



## NH TherAguix

Société anonyme à conseil d'administration au capital de 244.081,00 euros

Siège social : 29 Chemin du Vieux Chêne, Tarmac, 38240 Meylan, France

815 260 278 RCS Grenoble

## DOCUMENT D'ENREGISTREMENT

(Document d'enregistrement spécifique tel que défini par l'article 15 du Règlement (UE) 2017/1129 relatif au « Prospectus de croissance de l'Union » et dont le contenu a été établi conformément aux termes de l'Annexe 24 du Règlement Délégué (UE) 2019/980 de la Commission du 14 mars 2019 relatif notamment à la forme et au contenu du prospectus)



Le document d'enregistrement a été approuvé le 10 septembre 2021 par l'Autorité des marchés financiers (« **AMF** »), en sa qualité d'autorité compétente au titre du règlement (UE) 2017/1129.

L'AMF approuve ce document après avoir vérifié que les informations qu'il contient sont complètes cohérentes et compréhensibles. Le document d'enregistrement porte le numéro d'approbation suivant : I.21-048

Cette approbation ne doit pas être considérée comme un avis favorable sur l'émetteur faisant l'objet du document d'enregistrement.

Le document d'enregistrement peut être utilisé aux fins d'une offre au public de titres financiers ou de l'admission de titres financiers à la négociation sur un marché réglementé s'il est complété par une note d'opération et, le cas échéant, un résumé et son (ses) supplément(s). L'ensemble alors formé est approuvé par l'AMF conformément au règlement (UE) 2017/1129. Il est valide jusqu'à 9 septembre 2022 et, pendant cette période et au plus tard en même temps que la note d'opération et dans les conditions des articles 10 et 23 du règlement (UE) 2017/1129, il devra être complété par un supplément en cas de faits nouveaux significatifs ou d'erreurs ou inexactitudes substantielles.

Des exemplaires du présent document d'enregistrement (le « **Document d'Enregistrement** ») sont disponibles sans frais au siège social de la Société, ainsi qu'en version électronique sur le site Internet de l'AMF ([www.amf-france.org](http://www.amf-france.org)) et sur celui de la Société ([www.nhtheraguix.com](http://www.nhtheraguix.com)).

## SOMMAIRE

SOMMAIRE .....	2
REMARQUES GENERALES .....	3
1 PERSONNES RESPONSABLES.....	5
2 STRATÉGIE, RÉSULTATS ET ENVIRONNEMENT ÉCONOMIQUE .....	6
3 FACTEURS DE RISQUE .....	83
4 GOUVERNANCE D'ENTREPRISE.....	100
5 INFORMATIONS FINANCIERES ET INDICATEURS CLÉS DE PERFORMANCE .....	110
6 INFORMATIONS RELATIVES AUX ACTIONNAIRES ET AUX DÉTENTEURS DES VALEURS MOBILIÈRES .....	111
7 DOCUMENTS DISPONIBLES .....	128
8 GLOSSAIRE.....	129
ANNEXE 1 Comptes IFRS et rapport du commissaire aux comptes sur les Comptes IFRS .....	138
ANNEXE 2 Comptes Sociaux et rapport du commissaire aux comptes pour l'exercice 2019.....	139
ANNEXE 3 Comptes Sociaux et rapport du commissaire aux comptes pour l'exercice 2020.....	140
ANNEXE 4 Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées relatif à l'exercice 2019.....	141
ANNEXE 5 Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées relatif à l'exercice 2020.....	142
ANNEXE 6 Rapport spécial complémentaire du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées .....	143

## REMARQUES GENERALES

### Définitions

Dans le Document d'Enregistrement, et sauf indication contraire :

- les termes la « **Société** » ou « **NH TherAguix** » désignent la société NH TherAguix, société anonyme au capital de 244.081,00 euros, dont le siège social est situé 29 Chemin du Vieux Chêne, Tarmac, 38240 Meylan, France, immatriculée au Registre du commerce et des sociétés de Grenoble sous le numéro 815 260 278 ;
- le terme « **Euronext Growth** » désigne le marché Euronext Growth d'Euronext Paris.

### Etats Financiers

Pour les besoins de l'établissement du Document d'Enregistrement, la Société a établi des états financiers annuels pour chacun des exercices clos les 31 décembre 2019 et 2020, établis conformément aux normes comptables IFRS, telles qu'adoptées par l'Union Européenne (les « **Comptes IFRS** »). Ils ont fait l'objet d'un audit par le commissaire aux comptes de la Société. Les Comptes IFRS et le rapport du commissaire aux comptes figurent respectivement aux sections 5.1 et 5.2 du présent Document d'Enregistrement.

### Avertissement

Le Document d'Enregistrement contient, notamment à la section 2.2 « Aperçu des activités », des informations relatives à l'activité de la Société, les marchés sur lesquels celle-ci opère ou sa position concurrentielle. Ces informations proviennent notamment d'études réalisées par des sources extérieures (publications du secteur, études spécialisées, informations publiées par des sociétés d'études de marché, rapports d'analystes, etc.). La Société estime que ces informations donnent à la date du Document d'Enregistrement une image fidèle de son marché de référence et de son positionnement concurrentiel sur ce marché. Toutefois, ces informations n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant et la Société ne peut pas garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur les marchés obtiendrait les mêmes résultats.

### Informations prospectives

Le Document d'Enregistrement comporte des informations sur les objectifs et les axes de développement de la Société. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel et de termes à caractère prospectif tels que « estimer », « considérer », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entend », « devrait », « souhaite » et « pourrait » ou toute autre variante ou terminologie similaire et, le cas échéant, la forme négative de ces mêmes termes. L'attention du lecteur est attirée sur le fait que ces objectifs et ces axes de développement dépendent de circonstances ou de faits dont la survenance ou la réalisation est incertaine. Ces objectifs et axes de développement ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétés comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront, que les hypothèses seront vérifiées ou que les objectifs seront atteints. Par nature, ces objectifs pourraient ne pas être réalisés et les déclarations ou informations figurant dans le Document d'Enregistrement pourraient se révéler erronées, sans que la Société se trouve soumise de quelque manière que ce soit à une obligation de mise à jour, sous réserve de la réglementation applicable et notamment du Règlement général de l'AMF.

### Facteurs de risque

Avant de prendre leur décision d'investissement, les investisseurs sont invités à lire attentivement les facteurs de risque décrits au chapitre 3 « Facteurs de risque » du Document d'Enregistrement. La

réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière et/ou son développement. Par ailleurs, d'autres risques ou incertitudes inconnus ou considérés comme non significatifs par la Société à la date du Document d'Enregistrement, pourraient avoir le même effet défavorable et les investisseurs pourraient ainsi perdre tout ou partie de leur investissement.

### **Arrondis**

Certaines données chiffrées (y compris les données financières) et pourcentages présentés dans le Document d'Enregistrement ont fait l'objet d'arrondis. Le cas échéant, les totaux présentés dans le Document d'Enregistrement peuvent légèrement différer de ceux qui auraient été obtenus en additionnant les valeurs exactes (non arrondies) de ces données chiffrées.

### **Sites Internet et liens hypertextes**

Les références à tout site Internet et les contenus des liens hypertextes du Document d'Enregistrement ne font pas partie du Document d'Enregistrement.

### **Autres**

Pour la bonne compréhension du lecteur, un glossaire regroupant les principaux termes scientifiques et techniques utilisés figure au chapitre 8 « Glossaire » du Document d'Enregistrement.

## **1 PERSONNES RESPONSABLES**

### **1.1 Identification de la personne responsable**

Géraldine Le Duc, Directrice Générale de la Société.

### **1.2 Attestation de la personne responsable**

« J'atteste que les informations contenues dans le présent document d'enregistrement sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée. »

A Meylan, le 10 septembre 2021

Géraldine Le Duc  
Directrice Générale

### **1.3 Rapports d'experts et déclarations d'intérêts**

Néant.

### **1.4 Informations provenant de tiers**

Néant.

### **1.5 Contrôle du présent Document d'Enregistrement**

Le présent Document d'Enregistrement a été approuvé par l'AMF, en tant qu'autorité compétente au titre du règlement (UE) 2017/1129.

L'AMF n'approuve ce Document d'Enregistrement qu'en tant que respectant les normes en matière d'exhaustivité, de compréhensibilité et de cohérence imposées par le règlement (UE) 2017/1129.

Cette approbation ne doit pas être considérée comme un avis favorable sur l'émetteur qui fait l'objet du Document d'Enregistrement.

Le Document d'Enregistrement a été établi pour faire partie d'un prospectus de croissance de l'Union conformément à l'article 15 du règlement (UE) 2017/1129.

## 2 STRATÉGIE, RÉSULTATS ET ENVIRONNEMENT ÉCONOMIQUE

### 2.1 Informations concernant l'émetteur

#### 2.1.1 Dénomination sociale de la Société

La Société a pour dénomination sociale NH TherAguix.

#### 2.1.2 Lieu et numéro d'immatriculation de la Société

La Société est immatriculée au Registre du commerce et des sociétés de Grenoble sous le numéro 815 260 278.

L'identifiant d'entité juridique (LEI) de la Société est 9695007Z8UJ5AFRZQN66.

#### 2.1.3 Date d'immatriculation et durée de la Société

La Société a été immatriculée le 15 décembre 2015 pour une durée de 99 ans arrivant à expiration le 15 décembre 2114, sauf dissolution anticipée ou prorogation.

#### 2.1.4 Siège social de la Société, forme juridique et législation applicable

Le siège social de la Société est situé : 29 Chemin du Vieux Chêne, Tarmac, 38240 Meylan, France

Téléphone : + 33 4 76 04 14 56

Adresse électronique : [contact@nhtheraguix.com](mailto:contact@nhtheraguix.com)

Site internet : [www.nhtheraguix.com](http://www.nhtheraguix.com)

Sauf s'il en est disposé autrement au sein du présent Document d'Enregistrement, les informations figurant sur ce site internet ne font pas partie du présent document.

A la date du Document d'Enregistrement, la Société est une société anonyme à conseil d'administration, régie par le droit français et les règlements en vigueur ainsi que par ses statuts.

La Société clôture son exercice fiscal le 31 décembre de chaque année.

#### 2.1.5 Modifications importantes de la structure des emprunts et du financement de la Société intervenues depuis la fin du dernier exercice

En avril 2021, tous les actionnaires porteurs de BSAP<sub>T3</sub> ont exercé leurs bons afin de verser la troisième et dernière tranche de l'augmentation de capital votée lors de l'Assemblée Générale du 22 février 2019. Ainsi, l'exercice des 44.140 BSAP<sub>T3</sub> a donné lieu à l'émission de 35.311 actions de préférence nouvelles, soit une augmentation de capital, prime d'émission incluse, de 4,0 millions d'euros.

La Société n'a pas reçu de nouveaux emprunts ou d'autres sources de financement depuis le 31 décembre 2020.

#### 2.1.6 Description du financement prévu des activités de la Société

Depuis sa création, la Société a souscrit plusieurs contrats de financements sous la forme de subventions afin de financer ses projets de recherche et de développement. Ces subventions sont détaillées au paragraphe 2.6.1(ii) ci-dessous.

En janvier 2021, la Société a signé une convention de financement avec l'Agence Nationale de la Recherche (ANR 3) afin de financer le projet RXNanoBrain, démarré en 2021 et décrit au paragraphe « Expertise en développement préclinique » de la section 2.2.10 du présent Document d'Enregistrement. Ce projet, sélectionné dans le cadre de l'appel à projet EuroNanoMed III, se verra allouer une aide de

170 milliers d'euros. Il est conduit en partenariat avec l'Université de Lorraine, l'Institute for Cancer Research, Oslo University Hospital - Radium Hospital, la Faculty of Biochemistry, Biophysics and Biothechnology et le WPD Pharmaceuticals.

En mars 2021, un contrat de *subaward* a été conclu entre le National Institutes of Health (NIH), le Dana-Farber Cancer Institute et la Société afin de financer l'étude réalisée conjointement par la Société et le Dana-Farber Cancer Institute sur le développement de la plateforme AGuIX deuxième génération, à hauteur de 866 milliers de dollars sur les cinq années du projet (décrit au paragraphe « Expertise en développement préclinique » de la section 2.2.10 du présent Document d'Enregistrement).

Par ailleurs, dans le cadre du financement bancaire conclu en 2019 avec un pool de banques, décrit au paragraphe 2.6.3(iii) ci-dessous, et à la suite du versement de la troisième tranche de l'augmentation de capital votée lors de l'Assemblée Générale du 22 février 2019, la Société a pu demander le versement de la seconde tranche de l'emprunt bancaire pour 500 milliers d'euros.

La Société est également éligible au crédit d'impôt recherche pour le financement de ses projets. A ce titre, elle a reçu un montant de 975 milliers d'euros en juillet 2021 au titre du crédit d'impôt relatif à l'exercice clôturant au 31 décembre 2020, tel qu'il en est fait référence en note 3.5 des Comptes IFRS. La Société bénéficiant du statut de petite et moyenne entreprise (PME), elle a choisi de demander le remboursement immédiat de sa créance au titre du crédit d'impôt recherche.

Enfin, afin de pouvoir financer la poursuite de ses programmes de développement jusqu'à l'obtention d'une première autorisation de mise sur le marché d'AGuIX, la Société renforcera ses fonds propres via l'augmentation de capital qui sera effectuée dans le cadre de son introduction en bourse sur Euronext Growth, tout en continuant de bénéficier du Crédit Impôt Recherche, de subventions et d'emprunts bancaires.

## 2.2 Aperçu de ses activités

### Résumé des activités

- La Société travaille au développement d'un médicament candidat (AGuIX) dont il est espéré que combiné à la radiothérapie il permette d'en améliorer significativement l'efficacité. Les pathologies visées à ce stade comptent notamment les métastases cérébrales, le cancer avancé du col de l'utérus, le cancer du pancréas et le cancer du poumon, le glioblastome, et potentiellement le cancer de la tête et du cou, le cancer du rectum et les cancers musculo-squelettiques.
- L'action de ce médicament candidat a été évaluée dans le cadre d'études *in vitro* et *in vivo*, et dans le cadre d'une étude « First in Human » de Phase 1 portant sur les métastases cérébrales chez 15 patients qui s'est terminée en 2019. Les résultats encourageants de cette étude de phase 1 ont fait l'objet de 2 publications dans des revues scientifiques.
- Ce médicament candidat a été initialement développé et breveté dans le cadre de collaborations académiques. Les droits d'exploitation au niveau mondial ont été exclusivement licenciés à la Société jusqu'à l'expiration des brevets. La Société a en outre déposé de nouveaux brevets portant sur des améliorations de sa technologie (méthodes de synthèses, utilisations thérapeutiques, nanoparticules avec des fonctionnalités additionnelles) qu'elle détient en intégralité ou en copropriété.
- Les spécificités et propriétés potentielles du médicament candidat et les études *in vitro* et *in vivo* réalisées par la Société et/ou ses partenaires sur ce médicament candidat et enfin les résultats

de l'étude de Phase 1 (15 patients) menée par la Société ont fait l'objet de plus de 70 publications dans des revues scientifiques.

- Aujourd'hui la Société a pour ambition de mener des études cliniques incluant des populations de patients plus étendues dans différents types d'indications, qui se dérouleront sur plusieurs années, en vue le cas échéant et sous réserve de résultats positifs sur ces études de Phase II et III de solliciter au plus tôt en 2025 un enregistrement du médicament candidat auprès des autorités de santé dans l'une au moins des indications précitées. A ce stade, la Société est concentrée sur 8 essais / 8 indications dont 3 sont en cours de recrutement, 4 ont obtenu le feu vert des autorités réglementaires et doivent démarrer en 2021 et 1 est en préparation.
- La Société est à la recherche de financements pour pouvoir décliner cette stratégie de développement en vue d'enregistrer le médicament candidat.
- Les risques liés à la poursuite du bon déroulement du développement clinique d'AGuIX, et plus généralement les facteurs de risque auxquels la Société est exposée sont présentés au chapitre 3 « Facteurs de risques » du présent Document d'Enregistrement.

### 2.2.1 Présentation générale

Après plus de 10 ans de recherche préclinique, les deux chercheurs Géraldine Le Duc (actuellement Directrice Générale) et Olivier Tillement (actuellement Conseiller Scientifique et censeur du Conseil d'Administration) créent le 11 décembre 2015 la société NH TherAguix qui produit et développe son médicament candidat appelé AGuIX, pour le traitement des cancers solides et dont le potentiel permettrait d'augmenter la survie des patients cancéreux ainsi que leur qualité de vie lorsqu'il est combiné à la radiothérapie.

Le cancer est aujourd'hui la seconde cause de décès dans le monde avec plus de 19,3 millions de nouveaux cas par an (dont 4,4 millions en Europe)<sup>1</sup> et 10 millions de morts en 2020<sup>2</sup>. Pour la France, 400.000 cas à l'origine de 150.000 décès ont été diagnostiqués en 2017<sup>3</sup>.

Largement utilisée depuis des décennies, la radiothérapie est considérée comme l'un des traitements de référence du cancer, traitant actuellement environ 60% des patients atteints de cancer à une étape de leur parcours de soin. Avec une augmentation attendue de 16% du nombre de patients traités d'ici 2025, la radiothérapie s'est installée durablement dans le paysage de l'oncologie, s'appuyant notamment sur de nombreuses possibilités d'évolutions avec la radiothérapie guidée par imagerie ou en combinaison avec l'immunothérapie.

Cependant, malgré les avancées technologiques des dernières années et l'amélioration des équipements de radiothérapie, ce traitement présente des limites significatives puisque 48% des patients qui le reçoivent (associé aux autres traitements) ne survivront pas. En effet, cette technique consistant à délivrer une dose de rayons X maximale au niveau de la tumeur implique que ces mêmes rayons doivent passer à travers les tissus sains pour atteindre la cible tumorale. La principale limite de son efficacité est donc liée au besoin de limiter la dose reçue par les tissus sains afin d'épargner les organes proches et ainsi diminuer les effets secondaires.

<sup>1</sup> International Agency for Research on Cancer: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-Allcancers-fact-sheet.pdf> [visité le 05/03/2021]

<sup>2</sup> Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Sung *et al.* CA, a cancer journal for physician (2021) 71 (3):209-249 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

<sup>3</sup> INCa, [https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers\\_en\\_france/](https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/)



Partant de ce constat, NH TherAguix a développé une approche théranostique innovante en nano-médecine, la plateforme « AGuIX », conçue pour permettre d'augmenter la dose de radiothérapie et son efficacité à l'intérieur même de la tumeur sans augmenter les dommages sur les tissus sains après un guidage par imagerie permettant une radiothérapie de précision. NH TherAguix a pour objectif de faire d'AGuIX une nouvelle norme de soins en oncologie.

Grace à sa structuration nanométrique qui permet son administration par injection intraveineuse, et à son principe actif, AGuIX combine des atouts essentiels pour combattre les tumeurs (cibler, imager et traiter) et s'inscrit dans le concept de théranostique, c'est-à-dire de combinaison de la thérapie (effet radiosensibilisant) avec le diagnostic (imagerie IRM).

Reconnue par la communauté scientifique internationale à travers plus de 70 publications scientifiques et 14 familles de brevets, la technologie AGuIX repose sur l'utilisation de nanoparticules composées de gadolinium, élément déjà bien connu pour ses propriétés magnétiques et utilisé comme agent de contraste positif pour l'IRM depuis 1986 à travers des médicaments utilisés en routine (Dotarem des Laboratoires Guerbet par exemple). Outre ses propriétés magnétiques, le gadolinium présente un numéro atomique élevé ( $Z = 64$ ) permettant une très forte interaction avec les rayons X. Une fois dans la tumeur, il permet donc de la rendre plus sensible aux rayons X entraînant une démultiplication de l'efficacité de la radiothérapie alors même que la dose de rayons X ayant traversé les tissus sains est restée inchangée.

Par ailleurs, les nanoparticules AGuIX présentent un diamètre hydrodynamique ultrafin d'environ 5 nm, taille inférieure à celle constatée pour d'autres produits utilisés dans la nano-médecine, leur permettant d'être formulées en solution intraveineuse. Cette caractéristique permet alors à AGuIX, une fois injecté, de s'accumuler préférentiellement dans les tumeurs caractérisées par un réseau vasculaire poreux, et non dans les tissus sains tout en présentant une clairance rénale rapide, évitant ainsi les problèmes de toxicité.

La première étude chez l'homme a été réalisée lors de l'essai NANORAD 1 de Phase 1b entre 2016 et 2019. Cette étude a permis d'évaluer AGuIX en termes (i) de tolérance après injection intraveineuse, (ii) de prise de contraste en IRM et (iii) de premières preuves de radiosensibilisation, lorsqu'il est combiné au protocole standard de radiothérapie pan-encéphalique des patients atteints de métastases cérébrales.

Au-delà des aspects de tolérance et de pharmacocinétique prévus pour cet essai, NANORAD 1 a permis de valider le triple effet d'AGuIX, à savoir « cibler, imager et traiter » déjà observé lors des études précliniques, et de mettre en évidence un bénéfice clinique pour la majorité des patients de cette étude.

D'ici fin 2021, la technologie AGuIX devrait être déployée au travers de 7 essais cliniques de Phase 1 et 2, dont 3 sont déjà en cours de recrutement :

- NANORAD 2, un essai multicentrique de Phase 2 portant sur 100 patients (51 patients déjà traités). Cet essai s'inscrit dans la continuité de l'essai NANORAD 1, pour le traitement des métastases cérébrales, portant sur cent patients, et pour lequel le CHU de Grenoble est promoteur (47 patients inclus /100) par irradiation pan-encéphalique. Cet essai est financé par la Société et le CHU Grenoble-Alpes est promoteur ;
- NANOCOL, un essai de Phase 1b portant sur 12 patientes (9 patientes déjà traitées) en association à une chimio-radiothérapie à base de cisplatine suivie d'une curiethérapie (technique de radiothérapie qui consiste à placer des éléments radioactifs à l'intérieur de l'organisme, soit au contact de la tumeur, soit dans la tumeur elle-même), pour le traitement des cancers du col de l'utérus localement avancés. Cet essai est financé par un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) et promu par l'Institut Gustave Roussy ; et

- NANOBRAINMETS, un essai de Phase 2 portant sur 134 patients (recrutement en cours) pour le traitement des métastases cérébrales par irradiation stéréotaxique. Cet essai est financé par la Société et promu par le Dana Farber Cancer Institute (Harvard Medical School).

Quatre autres essais ont été acceptés par les autorités réglementaires et sont en cours de mise en place à la date du présent Document d'Enregistrement :

- NANOSMART, un essai de Phase 1b/2 portant sur 100 patients qui évalue AGuIX en combinaison avec une radiothérapie stéréotaxique adaptative guidée par l'IRM (*stereotactic magnetic resonance-guided adaptive radiation therapy* ou SMART), pour le traitement des cancers du pancréas localement avancés ou non résécables et des cancers/métastases du poumon avec une localisation centrale. Cet essai est financé par la Société et promu par le Dana Farber Cancer Institute (Harvard Medical School) ;
- NANOGBM, un essai de Phase 1b/2 multicentrique portant sur 66 patients pour le traitement du glioblastome nouvellement diagnostiqué. Cet essai est financé par un PHRC et le Centre Jean Perrin (Clermont Ferrand) en est le promoteur ;
- NANOPRO, un essai de Phase 2 portant sur 46 patients pour le traitement de cancers de la tête et du cou par ré-irradiation en protonthérapie. Cet essai est financé par un PHRC et promu par le Centre François Baclesse (Caen) ; et
- NANORT-MSK, un essai de Phase 2 portant sur 132 patients pour le traitement des lésions tumorales musculo-squelettiques - cancer rénal, sarcome ou mélanome métastatique ou sarcome non métastatique. Cet essai est financé par un PHRC et est promu par le Centre Léon Bérard (Lyon).

Un autre essai a d'ores et déjà reçu le financement nécessaire pour leur exécution et les demandes d'autorisation auprès des autorités de santé est en cours de préparation :

- NANOREC, un essai de Phase 1b/2 portant sur 34 patients pour le traitement du cancer du rectum. Cet essai est financé par une subvention octroyée à l' Hôpital de Leeds (Royaume Uni) qui en est le promoteur.

La stratégie de développement clinique d'AGuIX vise en effet à exploiter son potentiel pan-cancer avec pour objectif premier un enregistrement aussi rapide que possible dans les cancers primaires et orphelins tels que le cancer du pancréas ou le glioblastome, pour lesquels l'arsenal thérapeutique est très limité et qui représentent une opportunité importante de marché pour NH TherAguix. Pour ces indications, la Société envisage d'opérer en tant que promoteur de ces essais. En partenariat avec des instituts de renom, la Société visera en parallèle un marché plus large, celui du traitement des métastases cérébrales, dont le potentiel est important de par son incidence, et sur lequel le nombre de concurrents est limité. De plus, la Société envisage le développement d'AGuIX pour traiter d'autres indications, et à ce titre, elle favorise la mise en œuvre d'accords académiques financés par des subventions de recherche afin de lui permettre de collecter des données cliniques et scientifiques, tout en préservant ses ressources financières.

### 2.2.2 Forces et Stratégie

La Société estime bénéficier, grâce à AGuIX, des atouts suivants :

- **AGuIX, une réponse théranostique aux enjeux d'efficacité de la radiothérapie**

La radiothérapie est la modalité thérapeutique la plus utilisée pour le traitement du cancer, seule ou en association avec la chirurgie et/ou la chimiothérapie. Elle consiste à délivrer une dose de rayons X maximale au niveau de la tumeur. La principale limite de son efficacité est liée au besoin

de limiter la dose délivrée aux tissus sains pour épargner les organes proches et/ou diminuer les effets secondaires.

AGuIX s'accumule spécifiquement au niveau des tumeurs et cible avec précision les tissus cancéreux par rapport aux tissus sains.

AGuIX est un agent de dose radiosensibilisant qui repousse les limites actuelles de la radiothérapie en augmentant le différentiel de dose entre les tissus tumoraux et les tissus sains sans toutefois augmenter celle des tissus sains, et ce afin d'augmenter l'index thérapeutique en vue d'un allongement de la survie et d'une meilleure qualité de vie pour les patients.

AGuIX est aussi un agent de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui permet de cibler la zone tumorale à traiter avec plus de précision en permettant de guider la radiothérapie par imagerie.

A ce titre, AGuIX est un nanomédicament théranostique, c'est-à-dire où le diagnostic est utilisé pour affiner le traitement par radiothérapie.

Ces trois atouts permettraient de mieux « déposer la bonne dose au bon endroit » et donc d'augmenter la survie des patients et d'améliorer leur qualité de vie.

- **AGuIX, un nanomédicament adapté au parcours de soin, avec un potentiel pan-cancer**

AGuIX vient s'ajouter aux traitements standards existants sans pour autant les modifier ou les rendre plus complexes et s'adapte à toutes les techniques de radiothérapie, incluant les plus innovantes. Par ailleurs, il ne nécessite pas de formation du personnel hospitalier puisqu'il est délivré par voie intraveineuse.

Sa très petite taille lui permet de cibler les tumeurs solides, après injection intraveineuse, indépendamment de leur type histologique ou de leurs caractéristiques génétiques. AGuIX s'adresse ainsi potentiellement à de nombreuses indications de cancers, lui offrant un potentiel commercial très important.

- **AGuIX, une innovation de rupture reconnue par la communauté scientifique**

AGuIX est issu de 10 ans de recherche académique collaborative et internationale dont les travaux ont été reconnus par la communauté scientifique internationale à travers plus de 70 publications et 14 familles de brevets. Ces études ont permis de valider les procédés de synthèse, de caractériser la nanoparticule et d'étudier son efficacité diagnostique et thérapeutique sur 13 modèles tumoraux (lignées cellulaires ou tumeurs implantées chez le petit animal). Parmi les collaborateurs internationaux, un partenariat historique fort a été développé avec le Dana-Farber Cancer Institute (Harvard) concernant les aspects précliniques, cliniques mais aussi pour les médicaments de deuxième génération (deux brevets, deux essais cliniques acceptés par la FDA, une thèse et plus de dix publications en commun).

- **AGuIX, un médicament candidat déjà évalué avec succès en phase de développement clinique**

Une première preuve de concept clinique a été obtenue en Phase 1b en combinant AGuIX à un protocole de radiothérapie standard chez 15 patients cancéreux (NANORAD1). Au-delà des paramètres de sécurité, cette étude a mis en évidence un bénéfice clinique avec une survie globale encourageante et a permis de valider le triple effet d'AGuIX après injection (cibler, imager, traiter). Enfin, un effet dose a été mis en évidence : plus la concentration en AGuIX est importante dans les métastases, plus leur taille diminue et donc meilleure est la réponse au traitement. Les

données détaillées de l'essai de Phase 1b ont été publiées dans *Sciences Advances*<sup>4</sup> et *Radiotherapy & Oncology*<sup>5</sup>, après revue par des pairs.

Par ailleurs, aucun problème de tolérance ou de toxicité n'a été noté chez les 8 patients injectés dans le cadre des différents essais cliniques en cours au moment de la soumission du présent Document d'Enregistrement.

Les études cliniques en cours (NANORAD2, NANOCOL) semblent mettre en évidence des signaux d'activité d'AGuIX tels que son potentiel de radiosensibilisant et sa capacité à moduler la réponse immunitaire. Ces résultats restent préliminaires et sont à confirmer par la force statistique des essais cliniques mais ils sont en accord avec les résultats cliniques issus de l'essai de Phase 1b et les résultats précliniques obtenus.

