des BSA	01/01/2012	01/01/2012	23/10/2013	30/04/2014
Date d'expiration des BSA	31/12/2016	31/12/2016	04/05/2022	10/04/2023
Prix d'exercice des BSA	2,80 €	2,80 €	6,00 €	6,37 €
Modalités d'exercice				
Nombre d'actions souscrites	42 000	0	22 500	0
Nombre total de BSA annulés ou caducs	0	0	0	0
Nombre total de BSA restants	2 100	3 000	30 000	6 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	10 500	15 000	30 000	6 000

Date(s) d'assemblée(s)	BSA 2014		BSA 2015		BSA 2015-2
	18/06/2014	18/06/2014	18/06/2014	18/06/2014	25/06/2015
<b>Date d'assemblée ayant modifié les termes des BSA</b>					
<b>Date d'attribution par le directoire</b>	<b>16/09/2014</b>	<b>24/11/2014</b>	<b>10/02/2015</b>	<b>25/06/2015</b>	<b>25/06/2015</b>
Nombre total de BSA autorisés	100 000	650 000	100 000	100 000	100 000
Nombre total de BSA attribués	14 000	650 000	26 000	64 000	6 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	14 000	650 000	26 000	64 000	6 000
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux :					
Dont Bernd MUEHLENWEG					
Dont Anne-Marie GRAFFIN			5 000		
Dont Enno SPILLNER			3 000		
Dont Alain HERRERA	4 000		5 000		
Dont Laurent CONDOMINE	6 000		7 000		
Dont Christophe DOUAT	4 000		2 000		
Nombre de bénéficiaires non-mandataires (à l'émission)	0	1	1	1	1
Point de départ de l'exercice des BSA	16/09/2014	24/11/2014	10/02/2015	25/06/2015	25/06/2015
Date d'expiration des BSA	16/09/2024	30/06/2016	10/02/2025	25/06/2025	25/06/2025
Prix d'exercice des BSA	17,67 €	21,63 € ou 32,45€	17,67 €	19,54 €	19,54 €
Modalités d'exercice					
Nombre d'actions souscrites	0	0	0	0	0
Nombre total de BSA annulés ou caducs	4 000	0	5 000	0	0
Nombre total de BSA restants	10 000	650 000	21 000	64 000	6 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	10 000	650 000	21 000	64 000	6 000

## État des provisions

Provisions pour risques et charges	Montant début d'exercice	Augmentations	Diminutions		Montant fin d'exercice
		Dotations	Montants utilisés	Montants non utilisés	
Pertes de change		12			12
Autres provisions pour risques et charges	129 000	79 873		4 027	204 846
<b>TOTAL</b>	<b>129 000</b>	<b>79 885</b>		<b>4 027</b>	<b>204 858</b>

Provisions pour dépréciation	Montant début d'exercice	Augmentations	Diminutions		Montant fin d'exercice
		Dotations	Montants utilisés	Montants non utilisés	
Sur autres immobilisations financières					0
Sur comptes clients	920		920		0
<b>TOTAL</b>	<b>920</b>		<b>920</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL GÉNÉRAL</b>	<b>129 920</b>	<b>79 885</b>	<b>920</b>	<b>4 027</b>	<b>204 858</b>
Dont dotations et reprises d'exploitation financières		79 885	920	4 027	

Une provision a été constituée au 31 décembre 2015 à hauteur de 205 K€ pour faire face à des risques liés à des litiges prudhommaux.

## État des échéances des créances et des dettes

État des échéances des créances	Montant brut	À 1 an au plus	À plus d'1 an
Créances rattachées à des participations	2 075 558		2 075 558
Autres immobilisations financières	735 249	424 631	310 617
Fournisseurs débiteurs	222 597	222 597	
Clients douteux ou litigieux			
Autres créances clients	80 023	80 023	
Personnel et comptes rattachés			
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	24	24	
Impôts sur les bénéfices	3 426 547	3 426 547	
Taxe sur la valeur ajoutée	653 586	653 586	
Divers états et autres collectivités publiques	285 163	116 147	169 016
Débiteurs divers	3 569	3 569	
Charges constatées d'avance	1 200 138	248 130	952 007
<b>TOTAL</b>	<b>8 682 453</b>	<b>5 175 255</b>	<b>3 507 198</b>
Montant des prêts accordés en cours d'exercice	21 100		
Montant des remboursements obtenus en cours d'exercice	22 090		

État des échéances des dettes	Montant brut	À 1 an au plus	De 1 à 5 ans	À plus de 5 ans
Emprunts et dettes éts crédit à 1 an maximum à l'origine	0	0		
Emprunts et dettes financières divers	4 640 839	1 083 479	1 706 467	1 850 892
Fournisseurs et compte rattachés	3 565 331	3 565 331		
Personnel et comptes rattachés	797 477	797 477		
Sécurité sociale et autre organismes sociaux	776 562	776 562		
Taxe sur la valeur ajoutée	406	406		
Autres impôts et taxes assimilés	9 367	9 367		
Dettes sur immobilisations et comptes attachés	19 850	19 850		
Autres dettes	177 624	28 065	149 559	
Produits constatés d'avance	435 668	266 653	169 016	
<b>TOTAL</b>	<b>10 423 125</b>	<b>6 547 191</b>	<b>2 025 042</b>	<b>1 850 892</b>
Emprunts souscrits en cours d'exercice	3 009 174			
Emprunts remboursés en cours d'exercice	655 822			

En septembre 2011, OSEO a accordé à la société Nanobiotix une avance remboursable de 1 000 K€ qui a été versée en avril 2012 dont 62 K€ ont été remboursés en 2014, 250 K€ ont été remboursés en 2015 et dont le solde de 688 K€ sera remboursé d'ici le 30 septembre 2018.

En juillet 2013, BpiFrance avait accordé une aide à la Société d'un montant maximum de 2 795 K€ pour l'ouverture d'une nouvelle indication pour le produit NBTRX3 : cancer du Foie primaire et secondaire, au travers d'un programme d'Innovation Stratégique Industrielle (ISI) permettant d'accélérer le développement clinique et industriel de son produit NBTRX3 dans cette nouvelle indication. L'aide comprend une avance remboursable d'un montant maximum de 2 451 K€ (dont le remboursement est prévu entre 2021 et 2024) et d'une subvention d'un montant maximum de 344 K€.

Depuis la signature du contrat, jusqu'au 31/12/2015, la Société a reçu 1 821 K€ 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 31/12/2015, 292 K€ de subventions dont 4 K€ sont compris dans le résultat d'exploitation (« subvention d'exploitation ») de l'exercice 2015.

Un emprunt d'un montant de 2 500 K€ a été souscrit par la Société en avril 2015 pour financer l'achat d'équipements de production. Cet emprunt a fait l'objet d'une contre-garantie de BpiFrance à hauteur de 50 %. Cette contre-garantie a engendré le versement en 2015 d'une commission de 33 K€ à BpiFrance qui a été comptabilisée en frais bancaire.

Au cours de l'exercice 2015, un montant de 406 K€ a été remboursé en 2015, le solde du capital restant dû sera remboursé d'ici avril 2018.

En mars 2015, la Société a obtenu une subvention européenne de 3 ans au titre du projet Enatrans. L'objet de ce projet est de dynamiser et structurer les acteurs de la Nanomédecine en Europe. Nanobiotix devrait percevoir un montant total de subvention de 408 K€.

Au 31 décembre 2015, la Société a perçu 2 versements de subvention s'élevant à 123 K€. L'impact de cette subvention sur le résultat d'exploitation est de 157 K€.

### 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.

### Évaluation des créances et des dettes

(Code du commerce – Art. R. 123-196)

Les créances et dettes ont été évaluées pour leur valeur nominale.

Les coûts de traitements des patients ne sont pas encore totalement facturés au moment de la clôture des comptes annuels, ils ont été estimés sur la base du nombre de patients traités sur l'exercice écoulé et ont été provisionnés conformément aux principes de prudence et de séparation des exercices.

### Dépréciation des créances

(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 2 076 K€, 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.

### Évaluation 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 2015 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	6 139
Autres créances	285 163
Disponibilités	3 539
<b>TOTAL</b>	<b>294 841</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 divers	38 161
Dettes fournisseurs et compte rattachés	1 452 817
Dettes fiscales et sociales	1 284 699
Autres dettes	177 624
<b>TOTAL</b>	<b>2 953 301</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	1 200 138
<b>TOTAL</b>	<b>1 200 138</b>

<b>Produits constatés d'avance</b>	<b>Montant</b>
Produits d'exploitation	435 668
<b>TOTAL</b>	<b>435 668</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	2 075 558

## Complément d'informations relatif au compte de résultat

### Chiffre d'affaires

Catégories d'activité	Marchés géographiques			
	Asie Pacifique	France	USA	Total général
Licence	183 893			183 893
Prestations de services	14 038	1 433	623 692	639 164
Autres ventes	66 179			66 179
<b>TOTAL CHIFFRE D'AFFAIRES</b>	<b>264 110</b>	<b>1 433</b>	<b>623 692</b>	<b>889 235</b>

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 des remises.