- **Un développement clinique pan-cancer**

La Société devrait se déployer d'ici fin 2021 sur 8 essais cliniques de Phase 1b et 2 dont 3 sont déjà en cours de recrutement et 7 approuvés par les autorités réglementaires, avec un focus particulier sur la neuro-oncologie (métastases cérébrales, glioblastome), les cancers du pancréas et du poumon et le cancer avancé du col de l'utérus. Certains de ces essais sont effectués par des instituts de renom (Dana-Farber Cancer Institute, Harvard – Institut Gustave Roussy, Paris). Ce front d'essais cliniques devrait permettre d'exploiter au mieux le potentiel d'AGuIX ainsi que les possibilités de choix pour l'entrée en phase d'enregistrement en maximisant les opportunités.

Indications	Protocole <sup>1</sup>	Pays	Préclinique	Phase Clinique			Partenaires	Prochain jalon
				Phase 1	Phase 2	Phase 3		
Métastases cérébrales	NANORAD 2 100(50)			Essai achevé et publié	Recrutement en cours 51 / 100			Rapport Interim T1-2022
	NANOBRAINMETS 136 (67)				Recrutement en cours 0/136			Rapport Interim T3-2023
Col de l'utérus	NANOCOL 12(12)				Recrutement en cours 9/12			Résultats Phase 1 T2-2022
Pancréas / Poumon	NANOSMART 100 (60)			Protocole Phase 1-2 APPROUVE				Démarrage Phase 1 T4-2021
Glioblastome	NANOGBM 66(46)			Protocole Phase 1-2 APPROUVE				Démarrage Phase 1 T4-2021
Autres indications (Rectum, Tête & Cou...)	NANOPRO 46 (46)			NANOPRO-APPROUVE Ph2 NANORT-MSK - APPROUVE Ph2 NANOREE - PREPARATION Ph1-2				Démarrage T4 2021
	NANORT-MSK 132 (66)							
	NANOREC 34 (34)							

Note 1 : Les patients non traités par AGuIX constituent le bras contrôle

**Lancement d'Essai(s) d'enregistrement(s) prévu(s) en 2022**

<sup>4</sup> Targeting brain metastases with ultrasmall theranostic nanoparticles, a first-in-human trial from an MRI perspective. Verry C *et al. Science Advances*. 2020 Jul 15;6(29)

<sup>5</sup> Theranostic AGuIX nanoparticles as radiosensitizer: A phase I, dose-escalation study in patients with multiple brain metastases (NANO-RAD trial). Verry C. *et al. Radiotherapy & Oncology*, 2021, in press

## *Essais cliniques de Phase 1b et 2 devant être développés par la Société en 2021*

*La mention Orphan Drug Designation (ODD) signifie que, pour les indications concernées, le médicament a obtenu le statut de médicament orphelin aux Etats-Unis, ce qui permet de prétendre à une voie d'enregistrement plus rapide (Fast Track) en cas de résultats probants.*

- **Une ambition soutenue par une équipe expérimentée et des actionnaires de premier plan**

La Société est co-fondée le 11 décembre 2015 par deux chercheurs, Géraldine Le Duc (actuellement Directrice Générale) et Olivier Tillement (actuellement Conseiller Scientifique et censeur du Conseil d'Administration), après la découverte conjointe de l'effet théranostique d'AGuIX et 10 ans de recherche préclinique. Cette découverte donne lieu à un premier brevet et 2 publications<sup>6, 7</sup>. La création de la Société est une première étape de croissance qui marque le début des essais cliniques mais aussi la mise à l'échelle de la production d'AGuIX. En 2019, une seconde étape de croissance est rendue possible par une opération de financement de série A de 13,3 millions d'euros auprès de fonds de capital-risque de renom (BPI Innobio2, Arbevel, Omnes et Supernova)<sup>8</sup>. La Société connaît une étape de structuration forte avec sa transformation de société par actions simplifiée à société anonyme à conseil d'administration (présidé par Hervé Brailly, fondateur et Président du Conseil de surveillance d'Innate Pharma) et le recrutement de collaborateurs issus du monde de l'entreprise (Markus Loeffler, directeur médical ; Michel Julien, directeur de la production du médicament ; Caroline Cayre, responsable administratif et financier). Grâce à ce financement, la Société peut démarrer des essais cliniques de Phase 2 et financer une mise à l'échelle de la production de son médicament candidat, en partenariat avec Sanofi, façonnier qui produit la nanoparticule AGuIX en conditions GMP (Good Manufacturing Practices ou Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)) et permet ainsi d'alimenter les essais en cours. Ce partenariat a permis d'accroître la capacité de production d'AGuIX (multipliée par six en quantité de substance active et par trois en nombre de flacons de produit fini).

Forte de ces atouts, la Société entend mettre en œuvre la stratégie suivante :

A partir du front d'essais cliniques dont le démarrage est prévu en 2021 (8 essais prévus dans des indications différentes), il est prévu d'amorcer dès 2022 les choix stratégiques portant sur la sélection des indications à visée d'enregistrement et leur financement par la Société en tant que promoteur.

La stratégie de développement clinique de la Société exploite le potentiel pan-cancer d'AGuIX en déclinant un séquençage parallèle d'indications cliniques concernant les besoins médicaux non pourvus, selon trois axes. Cette approche a pour objectif d'optimiser l'utilisation des ressources de la Société tout en maximisant les opportunités d'obtention rapide d'une première autorisation de mise sur le marché :

---

<sup>6</sup> Toward an image-guided microbeam radiation therapy using gadolinium-based nanoparticles. Le Duc G, *et al.* ACS Nano. 2011 Dec 27;5(12):9566-74

<sup>7</sup> Ultrasmall rigid nanoparticles as multimodal probes for medical applications. Lux *et al.* Angew Chem Int 2011 Dec 16;50(51):12299-303

<sup>8</sup> L'opération de financement de Série A a consisté en (i) le rachat par les nouveaux investisseurs de titres détenus par les actionnaires historiques et (ii) une levée de fonds par la création d'une nouvelle catégorie d'actions de préférence (actions A) octroyées à des fonds institutionnels du capital risque (BPI Innobio2, Omnes, Arbevel, Supernova). Auparavant, le capital social était constitué d'actions de type O (ordinaires) émises lors des levées de fonds précédentes auprès d'investisseurs personnes physiques ou morales de type Love Money et Business Angels. Les fonds ont été versés en 3 tranches en mars 2019, mars 2020 et en avril 2021. En application des statuts de la Société, les actions A seront automatiquement converties en actions ordinaires à la date de l'admission des actions de la Société sur Euronext Growth

1. Viser un enregistrement le plus rapidement possible pour les cancers primaires et orphelins (enregistrement sur la base de résultats d'essais de Phase 2) tels que le cancer du pancréas et le glioblastome, pour lesquels l'arsenal thérapeutique est très limité. Si les futurs essais, dont la Société sera le promoteur, débouchent sur des résultats positifs, une demande d'enregistrement pourrait être déposée dès 2025 ;
2. En collaboration avec des partenaires de renom (Dana-Farber Cancer Institute, Harvard), viser un marché plus profond dans le cadre du traitement des métastases cérébrales, pathologie dont l'incidence est élevée et pour laquelle la concurrence est faible, ce qui permet de faciliter le recrutement de patients et de maximiser le potentiel commercial d'AGuIX ;
3. Poursuivre des études exploratoires cliniques financées par des subventions de recherche afin de collecter des données sur AGuIX en tant que médicament pan-cancer et compatible avec les différentes techniques de radiothérapie ;
4. Poursuivre des études exploratoires cliniques financées par des subventions de recherche afin d'exprimer au mieux le potentiel de la plateforme AGuIX et notamment de développer des stratégies de combinaisons avec d'autres principes actifs et d'évaluer des effets d'efficacité synergique (Phase 1b prévue en 2023-2024).

Associée à cette stratégie de développement clinique, une stratégie de mise à l'échelle et de sécurisation de la production du médicament par les prestataires façonniers, dont Sanofi, est déjà engagée.

## 2.2.3 Présentation des différents marchés du groupe

### 2.2.3.1 Présentation et enjeux du marché de la radiothérapie en Oncologie

Le cancer est responsable de 10 millions de morts en 2020 dans le monde et compte plus de 19,3 millions de nouveaux cas par an<sup>9</sup> dont 4,4 millions en Europe<sup>10</sup>. En France, 400 000 cas à l'origine de 150 000 décès ont été diagnostiqués 2017<sup>11</sup>. Les personnes nées après 1960 ont une chance sur deux de développer un cancer au cours de leur vie<sup>12</sup>. Une étude réalisée par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), estime que d'ici 2030 « la population mondiale devra affronter une vague de cancers sans précédent [...] le nombre de cas va augmenter de 75% entre 2008 et 2030 »<sup>13</sup>.

### Les méthodes thérapeutiques actuelles

Le parcours de soin d'un patient cancéreux repose sur différents types de traitements qui peuvent être utilisés seuls ou en association, nécessitant dans tous les cas une prise en charge appropriée en fonction de chaque situation. La radiothérapie et la chirurgie sont des traitements locaux du cancer, c'est-à-dire qu'ils agissent localement sur les cellules cancéreuses de l'organe atteint ou dans les ganglions. La chimiothérapie conventionnelle, l'hormonothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées sont des traitements médicamenteux qui agissent par voie générale (sauf exception), c'est-à-dire qu'ils agissent sur les cellules cancéreuses dans l'ensemble du corps. La radiothérapie et les traitements

<sup>9</sup> Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. sung *et al*, 2021 *ca, a cancer journal for physician*; 71 (3):209-249. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

<sup>10</sup> International Agency for Research on Cancer: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-Allcancers-fact-sheet.pdf> [visité le 05/03/2021]

<sup>11</sup> INCa, [https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers\\_en\\_france/](https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/)

<sup>12</sup> Ahmad, A. S., Ormiston-Smith, N., & Sasieni, P. D. (2015). Trends in the lifetime risk of developing cancer in Great Britain: comparison of risk for those born from 1930 to 1960. *British journal of cancer*, 112(5), 943-947

<sup>13</sup> <https://www.iarc.who.int/news-events/the-lancet-oncology-global-cancer-transitions-according-to-the-human-development-index-2008-2030-a-population-based-study/>

médicamenteux sont souvent utilisés en complément de la chirurgie pour améliorer les chances de guérison.

Les stratégies de ciblage et les thérapies combinées constituent aujourd'hui les principaux axes d'amélioration dans le traitement du cancer. Les meilleures approches combinées impliquent maintenant des résultats cliniques et de qualité de vie améliorés à court, moyen et long terme et un impact mesurable sur les données épidémiologiques de certaines formes spécifiques de cancer.

Dans ce contexte, la radiothérapie est aujourd'hui une modalité thérapeutique très utilisée pour le traitement du cancer, seule ou en association avec la chirurgie et/ou la chimiothérapie. Elle concerne environ 60%<sup>14</sup> des patients cancéreux et son utilisation devrait augmenter de 16% d'ici 2025<sup>15</sup>. Ce marché représentera plus de 10 milliards de dollars en 2025, en croissance moyenne de 5,6% à partir de 2019<sup>16</sup>.

Malgré cet arsenal thérapeutique, il existe encore de nombreux besoins médicaux non satisfaits pour les malades, par exemple dans le cas des cancers du pancréas ou du poumon, des cancers métastatiques, liés notamment aux limites des traitements (les traitements tels que la chimiothérapie et la radiothérapie affectent également les tissus sains) et aux limites spécifiques de chaque patient (diagnostic tardif, développement agressif de la tumeur, rapide dissémination métastatique, résistance à la radiothérapie et/ou à la chimiothérapie, contraintes anatomiques, toxicité intrinsèque des médicaments eux-mêmes ou leur combinaison ou encore fragilité intrinsèque des patients). Dans tous les cas, ces facteurs conduisent à une espérance de vie réduite combinée à une mauvaise qualité de vie. Bien que la radiothérapie soit clairement établie pour le traitement du cancer, il existe des limitations de la dose de rayonnement à administrer à la tumeur maligne (dose de guérison) compte tenu des tissus et organes sains environnants (dose épargnée). AGuIX contribue à surmonter ce défi en augmentant la différence entre la dose curative et la dose épargnante, c'est-à-dire en augmentant l'index thérapeutique. AGuIX améliore aussi la précision et l'exactitude de la délivrance des rayonnements à l'aide de la radiothérapie guidée par l'image.

### **L'évolution des techniques de radiothérapie et la notion de « dose sculpting »**

La radiothérapie en particulier est une méthode de traitement locorégional des cancers, utilisant des radiations externes pour détruire les cellules cancéreuses. La radiothérapie externe, qui est celle qui concerne le projet de la Société, est la plus connue et la plus utilisée. Elle est caractérisée par le fait que la source de rayonnement est à l'extérieur du patient : un faisceau d'électrons issu d'un accélérateur linéaire est converti en rayons X de haute énergie par interaction sur une cible de conversion par rayonnement de freinage. Elle est principalement curative (afin d'entraîner le contrôle voire la guérison du cancer) mais elle peut être aussi palliative ou symptomatique (faibles doses de radiothérapie utilisées pour soulager et atténuer la douleur).

L'enjeu de tout traitement par radiothérapie consiste donc à maximiser son efficacité sur la tumeur, tout en minimisant la toxicité sur les tissus sains et les organes avoisinants, aussi appelés organes à risque. Pour cela, il faut concentrer le plus précisément possible l'irradiation sur le volume de la tumeur par différentes techniques.

C'est la notion de « dose sculpting » qui a guidé l'évolution technologique de la radiothérapie (voir figure ci-dessous) par diverses innovations technologiques afin que la dose de rayons administrée se conforme le plus possible au volume de la cible tumorale tout en étant élevée (notion de conformation). A cette conformation s'ajoute la notion de sélectivité, c'est-à-dire que la dose reçue par les tissus environnants

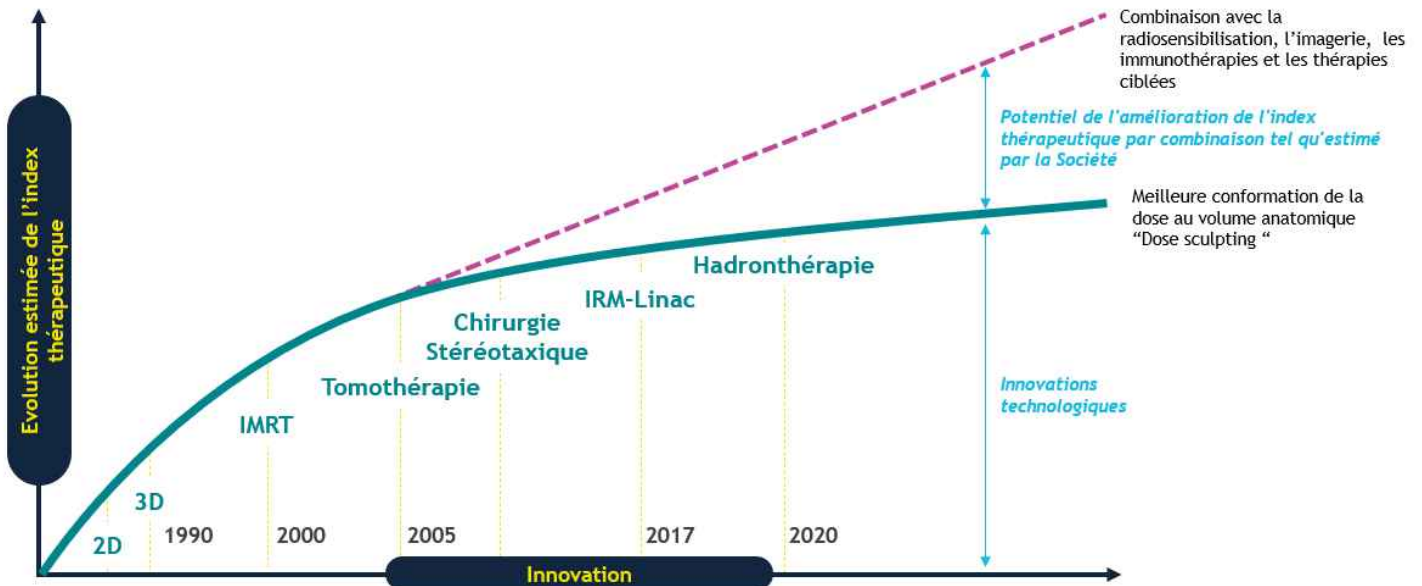
---

<sup>14</sup> Clinical Development of new-drug radiotherapy combinations. Sharma et al, Nat Rev Clin Oncol 2016 13(10):627-42

<sup>15</sup> Cancer statistics for the year 2020: an overview. Ferlay et al., *Int. J. Cancer*. 2021 Accepted Author Manuscript. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>

<sup>16</sup> Global Opportunity Analysis and Industry, Forecasts by Meticulous Research. <https://www.meticulousresearch.com/product/radiotherapy-market-5023>, avril 21

autour du volume cible tumoral est faible. La distribution de la dose est ainsi « sculptée » en hiérarchisant les contraintes (par exemple : « priorité n° 1 : délivrer 10 Gy au volume cible tumoral, mais priorité n° 2 : délivrer moins de 4 Gy en dose maximale ponctuelle au tissu sain »). Les risques de toxicité sur les tissus sains avoisinants sont minimisés en délivrant de faibles doses périphériques.



\* Index thérapeutique: rapport bénéfice/risque

### *Evolution estimée par la Société de l'index thérapeutique de la radiothérapie en fonction de l'évolution des machines et la combinaison à des thérapies innovantes*

- La radiothérapie conformationnelle 3D est la technique la plus utilisée aujourd'hui. Elle utilise des images en 3D de la tumeur et des organes avoisinants obtenues par scanner, parfois associées à d'autres examens d'imagerie (IRM, TEP, etc.). Elle est utilisée pour le traitement à visée curative des tumeurs de la prostate, du thorax, de l'abdomen, du pelvis, et de plus en plus pour les cancers ORL et du cerveau.
- La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (IMRT) consiste à faire varier la forme du faisceau au cours d'une même séance pour s'adapter précisément au volume à traiter, et ce même s'il comporte des « creux » ou des concavités.
- La tomothérapie est une technique qui consiste à coupler un scanner et un accélérateur de particules miniaturisé qui tourne autour du patient en « spirale », pendant que le statif se déplace longitudinalement. L'appareil est aussi capable de faire varier son ouverture au cours de l'irradiation permettant une radiothérapie avec modulation d'intensité. Cette technique a vocation à traiter des tumeurs dont la localisation ne permet pas la réalisation d'une radiothérapie conformationnelle « classique ».
- La radiochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique (SRS) est une technique récente qui consiste à administrer un faisceau de rayons ultra-focalisé. Elle peut être réalisée soit à partir de microfaisceaux convergents pour irradier des petits volumes (Gammaknife) soit en utilisant un robot de radiochirurgie produisant des petits faisceaux multipliables à l'infini et avec de nombreux angles de tirs (Cyberknife). Contrairement aux radiothérapies classiques, la radiochirurgie nécessite très peu de séances, voire même une seule. Cette technique permet de traiter des tumeurs profondes pour lesquelles il serait trop dangereux de réaliser une intervention chirurgicale. Elle est réservée aux tumeurs de petite taille ne dépassant pas 3,5 centimètres de diamètre et aux contours bien délimités. Elle ne peut donc pas



être utilisée pour traiter les tumeurs étendues ou infiltrantes, comme le glioblastome, ni les tumeurs trop proches de certaines zones sensibles, notamment les nerfs optiques.

- L'IRM Linac est un nouveau système de radiothérapie guidée par imagerie qui perturbe le paradigme historique de la radiothérapie en permettant une imagerie IRM en temps réel et un ajustement du ciblage des volumes cibles pendant le traitement (« radiothérapie adaptative en ligne inter et intra fraction »). La justification de l'augmentation de l'efficacité clinique de ce dispositif par rapport aux accélérateurs linéaires guidés par rayons X conventionnels est basée sur sa capacité à améliorer le guidage de l'image pendant la radiothérapie, en fournissant notamment un contraste supérieur des tissus mous. Cette technique s'adresse en priorité aux tumeurs proches d'organes vitaux (comme le cancer du pancréas) ou de tumeurs en mouvement (comme le cancer du poumon). Le traitement peut être adapté à chaque séance, jour après jour, en fonction des changements de position et de forme de la tumeur, de la réponse au traitement ou des tissus sains avoisinants. A ce jour, l'Europe et les Etats-Unis disposent respectivement d'une cinquantaine d'équipements.
- La hadronthérapie est une forme de radiothérapie récente : comme la radiothérapie conventionnelle, elle consiste à irradier les cellules tumorales avec un faisceau de particules pour les détruire. Mais alors que la première utilise des photons de haute énergie ou rayons X, la hadronthérapie repose sur des ions chargés positivement, notamment des ions hydrogène ou « protons » (protonthérapie) et des ions carbone. Ces ions sont accélérés dans des appareils énormes, de quelques mètres à une vingtaine de mètres de diamètre, appelés des synchrotrons ou des cyclotrons. Comparés aux rayons X, les faisceaux de la hadronthérapie sont en théorie plus précis car ils délivrent la majorité de leur énergie au niveau de la tumeur visée. Cette technique reste toutefois à ce stade assez confidentielle du fait de la lourdeur des équipements.

A la notion de meilleure conformité de dose rendue possible par l'évolution des machines, s'ajoute la notion de différentiel de dose entre les tissus tumoraux et les tissus sains en présence notamment d'un médicament candidat comme AGuIX. Les essais cliniques développés par la Société visent de façon stratégique à mettre en évidence le potentiel du médicament candidat AGuIX non seulement par indication mais aussi en perspective avec les évolutions technologiques de la radiothérapie : IMRT/Tomothérapie (NANORAD 2, NANOGBM, NANOREC, NANORT), SRS/SRT (NANOBRAINMETS), MRI-Linac (NANOSMART), Hadronthérapie (NANOPRO) et même curiethérapie dans le cas de NANOCOL (irradiation interne).

Même si AGuIX s'adapte à toutes les machines de radiothérapie et à tous les standards de soins déjà en place dans les hôpitaux et les centres de lutte contre le cancer, la Société considère que les possibilités des machines de type MRI-Linac sont particulièrement intéressantes du fait des caractéristiques théranostiques de AGuIX (double fonction diagnostique et curative à partir d'une même injection).

### **La combinaison radiothérapie et immunothérapie**

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (ICI), sont une forme d'immunothérapie qui désactive les points de contrôle utilisés par les tumeurs pour échapper au système immunitaire du patient (évasion tumorale). Récemment, une augmentation inattendue de l'efficacité des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires sous l'effet de la radiothérapie a été mise en lumière. Avec l'expansion constante des indications d'immunothérapie et de radiothérapie, le nombre de patients chez qui la question de la combinaison de ces deux modalités de traitement peut se poser est également en augmentation. Plus de 150 études se penchent actuellement sur la combinaison de la radiothérapie/chimiothérapie standardisée et de l'immunothérapie. Mais on manque actuellement de données cliniques solides permettant de comparer différentes séquences de traitement (combinaison séquentielle ou concomitante de radiothérapie et d'ICI) ou différents schémas de radiothérapie en termes de potentialisation de l'effet. Bien que la majorité des études sur la thérapie combinée radiothérapie/ICI soient limitées par l'absence

de randomisation et par une période de suivi trop courte, les premières études mettent en évidence le potentiel synergique possible de l'utilisation combinée de la radiothérapie et des ICI. La Société estime qu'AGuIX peut s'inscrire avec efficacité dans cette stratégie de combinaison, au vu notamment de ses résultats précliniques.

### **La combinaison de la radiothérapie et des inhibiteurs de DDR (DNA Damage Response - réponse aux dommages à l'ADN)**

Les dommages à l'ADN se produisent quotidiennement, et la DDR décrit les multiples façons dont ces dommages sont détectés et réparés. Deux facteurs clés influencent la DDR - le type de dommages à l'ADN et le moment où les dommages se produisent pendant le cycle cellulaire. Alors que certains types de dommages à l'ADN sont réparés rapidement, les dommages complexes à l'ADN prennent plus de temps à être réparés.

Récemment, des progrès significatifs ont été réalisés concernant ce qui est connu sur le rôle de la DDR dans le cancer et ce qui a conduit au développement de nombreuses thérapies ciblées inhibitrices de DDR pour permettre une médecine de précision pour plusieurs indications de cancer. Au-delà de la monothérapie par les inhibiteurs de DDR, il existe déjà un large éventail d'essais cliniques qui étudient les effets des traitements combinés à base d'inhibiteurs de DDR.

En fait, les thérapies inhibitrices de DDR peuvent être associées à la radiothérapie et plus récemment, même à l'immunothérapie, puisque l'inhibition des voies DDR peut déclencher une réponse immunitaire antitumorale candidats . Il est attendu que de telles combinaisons permettent d'obtenir de meilleurs résultats, d'étendre les thérapies au-delà des patients qui sont censés répondre à la monothérapie par les inhibiteurs de DDR et de surmonter la résistance en clinique.

La Société estime que les potentielles synergies issues de combinaison entre la radiothérapie ou l'immunothérapie et les inhibiteurs de DDR pourraient être testées en présence d'AGuIX, puisque celui-ci augmenterait les dommages à l'ADN et stimulerait le système immunitaire.

#### **2.2.3.2 Présentation et enjeux des principales indications visées par NH TherAguiX**

La technologie AGuIX étant « pan-cancer », les fortes propriétés intrinsèques du médicament candidat AGuIX ainsi que son caractère théranostique pourraient permettre d'améliorer le diagnostic préalable et répondre à des besoins médicaux non satisfaits dans le traitement de nombreux cancers solides par radiothérapie.

Environ 60%<sup>17</sup> des patients atteints d'un cancer reçoivent une radiothérapie et plus de 95%<sup>18</sup> des cas de cancer sont des tumeurs solides. Aux États-Unis, le nombre de cancers malins est passé de 1,4 million en 2001 à 1,7 million en 2016<sup>19</sup>. Entre 2001 et 2017, le nombre de décès par cancer est passé de 553.760 à 599.108<sup>20</sup>. Le nombre de patients qui reçoivent de la radiothérapie peut être estimé à 1 million aux États-Unis.

AGuIX pourrait aider ces patients en permettant une meilleure imagerie des tumeurs avant la radiothérapie et une radiothérapie plus efficace sur les tissus tumoraux, ou encore avec moins d'effets secondaires sur les tissus sains, ou même avec une ré-irradiation de la tumeur à moindre risque de

---

<sup>17</sup> Clinical Development of new-drug radiotherapy combinations. Sharma *et al.*, *Nat Rev Clin Oncol* 2016 13(10):627-42

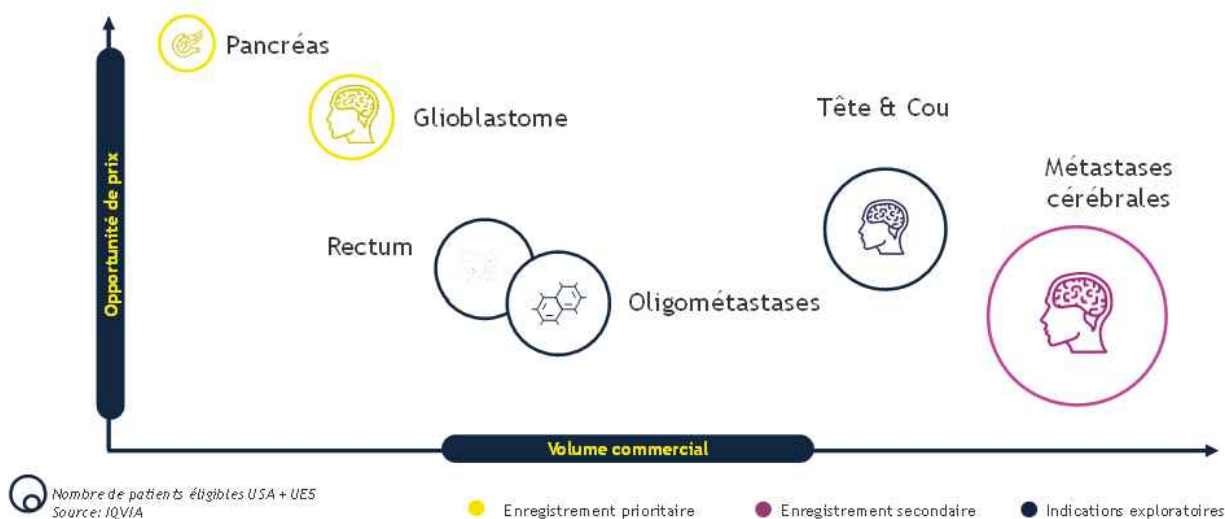
<sup>18</sup> <https://www.cancer.gov/types/common-cancers>

<sup>19</sup> US Cancer Statistics Working Group. US Cancer Statistics data visualizations tool, based on November 2018 submission data (1999-2016). Centers for Disease Control and Prevention; 2019. Accessed January 17, 2020. <https://www.cdc.gov/cancer/uscs/dataviz/index.htm>

<sup>20</sup> National Center for Health Statistics. National Vital Statistics System. Centers for Disease Control and Prevention; 2019. Accessed January 17, 2020. <https://www.cdc.gov/nchs/nvss/deaths.htm>

toxicité. La Société estime qu'AGuIX bénéficie ainsi d'un fort potentiel grâce à son efficacité et son positionnement.

Comme exposé dans le graphique ci-dessous, la stratégie prioritaire de NH TherAguix repose sur les indications où la dose d'irradiation prescrite est limitée du fait de la proximité d'organes à risques. En effet, l'injection d'AGuIX pendant la radiothérapie permet d'augmenter l'efficacité de la dose reçue par la tumeur sans changer la dose d'irradiation prescrite et donc en s'adaptant parfaitement à la norme de soin.



### Stratégie clinique de la Société en fonction des paramètres de marché

#### 2.2.3.2.1 Focus sur le pancréas

Le cancer du pancréas est la 7ème cause de décès par cancer dans le monde en 2019 (4,5% de tous les décès causés par le cancer)<sup>21</sup>. Selon les estimations de GLOBOCAN<sup>22</sup>, le cancer du pancréas se classe au 11ème rang des cancers les plus répandus dans le monde en 2018, comptant 458.918 nouveaux cas et causant 432.242 décès sans différence de genre et majoritairement au-delà de 50 ans<sup>23</sup>. Il est estimé que 116.700 cas seront diagnostiqués pour les Etats Unis et l'Europe des 5 en 2021<sup>24</sup>. Le taux de survie après 5 ans ne dépasse pas 11% pour tous les stades confondus (2011-2017)<sup>25</sup>. En fait, 82% sont des diagnostics de stade localement avancé ou métastatique<sup>26</sup>. En plus du mauvais pronostic, les tests de diagnostic disponibles sont non spécifiques, conduisant à un échec de la détection précoce de la maladie. La chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie sont traditionnellement utilisées pour soulager les patients des symptômes et prolonger leur survie. Il n'existe toujours pas de traitement curatif pour les cas de cancer du pancréas à un stade avancé. Le cancer du pancréas est donc un enjeu de santé majeur dont le besoin n'est pas pourvu.

Pour les patients pour lesquels la chirurgie n'est pas possible, c'est-à-dire pour les 40% de patients ayant des tumeurs non résécables localement avancées ou pour les 40% de patients présentant des

<sup>21</sup> Epidemiology of **Pancreatic** Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. Rawla P, et al. World J Oncol. 2019 Feb;10(1):10-27

<sup>22</sup> Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. sung et al, 2021 CA, a cancer journal for physician; 71 (3):209-249

<sup>23</sup> Epidemiology of **Pancreatic** Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. World J Oncol. 2019 Feb;10(1):10-27.

<sup>24</sup> Rapport Interne NH TherAguix (IQVIA). Définition Europe des 5 : France, Allemagne, Grande Bretagne, Italie, Espagne

<sup>25</sup> SEER data <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>

<sup>26</sup> <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>

métastases, le traitement principal est une chimiothérapie associant un ou plusieurs médicaments. Une radiothérapie est aussi parfois associée à la chimiothérapie afin de renforcer l'action respective de chaque traitement, on parle alors de radio-chimiothérapie. Notamment, le traitement par le 5-fluorouracile (5-FU) rend les cellules cancéreuses plus sensibles aux rayons de la radiothérapie externe de type SBRT (radiothérapie stéréotaxique corporelle).

La SBRT est une forme de radiothérapie de courte durée et elle permet de délivrer une radiothérapie plus intense sur une période plus courte, souvent en 1 à 5 sessions quotidiennes sur 1 à 2 semaines par rapport à 5 semaines de radiothérapie conventionnelle avec des sessions quotidiennes. Elle joue un rôle particulièrement important en tant que seule option thérapeutique locale pour les cancers du pancréas avancés. Les résultats s'avèrent cependant médiocres car les tumeurs pancréatiques sont radiorésistantes et la dose de rayons X prescrite est fortement limitée par la proximité de gros vaisseaux sanguins et d'organes vitaux radiosensibles tels que l'estomac, les intestins, le foie, les reins, la moelle épinière ou le péritoine. Même si la SBRT est actuellement une approche de soin pour le cancer du pancréas, la radiothérapie guidée par imagerie (IRM-Linac) pourrait permettre une optimisation de la conformation c'est-à-dire de l'adéquation entre le volume de la tumeur et le volume irradié.

#### 2.2.3.2.2 Focus sur le glioblastome DE NOVO et RECURRENT

Les glioblastomes (GBM) sont les tumeurs cérébrales malignes les plus fréquentes chez l'adulte avec une incidence de l'ordre de 3,19 nouveaux cas par an pour 100.000 habitants aux Etats-Unis<sup>27</sup>. L'incidence est actuellement de 20.500 cas par an pour les Etats Unis et l'Europe des 5<sup>28</sup>. Malgré le traitement de référence actuel associant une exérèse la plus large possible, une radio-chimiothérapie concomitante de 60 Gy / 30 fractions à base de témozolomide (TMZ) et une chimiothérapie adjuvante par plusieurs cycles de TMZ (protocole de STUPP), le pronostic de ces patients est mauvais. La médiane de survie globale est de 14,6 mois et la survie sans progression à 6 mois est 53,9%<sup>29</sup>.

#### Traitement du GBM en première ligne

Les traitements actuels du glioblastome standardisés en 2005 (protocole de STUPP) pour les malades nouvellement diagnostiqués sont les suivants :

- Dans un premier temps, si la tumeur n'est pas trop profonde, le traitement est chirurgical et consiste (i) soit en une biopsie pour confirmer le diagnostic, (ii) soit en une chirurgie d'exérèse la plus large possible dit d'exérèse, en sachant qu'il est en général impossible d'enlever toute la tumeur qui s'infiltré et que l'on ne peut pas enlever sans lésions importantes graves ;
- Dans un deuxième temps, le traitement standard pour les moins de 70 ans consiste en une radio-chimiothérapie combinant une radiothérapie sur le lit tumoral et légèrement en dehors avec une chimiothérapie journalière par témozolomide ;
- Dans un troisième temps, le traitement est poursuivi après un mois de repos par une chimiothérapie par témozolomide 5 jours tous les 28 pendant 6 cycles.

Ce bénéfice de survie de 15 mois est considéré comme palliatif car ne permettant pas de guérison. L'espérance de vie de cette maladie a peu évolué ces trente dernières années. Même avec une résection chirurgicale complète de la tumeur, combinée aux meilleurs traitements disponibles, le taux de survie reste très faible.

---

<sup>27</sup> Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) 2006–2010

<sup>28</sup> Rapport Interne NH TherAguix (IQVIA), 2020 Définition Europe des 5 : France, Allemagne, Grande Bretagne, Italie, Espagne

<sup>29</sup> Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma, Stupp *et al.*, **N. Engl. J. Med.** 2005;352:987-96

Cette indication reste un enjeu majeur de santé publique compte tenu de la faible espérance de vie des patients et bénéficie aussi du statut de maladie orpheline avec des possibilités d'enregistrement plus rapide en cas d'efficacité d'un médicament candidat. Dans ce contexte, AGuIX pourrait permettre une amélioration de la survie en augmentant l'efficacité de la radiothérapie sur cette indication radio-résistante et dont la dose de rayons X prescrite est limitée du fait de la présence du cerveau sain avoisinant.

### Traitement du GBM récurrent

Les GBM sont des tumeurs radio-résistantes et 90% des patients développeront une récurrence à une médiane de 8 mois après le traitement<sup>30</sup>. Il existe peu de solutions thérapeutiques en cas de récurrence, d'où l'intérêt d'augmenter les chances de contrôle local dès la première ligne de traitement en radiosensibilisant la tumeur. En 2009, le bevacizumab, un anticorps monoclonal humanisé qui cible le VEGF, a été approuvé par l'agence réglementaire américaine (Food and Drug Administration ou FDA) comme agent unique pour le glioblastome récurrent. Plusieurs essais de Phase 2 ont tenté d'associer le bevacizumab à d'autres agents de chimiothérapie, sans amélioration significative des résultats. Dans ce contexte, la ré-irradiation de récupération a longtemps été proposée comme modalité de traitement<sup>31</sup>. Il a été confirmé sur 300 patients traités après la récurrence une survie sans progression à 6 mois allant de 28% à 39% et une médiane et une survie globale à 1 an de 26% (allant de 18% à 46%<sup>32</sup>). Cependant, les progrès récents des techniques de radiothérapie, y compris la radiothérapie stéréotaxique fractionnée (FSRT), les protons et l'IMRT, permettent désormais une bien meilleure adéquation entre le volume de la tumeur à traiter et le volume de la zone à irradier (concept de « conformation »)<sup>33</sup>, ce qui a le potentiel de réduire considérablement la toxicité associée à la ré-irradiation. Plusieurs études rapportent une amélioration de l'état fonctionnel à 6 mois ainsi qu'une réduction et arrêt de l'utilisation de corticostéroïdes<sup>34</sup>. La ré-irradiation de récupération portant sur ces doses moindres, la Société estime qu'AGuIX a un rôle à jouer sur cette indication, en offrant une meilleure efficacité dans les tissus tumoraux à dose de rayons X prescrite équivalente.

#### **2.2.3.2.3 Focus sur les métastases cérébrales**

Une métastase (ou tumeur secondaire) est une tumeur formée à partir de cellules cancéreuses qui se sont détachées d'une première tumeur (tumeur primitive) et qui ont migré par les vaisseaux lymphatiques ou les vaisseaux sanguins dans une autre partie du corps où elles se sont installées. Les métastases se développent de préférence dans les poumons, le foie, les os et le cerveau. L'incidence annuelle des métastases pour les Etats Unis et l'Europe des 5 est de 140.000 cas par an, soit 7 fois plus élevée que

<sup>30</sup> Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma, Stupp *et al.*, **N. Engl. J. Med.** **2005**;352:987-96

<sup>31</sup> A phase I dose escalation study of hypofractionated stereotactic radiotherapy as salvage therapy for persistent or recurrent malignant glioma, Hudes RS *et al.*, **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** **1999** Jan 15;43(2):293-8; Results of re-irradiation of primary intracranial neoplasms with three-dimensional conformal therapy, Kim *et al.*, **Am J Clin Oncol.** **1997**; 20(4):358-63; Efficacy and toxicity of fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of recurrent gliomas (phase I/II study), Laing *et al.*, **Radiother Oncol.** **1993**;27(1):22-9; Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. Grosu *et al.*, **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** **2005**;63(2):511-9; Treatment of recurrent glioblastoma multiforme using fractionated stereotactic radiosurgery and concurrent paclitaxel, Lederman *et al.*, **Am J Clin Oncol.** **2000**;23(2):155-9.

<sup>32</sup> Stereotactically guided fractionated re-irradiation in recurrent glioblastoma multiforme, Combs *et al.*, **J Neurooncol.** **2005**; 74(2):167-71; Radiation therapy plus angiogenesis inhibition with bevacizumab: rationale and initial experience, Nieder *et al.*, **Rev Recent Clin Trials.** **2007**;2(3):163-8; Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas, Fogh *et al.*, **J Clin Oncol.** **2010** Jun 20;28(18):3048-53.

<sup>33</sup> Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas, Fogh *et al.*, **J Clin Oncol.** **2010** Jun 20;28(18):3048-53.

<sup>34</sup> Results of re-irradiation of primary intracranial neoplasms with three-dimensional conformal therapy, Kim *et al.*, **Am J Clin Oncol.** **1997**; 20(4):358-63; Efficacy and toxicity of fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of recurrent gliomas (phase I/II study), Laing *et al.*, **Radiother Oncol.** **1993**;27(1):22-9; Improvement, clinical course, and quality of life after palliative radiotherapy for recurrent glioblastoma, Nieder C, Astner ST, Mehta MP, Grosu AL, Molls M., **Am J Clin Oncol.** **2008** Jun;31(3):300-5; 3D conformal radiotherapy and cisplatin for recurrent malignant glioma, VanderSpek *et al.*, **Can J Neurol Sci.** **2008** ;35(1):57-64.

celle du glioblastome, autre tumeur cérébrale décrite dans la section précédente<sup>35</sup>. Les données basées sur la population ont rapporté qu'environ 8 à 10% des patients atteints de cancer sont atteints de tumeurs métastatiques symptomatiques dans le cerveau. D'après des études d'autopsie, des métastases cérébrales se sont avérées présentes chez 25% des patients atteints de cancer<sup>36</sup>.

Le traitement dépend (i) du nombre de métastases, selon qu'il y en a une seule, moins de cinq ou qu'il s'agit de métastases multiples, (ii) de l'organe où le cancer a commencé ainsi que (iii) d'autres facteurs comme l'âge, l'état de santé général et la réponse aux traitements précédents.

Les traitements proposés sont :

- Une exérèse chirurgicale si l'ensemble des lésions cérébrales peut être traité de façon complète. Face à une maladie disséminée, le traitement local est cependant discutable si l'évolution extra cérébrale du cancer est telle que la survie est limitée à quelques semaines. La chirurgie trouve sa meilleure indication en cas de métastase cérébrale unique de plus de 3 cm n'intéressant pas une zone fonctionnelle cérébrale importante ;
- Une radiochirurgie par irradiation stéréotaxique (une forme particulière de radiothérapie) pour traiter une à dix lésions de moins de 5 cm ;
- Lorsque l'exérèse chirurgicale et la radiochirurgie ne sont pas envisageables, l'irradiation cérébrale totale reste le standard thérapeutique, malgré les troubles cognitifs parfois observés chez les patients ayant une longue survie ;
- La chimiothérapie peut être envisagée mais reste limitée en raison du faible passage des médicaments au travers la barrière hémato-encéphalique ;
- Une thérapie ciblée choisie peut être indiquée dans certains cas, en fonction des altérations génétiques des tumeurs.

Si la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie systémique sont les principaux traitements actuellement proposés, la médiane de survie globale des patients reste inférieure à 6 mois pour les patients recevant une irradiation cérébrale totale. C'est pourquoi de nouvelles approches doivent être développées et proposées aux patients :

- L'augmentation de la dose de rayonnement au niveau des métastases cérébrales grâce à l'avènement de la stéréotaxie intracérébrale a montré un gain en survie. Cependant la stéréotaxie est actuellement réalisable uniquement lorsque le nombre de métastases est limité à dix et quand elles ne dépassent pas un diamètre de 5 centimètres.

L'absence de progrès dans la prise en charge de ces patients depuis des dizaines d'années provient de la multiplicité des lésions cérébrales, de leur radiorésistance et de la mauvaise distribution des agents cytotoxiques au niveau des métastases cérébrales.

Le premier essai clinique de NH TherAguix (NANORAD 1) a porté sur les métastases cérébrales et a donné de bons résultats (voir paragraphe 2.2.6.2 ci-dessous).

---

<sup>35</sup> Rapport Interne NH TherAguix (IQVIA), 2020. Définition Europe des 5 : France, Allemagne, Grande Bretagne, Italie, Espagne

<sup>36</sup> Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. Barnholtz-Sloan *et al.*, **J Clin Oncol.** **2004**;15;22(14):2865-72; Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma, Schouten *et al.*, **Cancer.** **2002**;15;94(10):2698-705; Epidemiology of metastatic brain tumors. Fox *et al.*, **Neurosurg Clin N Am.** **2011**;22(1):1-6

#### 2.2.3.2.4 Autres indications

##### **Le cancer du rectum :**

Le cancer colorectal se situe, tous sexes confondus, au troisième rang des cancers les **plus** fréquents (deuxième cancer chez la femme et troisième chez l'homme). Le nombre de nouveaux cas estimés par an est actuellement de 121.900 pour les Etats Unis et l'Europe des 5<sup>37</sup>. La France fait partie des pays dans lesquels le risque de cancer colorectal est élevé, tout comme les autres pays d'Europe de l'Ouest, les Etats-Unis, l'Australie et, plus récemment, le Japon. Ce cancer est beaucoup plus rare en Amérique Centrale, en Asie et surtout en Afrique<sup>38</sup>.

Le traitement des cancers colorectaux repose principalement sur la chirurgie qui vise à guérir du cancer en supprimant la portion du colon ou du rectum atteinte par la tumeur. Quand la radiothérapie est indiquée, elle est le plus souvent réalisée avant la chirurgie et fréquemment associée à une chimiothérapie afin de réduire la taille de la tumeur et ainsi la rendre plus facile à enlever. Elle peut être utilisée après la chirurgie afin de réduire le risque de récurrence locale.

Pour les cancers rectaux, la morbidité de la chirurgie radicale compromet souvent la qualité de vie.

L'intensification du traitement néoadjuvant par l'introduction d'AGuIX pendant la radio-chimiothérapie peut améliorer les chances de préservation de l'organe.

##### **Le cancer du poumon :**

Le cancer du poumon est le troisième cancer le plus répandu dans le monde. Environ 1,8 million de nouveaux cas de cancer du poumon ont été enregistrés dans le monde en 2012, soit 13% de tous les nouveaux cas de cancer. Le cancer du poumon est la cause la plus fréquente de décès par cancer, on estime qu'il est responsable de près d'un décès par cancer sur cinq<sup>39</sup>.

On estime le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon en 2021 à 235.760<sup>40</sup> aux États-Unis et à 236.227 pour l'Europe des 5<sup>41</sup>. On estime le nombre de décès par cancer du poumon en 2021 à 131.880 aux Etats-Unis.

Le cancer du poumon est donc parmi les plus meurtriers.

On distingue deux types de cancer du poumon qui progressent et se propagent différemment dans le corps :

- Le cancer du poumon à petites cellules : il s'agit de la forme la plus dangereuse de cancer du poumon qui concerne 10-20% des cas. Il croît rapidement et au moment du diagnostic, le risque que le cancer se soit déjà dispersé ailleurs dans le corps est élevé. Comme il est souvent impossible de le traiter au moyen d'une chirurgie, les traitements privilégiés sont la chimiothérapie et la radiothérapie.
- Le cancer du poumon non-à-petites cellules : cette forme de cancer du poumon, qui représente environ 80-90% de cas, se détecte et se traite plus facilement que le cancer à petites cellules car il se développe plus lentement. Cette catégorie comprend principalement trois sous-groupes que sont l'adénocarcinome, le carcinome épidermoïde et le carcinome à grandes cellules indifférenciées. Les autres formes sont beaucoup plus rares.

---

<sup>37</sup> Rapport Interne NH TherAguix (IQVIA), 2020. Définition Europe des 5 : France, Allemagne, Grande Bretagne, Italie, Espagne

<sup>38</sup> [https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10\\_8\\_9-Colorectum-fact-sheet.pdf](https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf),

<sup>39</sup> World Cancer Report 2014. World Health Organization. 2014. pp. Chapter 1.1

<sup>40</sup> <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>

<sup>41</sup> <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations>

Trois types de traitements sont utilisés en première intention pour traiter les cancers du poumon : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux (chimiothérapie conventionnelle, thérapies ciblées, immunothérapie). Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres.

Le taux de survie des personnes atteintes cinq ans après le diagnostic était de 25% aux Etats-Unis (2009-2015)<sup>42</sup>. Même si la personne répond bien au traitement dans un premier temps, les rechutes sont courantes dans les années ou les mois qui suivent.

### **Le cancer du col de l'utérus :**

C'est une maladie qui se développe sur la muqueuse du col de l'utérus, autrement dit **sur** le tissu qui le recouvre. Plus précisément, elle prend naissance dans la première couche de la muqueuse qui porte le nom d'épithélium.

La cause principale du cancer du col de l'utérus est une infection persistante par un virus, le Papillomavirus Humain ou HPV (*Human Papillomavirus*), qui se transmet par voie sexuelle. De très bons résultats d'efficacité des vaccins ont été observés, par le biais d'essais cliniques, sur la protection contre les infections par les virus HPV qu'ils ciblent, ainsi que sur les lésions précancéreuses associées. Ces observations laissent présager d'une très bonne protection de cette vaccination contre 70% des cancers du col de l'utérus.

On estime le nombre de nouveaux cas de cancer du col de l'utérus en 2019 à 44.579 aux États-Unis et dans l'Europe des 5<sup>43</sup>.

Le nombre de décès par cancer du col de l'utérus estimés en 2019 aux Etats-Unis était de 4.250 pour 13.170 cas<sup>44</sup>.

Le traitement du cancer du col de l'utérus fait appel, selon l'étendue de la maladie, à la chirurgie, la radiothérapie externe, la curiethérapie (technique de radiothérapie qui consiste à placer des éléments radioactifs à l'intérieur de l'organisme, soit au contact de la tumeur, soit dans la tumeur elle-même) et la chimiothérapie, utilisées seules ou associées :

- La chirurgie est principalement utilisée pour traiter les tumeurs de moins de 4 centimètres, limitées au col de l'utérus. Elle consiste le plus souvent à retirer l'utérus, certains tissus et organes voisins ainsi que les ganglions lymphatiques.
- La radio-chimiothérapie concomitante qui associe une radiothérapie externe, une curiethérapie et une chimiothérapie est le traitement de référence des tumeurs de plus de 4 centimètres et des tumeurs qui se sont propagées au-delà du col de l'utérus, dans le pelvis.

La curiethérapie joue un rôle important dans la prise en charge thérapeutique des patientes présentant un cancer du col de l'utérus de stade I à IVA. Elle fait partie du traitement de référence après une chimiothérapie et une radiothérapie concomitante. En effet, contrairement à la radiothérapie externe, la chute rapide de la dose de curiethérapie permet d'appliquer une dose très élevée dans le bassin central, tout en épargnant relativement la vessie, le rectum, le sigmoïde et l'intestin grêle. Cependant la présence de ces organes à risque limite cette stratégie d'augmentation de dose et encourage le développement de nouvelles stratégies d'optimisation thérapeutique, partiellement basées sur une meilleure définition des volumes cibles.

Plus de la moitié des patientes diagnostiquées présentent un cancer du col de l'utérus localement avancé (classification FIGO II / IV). Le traitement de référence, combinant une radiothérapie externe suivie d'une

---

<sup>42</sup> [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2016/](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/)

<sup>43</sup> <https://gco.iarc.fr/today/home>, NCCN Guidelines Cervical Cancer V1.2021

<sup>44</sup> NCCN Guidelines Cervical Cancer V1.2021





curiethérapie, permet d'obtenir un taux de survie à cinq ans d'environ 30-45% avec des complications. Avec cette association, les taux de récurrences locales (progression locale et récurrence locale) étaient de 20 à 50% pour les stades IIb et de 50 à 75% pour les stades III.

- En cas de métastases, c'est-à-dire quand les tumeurs ont atteint des organes éloignés, le traitement repose sur une chimiothérapie et/ou une radiothérapie (le plus souvent externe).

Si le taux net de survie, c'est-à-dire celui qui serait observé si la seule cause de décès des personnes atteintes de cancer était le cancer, est de 66% à 5 ans (diagnostics portés entre 2011 et 2017)<sup>45</sup>, le pronostic des patientes atteintes de tumeurs localement avancées est médiocre et il est nécessaire d'améliorer l'efficacité des traitements.

Bien que le bénéfice clinique des stratégies d'escalade de dose semble relativement intuitif dans une telle situation où le contrôle local joue un rôle si central, la capacité à cibler précisément l'escalade de la dose vers les zones pathologiques est une limitation majeure. Le principal défi consiste à éviter l'échec géographique de la tumeur et/ou une augmentation de l'irradiation du tissu non tumoral conduisant à des toxicités inacceptables.

Les incidences annuelles des cancers cités dans ce document pour les Etats-Unis et l'Europe des 5 (France, Allemagne, Espagne, Italie, Grande-Bretagne) sont résumées dans le tableau ci-dessous :

		Cancer du Pancréas	Glioblastome	Métastases cérébrales	Cancer du Rectum	Cancer du Poumon	Cancer du Col de l'utérus
Incidences		50 900	10 500	70 000	46 900	235 760	13 170
		65 800	10 000	70 000	75 000	236 227	31 409

## 2.2.4 Vers une médecine de précision en radiothérapie

### AGuIX, une nanoparticule théranostique

La nanoparticule AGuIX est un médicament candidat innovant s'inscrivant dans une démarche théranostique de rupture. AGuIX est une nanoparticule hybride (c'est-à-dire de composition chimique organique et inorganique) capable de cibler la tumeur puis de combiner au sein d'un même objet efficacité thérapeutique et agent diagnostic. La combinaison de ces trois caractéristiques est un pas important pour l'évolution de la médecine personnalisée.

<sup>45</sup> SEER Data (<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>)



#### Meilleur ciblage

Une fois injectée par voie intraveineuse, les particules s'accumulent dans la tumeur



#### Meilleure délimitation tumorale avant le traitement

AGuIX est visible en IRM (*agent de contraste*)



#### Meilleur index thérapeutique

L'interaction directe du médicament avec les rayons X améliore la dose différentielle entre la tumeur (éradication) et les tissus normaux (préservation)

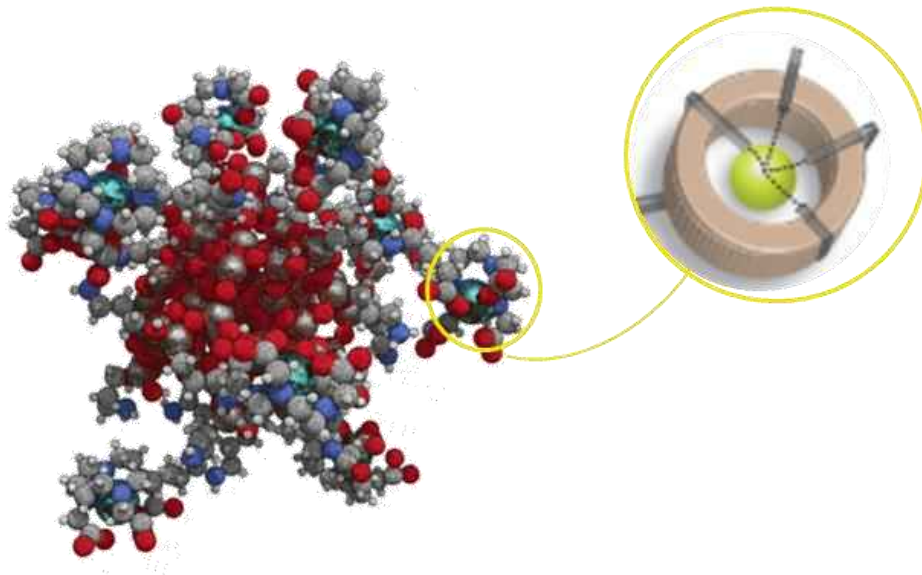


Amélioration de la durée et de la qualité de vie avec AGuIX en délivrant la bonne dose au bon endroit

*AGuIX : des propriétés physico-chimiques permettant de cibler, imager et surtout traiter*

### **AGuIX, une nanostructure innovante aux caractéristiques biomédicales multiples**

La nanoparticule AGuIX est constituée d'une matrice de polysiloxane (un dérivé de la silice) et de chélates de gadolinium (usuellement utilisés en IRM) et présente une taille dite ultrafine (diamètre proche de 5 nm). Grâce à sa structure et à sa morphologie, la nanoparticule AGuIX peut être formulée en solution injectable. Une simple administration intraveineuse peut être réalisée. Sa furtivité lui permet un ciblage spécifique des zones à traiter (tumeurs solides) et une élimination rapide de l'excédent par les voies naturelles (essentiellement via les reins). AGuIX présente des propriétés remarquables pour l'utilisation clinique :



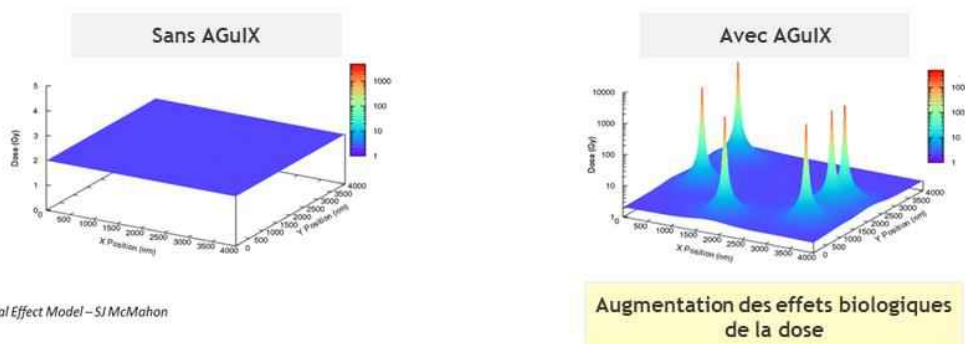
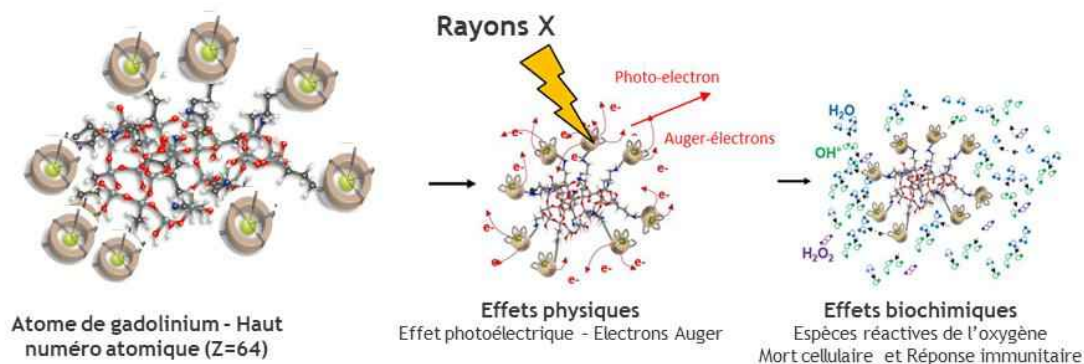
*Schéma de la nanoparticule AGuIX constitué d'une matrice de polysiloxane (dérivé de la silice) et de chélates de gadolinium (« billes vertes » avec agrandissement en haut droite)*

**Agent radiosensibilisant.** Lors de dizaines d'études précliniques menées à travers le monde, la nanoparticule AGuIX a montré des propriétés radiosensibilisantes (c'est-à-dire la capacité à augmenter localement l'efficacité de la radiothérapie) sur un grand nombre de modèles de cancers différents en association avec la radiothérapie conventionnelle mais également avec les radiothérapies innovantes de demain. L'utilisation de la nanoparticule AGuIX permet de pallier l'un des principaux défauts de la radiothérapie en permettant une augmentation de l'effet de la dose localement dans les tumeurs, tout en évitant les dommages aux tissus sains usuellement provoqués par une augmentation de la dose, entraînant ainsi une diminution des effets secondaires et une amélioration de la qualité de vie des patients. Contrairement à un agent de chimiothérapie, la nanoparticule AGuIX ne possède pas de toxicité intrinsèque comme l'ont confirmé les études précliniques et les injections réalisées chez des patients dans le cadre des essais NANORAD 1, NANORAD 2, NANOCOL (48 patients en tout). L'action sur les cellules cancéreuses n'est activée que par l'interaction avec le rayonnement de la radiothérapie.