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

La Société facture également des services à sa filiale américaine dans le cadre d'un contrat de prestations de service.

### 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	961 070
des organes de surveillance :	
• jetons de présence	49 000
• honoraires de conseil	60 000
<b>TOTAL</b>	<b>1 070 070</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	46	
Agents de maîtrise et techniciens	8	
<b>TOTAL</b>	<b>54</b>	<b>0</b>

### Honoraires des commissaires aux comptes

Le montant total des honoraires des commissaires aux comptes afférents à l'exercice 2015 est de :

- 165 K€, au titre du contrôle légal des comptes ;

- 17 K€, 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.

### Charges et produits concernant les entreprises liées

(Code du commerce Art. R. 123-197 ; PCG Art. 831-2 et Art. 832-13)

Charges financières	Montant
Totalité :	281 164
dont Entreprises liées	0
Produits financiers	Montant
Totalité :	448 133
dont Entreprises liées	29 022



## Engagements financiers et autres informations

### Engagements hors bilan

Dans le cadre du contrat de concession signé 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 consentis 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

Engagements donnés	Montant
Loyer matériel informatique (fin du contrat 31/02/2016)	10 593
Bail commercial du siège social du 3 <sup>e</sup> étage loyer hors charges locatives (renouvellement triennal le 31/12/2016)	103 984
Bail commercial du siège social Bâtiment C loyer hors charges locatives (période ferme de 9 ans à compter du 01/01/2015)	1 954 468
<b>TOTAL</b>	<b>2 069 044</b>

#### ENGAGEMENTS REÇUS

Néant.

l'indemnité conventionnelle de départ à la retraite. La convention collective est celle de la Pharmacie (fabrication et commerce des produits à usage pharmaceutique).

### 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

Aucune provision pour charge n'a été comptabilisée au titre de cet exercice.

Au 31 décembre 2015, l'engagement de la Société à ce titre s'élève à 174 K€, calculé sur la base des hypothèses suivantes :

Date d'évaluation	31/12/2015	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	2,47 %	1,47 %
Tables de mortalité	Table réglementaire TV 2010-2012	Table réglementaire INSEE 2010-2012
Taux d'augmentation des salaires (inflation incluse)	3,50 %	7 %
Taux de rotation	Taux moyen de 3 % constant	Taux moyen de 5 % constant

### Liste des filiales et des participations

(Code du commerce – Art. L. 233-15 et Art. R. 123-197 ; PCG – Art. 531-3 et 532-12)

Nanobiotix SA possède une unique filiale, Nanobiotix Corp, détenue à 100 %.

Filiales	Capital Social	Capitaux Propres autres que le Capital Social	Quote-part détenue (%)	Valeur Brut Comptable des Titres Détenus	Prêt(s) et Avance(s) Consentis par la Maison Mère et non encore remboursé(s)	Montants des Cautions et Avals donnés par la Maison Mère	Chiffre d'Affaires HT du dernier exercice écoulé	Résultat 2015
Nanobiotix Corp.	762 €	- 1 038 006 €	100 %	762 €	2 075 558 €	- €	- €	- 1 013 369 €

## 4.4 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS

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 2015, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société Nanobiotix, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

### 1. Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la Société à la fin de cet exercice.

### 2. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

- Votre Société procède à l'estimation d'un revenu différé selon les modalités décrites 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.

### 3. Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du directoire et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre Société auprès des sociétés contrôlant votre Société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives aux prises de participation et de contrôle et 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 29 avril 2016

Les commissaires aux comptes

CABINET BASSON

Didier BASSON

ERNST & YOUNG ET AUTRES

Franck SEBAG



# 5

## INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ ET LE CAPITAL

<b>5.1 CAPITAL SOCIAL</b>	<b>170</b>	<b>5.3.4</b> Modalités de modification des droits des actionnaires (Article 22 des statuts)	<b>188</b>
5.1.1 Montant du capital social	170	<b>5.3.5</b> Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle	188
5.1.2 Titres non représentatifs du capital	170	<b>5.3.6</b> Franchissements de seuils statutaires	188
5.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions	170	<b>5.3.7</b> Stipulations particulières régissant les modifications du capital	188
5.1.4 Valeurs mobilières ouvrant droit à une quote-part de capital	171	<b>5.4 INFORMATION ET HISTORIQUE SUR LA VIE JURIDIQUE DE LA SOCIÉTÉ SUR L'EXERCICE</b>	<b>189</b>
5.1.5 Capital autorisé	179	5.4.1 Dénomination sociale de la Société	189
5.1.6 Informations sur le capital de tout membre de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option	180	5.4.2 Lieu et numéro d'enregistrement de la Société	189
5.1.7 Historique du capital social	180	5.4.3 Date de constitution et durée	189
<b>5.2 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES</b>	<b>183</b>	5.4.4 Siège social de la Société, forme juridique, législation régissant ses activités	189
5.2.1 Répartition du capital et des droits de vote au 31 décembre 2015	183	<b>5.5 INFORMATION SUR LES PARTICIPATIONS</b>	<b>190</b>
5.2.2 Actionnaires significatifs non représentés au directoire ou conseil de surveillance	184	<b>5.6 CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES</b>	<b>191</b>
5.2.3 Droits de vote des principaux actionnaires	184	5.6.1 Opérations intragroupe	191
5.2.4 Contrôle de la Société	184	5.6.2 Opérations avec les apparentés	191
5.2.5 Accord pouvant entraîner un changement de contrôle	184	5.6.3 Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés	192
5.2.6 État des nantisements	184	<b>5.7 SALARIÉS</b>	<b>193</b>
<b>5.3 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS</b>	<b>185</b>	5.7.1 Ressources humaines	193
5.3.1 Objet social (Article 3 des statuts)	185	5.7.2 Participation des salariés dans le capital de la Société	193
5.3.2 Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction	185		
5.3.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société	187		

## 5.1 CAPITAL SOCIAL

### 5.1.1 Montant du capital social

À la date de publication du présent document, le capital social de la Société s'élève à 469 060,71 € divisé en 15 635 357 actions ordinaires entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,03 €.

Au 31 décembre 2015, il s'élevait à 424 973,40 € divisé en 14 165 780 actions ordinaires d'un montant nominal de 0,03 €, entièrement libérées.

### 5.1.2 Titres non représentatifs du capital

Néant.

### 5.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions

L'assemblée générale mixte de la Société réunie le 23 juin 2016 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 € 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 31 décembre 2015, 13 179 actions d'autocontrôle.

	31/12/2015	31/12/2014
Nombre de titres achetés	857 570	1 174 239
Prix moyen	18,36 €	16,85 €
Montant Total	15 747 875,00 €	19 780 055,96 €
Nombre de titres vendus	855 229	1 203 275
Prix moyen	18,40 €	16,56 €
Montant Total	15 740 474,29 €	19 927 437,28 €
<b>NOMBRE D' ACTIONS DÉTENUES AU 31 DÉCEMBRE 2015</b>	<b>13 179</b>	

## 5.1.4 Valeurs mobilières ouvrant droit à une quote-part de capital

Les nombres 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.

### 5.1.4.1 Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise

	BSPCE 04	BSPCE 05	BCE 2012-1	BSPCE 2012-2	BSPCE 04-2013
Date(s) d'assemblée(s)	13/04/2010	13/04/2010	04/05/2012	04/05/2012	04/05/2012
Date d'assemblée ayant modifié les termes des BSPCE	04/05/2012				
Date d'attribution par le directoire	N/A	14/09/2011	N/A	18/12/2012	10/04/2013
Nombre total de BSPCE autorisés	20 000	77 361	N/A	500 000 <sup>(6)</sup>	500 000 <sup>(6)</sup>
Nombre total de BSPCE attribués	20 000	77 361	1 800 000	100 000	55 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	100 000 <sup>(1)</sup>	386 805 <sup>(1)</sup>	1 800 000	100 000	55 000
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux :					
Dont Laurent LEVY	57 080	124 930	1 027 986		
Dont Kader BOUSSAHA	42 920	94 390	772 014		55 000
Dont Bernd MUEHLENWEG				50 000	
Dont Elsa BORGHI		67 485		50 000	
Dont Philippe MAUBERNA					
Nombre de bénéficiaires non mandataires (à l'émission)	0	25	0	0	0
Point de départ de l'exercice des BSPCE	13/04/2010	14/09/2011	04/05/2012	18/12/2012	10/04/2013
Date d'expiration des BSPCE	31/12/2016	31/12/2016	25/04/2019	18/12/2022	10/04/2023
Prix d'exercice des BSPCE	2,80 €	2,80 €	6,00 €	6,63 €	6,30 €
Modalités d'exercice	Néant	<sup>(2)</sup>	<sup>(3)</sup>	<sup>(4)</sup>	Néant
Nombre d'actions souscrites	0	61 000	0	0	0
Nombre total de BSPCE annulés ou caducs	0	22 278	0	0	0
Nombre total de BSPCE restants	20 000	42 883	1 800 000	100 000	55 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	100 000	214 415	1 800 000	100 000	55 000

(1) Le nombre d'actions tient compte d'une parité d'exercice ajustée de la division par 5 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale réunie le 4 mai 2012, à savoir que chaque 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. À titre d'information, 71 % de ces BSPCE sont exerçables pour une valeur de l'action supérieure à 60 €.

- 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 que le Prix d'Offre dépasserait 1 500 % du Prix d'Introduction.

À la date du présent document de référence, sur les 1 800 000 BSPCE soumis à la performance boursière, la Société enregistre 90 000 BSPCE exerçables soit 5 % du total correspondant aux deux premiers paliers évoqués ci-dessus.

(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>re</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.



	BSPCE 08-2013	BSPCE 09-2014	BSPCE 2015	BSPCE 2015	BSPCE Ordinaires 2016	BSPCE Performance 2016
<b>Date(s) d'assemblée(s)</b>	<b>28/06/2013</b>	<b>18/06/2014</b>	<b>18/06/2014</b>	<b>18/06/2014</b>	<b>25/06/2015</b>	<b>25/06/2015</b>
<b>Date d'assemblée ayant modifié les termes des BSPCE</b>						
<b>Date d'attribution par le directoire</b>	<b>28/08/2013</b>	<b>16/09/2014</b>	<b>10/02/2015</b>	<b>10/06/2015</b>	<b>02/02/2016</b>	<b>02/02/2016</b>
Nombre total de BSPCE autorisés	500 000 <sup>(6)</sup>	450 000 <sup>(6)</sup>	450 000 <sup>(6)</sup>	450 000 <sup>(6)</sup>	450 000 <sup>(6)</sup>	450 000 <sup>(6)</sup>
Nombre total de BSPCE attribués	50 000	97 200	71 650	53 050	126 400	129 250
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	50 000	97 200	71 650	53 050	126 400	129 250
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux :						
Dont Laurent LEVY		21 000	24 000		23 500	23 500
Dont Kader BOUSSAHA						
Dont Bernd MUEHLENWEG		13 000	12 000		11 500	11 500
Dont Elsa BORGHI		13 000	15 000		15 500	15 500
Dont Philippe MAUBERNA	50 000	13 000	15 000		13 500	13 500
Nombre de bénéficiaires non mandataires (à l'émission)	0	27	10	33	40	47
Point de départ de l'exercice des BSPCE	28/08/2013	16/09/2014	10/02/2015	10/06/2015	02/02/2016	02/02/2016
Date d'expiration des BSPCE	28/08/2023	16/09/2024	10/02/2025	10/06/2025	02/02/2026	02/02/2026
Prix d'exercice des BSPCE	5,92 €	18,68 €	18,57 €	20,28 €	14,46 €	14,46 €
Modalités d'exercice	<sup>(5)</sup>	<sup>(7)</sup>	<sup>(8)</sup>	<sup>(9)</sup>	<sup>(10)</sup>	<sup>(11)</sup>
Nombre d'actions souscrites	0	0	0	0	0	0
Nombre total de BSPCE annulés ou caducs	0	0	0	0	0	0
Nombre total de BSPCE restants	50 000	97 200	71 650	53 050	126 400	129 250
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	50 000	97 200	71 650	53 050	126 400	129 250

(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>re</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.

(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.

(10) Ces BSPCE Ordinaires pourront être exercés selon le calendrier suivant à hauteur d'un tiers des BSPCE Ordinaires à l'expiration de chaque année écoulée à compter de ce jour, soit à compter du 2 février 2017 en ce qui concerne la première tranche, et au plus tard dans les dix (10) ans de leur attribution, 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.

(11) Ces BSPCE Performance pourront être exercés à partir de leur date d'attribution et dans les conditions suivantes :

- 15 % des BSPCE Performance pourront être exercés si le nombre de patients traités est au moins égal à 200 ;
- 15 % supplémentaires de BSPCE Performance pourront être exercés si le nombre de patients traités est au moins égal à 300 ;
- 30 % supplémentaires de BSPCE Performance pourront être exercés si le nombre de patients traités est au moins égal à 400 ;
- 40 % supplémentaires de BSPCE Performance pourront être exercés si le nombre de patients traités est au moins égal à 500.

Ces BSPCE Performance devront en tout état de cause être exercés au plus tard dans les dix (10) ans de leur attribution, soit au plus tard le 2 février 2026, étant précisé que les BSPCE Performance qui n'auraient pas encore été exercés à l'expiration de cette période de dix (10) années seraient caducs de plein droit.

5

## 5.1.4.2 Bons de souscription d'actions

	BSA 15		BSA 04-12	BSA 2013
Date(s) d'assemblée(s)	23/06/2011		04/05/2012	04/05/2012
Date d'assemblée ayant modifié les termes des BSA	04/05/2012			
Date d'attribution par le directoire	3/10/2011	03/10/2011	04/05/2012	10/04/2013
Nombre total de BSA autorisés	13 500	13 500	52 500	200 000
Nombre total de BSA attribués	10 500	3 000	52 500	6 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	52 500	15 000	52 500	6 000
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux :				
Dont Bernd MUEHLENWEG		15 000		
Dont Anne-Marie GRAFFIN				
Dont Enno SPILLNER				
Dont Alain HERRERA				
Dont Laurent CONDOMINE	30 000		30 000	6 000
Dont Christophe DOUAT	22 500		22 500	
Nombre de bénéficiaires non mandataires (à l'émission)	0	0	0	0
Point de départ de l'exercice des BSA	01/01/2012	01/01/2012	23/10/2013	30/04/2014
Date d'expiration des BSA	31/12/2016	31/12/2016	04/05/2022	10/04/2023
Prix d'exercice des BSA	2,80 €	2,80 €	6,00 €	6,37 €
Modalités d'exercice				
Nombre d'actions souscrites	42 000	0	22 500	0
Nombre total de BSA annulés ou caducs	0	0	0	0
Nombre total de BSA restants	2 100	3 000	30 000	6 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	10 500	15 000	30 000	6 000

	BSA 2014	BSA 2015	BSA 2015-2		BSA Ordinaires 2016	BSA Performance 2016
Date(s) d'assemblée(s)	18/06/2014	18/06/2014	18/06/2014	25/06/2015	25/06/2015	25/06/2015
<b>Date d'assemblée ayant modifié les termes des BSA</b>						
Date d'attribution par le directoire	16/09/2014	10/02/2015	25/06/2015	25/06/2015	02/02/2016	02/02/2016
Nombre total de BSA autorisés	100 000	100 000	100 000	100 000	100 000	100 000
Nombre total de BSA attribués	14 000	26 000	64 000	6 000	18 103	18 105
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	14 000	26 000	64 000	6 000	18 103	18 105
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux :						
Dont Bernd MUEHLENWEG						
Dont Anne-Marie GRAFFIN						
Dont Enno SPILLNER						
Dont Alain HERRERA						
Dont Laurent CONDOMINE						
Dont Christophe DOUAT						
Nombre de bénéficiaires non mandataires (à l'émission)	0	1	1	1	0	0
Point de départ de l'exercice des BSA	16/09/2014	10/02/2015	25/06/2015	25/06/2015	02/02/2016	02/02/2016
Date d'expiration des BSA	16/09/2024	10/02/2025	25/06/2025	25/06/2025	02/02/2021	02/02/2021
Prix d'exercice des BSA	17,67 €	17,67 €	19,54 €	19,54 €	13,74 €	13,74 €
Modalités d'exercice						
Nombre d'actions souscrites	0	0	0	0	0	0
Nombre total de BSA annulés ou caducs	4 000	5 000	0	0	0	0
Nombre total de BSA restants	10 000	21 000	64 000	6 000	18 103	18 105
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	10 000	21 000	64 000	6 000	18 103	18 105

## Capital social

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 € l'un, de 14 000 BSA, donnant chacun droit à la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,03 €, au prix fixe de 40 € (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 M. Christophe Douat n'ont pas été souscrits et sont donc caducs.