L'effet radiosensibilisant se base sur le principe de l'augmentation de dose reposant sur l'utilisation d'atomes de numéro atomique élevé et qui sont activés par les rayonnements de la radiothérapie (Rayons X ou photons). Les photons émis par les machines de radiothérapie clinique (avec une énergie proche de la raie d'absorption K de l'atome à numéro atomique élevé considéré), ont une forte probabilité d'être absorbés par lesdits atomes. Cette absorption génère alors des photoélectrons et des cascades d'électrons Auger. De plus, la formation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) lors de l'irradiation entraîne des effets biochimiques. C'est l'atome de gadolinium qui est l'élément de numéro atomique élevé dans le cas d'AGuIX. Lors de l'interaction avec les photons et dans le cas précis de nanoparticules alliant à la fois une structure nanoparticulaire et une forte concentration en atome de numéro atomique élevé, il a été montré que cette réaction était amplifiée donnant ainsi naissance à un grand nombre d'espèces très réactives et cytotoxiques, à proximité de la particule. Cette réaction en cascade est appelée « nanoscale dose deposition » et est maximale pour les nanoparticules ultrafines de 5 nm du fait de leur très fort rapport surface sur volume<sup>46</sup>.

---

<sup>46</sup> AGuIX from bench to bedside-Transfer of an ultrasmall theranostic gadolinium-based nanoparticle to clinical medicine. Lux F. *et al.* **Br J Radiol.** 2019;92(1093)



### Description de l'interaction rayonnement-matière

**Agent de contraste IRM.** La technologie AGuIX repose en partie sur l'utilisation de l'atome de gadolinium qui est utilisé depuis 1986 comme principe actif des agents de contraste pour l'IRM et dont il a révolutionné les possibilités diagnostiques. Environ un tiers des examens IRM sont réalisés avec injection d'un agent de contraste à base de gadolinium<sup>47</sup>, ce qui correspond à 300 millions d'injections dans le monde entre 1988 et 2016<sup>48</sup>. Il est avantageux d'utiliser un principe actif déjà largement connu, documenté et plébiscité par les autorités de santé et la communauté médicale.

La nanoparticule AGuIX comprend en son sein des atomes de gadolinium aux propriétés magnétiques permettant son utilisation en tant qu'agent de contraste positif en IRM (c'est-à-dire capable d'augmenter le contraste en IRM) pour repérer les tumeurs et les délimiter précisément. La structuration du gadolinium au sein de nanoparticules permet d'augmenter fortement leur contraste en comparaison avec les agents commerciaux en raison du nombre d'atomes de gadolinium présents au sein de la nanoparticule. L'utilisation de la nanoparticule préalablement à la radiothérapie rend possible une délimitation de la tumeur permettant une délivrance de dose plus précise et limitant ainsi l'irradiation des tissus sains environnants. L'utilisation de la nanoparticule après le traitement permet de suivre l'évolution de la pathologie. Les caractéristiques d'imagerie des nanoparticules AGuIX présentent donc des atouts indéniables pour la prise en charge des patients en amont du traitement mais également en aval.

**Ciblage tumoral.** La taille ultrafine des particules (5 nm) permet une injection intraveineuse, puis une circulation sans extravasation dans les vaisseaux sanguins des tissus sains avant une élimination par les reins puis la vessie sans pénétrer dans les tissus sains. En revanche, les tissus tumoraux seront ciblés de façon passive mais très spécifique par effet dit EPR (Enhanced Permeability Retention effect)<sup>49</sup>,

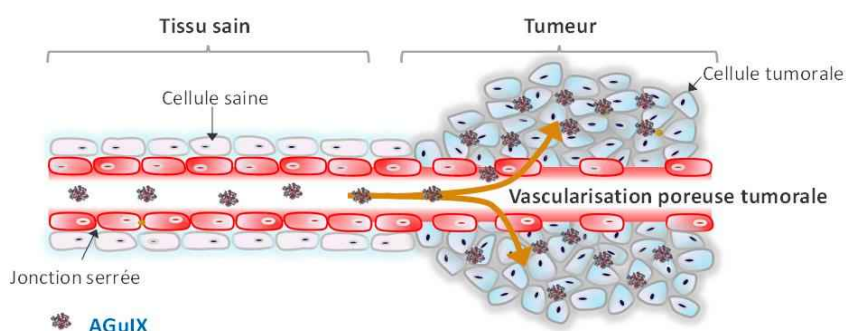
<sup>47</sup> Impacts environnementaux des agents de contraste à base de gadolinium : situation locale, approche cellulaire et *in vivo*. Ecosystèmes. Perrat Emilie. Thèse de doctorat, Université de Lorraine, 2017. Français. NNT: 2017LORR0370. tel-01810871

<sup>48</sup> 25 years of contrast-enhanced MRI: developments, current challenges and future perspectives. Lohrke J *et al.* **Adv Ther.** 2016; 33(1): 1-28

<sup>49</sup> A Retrospective 30 Years After Discovery of the Enhanced Permeability and Retention Effect of Solid Tumors: Next-Generation Chemotherapeutics and Photodynamic Therapy--Problems, Solutions, and Prospects, Maeda *et al.*, **Microcirculation**

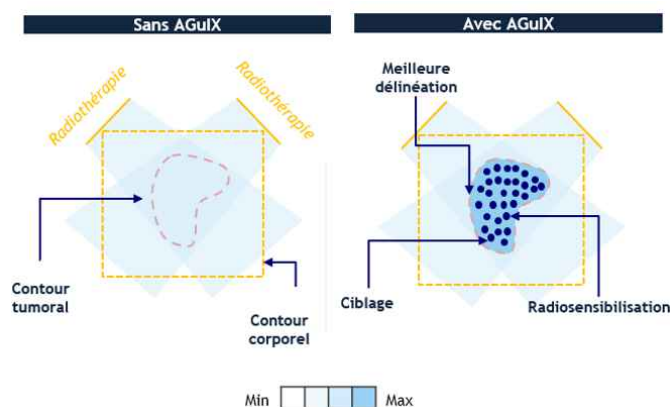
assurant ainsi une bonne pénétration tumorale. L'effet EPR est lié au développement anormal et anarchique des vaisseaux sanguins et à l'inefficacité du drainage lymphatique dans les tissus tumoraux. Le premier crée des écarts entre les cellules endothéliales qui autorisent le passage de petites particules ou molécules. Le second empêche l'évasion des particules de la tumeur. Principalement, ces deux déformations structurales piègent les nanoparticules ou petites molécules dans les tissus tumoraux.

L'effet EPR a révolutionné l'imagerie médicale dans les années 80 en permettant l'utilisation des agents de contraste pour différencier les zones saines des zones tumorales. Il est aussi à la base de la bonne pénétration d'AGuIX dans les tumeurs pour lequel le ciblage a été démontré et même au-delà du ciblage, une rétention tumorale pouvant aller jusqu'à 7 jours comme l'a montré l'essai clinique NANORAD 1. Cette rétention tumorale est un avantage important pour la radiothérapie, habituellement fractionnée sur plusieurs jours à plusieurs semaines.



*Description de l'effet EPR (Enhanced Permeability Retention)*

Ces trois caractéristiques majeures permettent à la nanoparticule AGuIX d'augmenter l'indice thérapeutique de la radiothérapie, c'est-à-dire son rapport bénéfice/risque tout en ne limitant pas le traitement concomitant par la chimiothérapie et la chirurgie. Les propriétés thérapeutiques de la nanoparticule AGuIX ne sont pas limitées à une indication mais peuvent être appliquées pour toute tumeur solide conférant un caractère universel au médicament candidat AGuIX.








*Augmentation de l'index thérapeutique de la radiothérapie*

## 2.2.5 Environnement concurrentiel

NH TherAguix est un des acteurs les plus avancés sur le marché des radiosensibilisants, l'acteur sans doute le plus avancé étant Nanobiotix, dont la nanoparticule a obtenu la marque CE de l'UE pour le

2016;23(3):173-82; Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review, Maeda *et al.*, *J Control Release*. 2000; 1:65(1-2):271-84.

traitement du sarcome. Le tableau ci-dessous regroupe les principaux concurrents de la Société ainsi que leur positionnement.

	Société	Taille des particules	Mode d'administration	Effet Théranostique	Adaptation au parcours de soin	Essais cliniques en cours
Sociétés les plus avancées		5 nm	<b>IntraVeineux</b> Autres: inhalation, IT	✓ Gadolinium Agent de contraste IRM	✓ Pas de modification du parcours de soin	Phase 2
		50 nm	<b>IntraTumoral</b>	✗ Hafnium	✗ Nécessite l'intervention d'un praticien expérimenté	Phase 3 dans le cancer Tête et cou Marquage CE pour le Sarcome
		15 nm	<b>IntraTumoral + Dispositif Médical</b>	✗ Fer	✗ Nécessite l'intervention d'un praticien expérimenté et un dispositif médical	Phase 2 dans le cancer de la prostate Marquage CE pour les tumeurs cérébrales
Nouveaux entrants						
						
						

Positionnement de NH TherAguix par rapport à son environnement concurrentiel

Nanobiotix est une société française qui développe en phase clinique des nanoparticules d'oxyde d'hafnium pour une interaction directe avec la radiothérapie, avec notamment le lancement du premier essai de Phase 3 de la molécule NBTXR3 aux États-Unis<sup>50</sup>. NBTXR3 est évalué dans plusieurs essais cliniques et d'autres à venir sur les indications du sarcome des tissus mous (marquage CE en UE), des cancers de la tête et du cou, du carcinome hépatocellulaire (et métastases du foie), du cancer du rectum et du cancer du pancréas (Phase 1b à 2/3). Hensify® (NBTXR3) a reçu une autorisation de commercialisation (marquage CE) en 2019 pour le traitement des sarcomes de tissus mous localement avancés. Nanobiotix étudie aussi la combinaison avec des inhibiteurs des points de contrôles immunitaires.

MagForce Nanotech est une société allemande qui développe une technologie, NanoTherm®, basée sur des nanoparticules d'oxydes de fer d'un diamètre de 15-20 nm permettant un traitement par hyperthermie magnétique des tumeurs. Les particules sont injectées dans la tumeur ou dans la zone réséquée au moment de la chirurgie où elles s'agglomèrent pour former un implant qui produira de la chaleur après activation par un champ magnétique afin de détruire, affaiblir ou rendre radio ou chimio-sensibles les cellules cancéreuses, dans la perspective d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie concomitante. Cette technique permettrait d'augmenter l'index thérapeutique sans impacter les tissus sains. C'est une technique associée à la chirurgie et qui utilise à la fois des nanoparticules mais aussi un dispositif médical additionnel. L'efficacité de la thérapie NanoTherm® a été testée cliniquement sur environ 90 patients souffrant de tumeur cérébrale, ainsi que et dans des études pilotes sur environ 80 patients souffrant, entre autres, de cancers du pancréas, de la prostate, du sein et de l'œsophage. NanoTherm® a bénéficié d'un marquage CE en 2011 pour le traitement de tumeurs cérébrales.

<sup>50</sup> « La biotech Nanobiotix lève 100 millions de dollars au Nasdaq », Les Echos, 11 décembre 2020 (consulté le 12 décembre 2020)

Les principaux facteurs de différenciation d'AGuIX par rapport aux nanoparticules de ses deux principaux concurrents sont :

- Sa taille, plus petite, qui permet selon la Société une meilleure pénétration de la tumeur, et ce de manière plus homogène. Sa petite taille entraîne aussi un plus grand effet radiosensibilisant. En effet, lorsque la taille des nanoparticules diminue, les événements ionisants ont une plus grande chance de se réaliser à l'extérieur de la nanoparticule elle-même, augmentant ainsi la dose déposée aux alentours de cette dernière<sup>51</sup>. Plus précisément, les études ont montré que des nanoparticules de 3 nm produisent plus d'électrons de basse énergie cytotoxique que des nanoparticules de 6 nm<sup>52</sup> et que des nanoparticules de 2 nm ont une plus grande efficacité que des entités de diamètre de 50 nm en raison de la perte d'énergie observée au centre de ses dernières<sup>53</sup>.
- Une administration par voie intraveineuse et une très bonne élimination par le rein.
- Une intégration plus aisée dans le parcours de soin du fait des injections systémiques par voie intraveineuse : AGuIX s'adapte aux protocoles standards de soin et ne nécessite aucune formation particulière du personnel soignant.
- Un champ de tumeurs solides adressables potentiellement plus élevé du fait de ce mode d'administration.

Comme décrit dans le tableau ci-dessus, d'autres acteurs se sont positionnés sur ce marché avec des approches différentes. Spago développe des particules de 20 nm pour les besoins de l'IRM (Phase 1b) ou encore pour la médecine nucléaire (stade préclinique) en utilisant l'effet EPR. Rimo s'est positionné sur le développement de particules d'hafnium de 20 nm injectée par voie intratumorale (Phase 1). Elucida fabrique des particules de 7 nm pour l'imagerie ciblée ou radionucléaire (Phase 1b).

### 2.2.6 Développement préclinique et clinique d'AGuIX

Le tableau ci-dessous présente le détail des neuf essais menés par la Société :

- Un essai terminé : NANORAD 1 ;
- Trois essais en cours : NANORAD 2, NANOCOL, NANOBRAINMETS ;
- Quatre essais acceptés par les autorités réglementaires mais non-initiés à la date du présent Document d'Enregistrement : NANOSMART, NANOGBM, NANOPRO, NANORT-MSK ; et
- Un essai pour lequel un financement a été obtenu : NANORT, NANOREC.

---

<sup>51</sup> Gold nanoparticles for cancer radiotherapy: a review, Haume *et al.*, **Cancer Nanotechnol** 2016;7(1):8

<sup>52</sup> Nanoscale energy deposition by X-ray absorbing nanostructures, Carter *et al.*, **J. Phys. Chem. B**, 2007; 111(40):11622-5

<sup>53</sup> Biological modeling of gold nanoparticle enhanced radiotherapy for proton therapy, Lin Y *et al.*, **J. Phys Med Biol.** 2015; 21:60(10):4149-68

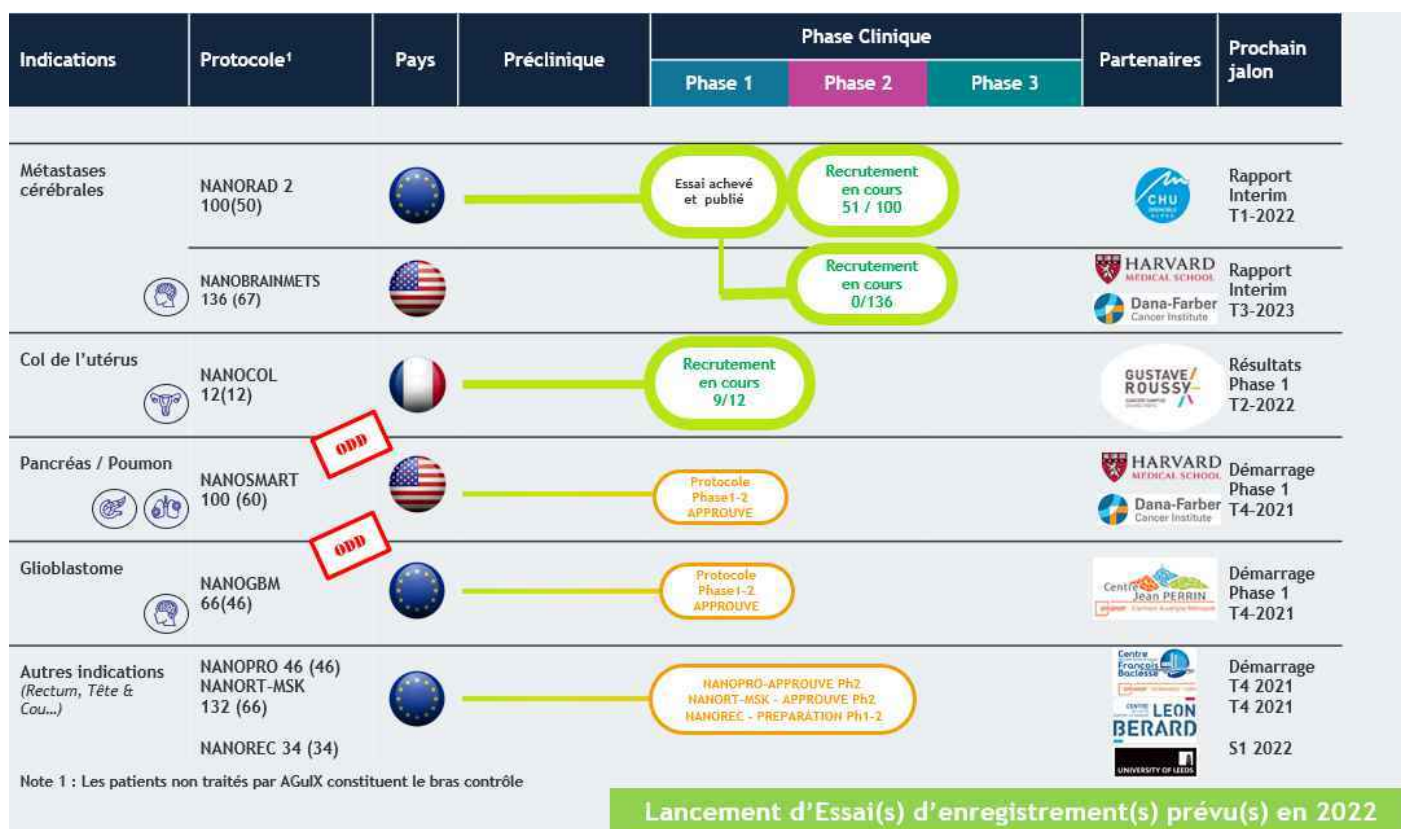
Fin 2021, la Société a pour objectif d'avoir 8 études en cours de recrutement.

Essais cliniques	Promoteur	Indication(s)	Nombre total de patients prévus incluant le bras contrôle (Nombre de patients traités avec AGuIX)	Dose	Zone	Design	Statut
<b>NANORAD 1</b> Phase 1b – en combinaison avec une irradiation pan-encéphalique	CHU Grenoble-Alpes <i>Dr Camille Verry</i>	Métastases cérébrales multiples	15 (15)	1 injection 15 / 30 / 50 / 75 / 100 mg/kg	UE	Monocentrique, Non randomisée, Escalade de dose, Ouverte	Terminé
<b>NANORAD 2</b> Phase 2 – en combinaison avec une irradiation pan-encéphalique	CHU Grenoble-Alpes <i>Drs Camille Verry &amp; Julie Villa</i>	Métastases cérébrales multiples	100 (50)	3 injections 100 mg/kg	UE	Multicentrique, Randomisée avec bras contrôle, Adaptative, Ouverte	En cours (51 patients inclus)
<b>NANOBRAINMETS</b> Phase 2 – en combinaison avec une irradiation stéréotaxique	Dana Farber / Brigham and Women's Cancer Center (Boston) <i>Dr Ayal Aizer</i>	Métastases cérébrales	134 (67)	2 ou 3 injections 100 mg/kg	US	Multicentrique, Randomisée avec bras contrôle, Double aveugle	En cours, début du recrutement
<b>NANOCOL</b> Phase 1b - en combinaison avec une chimio-radiothérapie à base de cisplatine et une curiethérapie	Gustave Roussy (Paris) <i>Pr Cyrus Chargari</i>	Cancer du col de l'utérus localement avancé	12 (12)	3 injections 30 / 50 mg/kg	UE	Monocentrique, Non randomisée, Escalade de dose, Ouverte	En cours (9 patientes inclus)
<b>NANOSMART</b> Phase 1b/2 – en association avec une irradiation stéréotaxique adaptative guidée par l'IRM	Dana Farber / Brigham and Women's Cancer Center (Boston) <i>Dr Jonathan Leeman</i>	Cancers du pancréas localement avancés ou non résécables et cancers/métastases du poumon en localisation centrale	100 (60)	2 ou 3 injections 75 / 100 mg/kg (Phase 1b) Dose recommandée (Phase 2)	US	Monocentrique, Ouverte, Escalade de dose (Phase 1b), Randomisée avec bras contrôle (Phase 2)	Essai accepté par les autorités santé et le CPP mais non encore démarré
<b>NANOGBM</b> Phase 1b/2 – en association avec une radio-chimiothérapie à base de témozolomide	Centre Jean Perrin (Clermont-Ferrand) <i>Dr Juliette Moreau</i>	Glioblastome nouvellement diagnostiqué	66 (46)	4 injections 50 / 75 / 100 mg/kg (Phase 1b) Dose recommandée (Phase 2)	UE	Multicentrique, Ouverte, Escalade de dose (Phase 1b), Randomisée avec bras	Essai accepté par les autorités santé et le CPP mais non encore démarré



Essais cliniques	Promoteur	Indication(s)	Nombre total de patients prévus incluant le bras contrôle (Nombre de patients traités avec AGuIX)	Dose	Zone	Design	Statut
						contrôle (Phase 2)	
<b>NANOPRO</b> Phase 2 – en association avec une protonthérapie hypofractionnée	Centre François Baclesse (Caen) <i>Dr Delphine Lerouge</i>	Réirradiation de cancers de la tête et du cou	46 (46)	3 injections 100 mg/kg	UE	Multicentrique, Non randomisée, Ouverte	Essai accepté par les autorités santé et le CPP mais non encore démarré
<b>NANORT-MSK</b> Phase 2 – en association avec une irradiation stéréotaxique	Centre Léon Bérard (Lyon) <i>Drs Coralie Montchamont et Marie-Pierre Sunyach</i>	Lésions tumorales musculo-squelettiques (cancer rénal, sarcome ou mélanome métastatique ou sarcome non métastatique)	132 (66)	3 ou 4 injections 100 mg/kg	UE	Multicentrique, Randomisée avec bras contrôle, Ouverte	Essai accepté par les autorités santé et le comité de protection des personnes (CPP) mais non encore démarré
<b>NANOREC</b> Phase 1b/2 – en association avec une irradiation stéréotaxique	Hôpital de Leeds (Royaume-Uni) <i>Dr Aaron Quyn</i>	Cancer du rectum	34 (34)	1 injection 50 / 100 mg/kg (Phase 1b) Dose recommandée (Phase 2)	UE	Multicentrique, Escalade de dose (Phase 1b), Non-randomisée sans bras contrôle (Phase 2), Ouverte	Essai en préparation

Le graphique ci-dessous présente le plan de développement clinique de la Société sur ces différentes indications, avec un démarrage des essais d'enregistrement envisagé pour 2022, afin de permettre une demande d'un enregistrement en 2025 :



### Essais cliniques de Phase 1b et 2 devant être développés par la Société en 2021

La mention Orphan Drug Designation (ODD) signifie que, pour les indications concernées, le médicament a obtenu le statut de médicament orphelin aux Etats-Unis, ce qui permet de prétendre à une voie d'enregistrement plus rapide (Fast Track) en cas de résultats probants.

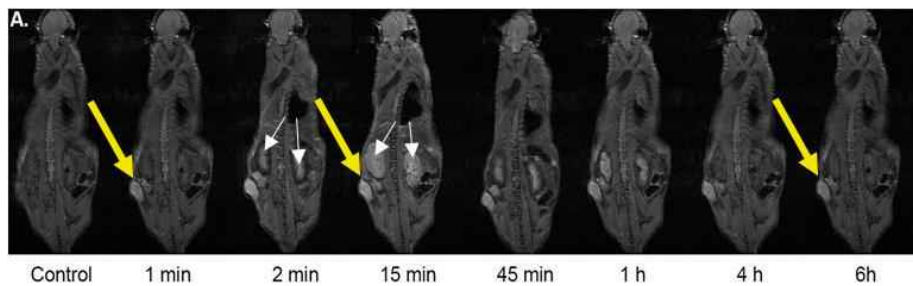
#### 2.2.6.1 Résultats précliniques

La nanoparticule AGuiX est une nanoparticule hybride (composition chimique à la fois organique et inorganique) issue du monde académique et brevetée en 2010. A la suite de ce brevet, de nombreuses études précliniques ont été menées grâce à plus d'une vingtaine de partenariats collaboratifs avec des équipes de premier plan en France mais plus largement en Europe et aux Etats-Unis, spécialisées en recherche biomédicale préclinique (expériences *in vitro* ou *in vivo*). Ces études ont permis de valider les procédés de synthèse, d'étudier les mécanismes biologiques et de valider le ciblage des tissus, la prise de contraste en imagerie et *in fine*, ce qui est le plus important, l'effet radiosensibilisant en combinaison avec la radiothérapie, sur de nombreuses indications précliniques comme le montre le tableau ci-après.

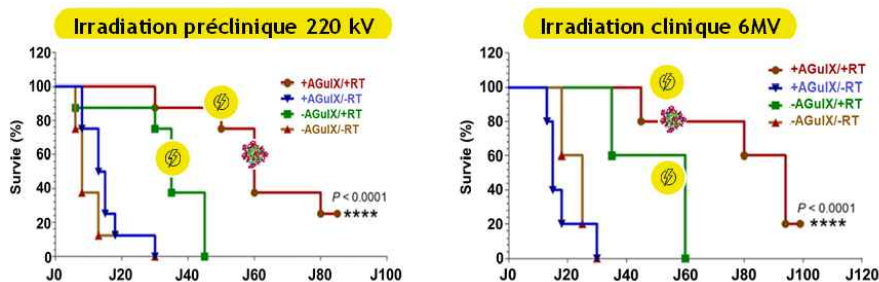
Les études *in vitro* ont été menées sur différentes lignées cellulaires (d'origine humaine et non-humaine) par différents laboratoires indépendants. Le traitement avec AGuiX a été associé à des irradiations à différentes énergies, y compris des irradiations à 6 MV utilisées en clinique qui sont utilisées pour la radiothérapie clinique. Dans toutes les conditions testées, une augmentation de la dose d'irradiation a été observée en combinant AGuiX avec la radiothérapie par rapport à la radiothérapie seule, avec une mesure du paramètre SER (Sensitivity Enhancement Ratio ou ratio d'augmentation de la sensibilité, pour une irradiation à 2 ou 4 Gy) comprise entre 1,1 et 2,5 toutes études confondues.

Les études *in vivo* ont été menées chez des animaux porteurs de tumeurs intracrâniennes (gliosarcome et métastases cérébrales multiples de mélanome), mais également sur des modèles de tumeurs sous-cutanées de différents types de cancers (mélanome, glioblastome, carcinomes pancréatiques ou cancers des voies aéro-digestives supérieures) et de cancer du poumon. Les administrations intraveineuses, intra-tumorales ou intrapulmonaires d'AGuIX ont été combinées avec différentes irradiations à différentes énergies, y compris des irradiations à 6 MV. Dans toutes les conditions testées, un bénéfice a été observé en combinant AGuIX avec la radiothérapie par rapport à la radiothérapie seule, avec une amélioration de la durée de vie des animaux comprise entre 25 à 107% en fonction des modèles tumoraux.

La figure ci-dessous met en évidence les résultats obtenus au Dana-Farber Cancer Institute (Harvard) sur un modèle murin de cancer du pancréas. Ces résultats mettent en évidence les qualités d'AGuIX comme agent de contraste mais aussi la prolongation de la survie des animaux porteurs de tumeur lorsque AGuIX est combiné à la radiothérapie (machine délivrant des photons ayant une énergie soit de 220 kV, soit 6 MV) : la médiane de survie des animaux (délai dans lequel la moitié des individus d'un échantillon sont décédés, l'autre moitié étant encore vivante) est de 60 jours pour le groupe AGuIX combiné à la radiothérapie contre 35 jours pour le groupe radiothérapie seule (à 220 kV) et de 95 jours pour le groupe AGuIX combiné à la radiothérapie contre 60 jours pour le groupe radiothérapie à 6 MV<sup>54</sup>.