Le prix d'exercice des BSA de 40 € 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 €, sous réserve que le cours d'une action de la Société soit au moins égal à 40 € 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 31 décembre 2015, aucun BSA attaché auxdites actions n'a été exercé.

À la date du présent document, CVI a exercé en juin 2016 des bons de souscription d'actions donnant accès à 50 000 actions ordinaires de la Société, au prix de 17,87€ par action (d'une valeur nominale unitaire de 0,03€).

Les 600 000 bons de souscriptions restant de CVI n'ont pas été exercés avant le 30 juin 2016, date à laquelle ils sont automatiquement devenus caducs, tel qu'annoncé lors du placement privé du 25 novembre 2014.

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 € l'un, de 26 000 BSA, donnant chacun droit à la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,03 €, au prix fixe de 17,67 €(prime d'émission incluse), sous réserve que

le cours d'une action de la Société soit au moins égal à 40 € 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 € et donnent droit à la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,03 €, au prix fixe de 19,54 € (prime d'émission incluse), sous réserve que le cours d'une action de la Société soit au moins égal à 50 € au jour de l'exercice du BSA.

Le directoire, lors de sa séance du 2 février 2016, conformément à la délégation donnée par l'AGM du 25 juin 2015, a décidé l'émission, au prix de 1,67 € l'un, de :

- 18 103 BSA Ordinaires, donnant chacun droit à la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,03 €, au prix fixe de 13,74 € (prime d'émission incluse), sous réserve que le cours d'une action de la Société soit au moins égal à 40 € au jour de l'exercice du BSA concerné ;
- 18 105 BSA Performance, donnant chacun droit à la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,03 €, au prix fixe de 13,74 € (prime d'émission incluse), dans les conditions suivantes :
  - 15 % des BSA Performance pourront être exercés si le nombre de patients traités est au moins égal à 200,
  - 15 % supplémentaires de BSA Performance pourront être exercés si le nombre de patients traités est au moins égal à 300,
  - 30 % supplémentaires de BSA Performance pourront être exercés si le nombre de patients traités est au moins égal à 400,
  - 40 % supplémentaires de BSA Performance pourront être exercés si le nombre de patients traités est au moins égal à 500.

### 5.1.4.3 Options de souscription d'actions

	OSA Ordinaires 2016	OSA Performance 2016
Date(s) d'assemblée(s)	25 juin 2015	25 juin 2015
Date d'assemblée ayant modifié les termes des OSA		
Date d'attribution par le directoire	2 février 2016	2 février 2016
Nombre total de OSA autorisés	450 000	450 000
Nombre total de OSA attribués	12 000	6 400
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	12 000	6 400
dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux :		
Dont Bernd MUEHLENWEG		
Dont Anne-Marie GRAFFIN		
Dont Enno SPILLNER		
Dont Alain HERRERA		
Dont Laurent CONDOMINE		
Dont Christophe DOUAT		
Nombre de bénéficiaires non mandataires (à l'émission)	1	2
Point de départ de l'exercice des OSA	2 février 2016	2 février 2016
Date d'expiration des OSA	2 février 2026	2 février 2026
Prix d'exercice des OSA	13,05 €	13,05 €
Modalités d'exercice	(1)	(2)
Nombre d'actions souscrites	0	0
Nombre total de OSA annulés ou caducs	0	0
Nombre total de OSA restants	12 000	6 400
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	12 000	6 400

(1) Ces Options Ordinaires pourront être exercées selon le calendrier suivant à hauteur d'un tiers des Options Ordinaires à l'expiration de chaque année écoulée à compter de ce jour, soit à compter du 2 février 2017 en ce qui concerne la première tranche, et au plus tard dans les dix (10) ans de leur attribution, étant précisé que les Options qui n'auraient pas encore été exercées à l'expiration de cette période de dix (10) années seraient caduques de plein droit.

(2) Ces Options Performance pourront être exercées à compter de ce jour et dans les conditions suivantes :

- 15 % des Options Performance pourront être exercées si le nombre de patients traités est au moins égal à 200 ;
- 15 % supplémentaires d'Options Performance pourront être exercés si le nombre de patients traités est au moins égal à 300 ;
- 30 % supplémentaires d'Options Performance pourront être exercés si le nombre de patients traités est au moins égal à 400 ;
- 40 % supplémentaires d'Options Performance pourront être exercés si le nombre de patients traités est au moins égal à 500.

Ces Options Performance devront en tout état de cause être exercées au plus tard dans les dix (10) ans de leur attribution, soit au plus tard le 2 février 2026, étant précisé que les Options Performance qui n'auraient pas encore été exercées à l'expiration de cette période de dix (10) années seraient caduques de plein droit.

#### 5.1.4.4 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 3 014 073 se décomposant comme suit :

- 2 545 433 BSPCE dont l'exercice conduirait à la création de 2 796 965 actions nouvelles ; et

- 178 308 BSA dont l'exercice conduirait à la création de 198 708 actions nouvelles ;
- 18 400 OSA dont l'exercice conduirait à la création de 18 400 actions nouvelles.

Ce qui représente une dilution potentielle maximum de 19,28 % sur la base du capital et des droits de vote existant à ce jour, et de 16,16 % sur une base pleinement diluée étant rappelé qu'une très large part de ces instruments dilutifs (soit 59,72 %) 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>1 214 073</b>			
BSA	198 708	-		1,27%
BSCPE	996 965	-		6,38%
OSA	18 400	-		0,12%
			<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>			
BSPCE 04-12	90 000	si Prix IPO + 50%	90 000	0,58%
BSPCE 04-12	90 000	si Prix IPO + 100%	180 000	1,15%
BSPCE 04-12	112 500	si Prix IPO + 200%	292 500	1,87%
BSPCE 04-12	112 500	si Prix IPO + 300%	405 000	2,59%
BSPCE 04-12	112 500	si Prix IPO + 400%	517 500	3,31%
BSPCE 04-12	630 000	si Prix IPO + 900%	1 147 500	7,34%
BSPCE 04-12	652 500	si Prix IPO + 1400%	1 800 000	11,51%

#### DILUTION POTENTIELLE THÉORIQUE MAXIMUM SUR LA BASE DU CAPITAL ACTUEL

**23,70 %**

\* Les BSA sont soumis à une condition de bourse et ont une durée de validité limitée. Les BSPCE dépendent uniquement d'une performance de bourse et sont sans durée limitée. Les BSPCE relatifs aux anciens plans ne sont pas soumis pour certains au cours de bourse.

La dilution issue des instruments non liés à l'évolution du cours de bourse représente une dilution maximum de 7,76 % sur la base du capital et des droits de vote actuels et de 6,51 % sur une base pleinement diluée.

## 5.1.5 Capital autorisé

	Date de validité	Plafond	Plafond global
<b>ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU 23 JUIN 2016</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	23/08/2018	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	23/08/2018	100 000 €	
Délégation de compétence consentie au directoire en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription, au profit d'investisseurs qualifiés ou à un cercle restreint d'investisseurs au sens du paragraphe II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier (placement privé)	23/08/2018	100 000 € dans la limite de 20% du capital social 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	23/12/2017	50 000 €	200 000 €
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	23/08/2018	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	23/08/2018	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	23/08/2018	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	23/08/2018	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	23/08/2018	20 000 €	
Autorisation consentie au directoire en vue de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions	23/08/2019	450 000 actions	
Autorisation consentie au directoire en vue de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre	23/08/2019	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	24/12/2017	450 000 actions	450 000 actions <sup>(1)</sup>
Délégation de compétence à consentir au directoire à l'effet d'émettre et attribuer des bons de souscription d'actions au profit (i) de membres et censeurs du conseil de surveillance de la Société en fonction à la date d'attribution des bons n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales ou (ii) de personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société ou à l'une de ses filiales ou (iii) de membres de tout comité que le conseil de surveillance viendrait à mettre en place n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales	23/12/2017	100 000 actions	
Autorisation consentie au directoire en vue de l'achat par la Société de ses propres actions	23/12/2017	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	23/12/2017	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.



## 5.1.6 Informations sur le capital de tout membre de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

À 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.

## 5.1.7 Historique du capital social

### 5.1.7.1 Évolution 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 1<sup>er</sup> 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	Émission 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	Émission 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	Émission en numéraire actions ordinaires	717,75 €	66 272,25 €	4 785	1 535 476	0,15 €	230 321,40 €
13/03/2012	Émission 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	Émission 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 action	7 499,64 €	1 492 428,36 €	249 988	10 665 475	0,03 €	319 964,25 €
22/01/2013	Exercice de BSPCE 03	2 157,45 €	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	Émission 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	Émission 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 15	675,00 €	62 325,00 €	22 500	14 140 280	0,03 €	424 208,40 €
30/06/2015	Souscription de BSA 12	675,00 €	134 325,00 €	22 500	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 €
12/02/2016	Exercice de BSPCE 05	90,00 €	8 310,00 €	3 000	14 168 780	0,03 €	425 063,40 €
15/03/2016	Émission en numéraire (augmentation de capital)	42 497,31 €	21 278 403,12 €	1 416 577	15 585 357	0,03 €	467 560,71 €
06/06/2016	Exercice de BSA CVI	1 500,00 €	892 000,00 €	50 000	15 635 357	0,03 €	469 060,71 €

### 5.1.7.2 Évolution de la répartition du capital au cours des trois derniers exercices

	Décembre 2013	Décembre 2014	Décembre 2015
FCPR Matignon	16,1 %	9,5 %	6,4 %
OTC	14,4 %		
Cap Decisif	11,5 %	6,4 %	2,9 %
CM-CIC	6,9 %		
Amorçage Rhône-Alpes	(1)	(1)	(1)
Masseran Gestion	(1)	(1)	(1)
Hydraulique PB		6,7 %	12,2 %
Autres institutionnels & Family Offices	24,9 %	27,3 %	28,4 %
<b>Total institutionnels &amp; Family Offices</b>	<b>73,8 %</b>	<b>49,8 %</b>	<b>49,9 %</b>
Laurent LEVY	5,0 %	3,8 %	3,8 %
Elsa BORGHI	0,6 %	0,3 %	0,3 %
Autres dirigeants et salariés	(1)	(1)	(1)
<b>Total dirigeants et salariés</b>	<b>5,6 %</b>	<b>4,1 %</b>	<b>6,5 %</b>
<b>Flottant</b>	<b>20,3 %</b>	<b>46,0 %</b>	<b>43,6 %</b>
<b>Contrat de liquidité</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>

(1) Inclus dans la ligne « Flottant ».

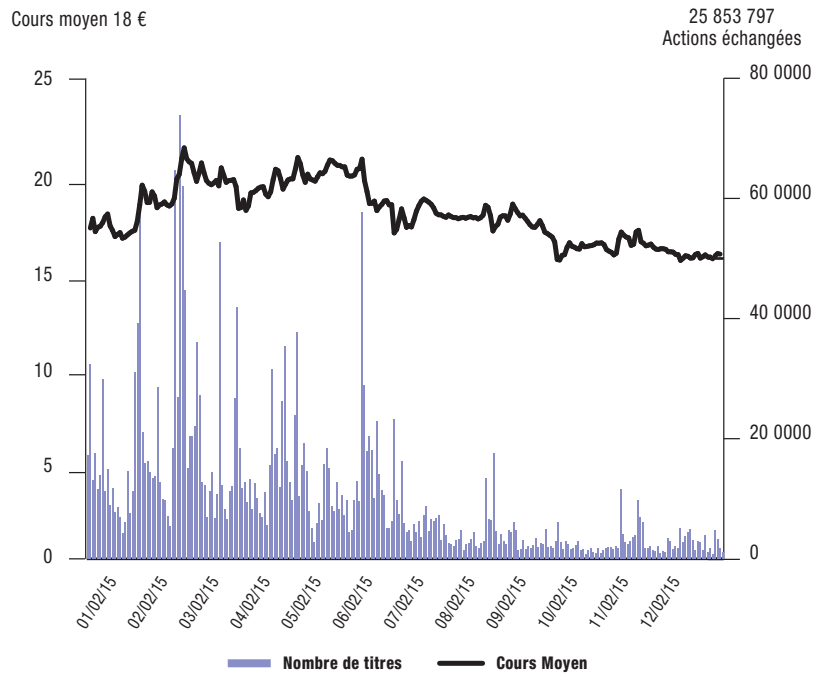
Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2011, les principales évolutions résultent des opérations suivantes :

- en 2011 : aucune modification n'est intervenue ;
- en 2012 :
  - émission de 71 400 actions de préférence à bons de souscription d'actions (ABSA P4) souscrites en numéraire en mars 2012,
  - création de 19 500 actions nouvelles par exercice de 3 900 BSA 15 en mai 2012,
  - émission de 2 361 607 actions nouvelles à l'occasion de l'introduction en bourse,
  - création de 249 988 actions suite au remboursement d'obligations remboursables en actions ;
- en 2013 :
  - émission de 86 915 actions par exercice de BSA 09 et BSPCE 03, et
  - cessions sur le marché depuis l'introduction en bourse,
- évolution 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
    - émission de 2 000 actions sur exercice de BSPCE 05 ;
  - en 2015 :
    - émission de 56 000 actions sur exercice de BSPCE 05,
    - émission de 45 000 actions sur exercice de BSA 02 ;
  - en 2016 :
    - émission de 3 000 actions sur exercice de BSPCE 05,
    - augmentation de capital par émission de 1 416 577 actions au prix de 15,051 €,
    - émission de 50 000 actions sur exercice de BSA par CVI.

### 5.1.7.3 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 réglementé 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 2015 a été le suivant.



## 5.2 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

### 5.2.1 Répartition du capital et des droits de vote au 31 décembre 2015

La répartition du capital et des droits de vote (compte tenu de l'annulation des droits de vote attachés aux actions d'autocontrôle) au 31 décembre 2015 est la suivante :

	Répartition du Capital au 31/12/2015		Répartition du Capital au 31/12/2014	
	Nombre d'actions	% de capital et des droits de vote	Nombre d'actions	des droits de vote
<b>Investisseurs institutionnels français et family offices</b>	<b>5 097 179</b>	<b>36,00 %</b>	<b>4 756 069</b>	<b>34 %</b>
Dont Matignon Technologies	903 177	6,40 %	1 341 367	10 %
Dont Hydraulique PB	1 721 442	12,20 %	938 414	7 %
Dont Cap Decisif Management	405 590	2,90 %	893 834	6 %
Dont autres institutionnels et Family	2 066 970	14,60 %	1 582 454	11 %
<b>Investisseurs institutionnels étrangers</b>	<b>1 964 964</b>	<b>13,90 %</b>	<b>2 232 910</b>	<b>16 %</b>
<b>Sous-total investisseurs financiers</b>	<b>7 062 143</b>	<b>49,90 %</b>	<b>6 988 979</b>	<b>50 %</b>
LEVY Laurent	539 550	3,80 %	539 550	4 %
BORGHI Elsa	40 000	0,30 %	40 000	0 %
Autres dirigeants et salariés	341 034	2,40 %	318 582	2 %
<b>Sous-total dirigeants et salariés</b>	<b>920 584</b>	<b>6,50 %</b>	<b>898 132</b>	<b>6 %</b>
<b>Flottant</b>	<b>6 169 874</b>	<b>43,60 %</b>	<b>6 166 831</b>	<b>44 %</b>
<b>Contrat de liquidité</b>	<b>13 179</b>	<b>0,10 %</b>	<b>10 838</b>	<b>0 %</b>
<b>TOTAL</b>	<b>14 165 780</b>	<b>100,00 %</b>	<b>14 064 780</b>	<b>100 %</b>

Compte non tenu de l'annulation des droits de vote attachés aux actions détenues dans le cadre du contrat de liquidité.

Par courriers reçus le 18 février 2014, la société Matignon Investissement et Gestion, agissant pour le compte du FCPR Matignon Technologies 2 dont elle assure la gestion, a déclaré à la Société avoir franchi à la baisse, le 17 février 2014, les seuils de 15 % du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte dudit fonds, 1 434 847 actions Nanobiotix représentant autant de droits de vote, soit 13,34 % du capital et des droits de vote de la Société. Ce franchissement de seuils résulte d'une cession d'actions Nanobiotix sur le marché.

Par courriers reçus les 28 et 31 mars 2014, complétés par un courrier reçu le 1<sup>er</sup> 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.

Mme 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 ;

## Principaux actionnaires

- 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.
- À 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.

## 5.2.2 Actionnaires significatifs non représentés au directoire ou conseil de surveillance

Au 31 décembre 2015, parmi les trois principaux actionnaires, représentant ensemble 22,33 % du capital et des droits de vote, seul Laurent Lévy est représenté au directoire. Aucun de ces trois principaux actionnaires n'est représenté au conseil de surveillance.

À noter que CVI a souscrit à 50 000 actions ordinaires de la Société le 14 juin 2016, au prix de 17,87€ par action (d'une valeur nominale unitaire de 0,03€). Les 600 000 bons de souscriptions restant de CVI n'ont pas été exercés avant le 30 juin 2016, date à laquelle ils sont automatiquement devenus caducs, tel qu'annoncé lors du placement privé du 25 novembre 2014.