*Suivi IRM d'une tumeur de pancréas implantée en sous cutané chez le rongeur, permettant de vérifier le ciblage avant la radiothérapie après injection intraveineuse. La tumeur (marquée par la flèche jaune) présente un hypersignal du fait de la présence d'AGuIX (idem pour les deux reins (flèches blanches) qui participent à l'élimination des particules AGuIX non piégées par la tumeur)*



*Les courbes de survie des animaux porteurs de tumeurs du pancréas mettent en évidence une meilleure médiane de survie lorsque AGuIX est combiné à la radiothérapie (en comparaison avec des animaux non traités, ou traités avec radiothérapie seule, ou AGuIX seul) et ce avec les deux sources d'irradiation utilisées*

<sup>54</sup> Advanced multimodal nanoparticles delay tumor progression with clinical radiation therapy, Detappe *et al.* **J Control Release.** 2016; 28;238:103-113

Ces résultats sont disponibles dans plus de 70 publications scientifiques concernant l'évaluation d'AGuIX. Ils ont été validés par les pairs et résultent de collaborations entre les équipes qui ont développé AGuIX et des laboratoires académiques variés. Ils sont partiellement résumés dans un article de revue (une synthèse qui dresse un état des lieux de la recherche sur AGuIX) paru en 2018 dans le *British Journal of Radiology*<sup>55</sup> et ont été intégrés à la documentation réglementaire concernant le médicament candidat.

Les résultats sont présentés ici par type d'indication tumorale :

Indications	Equipes de recherche	Lignées cellulaires tumorales	Expériences précliniques <i>In vitro</i>	Imagerie <i>In vivo</i>	Radiothérapie <i>In vivo</i>	Publications
<b>Tumeurs cérébrales</b>	G. Le Duc – ESRF – Grenoble	9L Gliosarcome		IRM	MRT et radiothérapie 6 MV	Mignot <i>et al.</i> , <i>Eur. J. Chem.</i> , 2013. G. Le Duc <i>et al.</i> , <i>Cancer Nanotechnology</i> , 2014 S. Dufort <i>et al.</i> , <i>Sci. Rep.</i> 2016 C. Verry <i>et al.</i> , <i>Nanomedicine</i> , 2016 S. Dufort <i>et al.</i> , <i>J. Clin. Neurosci.</i>
	H. Elleaume – CEA - Grenoble	F98 Rat gliome	Radiothérapie 65 keV and 1.25 MeV			Taupin <i>et al.</i> , <i>Phys.med. Biol.</i> , 2015
	M. Dutreix – Institut Curie – Orsay S. Lacombe – ISMO – Orsay M. Barberi-Heyob – CRAN - Nancy	U87 glioblastome	Radiothérapie 660 keV et 1.25 MeV et 6 MV	Imagerie optique et <sup>89</sup> Zr(DFO) TEP		P. Mowat <i>et al.</i> , <i>J. Nanosci. Nanotechnol.</i> , 2011.
	K. Butterworth – Queen's university – Belfast -UK	T98G	Radiothérapie 225 keV			Sancey <i>et al.</i> , <i>Br. J. Radiol.</i> , 2014
C. Rodriguez – Lyon Sud	B16F10 métastases cérébrales de mélanome	Radiothérapie 320 kV	MRI	Radiothérapie 320 kV	S. Kotb <i>et al.</i> , <i>Theranostics</i> , 2016	
<b>Tumeurs du poumon</b>	P. Ghoroghchian – Harvard Medical School – Boston - USA	H460	Radiothérapie 220 kVp	Imagerie optique	Radiothérapie 220 kVp	A. Detappe <i>et al.</i> , <i>Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.</i> , 2020
	D. Boudard – Faculté de médecine St Etienne Q. Liu – Radiation Medicine – Tianjin, China	Carcinome du poumon humain A549	Radiothérapie 250 kV and 660 keV			L. Sancey <i>et al.</i> , <i>J. Nanobiotechnol.</i> , 2020

<sup>55</sup> AGuIX from bench to bedside—Transfer of an ultras-small theranostic gadolinium-based nanoparticle to clinical medicine. **Lux F et al.** *Br J Radiol* 2018; 91: 20180365

Indications	Equipes de recherche	Lignées cellulaires tumorales	Expériences précliniques In vitro	Imagerie In vivo	Radiothérapie In vivo	Publications
	Q. Liu – Radiation Medicine – Tianjin, China	H1299	Radiothérapie 660 keV		Radiothérapie 660 keV	Y. Du <i>et al.</i> , <i>Applied Materials &amp; Interfaces</i> , 2020
	J. L. Coll – IAB - Grenoble	H358 Luc		IRM – Imagerie optique	Radiothérapie 200 keV	S. Dufort <i>et al.</i> , <i>Small</i> , 2015
Tumeurs du pancréas	R. Berbeco Harvard - Boston	Capan 1	Radiothérapie préclinique et 6 MV et 6 MV FFF	MRI	Radiothérapie préclinique et 6 MV et 6 MV FFF	A. Detappe <i>et al.</i> , <i>J. Control. Release</i> , 2016
	J. P. Pouget – IRCM Montpellier	Panc 1	<sup>177</sup> Lu			Résultats non publiés
	J. P. Pouget – IRCM Montpellier	MiaPaca 2	<sup>177</sup> Lu			Résultats non publiés
Tumeur du col de l'utérus	R. Berbeco Harvard - Boston	Carcinome du col de l'utérus HeLa	Radiothérapie 220 kVp et 6 MV			M. Luchette <i>et al.</i> , <i>Nanomedicine</i> , 2014
	S. Lacombe – ISMO – Orsay	Carcinome du col de l'utérus HeLa 3D	Radiothérapie 660 keV			P. Maury <i>et al.</i> , <i>Front. Bioeng. Biotechnol.</i> , 2021
Cancer de la prostate	K. Butterworth Queen's University - Belfast	DU145	Radiothérapie 225 keV			Sancey <i>et al.</i> , <i>Br. J. Radiol.</i> , 2014
	K. Butterworth Queen's University - Belfast	PC3	Radiothérapie 225 keV			Sancey <i>et al.</i> , <i>Br. J. Radiol.</i> , 2014
	K. Butterworth Queen's University - Belfast	PNT2-C2	Radiothérapie 225 keV			Résultats non publiés
Cancer du sein	P. Ghoroghchian – Harvard Medical School – Boston - USA	Triple négatif E0771	Radiothérapie 220 kVp	Imagerie optique	Radiothérapie 220 kVp	A. Detappe <i>et al.</i> , <i>Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.</i> , 2020
	C. Anderson – Pittsburgh University - USA	4T1		TEP <sup>64</sup> Cu(NOD AGA)		F. Lux <i>et al.</i> , <i>Br. J. Radiol.</i> , 2018
	Q. Liu – Radiation Medicine – Tianjin, China	MDA-MB-231	Radiothérapie 660 keV		Radiothérapie 660 keV	Résultats non publiés
	Q. Liu – Radiation Medicine – Tianjin, China	MDA-MB-468	Radiothérapie 660 keV		Radiothérapie 660 keV	Résultats non publiés
Mélanome	R. Berbeco Harvard – Boston	B16F10	Radiothérapie 220 kVp et <sup>125</sup> I			S. Kotb <i>et al.</i> , <i>Theranostics</i> , 2016

Indications	Equipes de recherche	Lignées cellulaires tumorales	Expériences précliniques <i>In vitro</i>	Imagerie <i>In vivo</i>	Radiothérapie <i>In vivo</i>	Publications
	J. P. Pouget – IRCM Montpellier					Résultats non publiés
	Q. Liu – Radiation Medicine – Tianjin, China	B16	Radiothérapie 660 keV		Radiothérapie 660 keV et Radiothérapie combinée à l'immunothérapie (tumeur primaire et métastases)	Résultats non publiés
	J. L. Coll – IAB - Grenoble	A375			Radiothérapie	F. Lux <i>et al.</i> , <i>Br. J. Radio.</i> , 2018
<b>Cancer tête et cou</b>	C. Rodriguez-Lafrasse HCL - Lyon	Carcinome tête et cou SQ20B	Radiothérapie 250 kV and <sup>6</sup> C		Radiothérapie 320 kV	A.S. Wozny <i>et al.</i> , <i>Nanomedicine</i> , 2017 F. Lux <i>et al.</i> , <i>Br. J. Radio.</i> , 2018
	C. Rodriguez-Lafrasse HCL - Lyon	Carcinome tête et cou Cal33	Radiothérapie 250 kV and <sup>6</sup> C	Imagerie optique	Radiothérapie 200 kV	A.S. Wozny <i>et al.</i> , <i>Nanomedicine</i> , 2017
	C. Rodriguez-Lafrasse HCL - Lyon	Carcinome tête et cou FaDu	Radiothérapie 250 kV and <sup>6</sup> C			A.S. Wozny <i>et al.</i> , <i>Nanomedicine</i> , 2017
<b>Chondrosarcome</b>	C. Rodriguez-Lafrasse HCL - Lyon	Chondrosarcome de rat xenogreffé (SWARM)		SPECT <sup>111</sup> In	Radiothérapie – 320 kV	F. Lux <i>et al.</i> , <i>Br. J. Radio.</i> , 2018
<b>Cancer des ovaires</b>	J. P. Pouget – IRCM Montpellier	SK-OV-3-luc	<sup>177</sup> Lu - Trastuzumab			Résultats non publiés
<b>Carcinome épidermoïde</b>	J. P. Pouget – IRCM Montpellier	A431-luc	<sup>177</sup> Lu - Trastuzumab			Résultats non publiés
<b>Cancer du foie</b>	Hu <i>et al.</i> Etude indépendante	Carcinome hépatocellulaire HepG2	Radiothérapie 250 kV	PET <sup>64</sup> Cu	Radiothérapie 250 kV	P. Hu <i>et al.</i> , <i>Nanoscale Res. Lett.</i> , 2017
	P. Fries – Saarland University Medical Center – Homburg - Germany	CC531 CLS		IRM		P. Fries <i>et al.</i> , <i>RoFo</i> , 2015

La Société mène en parallèle des études précliniques afin d'obtenir des données essentielles sur le potentiel d'AGuIX à induire une réponse immunitaire antitumorale après activation par radiothérapie.

En effet, il a été montré récemment que la radiothérapie pouvait abolir les mécanismes de résistance contrôlés par les tumeurs en déclenchant une reprogrammation fonctionnelle des macrophages qui sont associés aux tumeurs et qui favorisent la progression tumorale. En reprogrammant les fonctions biologiques de ces macrophages, la radiothérapie soutient le développement d'une réponse immunologique efficace et peut augmenter l'efficacité de l'immunothérapie.

Les premiers résultats *in vitro* effectués par la Société ont montré que la combinaison d'AGuIX avec la radiothérapie permet d'augmenter la capacité des macrophages associés aux tumeurs à être reprogrammés de macrophages pro-tumoraux en macrophages pro-inflammatoires et à soutenir le développement d'une réponse immunologique antitumorale. Les travaux se poursuivent pour déchiffrer les mécanismes biologiques déclenchés par la combinaison d'AGuIX et de la radiothérapie et qui jouent un rôle essentiel dans l'activation des macrophages associés aux tumeurs, la maturation ou l'infiltration de cellules immunitaires et dans les processus biologiques indispensables à la mise en œuvre d'une réponse antitumorale efficace<sup>56</sup>.

#### 2.2.6.2 Essais NANORAD 1 et 2 dans les métastases cérébrales

Cette section présente les résultats de la première étude chez l'homme de Phase 1b NANORAD 1 initiée en 2016. Cette étude a été financée par NH TherAguix sous la responsabilité du CHU Grenoble Alpes en tant que promoteur (principal investigateur (p.i.) Dr Camille Verry). Elle a été finalisée en 2019 et a donné lieu à un rapport final et deux publications scientifiques internationales<sup>57</sup>. Le succès de cette étude a permis de poursuivre les investigations concernant le traitement des métastases cérébrales par deux études de Phase 2 à la fois dans le cadre d'une irradiation pan-encéphalique NANORAD 2 (CHU de Grenoble Alpes, p.i. Dr Camille Verry, recrutement en cours, 51 patients recrutés sur 100) mais aussi dans le cadre d'un protocole d'irradiation stéréotaxique NANOBRAINMETS (Dana-Farber Cancer Institute, p.i. Dr Ayal Aizer, recrutement en cours).

#### Protocole de l'étude NANORAD 1

**NANORAD 1** est une étude de Phase 1b d'escalade de dose, monocentrique, ouverte et non randomisée. 15 patients (3 patients par dose) ont été traités par 5 doses d'AGuIX (15, 30, 50, 75 et 100 mg/kg), administrées en une injection intraveineuse unique suivie d'une radiothérapie pan-encéphalique (30 Gy en 10 fractions de 3 Gy), protocole standard utilisé au CHU Grenoble Alpes.

**L'objectif principal** de cet essai était d'évaluer la faisabilité et la tolérance d'une administration intraveineuse d'AGuIX en combinaison avec une irradiation pan-encéphalique, en identifiant les toxicités limitant la dose. Les objectifs secondaires incluaient la pharmacocinétique, la distribution d'AGuIX dans les métastases cérébrales et dans le tissu sain environnant, la réponse des métastases cérébrales au traitement selon les critères RECIST v1.1, la survie sans progression intracrânienne et la survie globale.

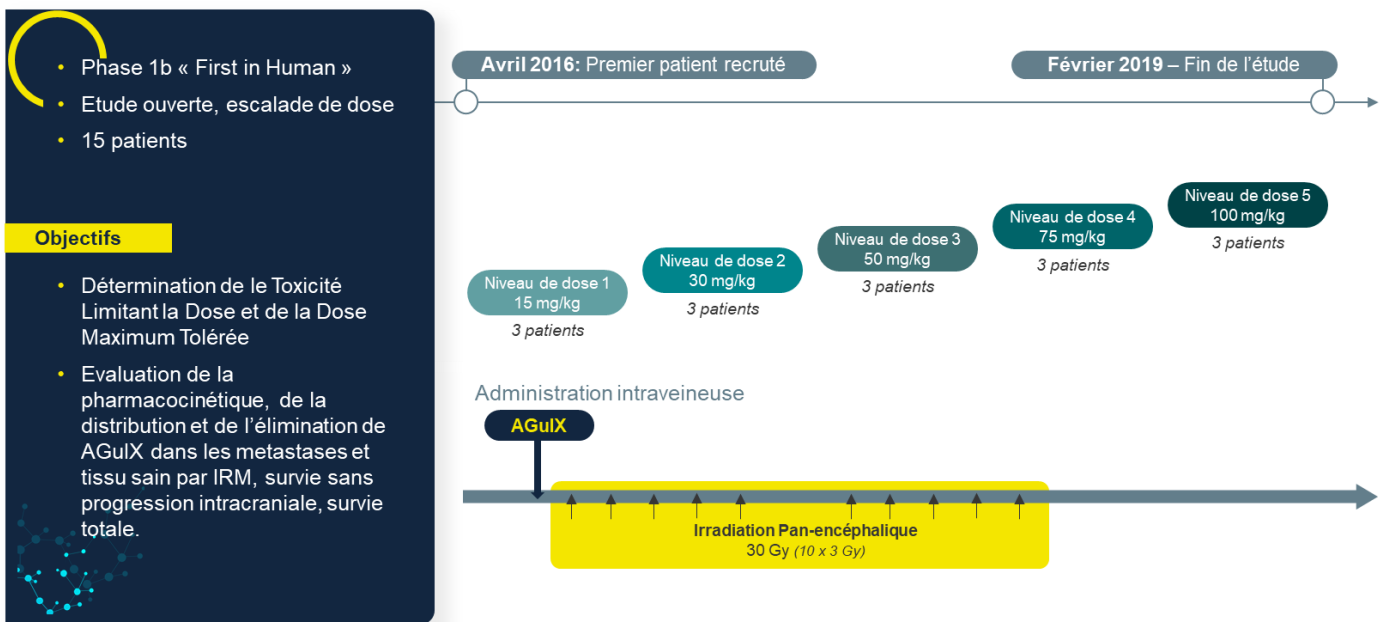
Le protocole de l'étude est décrit dans la figure ci-dessous :

---

<sup>56</sup> Rapport de recherche interne NH TherAguix, 2020. Allouch A et Tannous D. Publications en cours

<sup>57</sup> Targeting brain metastases with ultrasmall theranostic nanoparticles, a first-in-human trial from an MRI perspective. Verry C *et al. Science Advances*. 2020 Jul 15;6(29)

Theranostic AGuIX nanoparticles as radiosensitizer: A phase I, dose-escalation study in patients with multiple brain metastases (NANO-RAD trial) Verry C. *et al. Radiotherapy & Oncology*, 2021, Jul;160.



### Synopsis de l'étude NANORAD 1

#### Résultats concernant la dose d'injection en accord avec les besoins de la radiothérapie

L'escalade de dose a été complétée, sans observer de toxicités limitant la dose et sans atteindre la dose maximale tolérée. L'étude a montré la faisabilité et la bonne tolérance d'une administration intraveineuse d'AGuIX en combinaison avec une radiothérapie pan-encéphalique. La dose la plus importante évaluée (100 mg/kg) et tolérée correspond à une dose supposée efficace pour une stratégie d'injections répétées au cours de la radiothérapie plutôt que d'augmenter la dose d'AGuIX sur une seule injection. En effet, la radiothérapie s'échelonne sur plusieurs semaines et de multiples injections d'AGuIX devraient permettre de prolonger l'effet radiosensibilisant tout au long du traitement.

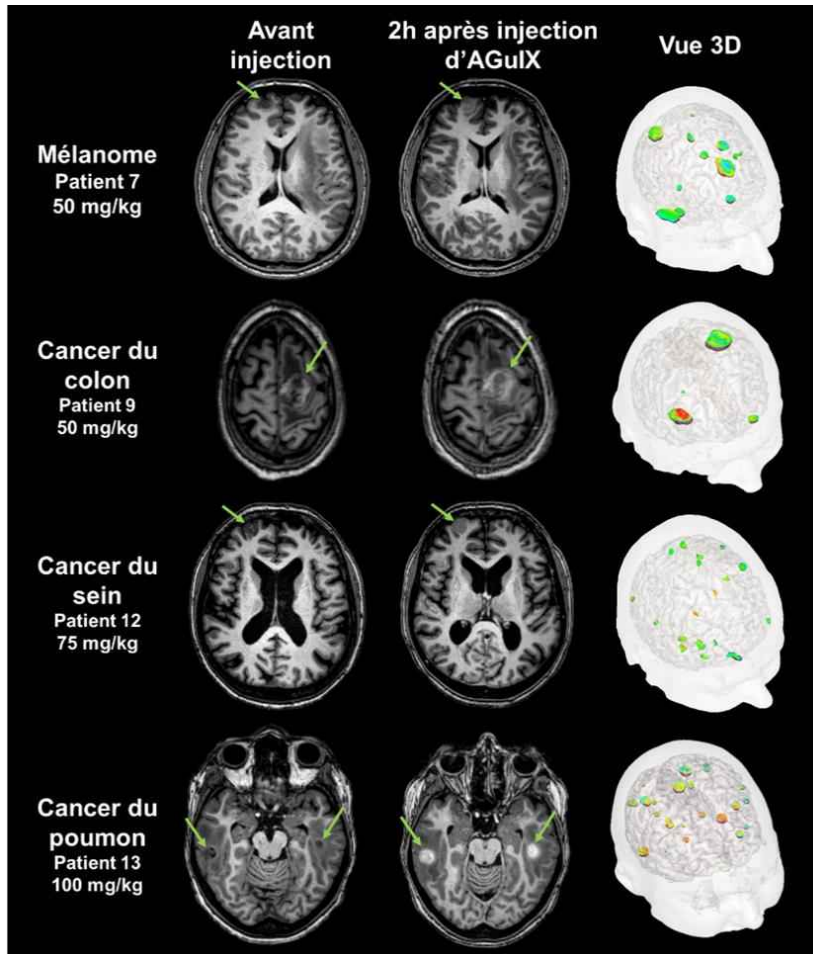
#### Résultats de pharmacocinétique

L'évaluation pharmacocinétique a montré qu'après administration intraveineuse, et quelle que soit la dose testée, la demi-vie plasmatique d'AGuIX était égale à 1,3 h en moyenne et qu'au moins 50% de la dose injectée était éliminée par voie urinaire dans les 24 heures suivants l'administration. Ces deux observations sont en cohérence avec les résultats précliniques observés.

#### Mise en évidence du ciblage puis de la prise de contraste après injection d'AGuIX et suivi par IRM

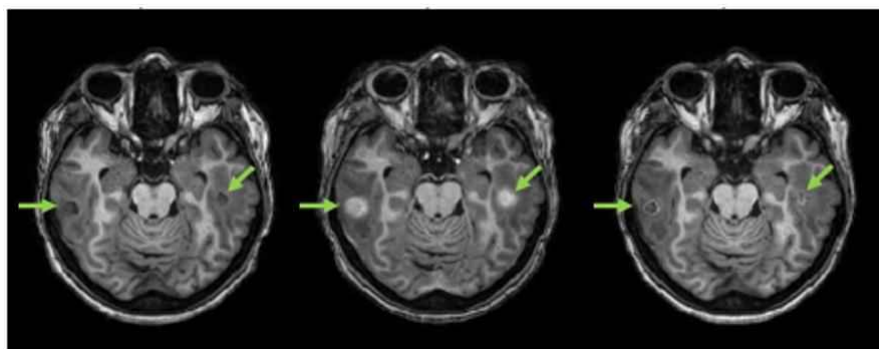
Les IRM réalisées 2 heures après l'administration d'AGuIX ont montré une prise de contraste sélective, et donc une localisation sélective d'AGuIX, dans les métastases cérébrales, quelle que soit l'origine du cancer primaire (mélanome, cancer du poumon, du sein ou du colon) et quel que soit le niveau de dose testé.





*Prise de contraste tumorale observée sur différents types histologiques*

Les IRM réalisées 7 jours après l'administration d'AGuIX ont montré la persistance de la prise de contraste dans la majorité des métastases cérébrales, et donc la présence d'AGuIX, ce qui est en faveur d'une potentialisation de l'effet de la radiothérapie au cours des différentes sessions d'irradiation. La figure ci-dessous illustre la prise de contraste dans les métastases cérébrales (les flèches indiquent la localisation des métastases) :

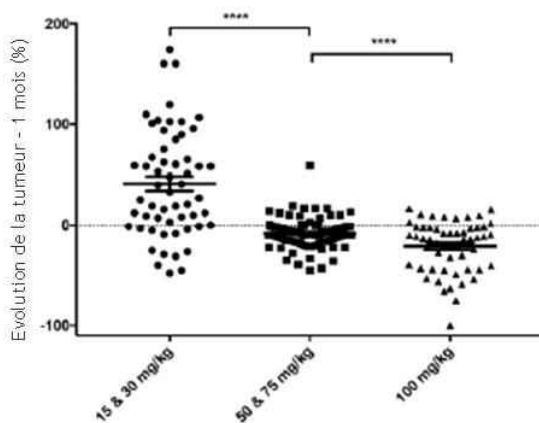


*Persistance du signal d'AGuIX dans les tissus tumoraux observé 7 jours après injection (image de gauche avant injection, image du milieu 2 h après injection, image de droite 7 jours après injection)*

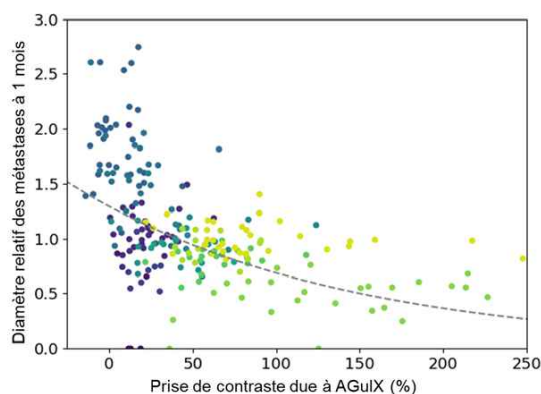
La quantification du signal IRM a également montré un effet dose, à savoir que plus la dose administrée est importante, plus le signal IRM dans les métastases est important.

### Mise en évidence d'un effet dose comme preuve de l'effet radiosensibilisant

De plus, la corrélation entre la réponse des métastases, l'accumulation d'AGuIX et l'estimation de l'effet radiosensibilisant a été évaluée pour 255 métastases issues des 12 patients exploitables pour cette analyse. Malgré une certaine hétérogénéité inter-patient, une réduction de la taille des métastases en fonction de la prise de contraste due à AGuIX a été observée 1 mois après le début du traitement. Ainsi, plus la concentration en AGuIX est importante dans les métastases, plus leur taille diminue 1 mois après le début du traitement et donc meilleure est leur réponse au traitement, comme le montre les figures suivantes :



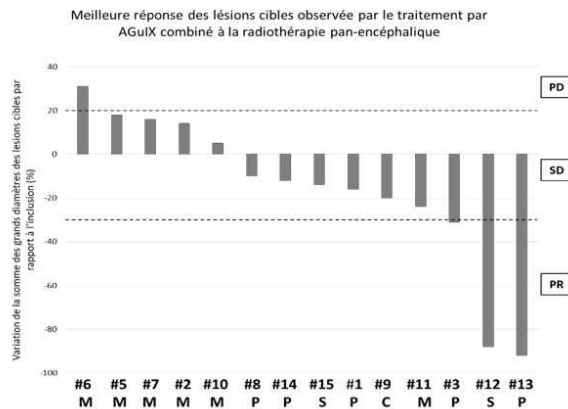
*Corrélation entre la prise de contraste liée à AGuIX et l'évolution de la taille des métastases en fonction des paliers de dose d'AGuIX injectée. Chaque point correspond à une métastase.*



*Corrélation entre les mesures des métastases cérébrales et traitées avec une radiothérapie pan-encéphalique et des concentrations en AGuIX mesurées dans les mêmes métastases. Chaque point correspond à une métastase. Leur couleur varie en fonction de la dose d'AGuIX injectée (les couleurs plus claires correspondent aux doses plus élevées).*

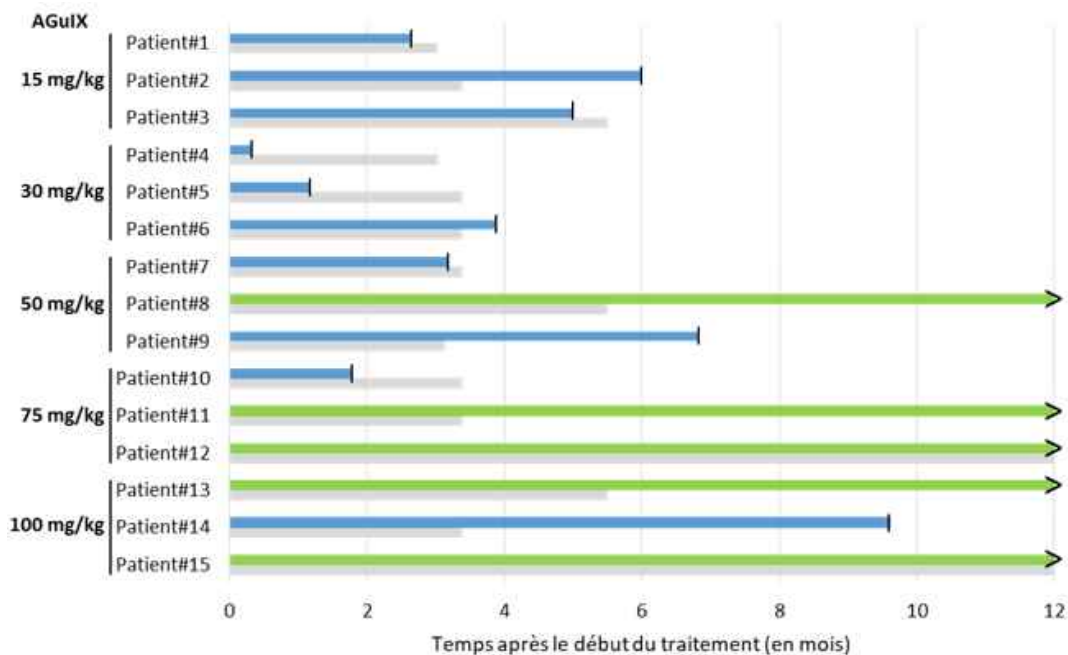
### Mise en évidence d'un bénéfice clinique

En ce qui concerne la réponse à l'ensemble du traitement, 13 des 15 patients ont présenté un bénéfice clinique avec une amélioration des troubles neurocognitifs et une réponse partielle ou une stabilisation de leur maladie intracrânienne (selon les critères RECIST v1.1 d'évaluation de la réponse tumorale). Un patient n'a pas répondu pendant le traitement (progression) et un patient n'est pas évaluable (décès en cours de traitement, non lié à AGuIX).