## 5.2.3 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.

## 5.2.4 Contrôle de la Société

À la date d'enregistrement du présent document de référence, aucun actionnaire ne détient à lui seul un pourcentage susceptible de faire présumer le contrôle de la Société au sens des dispositions de l'article L. 233-3 du Code de commerce dans la mesure où, à la

connaissance de la Société, aucun d'entre eux ne détient plus de 12,2 % 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.

## 5.2.5 Accord pouvant entraîner un changement de contrôle

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.

## 5.2.6 État des nantissements

Néant.

## 5.3 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

### 5.3.1 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.

### 5.3.2 Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction

#### 5.3.2.1 Le directoire (Articles 11 à 14 des statuts)

##### 5.3.2.1.1 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.

##### 5.3.2.1.2 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.

##### 5.3.2.1.3 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.

#### 5.3.2.1.4 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 collégialement la direction de la Société.

### 5.3.2.2 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 2.3 du présent Document) qui présente un descriptif des principales dispositions du règlement intérieur du conseil de surveillance.

#### 5.3.2.2.1 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.

À 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.

#### 5.3.2.2.2 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.

#### 5.3.2.2.3 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.



### 5.3.2.3 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.

## 5.3.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société

### 5.3.3.1 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.

### 5.3.3.2 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.

### 5.3.3.3 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. À 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.

### 5.3.3.4 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).

### 5.3.3.5 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.

### 5.3.3.6 Droit préférentiel de souscription

Les actions de la Société comportent toutes un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital.

### 5.3.3.7 Limitation des droits de vote

Néant.

### 5.3.3.8 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.

### 5.3.3.9 Rachat par la Société de ses propres actions

Se référer au paragraphe 5.1.3.

### 5.3.4 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.

#### 5.3.4.1 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. À 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.

### 5.3.5 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.

### 5.3.6 Franchissements de seuils statutaires

---

Néant.

### 5.3.7 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.

## 5.4 INFORMATION ET HISTORIQUE SUR LA VIE JURIDIQUE DE LA SOCIÉTÉ SUR L'EXERCICE

### 5.4.1 Dénomination sociale de la Société

---

La Société a pour dénomination sociale : NANObIOTIX.

### 5.4.2 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.

### 5.4.3 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.

### 5.4.4 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)

## 5.5 INFORMATION SUR LES PARTICIPATIONS

Nanobiotix Corp., société de droit de l'État de Delaware créée en septembre 2014, est située dans la région de Boston, Massachusetts (États-Unis), le centre mondial pour les Sciences de la Vie. Son capital est de 1 000 \$, détenu à 100 % par Nanobiotix SA.

Nanobiotix Corp. est 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. développe aux États-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 1124,3 K\$ en 2015.

## 5.6 CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES

### 5.6.1 Opérations intragroupe

---

Les opérations intragroupes 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.

### 5.6.2 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-après.

#### 5.6.2.1 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 Mme Elsa BORGHI (Directeur affaires médicales)** : 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 ladite 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, Mme 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, Mme 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 M. Philippe MAUBERNA (Directeur administratif et 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 ladite rémunération, en fonction de l'atteinte d'objectifs individuels. Le contrat prévoit par ailleurs une clause d'exclusivité de services du salarié au profit de la Société et une clause de confidentialité qui s'applique tant à l'égard des tiers que des salariés pendant la durée du contrat et une période de dix ans après la fin du contrat pour quelque clause que cela soit.

Enfin, le contrat prévoit une clause de non-concurrence limitée au territoire Français et pour une durée d'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.

### 5.6.3 Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

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, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la Société 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 M. Laurent Levy ont été normalement perçus, au cours de l'exercice 2015, pour un montant brut de 295 676 €.

###### 2. Avec Mme Elsa Borghi, membre du directoire de votre Société

Le contrat de travail, conclu entre votre Société et Mme Elsa Borghi, embauchée en qualité de directeur médical, s'est normalement poursuivi. La rémunération brute perçue à ce titre, au cours de l'exercice 2015, s'est élevée à 238 549 €.

###### 3. Avec M. Bernd Muehlenweg, membre du directoire de votre Société

Les appointements de M. Bernd Muehlenweg ont été normalement perçus, au cours de l'exercice 2015, pour un montant brut de 198 394 €.

###### 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 2015.

Saint-Gratien et Paris-La Défense, le 29 avril 2016

Les Commissaires aux Comptes

CABINET BASSON

Didier BASSON

ERNST & YOUNG ET AUTRES

Franck SEBAG

## 5.7 SALARIÉS

### 5.7.1 Ressources humaines

#### 5.7.1.1 Effectifs

À la clôture des périodes considérées, l'effectif moyen de la Société, hors stagiaires, a évolué comme suit :

Effectifs à la clôture	2015	2014	2013	2012	2011
Développement Clinique, Affaires Réglementaires, Production et Qualité	29	23	13	12	13
Recherche/Discovery	15	13	11	11	12
Business Development	1	1	1	1	0
Finances, Administration, RH, Communication	11	9	9	3	4
Direction générale	3	2	2	2	2
Corporate Development	1	1	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>60</b>	<b>49</b>	<b>36</b>	<b>29</b>	<b>31</b>

#### 5.7.1.2 Instruments financiers donnant accès au capital de la Société consentis aux dix premiers salariés non-mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

	BSPCE 05	BSPCE 2012-2	BSPCE 08-2013	BSPCE 09-2014	BSPCE 02-2015	BSPCE 06-2015	BSPCE Ordinaires 2016	BSPCE Performance 2016
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	15 347	50 000	50 000	53 500	32 850	33 350	62 000	62 350
Nombre d'actions pouvant être souscrites sur exercice des instruments financiers, à la date du présent document	75 435	50 000	50 000	53 500	32 850	33 350	62 000	62 350
Prix de souscription d'une action	2,80 €	6,63 €	5,92 €	18,68 €	18,57 €	20,28 €	14,46 €	14,46 €

Au cours de l'exercice 2014, 400 BSPCE 05 ont été exercées par un salarié de la Société, donnant lieu à l'émission de 2 000 actions.

Au cours de l'exercice 2015, 11 200 BSPCE 05 ont été exercées par 11 salariés de la Société, donnant lieu à l'émission de 56 000 actions.

De même, 22 500 BSA-12 et 4 500 BSA-15 ont été exercées par un administrateur, donnant lieu à l'émission de 45 000 actions.

Au cours de l'exercice 2016 et jusqu'à la date de publication du présent document de référence, 600 BSPCE 05 ont été exercées par 1 salarié de la Société, donnant lieu à l'émission de 3 000 actions.

### 5.7.2 Participation des salariés dans le capital de la Société

Au 31 décembre 2015, la participation des salariés de la Société au capital social, calculée conformément aux dispositions de l'article L. 225-102 du Code de commerce (c'est-à-dire dans le

cadre d'une gestion collective), était de 0 %. À la connaissance de la Société, la participation directe des salariés de la Société (hors membres du directoire) à cette date, était d'environ 0,38 %.







# 6

## INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

<b>6.1</b>	<b>RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE</b>	<b>196</b>
6.1.1	Attestation de la personne responsable	196
6.1.2	Responsables de l'information financière	196
<b>6.2</b>	<b>CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES</b>	<b>197</b>
6.2.1	Commissaires aux comptes titulaires	197
6.2.2	Commissaires aux comptes suppléants	197
<b>6.3</b>	<b>INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATION D'INTÉRÊTS</b>	<b>198</b>
<b>6.4</b>	<b>DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC</b>	<b>199</b>
<b>6.5</b>	<b>TABLE DE CONCORDANCE</b>	<b>200</b>
<b>6.6</b>	<b>GLOSSAIRE</b>	<b>203</b>

## 6.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

M. Laurent LEVY, Président du directoire de Nanobiotix SA.

### 6.1.1 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.

Nous avons 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.

Le rapport sur les comptes consolidés de l'exercice clos au 31 décembre 2014, incorporé par référence au présent document de référence et figurant au paragraphe 20.4.1.1 du document de référence enregistré le 12 janvier 2016 sous le numéro n° R. 16-001 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

### 6.1.2 Responsables de l'information financière

---

**M. 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

**M. 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

## 6.2 CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES

### 6.2.1 Commissaires aux comptes titulaires

---

**Cabinet BASSON représenté par M. 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 M. 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.

### 6.2.2 Commissaires aux comptes suppléants

---

**Audit Finance de la Tour SARL représenté par M. 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 6.2.1 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 M. 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.

## 6.3 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATION D'INTÉRÊTS

Néant.