La réponse des lésions cibles a été évaluée selon les critères RECIST v1.1. PR : réponse partielle ; SD : maladie stable ; PD : progression de la maladie. L'histologie du cancer primaire est précisée pour chaque patient : M = mélanome, P = cancer du poumon, S = cancer du sein, C = cancer du colon

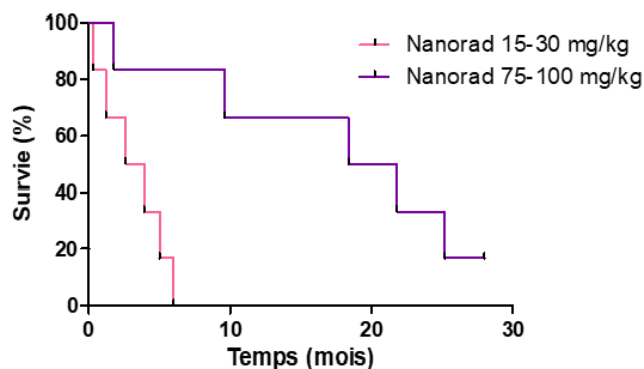
Pour la majorité des patients traités avec les trois plus fortes doses d'AGuIX testées (50, 75 et 100 mg/kg), leur survie est plus importante que la survie théorique estimée (en gris dans la figure ci-dessous) et 5 patients étaient toujours vivants à la fin de l'étude, 12 mois après le début du traitement (en vert dans la figure ci-dessous)<sup>58</sup>.



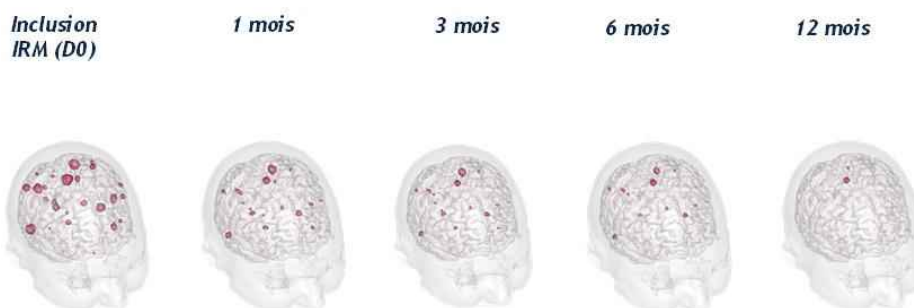
Les barres grises représentent le temps de survie théorique des patients (DS-GPA), les barres bleues représentent le temps de survie des patients décédés au cours de l'étude et les barres vertes représentent le temps de survie des patients toujours vivants à la fin de l'étude (février 2019)

<sup>58</sup> Le suivi des patients était limité à un an dans le cadre de l'étude

De la même façon, il est observé une meilleure survie pour les patients ayant été traités avec les plus fortes doses d'AGuIX (75-100 mg/kg versus 15-30 mg/kg) :



*Courbe de Kaplan-Meier présentant la survie des patients de l'essai en fonction des paliers de dose*



*Exemple du patient #13 : réduction significative du nombre de métastases après le traitement*

En conclusion, au-delà des aspects de tolérance et de pharmacocinétique prévus pour cet essai de Phase 1b, NANORAD 1 a permis de valider le triple effet d'AGuIX, à savoir « cibler, imager et traiter » déjà observé lors des études précliniques et de mettre en évidence un bénéfice clinique pour la majorité des patients de cette étude. Forte de ces résultats, la Société suit cet essai par une étude de Phase 2, NANORAD 2 dans les mêmes conditions : NH TherAguix finance cette étude dont le CHU Grenoble-Alpes est le promoteur.

Il s'agit cette fois-ci d'une étude randomisée (50 patients recevant AGuIX en plus de la radiothérapie pan-encéphalique et 50 patients recevant la radiothérapie seule), multicentrique (11 centres) en ouvert. A ce jour, 51 patients sur 100 prévus ont été inclus.

Les patients randomisés dans le bras expérimental reçoivent trois injections d'AGuIX à 100 mg/kg à raison d'une injection dans la semaine qui précède le début de la radiothérapie et de deux injections au début de chaque semaine de radiothérapie (30 Gy en 10 fractions de 3 Gy). Les patients du bras contrôle reçoivent le traitement standard, à savoir une radiothérapie pan-encéphalique seule.

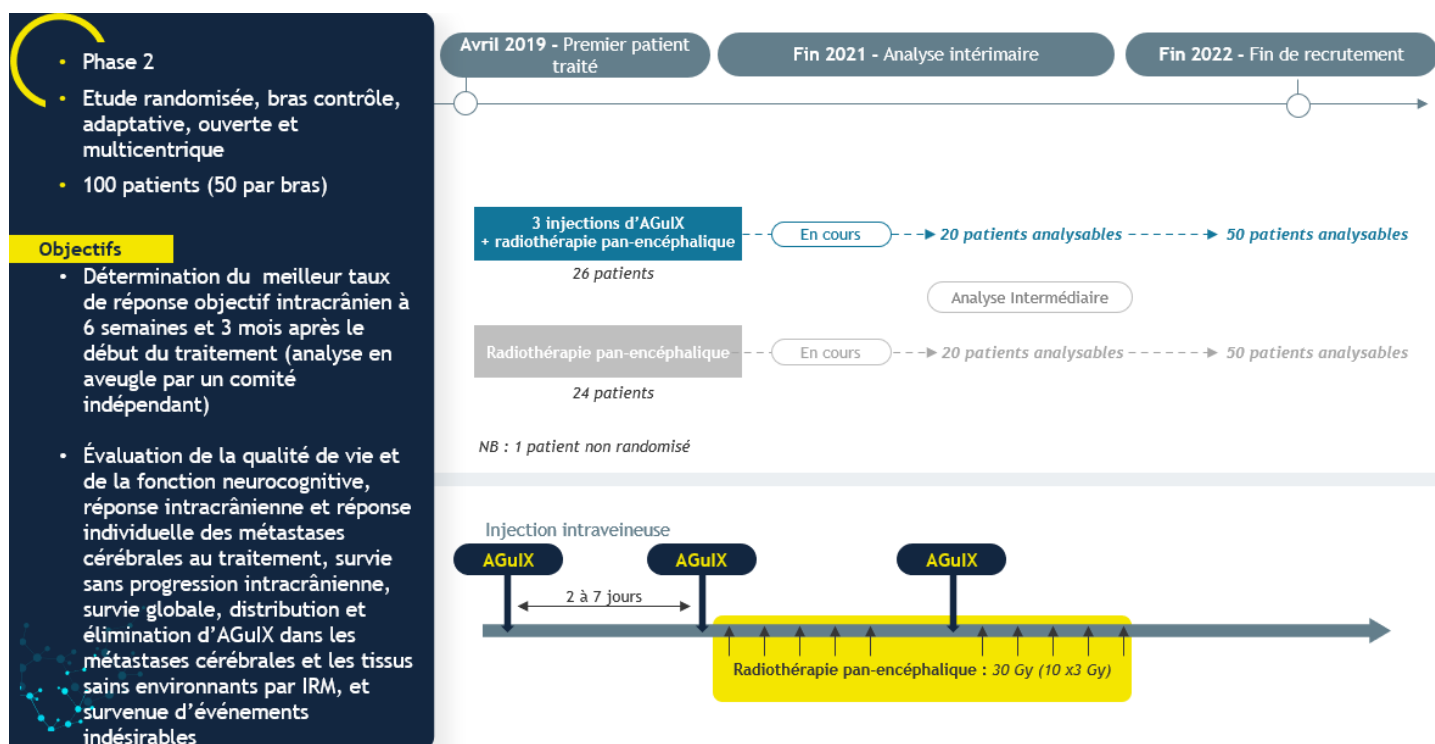
La procédure de randomisation par minimisation permet d'avoir deux populations les plus proches possible en termes de caractéristiques (histologie du cancer primaire, genre, autres traitements, etc.) dans les deux bras (bras radiothérapie et bras radiothérapie combinée à AGuIX). Ces caractéristiques des patients inclus étant des facteurs pronostiques potentiels, cette approche minimise les biais statistiques.

L'étude est adaptative, une analyse intermédiaire est prévue après l'inclusion de 20 patients dans chaque bras de traitement, pour éventuellement sélectionner et poursuivre l'étude avec le ou les groupes qui présentent le meilleur taux de réponse au médicament candidat. Les deux groupes identifiés pour l'analyse intermédiaire pour la sélection sont (i) les patients avec des métastases cérébrales de

mélanome et (ii) les patients avec des métastases cérébrales de tous les autres cancers primaires (poumon, sein, rein, etc.). L'analyse intermédiaire de l'objectif principal sera réalisée dès que 40 patients (20 dans chaque bras) seront inclus, traités et suivis jusqu'à 3 mois après le début du traitement. Les résultats de cette analyse intermédiaire sont prévus pour fin 2021, date dépendant fortement du rythme des inclusions et du travail d'analyse.

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer le meilleur taux de réponse objective intracrânienne des patients à 6 semaines et à 3 mois après le début du traitement. Les objectifs secondaires incluent l'évaluation de la qualité de vie et des fonctions neurocognitives, l'évaluation de la réponse intracrânienne et de la réponse individuelle des métastases cérébrales au traitement, l'évaluation de la survie sans progression intracrânienne et de la survie globale des patients, ainsi que l'évaluation de la distribution d'AGuIX dans les métastases cérébrales et la survenue des effets indésirables. L'objectif principal sera évalué en aveugle par un comité d'experts indépendants. Cette étude devrait permettre de démontrer que l'association d'AGuIX avec la radiothérapie pan-encéphalique est plus efficace que la radiothérapie pan-encéphalique seule pour le traitement des métastases cérébrales multiples.

La figure ci-dessous illustre l'étude ainsi que son état d'avancement à la date du présent Document d'Enregistrement :



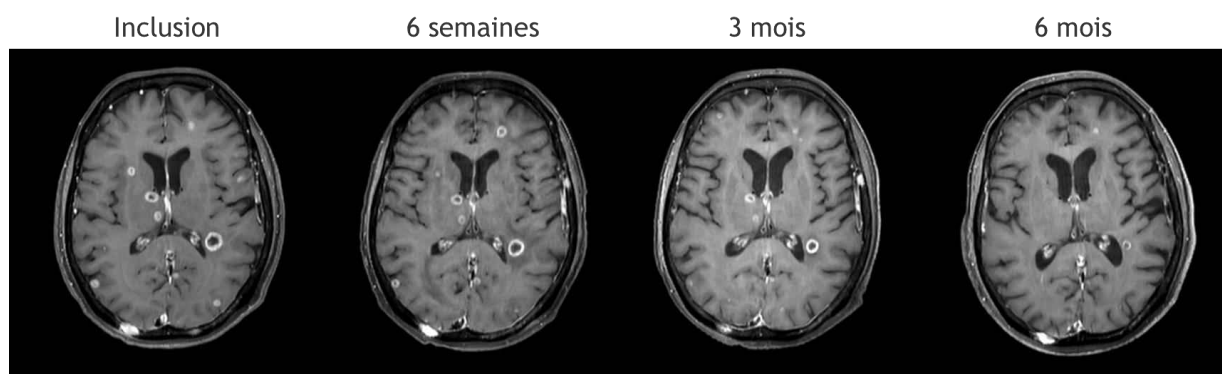
Synopsis de l'étude NANORAD 2

### Tolérance de la dose injectée et prise de contraste

Les premiers résultats préliminaires montrent la bonne tolérance des 3 administrations d'AGuIX à 100 mg/kg en combinaison avec la radiothérapie pan-encéphalique. Les données préliminaires issues des IRM réalisées après les injections d'AGuIX montrent pour tous les patients injectés avec AGuIX une prise de contraste sélective, et donc une localisation sélective d'AGuIX, dans les métastases cérébrales. Ces résultats sont en cohérence parfaite avec les résultats de NANORAD 1 décrits précédemment.

### Autres observations préliminaires

L'essai clinique étant en cours à la date du présent Document d'Enregistrement, il est impossible de donner plus de résultats cliniques concernant cet essai. Néanmoins, de façon très préliminaire, il semble que les signaux d'activité d'AGuIX déjà observé lors d'études précliniques, à savoir une réponse de radiosensibilisation puisse être observé ici. Ces observations très préliminaires révèlent une tendance qu'il conviendra de confirmer ou d'infirmer en s'appuyant sur l'existence du bras contrôle et la force statistique de l'essai si elle est suffisante.

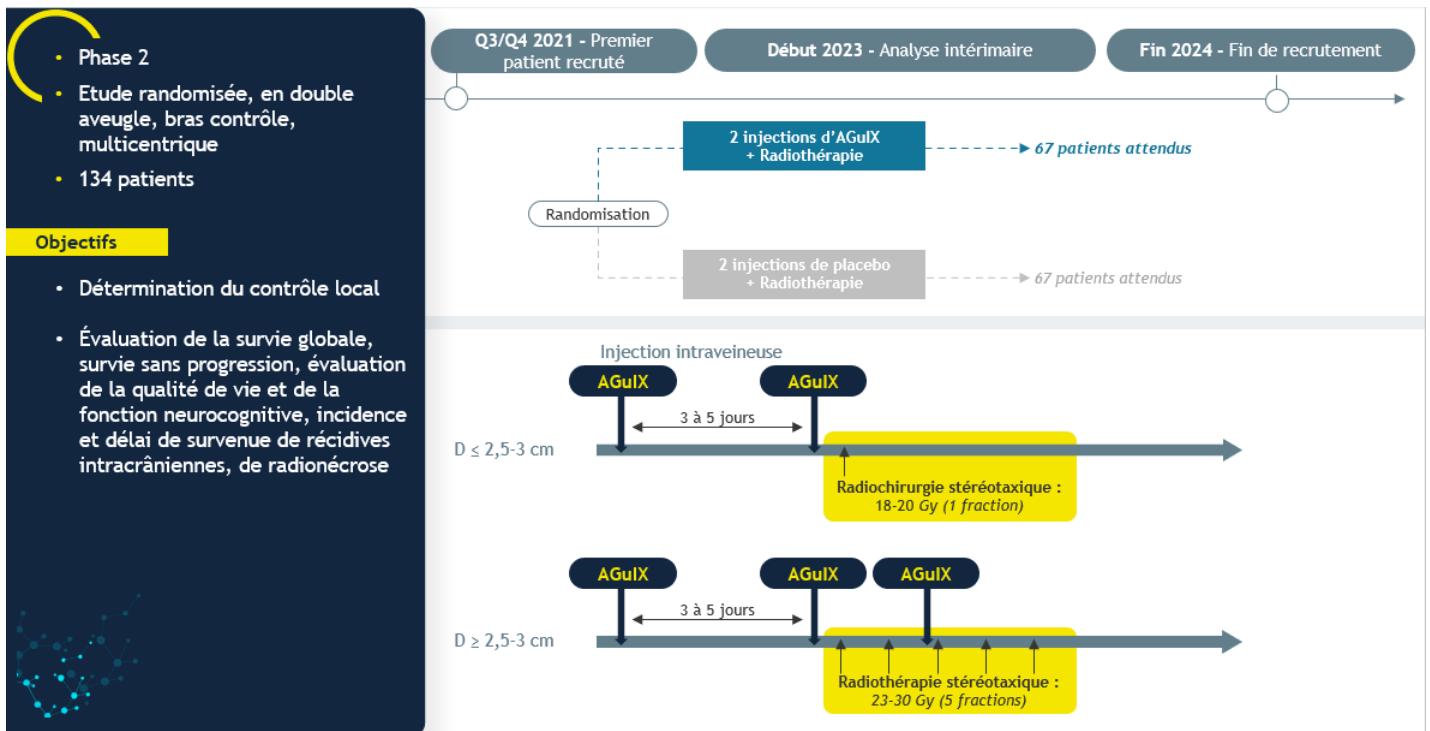


*Exemple du suivi par imagerie d'un patient traité par combinaison de AGuIX avec la radiothérapie en irradiation panencéphalique.*

### Renforcement de la stratégie concernant les métastases cérébrales

Sur la base des résultats de l'étude NANORAD 1 et des résultats préliminaires de l'étude NANORAD 2, un essai de Phase 2 (NANOBRAINMETS) a été autorisé par la FDA pour évaluer AGuIX en combinaison avec une irradiation stéréotaxique pour le traitement des métastases cérébrales à fort risque de récurrence locale. En effet, même si la radiothérapie pan-encéphalique est utilisée pour le traitement des métastases cérébrales multiples et permet une amélioration des signes neurologiques des patients, le contrôle local des métastases reste faible (environ 50%). Le but de la radiothérapie stéréotaxique est d'augmenter la dose d'irradiation de manière très localisée au niveau de la métastase à irradier, sans l'augmenter au niveau des tissus sains avoisinants, et ainsi d'augmenter le contrôle local et la survie des patients. La prise en charge des patients atteints de métastases évolue et la radiothérapie stéréotaxique devient le standard de soins pour de plus en plus de patients.

Cette étude de Phase 2 randomisée, en double aveugle permettra de délivrer aux patients du bras expérimental deux ou trois injections d'AGuIX à 100 mg/kg (soit une injection dans la semaine précédant le début de la radiothérapie et une injection le jour de la première fraction de radiothérapie) suivies d'une irradiation stéréotaxique (soir 18-20 Gy en 1 fraction, soit 23-30 Gy en 5 fractions) alors que les patients du bras contrôle recevront un placebo suivi d'une irradiation stéréotaxique.



### Synopsis de l'étude NANOBRAINMETS

L'objectif principal de cette étude sera de montrer que l'association d'AGuIX avec une irradiation stéréotaxique améliore le contrôle local des métastases à haut risque de récurrence par rapport à une irradiation stéréotaxique seule. Les critères d'évaluation secondaire incluent la survie globale, la survie sans progression et la qualité de vie. Au-delà de l'essai clinique proprement dit, la force de cette étude découle de la puissance statistique de l'essai puisqu'un total de 134 patients recrutés correspondra à une évaluation statistique portant sur un nombre approximatif de 400 métastases.

A la date du présent Document d'Enregistrement, l'étude est ouverte et le recrutement est en cours.

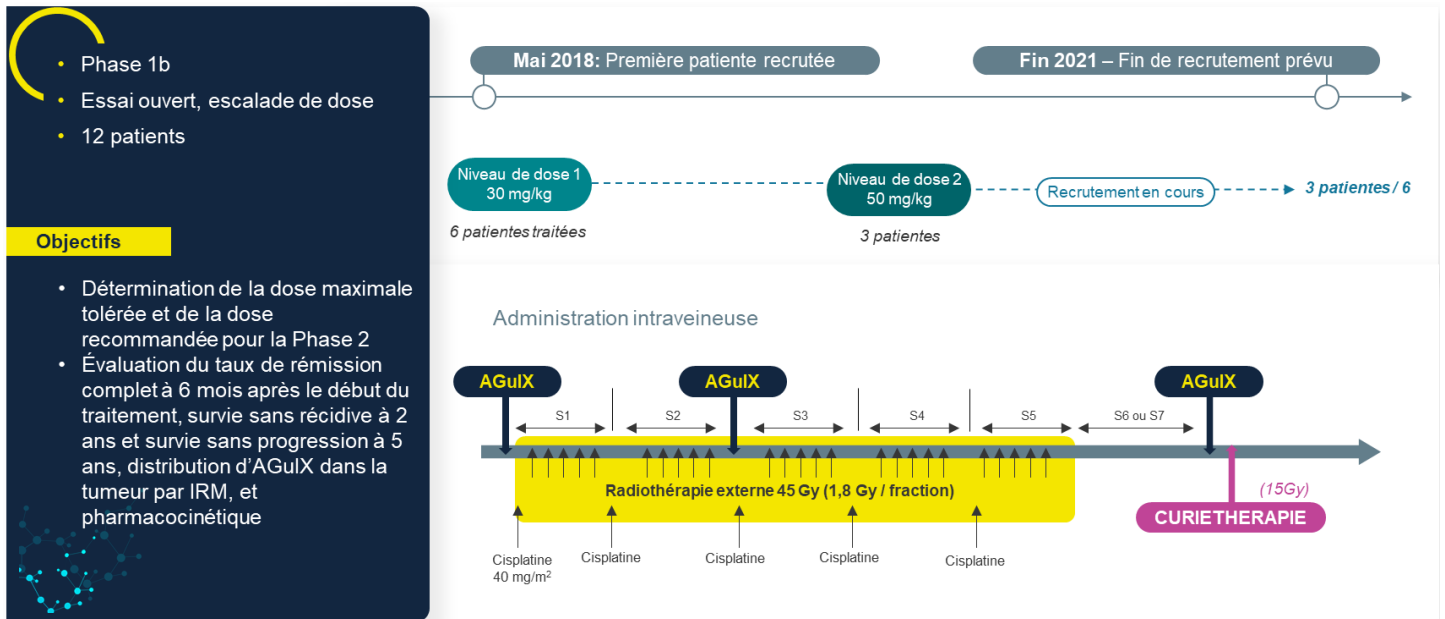
#### 2.2.6.3 Essai NANOCOL dans le cancer avancé du col de l'utérus

L'étude NANOCOL est une étude de Phase 1b qui évalue AGuIX en association à une chimio-radiothérapie à base de cisplatine suivie d'une curiethérapie pour le traitement des cancers du col de l'utérus localement avancés. Cette étude est financée par un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) et promue par l'Institut Gustave Roussy (p.i. Prof. Cyrus Chargari).

#### Protocole de l'essai et état d'avancement

Il s'agit d'un essai clinique de Phase 1b en escalade de dose, monocentrique, en ouvert et non randomisé. Trois injections d'AGuIX, administrées par voie intraveineuse, sont testées à deux niveaux de doses (6 patientes par niveau de dose) : 30 mg/kg (niveau 1) et 50 mg/kg (niveau 2). Chaque patiente reçoit 2 injections d'AGuIX au cours de la chimio-radiothérapie et une injection avant la curiethérapie (radiothérapie externe de la région pelvienne, avec modulation d'intensité, 45 Gy en 5 semaines, avec compléments de dose intégrés à la dose de 55 – 57.5 Gy en cas d'atteinte ganglionnaire macroscopique / chimiothérapie concomitante à base de cisplatine hebdomadaire intraveineux 40 mg/m<sup>2</sup> (total 5 cycles) / curiethérapie utérovaginale 15 Gy).

Les inclusions ont débuté en mai 2018, pour une fin de recrutement qui n'est pas prévue avant fin 2021 du fait de la complexité du protocole et du nombre de patientes éligibles (cf. figure ci-dessous).



### Synopsis de l'étude NANOCOL

#### Résultats attendus

L'objectif principal de l'étude est de déterminer la dose maximale tolérée chez la femme et la dose recommandée pour une Phase 2, dans laquelle AGuIX serait utilisé en association avec une chimio-radiothérapie concomitante standard pour le traitement de cancers du col de l'utérus localement avancés.

Les objectifs secondaires incluent l'évaluation du taux de rémission complète à 6 mois après initiation du traitement, l'évaluation de la survie sans récurrence à 2 ans et de la survie sans progression à 5 ans, l'évaluation de l'utilisation de la prise de contraste due à AGuIX pour réaliser la délimitation des volumes tumoraux spécifiques au moment de la curietherapie, et la détermination du profil pharmacocinétique d'AGuIX.

Au-delà des critères purement cliniques, cet essai devrait permettre (i) de mieux cerner le lien entre une meilleure visualisation des tumeurs en amont du plan de traitement et notamment en amont de la curietherapie et l'augmentation de l'efficacité de la radiothérapie en présence d'AGuIX, (ii) d'accumuler des données permettant d'envisager une diminution des doses de curietherapie et (iii) d'évaluer la tolérance de trois injections d'AGuIX en combinaison avec une chimio-radiothérapie à base de cisplatine, ainsi que d'apporter des preuves de la modulation de la réponse immunitaire renforcée par la combinaison entre la radiothérapie et AGuIX. Ce dernier point ouvrirait la voie à un traitement de première ligne dans une indication non-SNC (système nerveux central), à l'utilisation d'AGuIX en curietherapie et à AGuIX en tant que médiateur pour le traitement immuno-oncologique.

#### Observations préliminaires

A ce stade, les observations préliminaires montrent qu'aucune toxicité limitant la dose n'a été observée pour les 6 patientes qui ont été traitées à 30 mg/kg, ce qui a permis le passage au niveau de dose supérieur (50 mg/kg) avec lequel 3 patientes ont déjà été traitées. De plus, les données préliminaires issues des IRM réalisées après les injections d'AGuIX montrent une prise de contraste sélective, et donc une localisation sélective d'AGuIX dans la tumeur. Comme dans le cas de l'essai NANORAD 2, il semble que les signaux d'activité d'AGuIX déjà observés lors d'études précliniques, à savoir une réponse de radiosensibilisation et en plus, une modulation de l'immunité, puissent être observés ici. Ces premières



observations sont en cohérence avec les données précliniques<sup>59</sup> et avec les résultats de NANORAD 1 mais restent à confirmer.

#### **2.2.6.4 Indications orphelines stratégiquement prioritaires**

D'autres essais cliniques autorisés et vont débuter notamment pour les deux indications prioritaires de cancers primaires que sont le cancer du pancréas et le glioblastome.

#### **Etude NANOSMART (indication du cancer du pancréas et du poumon), une indication prioritaire (pancréas) sur des besoins non pourvus**

L'étude NANOSMART est un essai de Phase 1b/2 qui évalue AGuIX en combinaison avec une radiothérapie stéréotaxique adaptative guidée par l'IRM (stereotactic magnetic resonance-guided adaptive radiation therapy ou SMART) pour le traitement des cancers du pancréas localement avancés ou non résécables et des cancers/métastases du poumon avec une localisation centrale.

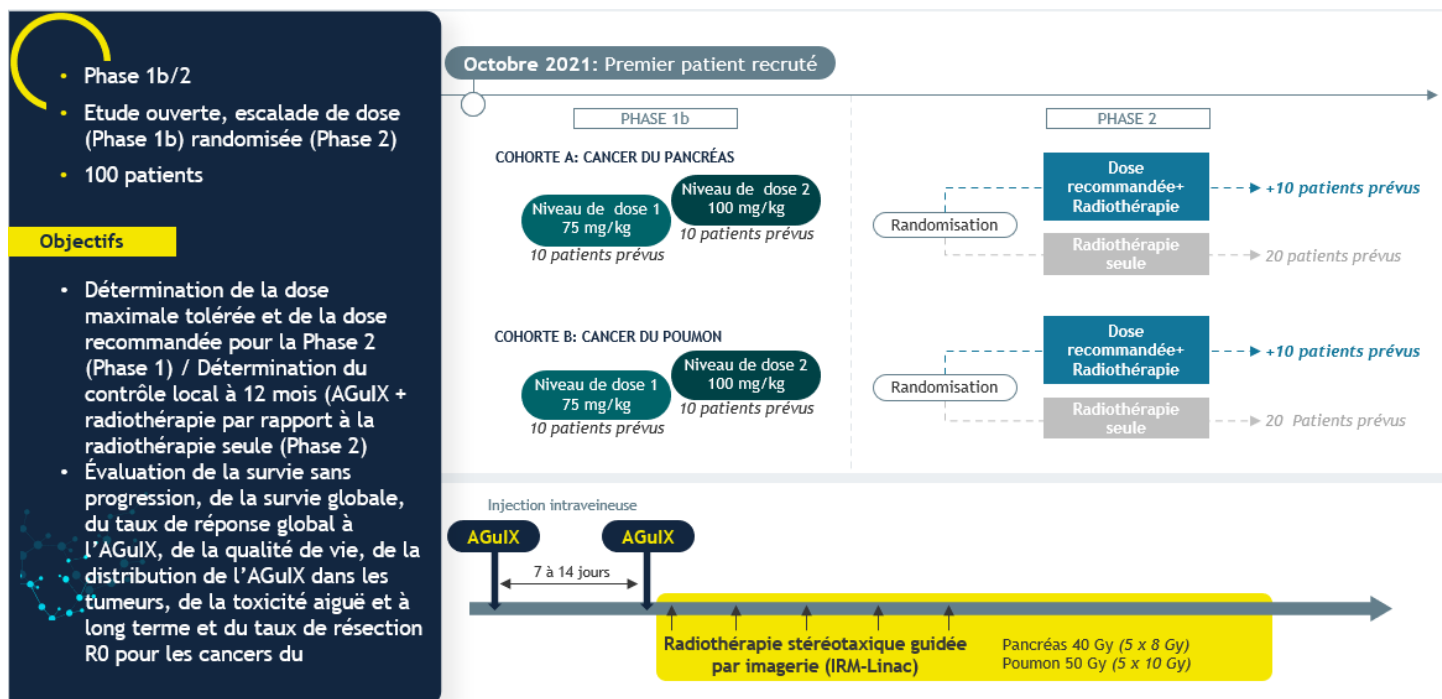
Cet essai financé par la Société et promu par le Dana-Farber/Brigham & Women's Cancer Center (Harvard Medical School, Boston, Etats-Unis) devrait démarrer sous peu à la suite de l'activation de l'Investigational New Drug (IND) de l'étude par la FDA en janvier 2021 et de l'avis favorable du comité d'éthique obtenu en mars 2021.

La Phase 1b de cette étude comprend une escalade de dose au cours de laquelle 20 patients atteints de cancers du pancréas et 20 patients atteints de cancers/métastases du poumon vont être traités avec deux doses d'AGuIX (75 et 100 mg/kg) suivie d'une irradiation stéréotaxique. Les patients atteints d'un cancer du pancréas recevront deux injections d'AGuIX suivies une irradiation de 40 Gy (5 fractions de 8 Gy), alors que les patients ayant un cancer du poumon recevront 2 ou 3 injections d'AGuIX (en fonction de l'étalement de la radiothérapie sur une ou deux semaines) suivie d'une irradiation de 50 Gy (5 fractions de 10 Gy). La Phase 2 est randomisée et comprend deux bras : un bras expérimental dans lequel les patients seront traités avec AGuIX en association avec la radiothérapie stéréotaxique (20 cancers du pancréas et 20 cancers/métastases du poumon) et un bras contrôle dans lequel les patients seront uniquement traités par radiothérapie stéréotaxique (20 cancers du pancréas et 20 cancers/métastases du poumon). Le premier patient sera recruté fin 2021, et les résultats préliminaires de la Phase 1b sont prévus pour mi 2022.