## 6.4 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 60, rue de Wattignies, 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).

## 6.5 TABLE DE CONCORDANCE

Afin de faciliter la lecture du présent document de référence, la table de concordance ci-dessous permet d'identifier les principales informations prévues par l'annexe 1 du règlement européen n°809/2004/CE et aux pages du présent document de référence.

Rubriques de l'annexe 1 du règlement européen n° 809/2004/CE		Chapitre	Page
<b>1</b>	<b>Personnes responsables</b>		<b>196</b>
1.1	Responsable du document de référence	6.1	196
1.2	Attestation de la personne responsable	6.1	196
1.3	Responsables de l'information financière	6.1	196
<b>2</b>	<b>Contrôleurs légaux des comptes</b>		<b>197</b>
2.1	Commissaires aux comptes titulaires	6.2	197
2.2	Commissaires aux comptes suppléants	6.2	197
<b>3</b>	<b>Informations financières sélectionnées</b>	<b>1.1</b>	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>Facteurs de risques</b>		<b>76 - 85</b>
4.1	Risques liés à l'activité	1.5.1	76 - 78
4.2	Risques juridiques	1.5.2.2	79 - 81
4.3	Risques liés à l'organisation de la Société	1.5.2.1	79
4.4	Assurances et couverture des risques	1.5.3	84
4.5	Risques liés aux contentieux auxquels la Société est partie	1.5.4	85
4.6	Risques financiers	1.5.2.3	81 - 83
4.7	Risques industriels	1.5.2.4	83
<b>5</b>	<b>Informations concernant la Société</b>		<b>15 - 16 ; 38 ; 189</b>
5.1	Histoire et évolution de la Société	1.1.2 ; 1.1.3 ; 1.2.1 ; 5.4	15 - 16 ; 189
5.2	Investissements	1.3.3	38
<b>6</b>	<b>Aperçu des activités</b>		<b>39 - 65</b>
6.1	Présentation générale de Nanobiotix	1.2.1 ; 1.4.1	16 - 17 ; 39 - 42
6.2	Le cancer et les traitements actuels	1.3.1.1.2	25 - 27
6.3	La Nanomédecine : une réponse aux limites des traitements actuels	1.3.1.1.1	23 - 25
6.4	Le positionnement unique de Nanobiotix	1.3.1	23 - 31
6.5	Le portefeuille de produits NanoXray	1.4.1.4	42 - 48
6.6	NBTXR3, produit phare de la technologie NanoXray	1.4.1.5	48 - 53
6.7	Programme clinique du NBTXR3	1.4.1.5.6	53 - 60
6.8	NBTX-IV : un produit pour les cancers avec une invasion locorégionale	1.4.1.6	60 - 61
6.9	NBTX-TOPO : un produit pour les indications de radiothérapie postopératoire	1.4.1.7	61 - 62
6.10	Une stratégie de déploiement ambitieuse intégrant un déploiement international rapide	1.4.1.8	63 - 64
6.11	Organisation de la Société	1.2.2	18 - 21
6.12	Le cadre réglementaire	1.3.2.1.1	32 - 34
<b>7</b>	<b>Organigramme</b>		<b>18 - 21</b>
7.1	Organigramme juridique	1.2.2	21
7.2	Liste des filiales, succursales et établissements secondaires	1.2.2 ; 5.5	21 ; 190
7.3	Principaux flux intrasociété	1.2.2	21
<b>8</b>	<b>Propriétés immobilières, usines et équipements</b>		<b>22 ; 111 - 124</b>
8.1	Propriétés immobilières, usines et équipements	1.2.3	22
8.2	Question environnementale	3	111 - 124
<b>9</b>	<b>Examen du résultat et de la situation financière</b>		<b>68 - 72 ; 75</b>
9.1	Situation financière	1.4.3	68 - 72
9.2	Résultat d'exploitation	1.4.6	75



Rubriques de l'annexe 1 du règlement européen n° 809/2004/CE		Chapitre	Page
<b>10</b>	<b>Trésorerie et capitaux</b>		<b>72 - 74</b>
10.1	Source et montant des flux de trésorerie	1.4.5	73 - 74
10.2	Restriction à l'utilisation des capitaux	1.4.5	74
<b>11</b>	<b>Recherche et développement, brevets, licences, marques et noms de domaine</b>		<b>32 - 38 ; 65 - 68</b>
11.1	Politique d'innovation	1.3.2.2	34
11.2	Brevets et demandes de brevets	1.3.2.4	34 - 38
11.3	Contrats de collaboration, de recherches, de prestations de service et de licences accordés par la Société ou concédés à cette dernière	1.4.2.1	65 - 67
11.4	Marques, demandes de marque et noms de domaine	1.4.2.2	67 - 68
<b>12</b>	<b>Informations sur les tendances</b>		<b>15 ; 72</b>
12.1	Principales tendances depuis le 30 juin 2016	1.1.3 ; 1.4.4	15 ; 72
12.2	Tendance connue, incertitude, demande d'engagement ou événement raisonnablement susceptible d'influer sur les perspectives de la Société	1.4.4.2	72
<b>13</b>	<b>Prévisions ou estimations du bénéfice</b>	<b>1.4.4</b>	<b>72</b>
<b>14</b>	<b>Organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale</b>		<b>88 - 92</b>
14.1	Dirigeants et administrateurs	2.1.1	88 - 92
14.2	Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration, de direction et de la direction générale	2.1.2.4	92
<b>15</b>	<b>Rémunérations et avantages</b>		<b>95 - 101</b>
15.1	Rémunérations des administrateurs et dirigeants	2.2	95 - 98
15.2	Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des membres du directoire et du conseil de surveillance	2.2.3	98 - 99
15.3	Bons de Souscription d'Actions (BSA) et/ou Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise (BSPCE) attribués aux membres du directoire et du conseil de surveillance	2.2.4	100 - 101
<b>16</b>	<b>Fonctionnement des organes d'administration et de direction</b>		<b>92 - 94 ; 102 - 109</b>
16.1	Direction de la Société	2.1.2.1	92
16.2	Informations sur les contrats de services liant les membres du directoire et du conseil de surveillance avec la Société	2.1.2.2	92
16.3	Conseil de surveillance et comités spécialisés – gouvernement d'entreprise	2.1.3	92 - 94
16.4	Déclaration relative au gouvernement d'entreprise	2.3	102
16.5	Rapport du président du conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques	2.3	102 - 109
<b>17</b>	<b>Salariés</b>		<b>99 - 101 ; 193</b>
17.1	Ressources humaines	5.7.1	193
17.2	Participations et valeurs mobilières donnant accès au capital détenues par les membres du directoire et du conseil de surveillance	2.2.4	99 - 101
17.3	Participation des salariés dans le capital de la Société	5.7.2	193
17.4	Contrats d'intéressement et de participation	NA	NA
<b>18</b>	<b>Principaux actionnaires</b>		<b>183 - 184</b>
18.1	Répartition du capital et des droits de vote au 30 juin 2015	5.2.1	183 - 184
18.2	Actionnaires significatifs non représentés au directoire ou conseil de surveillance	5.2.2	184
18.3	Droits de vote des principaux actionnaires	5.2.3	184
18.4	Contrôle de la Société	5.2.4	184
18.5	Accord pouvant entraîner un changement de contrôle	5.2.5	184
18.6	État des nantissements	5.2.6	184
<b>19</b>	<b>Opérations avec les apparentés</b>		<b>191 - 192</b>
19.1	Opérations intragroupe	5.6.1	191
19.2	Opérations avec les apparentés	5.6.2	191
19.3	Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées établis au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2014	5.6.4	192

## Table de concordance

Rubriques de l'annexe 1 du règlement européen n° 809/2004/CE		Chapitre	Page
<b>20</b>	<b>Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de l'émetteur</b>		<b>126 - 167</b>
20.1	Comptes consolidés établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2014	4.1	126 - 149
20.2	Informations financières <i>proforma</i>	NA	NA
20.3	États financiers historiques de Nanobiotix SA	4	126 - 167
20.4	Vérification des informations financières historiques annuelles	4.2	150
20.5	Date des dernières informations financières	4.1.5	131
20.6	Informations financières intermédiaires	NA	NA
<b>21</b>	<b>Informations complémentaires</b>		<b>170 - 188</b>
21.1	Capital social	5.1	170 - 182
21.2	Acte constitutif et statuts	5.3	185 - 188
<b>22</b>	<b>Contrats importants</b>	<b>1.4.2</b>	<b>65 - 68</b>
22.1	Contrats liés au développement préclinique	1.4.2.1	66
22.2	Contrat lié à la production industrielle du produit NBTXR3	1.4.2.1	65
22.3	Accord de licence de développement, de fabrication et de commercialisation	1.4.2.1	65 - 66
<b>23</b>	<b>Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts</b>	<b>6.3</b>	<b>198</b>
<b>24</b>	<b>Documents accessibles au public</b>	<b>6.4</b>	<b>199</b>
<b>25</b>	<b>Informations sur les participations</b>	<b>5.5</b>	<b>190</b>
<b>26</b>	<b>Glossaire</b>	<b>6.6</b>	<b>203 - 204</b>
<b>27</b>	<b>Annexes</b>		
27.1	Annexe 1 : comptes annuels 2014 de la Société établis selon les principes comptables français	4.3	151 - 166
27.2	Rapport général des commissaires aux comptes relatif à l'exercice 2014	4.4	167
27.3	Annexe 2 : rapport sur la responsabilité sociale & environnementale	3	111 - 121
27.4	Rapport de l'organisme tiers indépendant sur les informations sociales, environnementales et sociétales figurant dans le rapport de gestion	3.5	122 - 123