---

<sup>59</sup> Résultats Internes NH TherAguix, 2020. Allouch A. & Tannous D.

La figure ci-dessous décrit la conception de l'essai :



Le critère primaire d'évaluation de la Phase 1b est la tolérance et la détermination de la dose recommandée d'AGuIX, alors que celui de la Phase 2 est le taux de contrôle local à 12 mois. Les critères secondaires incluent la survie sans progression, la survie globale, la survie spécifique, le taux de réponse globale obtenu avec AGuIX, la qualité de vie, la distribution d'AGuIX dans les tumeurs par IRM, et la toxicité aiguë et à long terme d'AGuIX en combinaison avec la radiothérapie SMART, pour tous les patients, ainsi que le taux de résection R0 pour les patients avec un cancer du pancréas.

### Un essai en lien avec la stratégie d'enregistrement

En cas de résultats de Phase 1b de l'étude NANOSMART positifs en termes de tolérance et de premiers signes d'activités de l'association d'AGuIX avec la radiothérapie stéréotaxique pour le traitement des cancers du pancréas, NH TherAguix souhaiterait utiliser cette preuve de concept pour initier en 2022 une étude de Phase 2 d'enregistrement sur l'indication du pancréas (NANOPANC), dont elle serait le promoteur, comme décrit dans la stratégie clinique. A ces fins, la Société a anticipé pour un démarrage d'essai d'enregistrement sur l'indication du pancréas qui pourrait intervenir au plus tôt en 2022 :

- En concevant d'ores et déjà avec l'EORTC un protocole de Phase 2 d'enregistrement à l'échelle européenne afin de bénéficier d'un recrutement rapide de patients (environ 200).
- En obtenant auprès de la FDA le statut de médicament orphelin (Orphan Drug Designation ou « ODD ») pour AGuIX dans le traitement des cancers du pancréas. La demande de statut ODD est en cours d'évaluation par l'EMA.

L'indication du cancer du poumon, devrait permettre de compléter l'évaluation de l'aspect théranostique du médicament candidat en lien avec un équipement de radiothérapie guidé par imagerie.

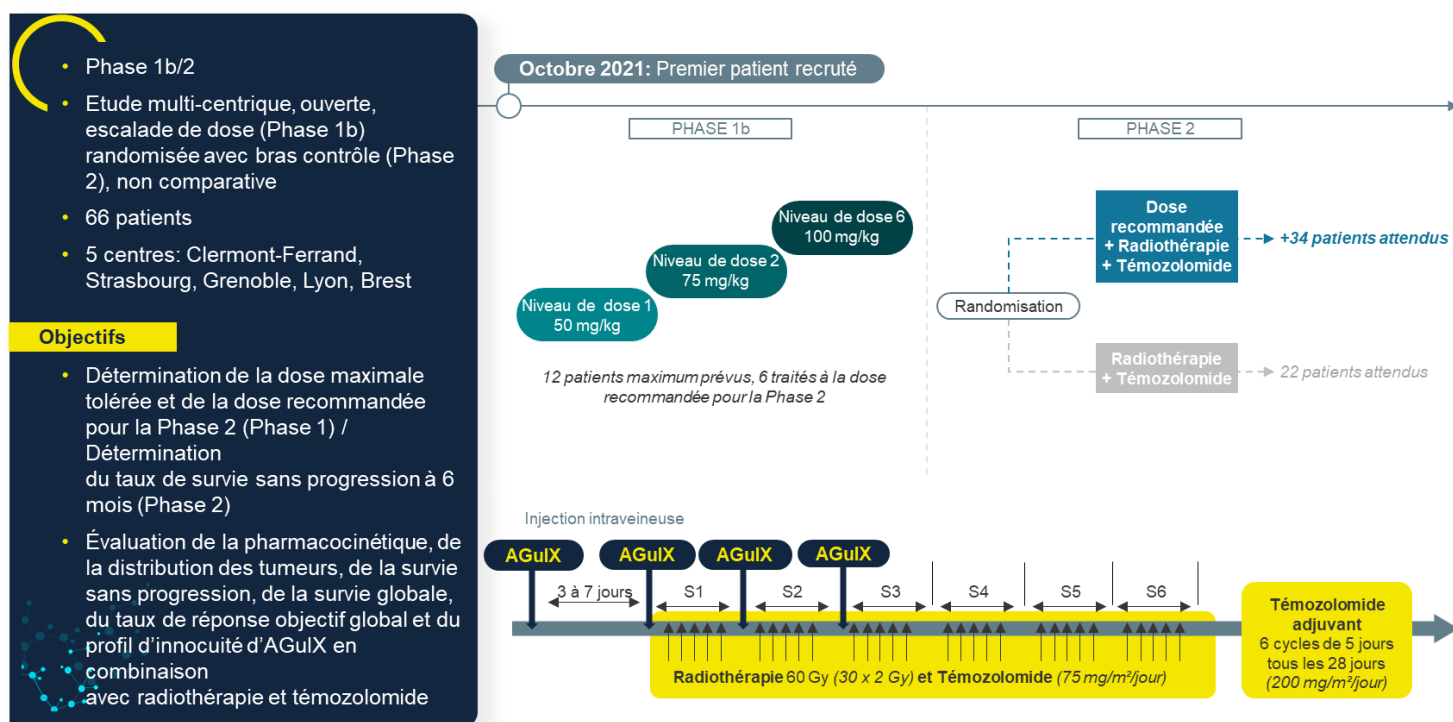
### Etude NANOGBM et NANOGBM-R, concernant le glioblastome, un enjeu de santé publique majeur

L'étude NANOGBM est un essai de Phase 1b/2 qui évalue AGuIX en combinaison avec une radiochimiothérapie avec témozolomide concomitant pour le traitement des glioblastomes nouvellement

diagnostiqués. Il s'agit d'une étude, multicentrique, randomisée, en ouvert et non comparative dont le Centre Jean Perrin (Clermont-Ferrand) est le promoteur. Cette étude est en partie financée par un PHRC et par NH TherAguix, et est autorisée par les autorités de santé. Elle doit démarrer en 2021.

La Phase 1b de cette étude comprend une escalade de dose au cours de laquelle un maximum de 12 patients atteints du glioblastome, non opéré ou avec une exérèse partielle, vont recevoir quatre injections d'AGuIX (3 doses d'AGuIX évaluées : 50, 75 et 100 mg/kg) en association avec une chimiothérapie à base de témozolomide (75 mg/m<sup>2</sup>/jour) et une radiothérapie (60 Gy en 30 fractions de 2 Gy), suivi d'une chimiothérapie adjuvante d'au moins 6 cycles de témozolomide (200 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours tous les 28 jours) selon le protocole de Stupp. Au cours de la Phase 1b, 6 patients seront traités à la dose recommandée pour la phase 2. La Phase 2 est randomisée et comprend deux bras : un bras expérimental dans lequel les patients seront traités avec AGuIX à la dose recommandée en association avec la radiochimiothérapie (40 patients) et un bras contrôle dans lequel les patients seront uniquement traités par radio-chimiothérapie (20 patients).

La figure ci-dessous décrit la conception de l'essai :



### Synopsis de l'étude NANOGBM

Le critère primaire d'évaluation de la Phase 1b est la tolérance et la détermination de la dose recommandée d'AGuIX pour la Phase 2, alors que celui de la Phase 2 est le taux de survie sans progression à 6 mois. Les critères secondaires incluent la pharmacocinétique, la distribution d'AGuIX dans les tumeurs, la survie sans progression, la survie globale, le taux de réponse objective globale et le profil de tolérance d'AGuIX en combinaison avec la radiothérapie et le témozolomide. L'étude a été acceptée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et le Comité de Protection des Personnes (CPP) en mars 2021 et est en préparation pour un premier recrutement en 2021.

En parallèle de l'étude NANOGBM (traitement des glioblastomes nouvellement diagnostiqués), une seconde étude de Phase 2, NANOGBM-R (récurrent), est en cours de préparation pour le traitement des glioblastomes en récurrence après un premier traitement. Il s'agit d'une étude de Phase 2 randomisée.

Les patients du bras expérimental recevront 2 injections d'AGuIX à 100 mg/kg (soit une injection en début de chaque semaine de radiothérapie) en association avec une ré-irradiation (35 Gy en 10 fractions de 3,5 Gy), alors que les patients du bras contrôle seront traités par bevacizumab ou lomustine. Il est prévu d'inclure 160 patients. L'objectif principal de cette étude est de montrer que l'association d'AGuIX avec une ré-irradiation améliore la survie globale des patients avec un glioblastome récurrent par rapport à un traitement par bevacizumab ou lomustine seul. Les critères d'évaluation secondaire incluent la survie sans progression, le taux de réponse objective et la survenue d'évènements indésirables.

La Société a souhaité se positionner sur deux essais cliniques en parallèle pour une même indication afin de pouvoir évaluer deux paradigmes d'irradiation différents selon que le glioblastome traité est un glioblastome *de novo*, donc fortement irradié car radiorésistant (60 Gy en 30 fractions de 2 Gy) ou récurrent, donc faiblement irradié bien que radiorésistant (35 Gy en 10 fractions de 3,5 Gy). AGuIX pourrait répondre à deux besoins différents en permettant d'une part de repousser les limites maximales de la dose délivrée dans le premier cas et d'autre part de permettre d'augmenter la dose délivrée sans altérer la toxicité et/ou la qualité de vie dans le second cas.

### **Un essai en lien avec la stratégie d'enregistrement**

Le statut d'Orphan Drug Designation (« ODD ») d'AGuIX pour le traitement des glioblastomes a été accepté par la FDA et la demande de statut ODD auprès de l'EMA est en cours de revue par l'EMA. En effet, le glioblastome bénéficie du statut de maladie orpheline ce qui laisse la possibilité de faire de ces deux études, des essais de Phase 2 d'enregistrement en accord avec la stratégie de la Société.

#### **2.2.6.5 Indications exploratoires additionnelles**

La Société a pu bénéficier de subventions obtenues par des hôpitaux demandeurs pour mener 3 essais exploratoires, destinés à collecter des informations cliniques et scientifiques permettant d'explorer au mieux le fort potentiel d'AGuIX. Le début de recrutement est prévu en 2021 pour 2 de ces 3 essais et en 2022 pour NANOREC.

**L'étude NANOPRO** est une étude de Phase 2 qui évalue AGuIX en combinaison avec une ré-irradiation par protonthérapie hypo-fractionnée pour le traitement de rechutes pan-tumeurs (avec une majorité de tumeurs de la tête et du cou). Cette étude dont le promoteur est le centre de lutte contre le cancer François Baclesse (Caen) est financée par un PHRC<sup>60</sup>. Cette étude de Phase 2 est une étude prospective, non randomisée, multicentrique. Les patients recevront 3 injections d'AGuIX à 100 mg/kg (soit une injection au début des 3 premières semaines de radiothérapie) en association avec une protonthérapie hypo-fractionnée (équivalent de 48 Gy en 20 fractions sur 4 semaines). Il est prévu de recruter 46 patients. Le critère principal d'évaluation sera le taux de survie sans progression locale à 2 ans. Les critères secondaires incluent la survie sans progression à 2 ans, la qualité de vie, la survie globale, la proportion de patients en réponse complète ou partielle un an après la fin de la protonthérapie et la survenue d'évènements indésirables. L'étude a été autorisée par l'ANSM et le CPP en février 2021 et un démarrage de l'étude est prévu en 2021.

---

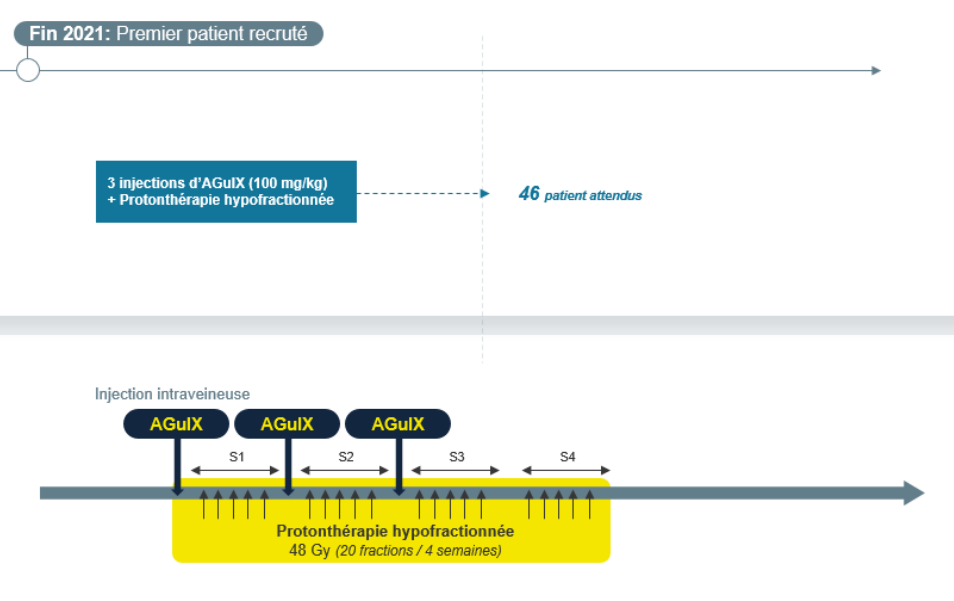
<sup>60</sup> PHRC = Projet Hospitalier de Recherche Clinique

<https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/l-innovation-et-la-recherche-clinique/appels-a-projets/article/programme-hospitalier-de-recherche-clinique-phrc>

- Phase 2
- Multicentrique, ouvert, non-randomisé
- 46 patients
- 6 centres: Caen et centres inter-régionaux qui adresseront les patients à Caen

**Objectifs**

- Efficacité locale de la combinaison d'AGuIX avec une protonthérapie hypofractionnée
- Evaluation de la survie sans progression locale, de la survie globale, du taux de réponse objective à 1 an, de la qualité de vie et du profil de tolérance d'AGuIX en combinaison avec la protonthérapie



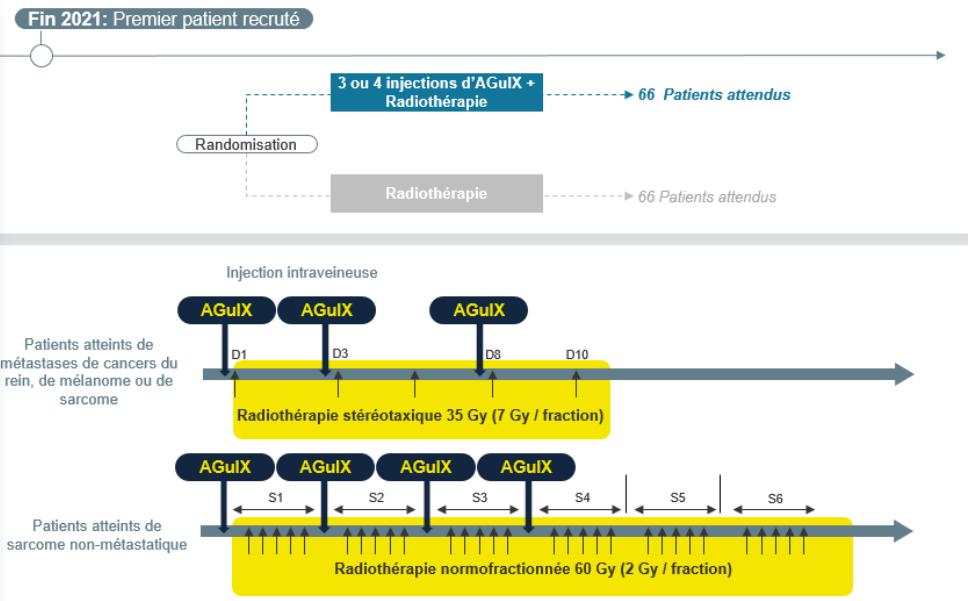
Synopsis de l'étude NANOPRO

L'étude **NANORT-MSK** est une étude de Phase 2 qui évalue AGuIX en combinaison avec la radiothérapie pour le traitement de lésions tumorales musculosquelettiques inopérables (cancer rénal, sarcome ou mélanome métastatique, ou sarcome non métastatique). Cette étude, financée par un PHRC, est sponsorisée par le centre Léon Bérard (Lyon). Cette étude de Phase 2 est une étude multicentrique, prospective, randomisée, en ouvert. Dans le bras expérimental, les patients avec des métastases d'un cancer rénal, d'un mélanome ou d'un sarcome recevront 3 injections d'AGuIX à 100 mg/kg en association avec une radiothérapie stéréotaxique (35 Gy en 5 fractions, sur 10 jours), alors que les patients avec un sarcome non métastatique recevront 4 injections d'AGuIX à 100 mg/kg en association avec une radiothérapie normo-fractionnée (60 Gy en 30 fractions, sur 6 semaines). Dans le bras contrôle, les patients seront traités par radiothérapie seule. Il est prévu de recruter 132 patients (66 dans chaque bras). Le critère principal d'évaluation sera la survie sans progression locale. Les critères secondaires incluent le taux de réponse tumorale à 6 mois et 1 an, la survie sans progression, la survie globale, la qualité de vie et la survenue d'évènements indésirables. L'étude a été autorisée par l'ANSM et le CPP en août 2021 et un démarrage de l'étude est prévu en 2021.

- Phase 2
- Etude randomisée, bras contrôle, ouverte et multicentrique
- 132 patients

**Objectifs**

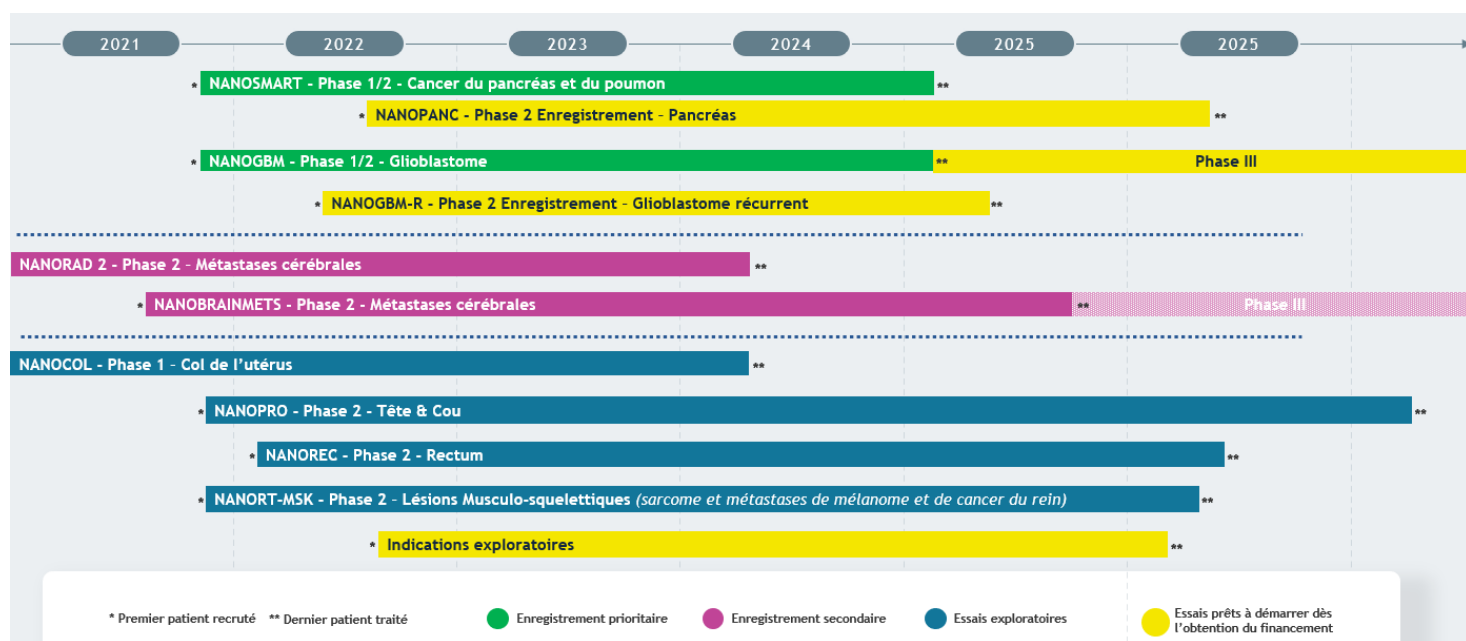
- Survie sans progression locale
- Evaluation du taux de réponse tumorale à 6 mois et 1 an, du délai avant un traitement systémique ultérieur, de la survie globale, de l'évolution de la qualité de vie, de la distribution d'AGuIX dans les tumeurs par IRM, de la survenue d'évènements indésirables



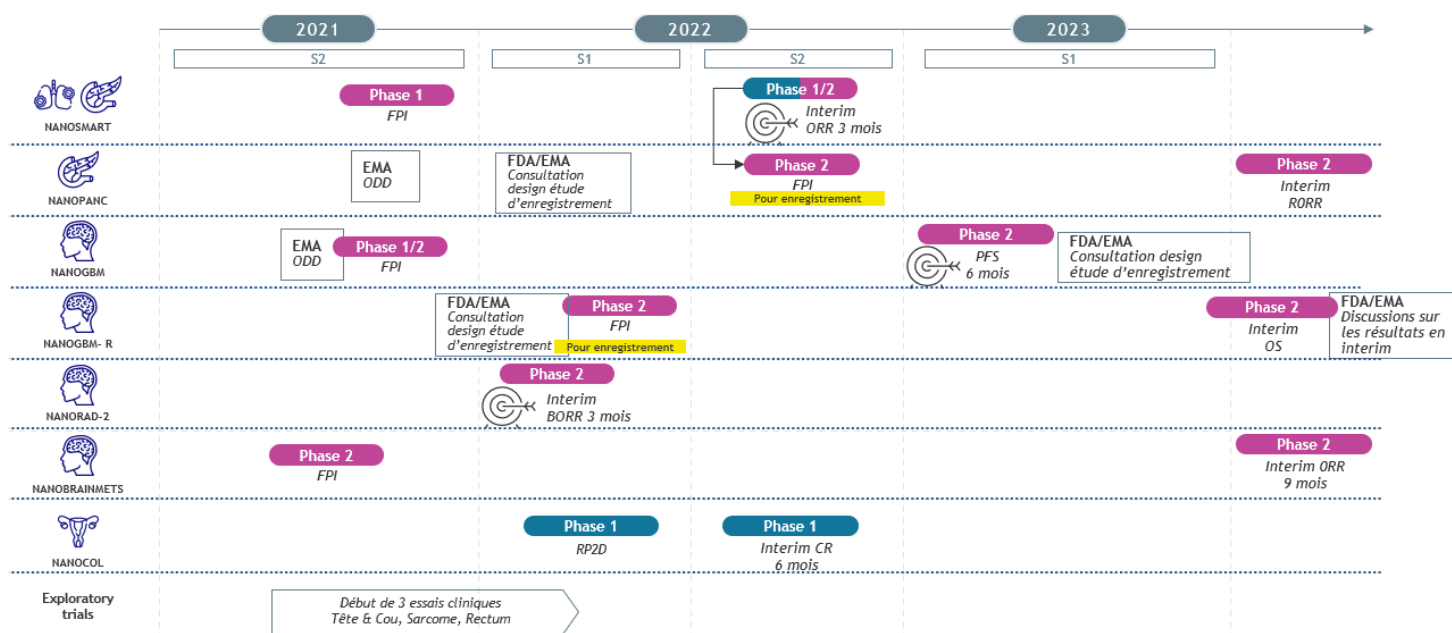
## Synopsis de l'étude NANORT-MSK

L'étude **NANOREC** est une étude de Phase 1b/2 qui évalue AGuIX en combinaison avec la radiothérapie pour le traitement du cancer du rectum. Cette étude sera menée au Royaume-Uni et l'Hôpital de Leeds en sera le promoteur après obtention d'une subvention. Il s'agit d'une étude monocentrique, non randomisée, en ouvert. La Phase 1b de cette étude comprend une escalade de dose au cours de laquelle 12 patients atteints de cancers du rectum vont être traités avec deux doses d'AGuIX (50 et 100 mg/kg ; 1 injection intraveineuse) suivie d'une radiothérapie (25 Gy en 5 fractions de 5 Gy). Dans la Phase 2, il est prévu de recruter 22 patients qui recevront une injection d'AGuIX à la dose recommandée suivie d'une radiothérapie. Le traitement par radiothérapie (+/- AGuIX) sera suivi par une chirurgie réalisée 8 semaines après le traitement. Le critère primaire d'évaluation de la Phase 1b est la tolérance et la détermination de la dose recommandée d'AGuIX, alors que celui de la Phase 2 est le taux de réponse complète pathologique. Les critères secondaires incluent la réduction du volume tumoral évaluée par IRM, la distribution d'AGuIX dans la tumeur et la survenue d'évènements indésirables. Le protocole pour cette étude est en cours de finalisation.

La stratégie clinique de développement clinique et les jalons associés sont résumés dans les deux figures ci-dessous :



Stratégie d'enregistrement prévue par la Société



Prochains jalons associés à la stratégie d'enregistrement prévue

## 2.2.7 La plateforme AGuIX, vers d'autres stratégies thérapeutiques et vers une seconde génération

D'autres modalités d'administration (inhalation) ou des combinaisons avec des médicaments existants (chimiothérapie, immunothérapies, radiothérapie interne) sont à l'étude. Par ailleurs, la structure d'AGuIX permet d'envisager des modifications chimiques de surface et/ou formulations combinées, ce qui confère à la plateforme un caractère évolutif permettant de moduler les propriétés du principe actif, ou en conjuguant des biomolécules pour un ciblage actif. Cette nouvelle génération d'AGuIX ne présenterait pas le potentiel pan-cancer et théranostique qu'offre AGuIX dans sa forme actuelle mais permettrait au contraire d'aller sur des stratégies plus spécifiques (par indication par exemple). La preuve de concept de cette nouvelle génération de AGuIX devra être démontrée en testant leur efficacité sur des modèles animaux pertinents puis lors d'études cliniques de Phase 1. Par ailleurs, la mise en œuvre de la génération 2 entraîne des étapes supplémentaires dans la production du médicament, à partir de la plateforme AGuIX actuelle et nécessitera des nouvelles études de toxicité qui s'y rapportent.