## 6.6 GLOSSAIRE

**AMM (Autorisation de mise sur le marché)** : autorisation administrative dont l'obtention est un préalable nécessaire à la vente de médicaments, tant en médecine humaine que vétérinaire. Elle est accordée, au sein de l'Union européenne, par l'EMA (*European Medicines Agency* – Agence européenne des médicaments), et aux États-Unis, par la Food and Drug Administration (FDA).

**ANSM** : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé s'est substituée le 1<sup>er</sup> 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.

**BPC (Bonnes Pratiques Cliniques)** : ensemble des mesures assurant la qualité des essais cliniques.

**BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication)** : partie de l'assurance de la qualité pharmaceutique qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à l'usage prévu et en conformité avec les spécifications de ces médicaments.

**Cancérologie** : spécialité médicale qui s'intéresse aux cancers. On parle aussi d'oncologie.

**Carcinome hépatocellulaire** : cancer qui se développe à partir de cellules du foie, les hépatocytes. On parle aussi de CHC ou d'hépatocarcinome.

**Clairance** : capacité d'un tissu, organe ou organisme à éliminer une substance donnée ;

**Champ d'irradiation** : zone du corps sur laquelle on projette les rayons lors d'une radiothérapie.

**CMO (Contract Manufacturing Organization)** : société de recherches sous contrat auxquelles l'industrie pharmaceutique/cosmétique peut sous-traiter la planification, la réalisation et le suivi d'études de recherche préclinique et/ou des essais cliniques ainsi que la production à grande échelle de médicaments.

**CRO (Contract Research Organization)** : société de recherches sous contrat auxquelles l'industrie pharmaceutique/cosmétique peut sous-traiter la planification, la réalisation et le suivi d'études de recherche préclinique et/ou des essais cliniques.

**Dispositif médical** : tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre 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.

**Dose limitante de toxicité (DLT)** : dose pour un médicament donné pour laquelle une toxicité apparaît. Cette dose permet de définir la dose thérapeutique qui sera nécessairement inférieure.

**Cytotoxicité** : Propriété qu'a un agent chimique ou biologique d'altérer des cellules, éventuellement jusqu'à les détruire.

**Électron** : Un des constituants fondamentaux de la matière, chargé négativement. Il peut être émis par des appareils appelés accélérateurs de particules pour être utilisé en radiothérapie.

**EMA (European Medicines Agency – Agence Européenne du médicament)** : basé à 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.

**Énergie létale** : énergie mortelle.

**Ganglion lymphatique** : Petit renflement sur le trajet des vaisseaux lymphatiques. Souvent disposés en chaîne ou en amas, les ganglions sont soit superficiels (dans le cou, l'aisselle, l'aîne), soit profonds (dans l'abdomen, le thorax). Ils assurent un rôle essentiel dans la protection du corps contre les infections ou les cellules cancéreuses. Ils mesurent normalement moins d'un centimètre de diamètre. Si leur taille est anormale, on parle d'adénopathie. L'augmentation de volume d'un ganglion peut être liée à autre chose qu'un cancer.

**Génotoxicité** : capacité à altérer les gènes.

**Glande surrénale** : glande située au-dessus du rein.

**Gray** : unité de dose de rayons, abrégée en Gy, du nom d'un radiobiologiste anglais, Stephan Gray.

**Immunogénicité** : c'est le potentiel d'un antigène à induire la réponse immunitaire.

**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.

**Métastase** : dissémination de cellules cancéreuses d'une partie du corps vers d'autres.

**Oncologue radiothérapeute** : Médecin spécialiste des traitements des cancers par radiothérapie, appelé aussi oncologue radiothérapeute. Une radiothérapie consiste à exposer la tumeur et, parfois, certains ganglions reliés à l'organe atteint, à des rayons afin de détruire les cellules cancéreuses. En collaboration avec une équipe spécialisée qui comprend un physicien et un dosimétriste, le radiothérapeute calcule la dose de rayons nécessaire au traitement du patient et planifie les séances de radiothérapie. Celles-ci seront effectuées par un manipulateur de radiothérapie. Des consultations régulières permettent au radiothérapeute de vérifier le bon déroulement du traitement et de prescrire des médicaments pour traiter d'éventuels effets secondaires.

**Protocole** : plan détaillé d'une expérience scientifique ou médicale, d'un traitement ou d'une procédure. Le protocole d'une étude clinique décrit ce qui est fait, comment et pourquoi.

**Radiothérapie** : traitement du cancer par des rayons qui détruisent les cellules cancéreuses ou stoppent leur développement. Contrairement à la chimiothérapie qui agit sur les cellules cancéreuses dans l'ensemble du corps, la radiothérapie est un traitement local, comme la chirurgie. Les rayons en eux-mêmes ne sont pas douloureux, mais ils peuvent provoquer des effets secondaires, parfois plusieurs semaines après la radiothérapie.

**Randomisé(e)** : dans une étude clinique randomisée, les patients sont répartis au hasard entre différents groupes pour comparer différents traitements.

**Rayon X** : rayon de lumière invisible. Les rayons X traversent la matière et sont plus ou moins arrêtés en fonction des différents composants qu'ils rencontrent. Les rayons qui passent peuvent

être détectés, ce qui permet de réaliser des images de l'intérieur du corps. Selon leur puissance, ils sont utilisés pour réaliser des examens d'imagerie (radiologie) ou des traitements (radiothérapie). Les rayons X sont également appelés photons X.

**Sarcome** : cancer qui se développe au niveau des tissus conjonctifs (tissus servant de soutien, d'emballage, de protection ou de remplissage aux autres organes du corps : os, muscle, graisse, vaisseaux...). Chacun de ces éléments peut être à l'origine d'un sarcome.

**Toxicité** : ensemble des effets indésirables liés à l'administration d'un traitement. La toxicité est graduée sur une échelle de 0 à 4.

**Traitement de référence** : traitement (ou autre intervention) couramment utilisé(e) et considéré(e) comme étant efficace sur la base d'études précédentes. Il s'agit du meilleur traitement connu.

**Traitement local** : traitement qui consiste à agir directement sur la tumeur ou sur la région où elle est située. Le but de ce type de traitement est d'éliminer toutes les cellules cancéreuses dans cette région. La chirurgie et la radiothérapie sont des traitements locaux du cancer. On parle aussi de traitement locorégional.

**Traitement néoadjuvant** : traitement qui précède un traitement principal. Le plus souvent, le but d'un traitement néoadjuvant est de réduire la taille de la tumeur avant de pratiquer une opération chirurgicale ou une radiothérapie qu'il rend ainsi plus faciles. Une chimiothérapie, une radiothérapie ou une hormonothérapie peuvent être des traitements néoadjuvants.

**Tumeur solide** : amas anormal de tissu qui ne contient généralement ni kyste ni liquide. Les tumeurs solides peuvent être bénignes (non cancéreuses) ou malignes (cancéreuses).

**Tumorectomie** : opération qui consiste à retirer une tumeur et une petite partie des tissus qui l'entourent en conservant l'organe sur lequel elle s'est développée.

**Système immunitaire** : système complexe de défense de l'organisme contre les maladies ; une des propriétés du système immunitaire est sa capacité à reconnaître les substances étrangères au corps et à déclencher des mesures de défense, par exemple la synthèse d'anticorps.

**USD** : dollars américains.



**Nanobiotix**

Société anonyme au capital de 469 060,71 €  
Siège social : 60, rue de Wattignies, 75012 Paris  
RCS PARIS 447 521 600

tél : 01 40 26 07 55  
fax : 01 40 26 62 72

**Nanobiotix Corp**

NGIN  
210 Broadway, Cambridge MA02139, United States

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