**AGuIX, agent compagnon d'imagerie TEP/TEMP pour le suivi de traitement** : la présence, nativement, de complexes libres à la surface de la nanoparticule permet le marquage d'AGuIX, au lit du patient, par des éléments radioactifs utilisables en scintigraphie, tomographie par émission de positons (TEP) ( $^{68}\text{Ga}$  ou  $^{89}\text{Zr}$ ) ou tomographie par émission monophotonique (TEMP) ( $^{111}\text{In}$ ). Les résultats précliniques ont montré une biodistribution et une pharmacocinétique témoignant d'un bon marquage tumoral associé à une élimination rénale. Le transfert vers la clinique débutera par une étude sur une dizaine de patients, dans le cadre d'une étude ancillaire à l'essai NANORT-MSK (marquage  $^{111}\text{In}$ ). Le développement d'un agent compagnon scintigraphique injecté à faible dose avant les traitements permettrait d'optimiser ces mêmes traitements (médecine personnalisée de précision). *Ce projet a fait l'objet de publications scientifiques<sup>61</sup> et entre en phase clinique.*

**Administration par inhalation** : la voie d'administration par inhalation dans le cadre du cancer du poumon ou même de tumeurs cérébrales a été testée in vivo chez le rongeur et ex vivo chez le porc puis

<sup>61</sup> E. Miot-Noirault, *Nanomedicine* :**NBM**, 2014 ; C. Truillet et al., *Mol. Pharm.*, 2016 ; P. Bouziotis et al., *Nanomedicine*, 2017 ; J. Debatisse et al., *Brain Communications*, 2020)

avec un nébulisateur Vectura<sup>62</sup>. Cette voie permet de réduire la quantité d'AGuIX à administrer du fait d'un double effet de captation dans les tumeurs du poumon (directe et par effet EPR après passage dans la circulation sanguine) et permettrait une administration ambulatoire. *Ce projet a fait l'objet de 4 publications<sup>63</sup> et 1 brevet et pourrait être évalué dans le cadre d'un essai clinique.*

- **AGuIX seconde génération**

**Bi AGuIX, “booster” la radiosensibilisation** : tout ou partie du gadolinium contenu dans AGuIX peut être remplacé par un autre métal. Le bismuth a un numéro atomique plus élevé que le gadolinium mais aussi que l'hafnium, pour un meilleur effet radiosensibilisant, le coefficient d'absorption des rayons-X incidents étant proportionnel au cube du numéro atomique. Le maintien d'une partie du gadolinium permet de conserver les propriétés d'agent de contraste IRM du médicament candidat. *Ce projet a été breveté et publié<sup>64</sup> et est en cours de validation in vivo (subvention NIH, Ross Berbeco, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School).*

**CuprIX, vers la combinaison d'une action thérapeutique et préventive** : AGuIX peut être modifié à sa surface pour avoir des chélates libres, c'est-à-dire des molécules capables d'emprisonner un métal, notamment le cuivre. Le cuivre participe à la propagation métastatique. Un médicament capable de piéger le cuivre in situ tout en assurant un traitement de la tumeur primaire par radiothérapie, permettrait à la fois de traiter la tumeur primaire et de limiter la propagation métastatique. *Ce projet a fait l'objet d'un brevet et est en cours d'évaluation préclinique après avoir prouvé son intérêt in vitro.*

**DeliverIX, vers une action thérapeutique double, radio- et chimiothérapeutique** : la surface d'AGuIX peut être exploitée afin d'associer AGuIX à des molécules de chimiothérapie par des interactions faibles et réversibles. AGuIX agit alors en cargo transporteur des substances chimiothérapeutiques. En s'appuyant sur la biodistribution favorable d'AGuIX, une délivrance ciblée de ces médicaments est alors envisageable, limitant leurs effets secondaires. Cette déclinaison d'AGuIX ouvre la voie à l'administration d'un agent thérapeutique bimodal combinant chimiothérapie et radiothérapie. *Ce projet a fait l'objet d'un brevet et des expériences in vitro sont en cours.*

**TargAGuIX, vers un ciblage actif plus spécifique associant une action biologique** : la surface d'AGuIX peut être fonctionnalisée par greffage de biomolécules spécifiques de biomarqueurs d'intérêt, en vue d'un ciblage actif de certaines cellules. Les biomolécules greffables sont de 2 types : (i) molécules de taille inférieure à AGuIX comme les nanobodies (fragments d'anticorps) ou les peptides ou (ii) molécules de taille comparable ou supérieure à AGuIX comme les protéines ou les anticorps. Le premier type permet de bénéficier de la biodistribution des nanoparticules AGuIX tandis que le second permet une plus longue demi-vie dans la circulation sanguine et un ciblage spécifique. Des preuves de concepts précliniques ont été obtenues avec les deux types de molécules et ont montré dans les deux cas un meilleur ciblage de la zone tumorale et une plus longue rétention tumorale<sup>65</sup>. *Ce projet est au cœur de notre collaboration avec le Dana-Farber Cancer Institute (Harvard Medical School) Boston.*

**BrachAGuIX, vers une radiothérapie interne potentialisée** : comme pour la radiothérapie externe, AGuIX devrait avoir un effet radiosensibilisant pour tout traitement par curiethérapie (ou brachythérapie)

---

<sup>62</sup> Rapport Interne NH TherAguix-Vectura, 2017

<sup>63</sup> Nebulised Gadolinium-Based Nanoparticles for a Multimodal Approach: Quantitative and Qualitative Lung Distribution Using Magnetic Resonance and Scintigraphy Imaging in Isolated Ventilated Porcine Lungs. Montigaud *et al.* **Int J Nanomedicine**. 2020;30;15:7251-7262; Nebulized gadolinium based nanoparticles for a multimodal: a theranostic approach for lung tumor imaging and radiosensitization. Dufort *et al.* **Small** 2015;14;11(2):215-21; Targeting and in vivo imaging of non-small-cell lung cancer using nebulized multimodal contrast agents, Bianchi *et al.* **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2014;24;111(25):9247-52; Three-dimensional quantitative MRI of aerosolized gadolinium-based nanoparticles and contrast agents in isolated ventilated porcine lungs, Crémillieux *et al.* **Magn Reson Med**. 2020;83(5):1774-1782

<sup>64</sup> A. Detappe *et al.*, **Nano Lett.**, 2017

<sup>65</sup> J. Morlieras *et al.*, **Bioconjugate Chem.**, 2013 ; D. Bechet *et al.*, **Nanomedicine : NBM**, 2015 ; E. Thomas *et al.*, **Int. J. Nanomedicine**, 2017 ; A. Detappe *et al.*, **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, 2020)



comme cela est mis en œuvre dans l'essai clinique NANOCOL. A l'instar de l'agent compagnon TEP/TEMP, la présence de chélates libres à la surface d'AGuIX permet d'envisager la chélation d'isotopes radioactifs fréquemment utilisés en médecine nucléaire comme le lutétium 177 ou l'yttrium 90. La disponibilité des chélates libres de surface sur AGuIX peut être également augmentée pour fixer un plus grand nombre d'éléments radioactifs. L'isotope radioactif est ainsi acheminé par la plateforme AGuIX vers les sites tumoraux où peut alors s'opérer une radiothérapie interne potentialisée par la présence conjointe du gadolinium radiosensibilisant. Ce couplage d'AGuIX avec un isotope radioactif est aussi envisagé via le greffage d'une biomolécule ciblante radiomarquée. *Ce projet a fait l'objet d'un brevet et est en stade préclinique in vivo.*

## **2.2.8 Règlementation**

Les activités de recherche et de développement, les tests précliniques, les études cliniques, la fabrication et la commercialisation des médicaments candidats sont et continueront à être soumis à des dispositions législatives et réglementaires complexes et contraignantes définies par les différentes autorités compétentes publiques en France, en Europe, aux Etats-Unis et dans les autres pays du monde.

L'Agence Européenne des Médicaments (EMA : European Medicines Agency), la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) en France et les autorités réglementaires équivalentes dans les autres pays imposent des contraintes importantes en matière de développement (y compris essais cliniques), de fabrication et de commercialisation des candidats médicaments tels que ceux développés par la Société. En cas de non-respect de ces réglementations, les autorités réglementaires peuvent infliger des amendes, saisir ou retirer du marché des produits ou encore suspendre partiellement ou totalement leur production. Elles peuvent également retirer des autorisations de mise sur le marché accordées antérieurement ou refuser les demandes d'autorisations que la Société dépose et engager des poursuites judiciaires. Ces contraintes réglementaires sont toutefois essentielles pour apprécier si un principe actif peut à terme devenir un médicament, ainsi que pour apprécier le temps et les investissements nécessaires à un tel développement.

Bien qu'il existe des différences d'un pays à l'autre, le développement de produits thérapeutiques à usage humain doit respecter certains prérequis réglementaires universels dans l'ensemble des pays développés, à savoir la démonstration de l'innocuité et l'efficacité, ainsi que des informations détaillées sur sa composition et son processus de fabrication.

La procédure d'approbation réglementaire des produits pharmaceutiques est longue. Elle implique d'effectuer des tests de laboratoire importants, des développements pharmaceutiques précliniques et des essais cliniques. Le développement d'un nouveau médicament candidat depuis la recherche fondamentale jusqu'à sa mise sur le marché comporte ainsi cinq étapes : (i) recherche *in vitro* (chimie), (ii) tests précliniques, (iii) essais cliniques chez l'homme, (iv) autorisation de mise sur le marché et (v) commercialisation.

### **2.2.8.1 Etudes précliniques**

Les études précliniques incluent l'évaluation en laboratoire de la pureté et de la stabilité du principe actif pharmaceutique et du produit formulé, ainsi que les études d'évaluation de la tolérance (études toxicologiques), de l'activité et du comportement du médicament candidat *in vitro* et chez l'animal (*in vivo*) avant de pouvoir initier des essais cliniques chez l'homme. La conduite d'études précliniques est soumise aux dispositions législatives et réglementaires, ainsi qu'aux bonnes pratiques de laboratoire (« BPL »). L'ensemble des résultats des essais précliniques est soumis aux autorités réglementaires conjointement à la demande d'initiation des essais cliniques.

### 2.2.8.2 Essais cliniques chez l'homme

Les études cliniques sont communément conduites en trois Phases (Phase 1, 2 et 3), généralement séquentielles mais qui peuvent également être menées conjointement, notamment dans différentes indications ou différentes combinaisons thérapeutiques.

- Phase 1 : le médicament candidat est administré afin de déterminer son profil de tolérance initial, d'identifier les effets secondaires et d'évaluer la tolérance aux doses administrées, ainsi que sa répartition dans l'organisme et son impact sur le métabolisme.
- Phase 2 : le médicament candidat est étudié dans une population limitée de patients afin d'obtenir des signes d'efficacité préliminaires ainsi que de possibles effets secondaires et risques liés à la tolérance.
- Les essais de Phase 3 sont des études généralement comparatives dont le but est de produire des données démontrant l'efficacité relative et la tolérance dans une population de patient étendue.

Des essais, parfois nommés essais de Phase 4, peuvent également être conduits après l'autorisation initiale de mise sur le marché. Ces essais visent à obtenir plus d'informations sur le traitement de patients dans l'indication thérapeutique ciblée. Dans certains cas, l'organisme régulateur compétent peut exiger la réalisation d'un essai clinique de Phase 4 en tant que condition d'approbation.

Les essais cliniques peuvent être conduits en Europe, aux États-Unis ou dans le reste du monde à la condition d'avoir été autorisés par les autorités réglementaires et les comités d'éthique indépendants de chacun de ces pays. En effet, les autorités réglementaires peuvent s'opposer aux protocoles d'études cliniques proposés par les sociétés qui demandent à tester des produits, les suspendre ou exiger des modifications importantes.

Dans la plupart des pays, les essais cliniques doivent respecter les normes de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) définies par l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH).

#### 2.2.8.2.1 Autorisations des essais cliniques

##### Autorisation des essais cliniques dans l'Union Européenne

Le cadre réglementaire européen actuel de la conduite des essais cliniques est issu de la directive européenne 2001/20/CE visant à harmoniser les pratiques au sein de l'Union Européenne, toutefois les États membres en ont transposé et appliqué les dispositions de manière différente.

En France, il s'agit de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et du décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le titre du Code de la santé publique consacré aux recherches biomédicales, complétés par plusieurs arrêtés ministériels du 24 mai 2006. Ainsi, un essai clinique interventionnel portant sur un médicament candidat doit faire l'objet préalable d'un avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) et d'une autorisation de l'ANSM. D'une manière générale, l'Agence évalue l'efficacité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche, avec l'objectif de s'assurer que la sécurité des personnes se prêtant à la recherche biomédicale est garantie. Le CPP rend quant à lui son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de la protection des participants, leur information et les modalités de recueil de leur consentement éclairé, ainsi que la pertinence générale du projet, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre.

La demande d'autorisation d'essai clinique et son évaluation est similaire dans les autres pays européens. Le délai d'instruction de la demande d'autorisation auprès des autorités compétentes ne peut excéder 60 jours à compter de la réception du dossier complet.

Selon le régime actuel, un essai clinique ne peut commencer qu'après avoir été autorisé dans chacun des États membres dans lesquels il doit être conduit, et ce par deux autorités distinctes : l'autorité nationale compétente (ANC) et un ou plusieurs Comités d'Éthique (CE).

#### Autorisation des essais cliniques aux États-Unis

Aux États-Unis, une demande pour un nouvel essai clinique, appelée Investigational New Drug (« IND ») doit être déposée auprès de la FDA et doit être acceptée pour que les essais cliniques puissent commencer chez l'homme. Les principaux objectifs de la FDA lors de l'examen d'un IND sont d'assurer la sécurité et le respect des droits des patients et de veiller au caractère adéquat de la qualité de la recherche afin de permettre une évaluation de la sécurité, pureté et efficacité du médicament candidat.

En plus des exigences liées à une demande d'IND, un comité d'éthique indépendant, ou IRB (Institutional Review Board), représentant chaque institution participant à l'essai clinique doit examiner et approuver le plan concernant tout essai clinique avant le démarrage de celui-ci au sein de cette institution, et l'IRB doit conduire un examen permanent et réapprouver l'étude au minimum une fois par an. L'IRB doit examiner et approuver, notamment, le protocole d'étude et les informations sur le consentement éclairé devant être remis aux sujets de l'étude. Un IRB doit agir conformément aux réglementations de la FDA. Un IRB peut suspendre ou annuler l'autorisation d'un essai clinique au sein de son institution, ou d'une institution qu'il représente, si l'essai clinique n'est pas réalisé conformément aux exigences de l'IRB ou si le médicament candidat a été associé à de graves effets inattendus sur les patients.

La décision de cesser le développement d'un médicament candidat peut être prise par un organisme de l'autorité sanitaire tel que la FDA, un IRB ou comité d'éthique, ou par la Société pour différentes raisons.

De plus, certains essais sont supervisés par un groupe indépendant d'experts qualifiés organisé par le promoteur de l'essai, connu sous le nom de conseil ou comité de surveillance des données. Ce groupe autorise ou non la poursuite d'un essai à des points de contrôle désignés sur la base de l'accès unique du groupe aux données disponibles de l'étude. Le développement peut être suspendu ou interrompu durant toute phase d'essais cliniques s'il est déterminé que les participants ou patients sont exposés à un risque inacceptable pour la santé. La Société peut procéder à la suspension ou à l'interruption du développement pour tout autre motif en fonction des objectifs évolutifs de la Société et/ou de l'environnement concurrentiel.

#### **2.2.8.3 Autorisation de mise sur le marché**

Tout médicament doit obtenir une Autorisation de mise sur le marché (AMM) pour pouvoir être commercialisé. Cette AMM est délivrée par les autorités compétentes européennes (EMA) ou nationales (ANSM pour la France) ou par la FDA pour les États-Unis.

Les laboratoires pharmaceutiques déposent auprès de ces autorités un dossier de demande d'AMM dans l'Union Européenne ou de NDA (New Drug Application) pour les États-Unis, qui sera évalué selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité. Le dossier décrit à la fois la fabrication de la substance active et du produit fini et leurs contrôles, les études précliniques et cliniques pertinentes, y compris des résultats négatifs ou ambigus tout comme les conclusions positives. Les données peuvent provenir des essais cliniques promus par la Société visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'utilisation d'un médicament ou d'études initiées par des investigateurs.

En Europe, il existe deux types de procédures de demande d'AMM : les procédures de l'UE utilisées lorsque le médicament candidat est destiné plusieurs États membres de l'UE, et la procédure nationale destinée aux médicaments qui ne sont pas commercialisés dans plus d'un État. Dans l'UE et aux États-Unis, le temps moyen nécessaire à l'obtention d'une telle autorisation est d'environ un an à compter de la date de dépôt de la demande.

Il se peut qu'un médicament soit retiré du marché, soit directement par le laboratoire, soit à la demande des autorités de santé lorsque apparaît un problème sérieux de sécurité ou de non-respect des règles de fabrication.

#### Autorisation de Mise sur le Marché dans l'Union Européenne

Le travail d'harmonisation des législations pharmaceutiques des pays de l'UE a conduit à l'élaboration de nouvelles procédures d'octroi d'AMM pour l'enregistrement des médicaments. L'accès au marché commun européen est, depuis le 1<sup>er</sup> janvier 1998, soumis soit à la procédure centralisée (définie dans le règlement n°2309/93/CEE modifiée par le règlement n°726/2004/CEE), soit à la procédure de reconnaissance mutuelle (prévue dans la directive 2001/83/CE modifiée par la directive 2004/27/CE) et depuis octobre 2005 à la procédure décentralisée (prévue dans la directive 2004/27/CE).

- La procédure centralisée (obligatoire notamment pour les produits nouveaux développés dans le domaine du cancer, les produits issus des biotechnologies, les médicaments ayant le statut de médicament orphelin) : le laboratoire dépose son dossier de demande d'enregistrement directement à l'EMA. Une seule évaluation du dossier est ainsi effectuée par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) au sein de l'EMA, qui transmet son rapport d'évaluation scientifique à la Commission européenne qui peut délivrer l'autorisation de mise sur le marché. Si l'autorisation est octroyée, elle est d'emblée valable pour tous les pays membres de l'UE. L'AMM octroyée est valable pour une période de cinq ans après l'enregistrement initial. Un dossier de renouvellement est alors soumis. Une fois renouvelée, l'AMM est ensuite valable sans limitation de durée, sauf si les autorités demandent au laboratoire d'accomplir un renouvellement à titre exceptionnel (suite à un problème de pharmacovigilance par exemple) ;
- La procédure décentralisée : le laboratoire dépose son dossier simultanément dans tous les États membres. L'évaluation est menée par un Etat choisi comme Etat membre de référence. Si l'autorisation est accordée, elle l'est dans les autres Etats membres en même temps ;
- La procédure de reconnaissance mutuelle : le laboratoire dépose son dossier dans l'un des États membres. Si l'autorisation est accordée, elle peut être étendue aux autres États membres par une procédure dite de reconnaissance mutuelle.

Selon les procédures décrites ci-dessus, l'EMA ou l'autorité compétente de l'État membre de l'Espace Economique Européen (EEE) doit, avant d'accorder une AMM, faire une évaluation du rapport bénéfice/risque du produit à partir de critères scientifiques de qualité, de sécurité d'emploi et d'efficacité.

#### Autorisation de Mise sur le Marché aux Etats-Unis

Aux États-Unis, la FDA régit la mise sur le marché des médicaments en application de la loi fédérale sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques, ou FDCA (*Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*), la loi sur le service de santé publique (PHSA, *Public Health Service Act*) et de leurs décrets d'application.

Les résultats liés au développement du médicament candidat, les études précliniques et les essais cliniques, ainsi que les descriptions du processus de fabrication, les tests analytiques réalisés concernant la chimie du médicament candidat, la proposition l'étiquetage, et d'autres informations pertinentes, sont soumis à la FDA dans le cadre d'une NDA (visant à obtenir l'autorisation de commercialiser le médicament). En vue de favoriser l'autorisation de mise sur le marché, les données obtenues doivent être, en quantité et en qualité, suffisantes pour établir la sécurité et l'efficacité du médicament candidat pour la FDA. Le dépôt d'une NDA est soumis au versement de frais d'utilisation significatifs.

Avant d'autoriser une demande, la FDA inspectera généralement la ou les installations où le médicament est ou sera fabriqué. La FDA n'approuvera une demande que si elle démontre que les processus et installations de fabrication sont conformes aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (les

« BPF ») et sont appropriés pour garantir la production régulière du médicament selon les spécifications requises.

Si la FDA approuve un médicament, celle-ci peut limiter les indications d'utilisation approuvées du médicament, exiger que les contre-indications, mises en garde ou précautions soient incluses dans libellé du médicament, exiger la réalisation d'études après l'approbation, y compris des essais cliniques de Phase 4, afin d'évaluer davantage la sécurité du médicament après son approbation, exiger des programmes de contrôle et de surveillance afin de superviser le médicament après sa commercialisation, ou imposer d'autres conditions, y compris des restrictions de distribution ou d'autres mécanismes de gestion du risque, incluant une Stratégie d'Évaluation et d'Atténuation du Risque (REMS), ce qui peut avoir une incidence significative sur le marché et la rentabilité potentiels du médicament. La FDA peut empêcher ou limiter toute autre commercialisation d'un médicament sur la base des résultats des études ou programmes de surveillance ultérieurs à la commercialisation.

### **2.2.9 Stratégie de commercialisation une fois les médicaments enregistrés**

*Ciblage des médecins (centre de radio-oncologie, hôpitaux universitaires, etc.)*

Dans un premier temps, les médecins prescripteurs d'AGuIX seraient les radiothérapeutes au sein des services de radiothérapie des CHU et des CLCC (centre de lutte contre le cancer). Dans le monde hospitalier, la communauté des radiothérapeutes est facilement atteignable puisque regroupée. En effet, la mise en œuvre de la radiothérapie passe par l'utilisation de machines détenues et contrôlées par les unités de radiothérapie, à la différence de l'oncologie. En France, en 2017, le parc d'équipement de radiothérapie est réparti sur 175 centres et 895 radiothérapeutes sont en activité (en progression de 8% par rapport à 2015). En 2012, 479 appareils de traitement de radiothérapie externe étaient installés dans 172 centres de radiothérapie, contre 664 appareils d'IRM et 114 appareils de TEP (Tomographie par Emission de Positrons) à titre d'exemple. Il s'agit majoritairement d'accélérateurs polyvalents et dédiés (426). Le nombre de centres pratiquant les techniques par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) a augmenté entre 2010 et 2012, passant de 30 à 45%. En 2020, le nombre d'IRM Linac en France est de quatre dont cinq machines de type MRIdian (Viewray) installées à Marseille, Montpellier, Dijon, Paris et une machine de type Elekta installée à Lyon<sup>66</sup>. Dans le monde, en 2020, les pays les plus riches disposent d'une machine de radiothérapie pour 120.000 habitants contre une machine pour 1 million d'habitants dans les pays moyennement riches et une machine pour 5 millions d'habitants dans les pays pauvres<sup>67</sup>.

Dans un second temps, les oncologues seraient aussi des prescripteurs, puisqu'informés et formés par les radiothérapeutes dans le cadre des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), au cours desquelles se discutent la situation d'un patient, les traitements possibles en fonction des dernières études scientifiques, l'analyse des bénéfices et les risques encourus, ainsi que l'évaluation de la qualité de vie qui va en résulter. Les RCP rassemblent au minimum trois spécialistes différents. Le médecin informe ensuite le patient et lui remet son Programme Personnalisé de Soins (PPS).

Enfin, le médicament AGuIX, du fait de sa simplicité d'injection (intraveineuse), ne change pas le parcours de soin du patient et ne complexifie pas la tâche du personnel hospitalier. NH TherAguiX s'attache à développer son médicament candidat en l'adaptant aux protocoles de radiothérapie utilisés dans les hôpitaux et selon le standard de soin.

La Société envisage une stratégie mixte de mise sur le marché combinant commercialisation directe et indirecte :

---

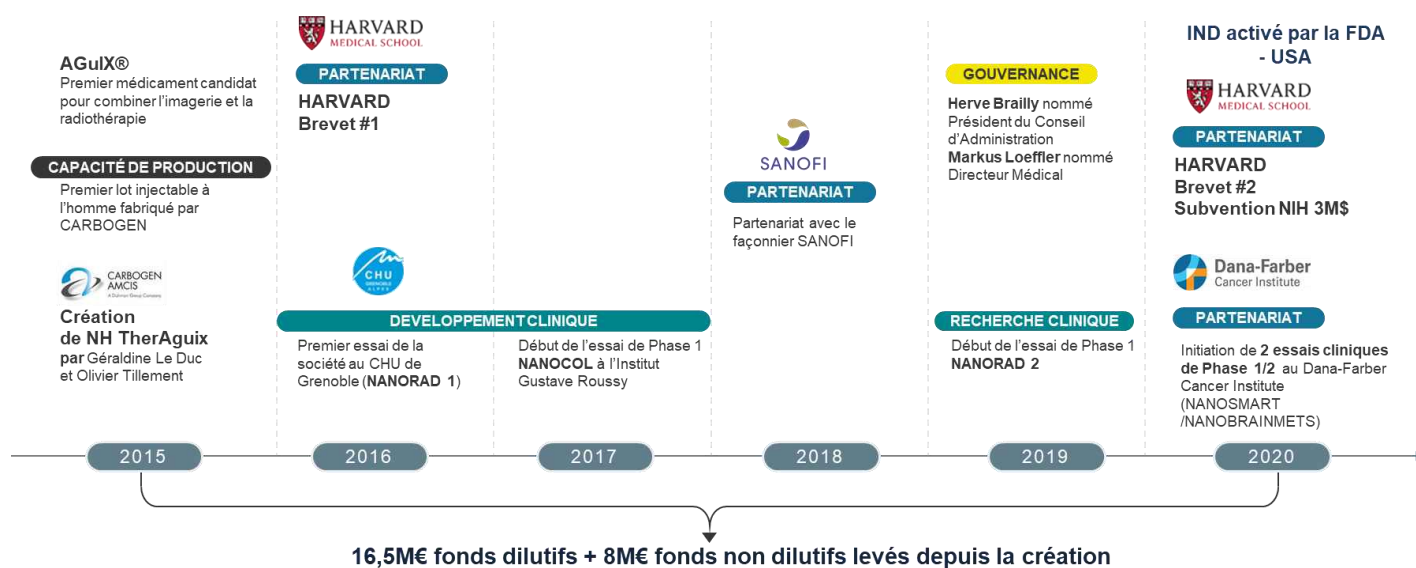
<sup>66</sup> <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Equipements-et-dispositifs-de-prise-en-charge>

<sup>67</sup> Radiotherapy in Cancer Care: Facing the global challenge, New IAEA Publication Available, 2017

- Commercialisation directe : le médicament étant destinés aux services de radiothérapie de grands centres hospitaliers, habitués à travailler en réseau et concentrés au sein de grand hôpitaux, la Société envisage de commercialiser elle-même le médicament en Europe ou aux Etats-Unis.
- Commercialisation indirecte sous forme de licence : des partenariats stratégiques avec des grands groupes pharmaceutiques seront recherchés sur certaines formulations, indications cibles et/ou zones géographiques telles que l'Asie.

## 2.2.10 Organisation de la Société

- **Une forte empreinte scientifique doublée d'une solide expérience de l'industrie**



### Historique de la Société et évènements principaux

#### 2015-2016, genèse du projet

La genèse du projet remonte aux années 2000, où le Professeur Olivier Tillement, chimiste à l'Université Claude Bernard Lyon1, décide de concentrer une grande partie de ses travaux de recherche à l'application des nouveaux nano-objets hybrides, initialement développés au sein de son laboratoire pour l'IRM et l'hyperthermie magnétique, technique expérimentale de traitement du cancer basée sur le fait que des nanoparticules magnétiques plongées dans un champ magnétique alternatif vibrent et s'échauffent. En 2005, Géraldine Le Duc est chercheur à l'ESRF (Installation Européenne de Rayonnement Synchrotron) où elle développe des outils d'imagerie et/ou de radiothérapie préclinique à partir d'un rayon X particulier, le rayonnement synchrotron. Dans ce contexte, ces nouveaux nano-objets sont pertinents puisqu'ils semblent permettre en théorie non seulement d'imager les tumeurs mais aussi de les traiter en les combinant aux rayons X, du fait de leur forte concentration en atomes de gadolinium restant associés à une petite taille.

De la rencontre entre ces deux chercheurs et leurs équipes naît un projet de recherche conjoint, qui permettra de mettre en évidence l'effet radiosensibilisant des particules sur la radiothérapie et notamment de multiplier la survie de rongeurs porteurs de tumeurs cérébrales. Ces résultats donneront lieu à un premier brevet et à une publication scientifique internationale<sup>68</sup>. De nombreuses études preuves de

<sup>68</sup> Toward an image-guided microbeam radiation therapy using gadolinium-based nanoparticles. Le Duc G *et al.* **ACS Nano**. 2011;27;5(12):9566-74

concepts portant sur l'association entre le médicament AGuIX et la radiothérapie sont ensuite dirigées par Olivier Tillement et publiées afin de générer une preuve de concept préclinique robuste. Après une première mise à l'échelle de la production et la réalisation de tests de toxicité réglementaires, la Société est co-fondée en décembre 2015 et Géraldine Le Duc démissionne de l'ESRF pour en prendre la direction. La première injection chez un patient est réalisée en juillet 2016 dans le cadre de l'essai NANORAD 1 portant sur les métastases cérébrales et la Société démarre son existence grâce au soutien de proches puis de « business angels ».

## **2019, étape de croissance et structuration de la Société**

Après avoir finalisé avec succès son premier essai de Phase 1b NANORAD 1, la Société se trouve à l'orée d'une phase de croissance concernant le développement clinique et notamment l'entrée en Phase 2 mais aussi la fabrication (Chemistry, Manufacturing and Control ou CMC) avec une volonté de faire une mise à l'échelle de la production et de s'associer à Sanofi comme façonnier.

Une opération de financement de type série A de 13,3 millions d'euros<sup>69</sup> a été réalisée auprès de fonds du capital risque de renom dans l'écosystème de la biotech (BPI Innobio2, Omnes, Arbevel, Supernova) en février 2019 afin de faire face à cette étape de croissance.

La Société, qui était une société par actions simplifiée, se transforme en société anonyme à conseil d'administration. Celui-ci est présidé par Hervé Brailly (ancien Président du Directoire et fondateur d'Innate Pharma, désormais Président du Conseil de surveillance), en tandem avec la Directrice Générale et co-fondatrice Géraldine Le Duc. Ce conseil d'administration comporte des représentants expérimentés des fonds (Philippe Boucheron et Thibaut Roulon pour BPI Innobio2, Nitzza Thomasson pour Omnes, Marc Le Bozec pour Arbevel, et Célia Hart pour Supernova), deux administrateurs indépendants, Hervé Brailly et Philippe Archinard (ancien Président-Directeur Général de Transgène), Dr Yannick Plétan (représentant de la holding HOLA et directeur médical dans l'industrie pharmaceutique (Roche, Fabre etc.)), et le co-fondateur de la Société, le Professeur Olivier Tillement, en tant que censeur, afin d'apporter respectivement une vision entrepreneuriale, financière, médicale et scientifique au sein du Conseil d'Administration.

La Société met en place un Comité de rémunération rattaché au Conseil d'Administration et des groupes de travail sur des sujets dédiés (Stratégie et développement clinique, Stratégie de financement, Propriété intellectuelle et Business Development).

La Société recrute des collaborateurs seniors issus de l'industrie pharmaceutique et du monde de l'entreprise à même de participer efficacement au développement du projet. L'organisation actuelle repose sur trois unités pilotées par des chefs d'unité expérimentés.

Markus Loeffler rejoint NH TherAguix en tant que Directeur Médical en janvier 2020 et dirige le programme de développement clinique d'AGuIX dans les tumeurs solides incluant la stratégie et les opérations cliniques. Il conçoit et met en œuvre l'ensemble de la stratégie du cycle de vie d'AGuIX en tenant compte des aspects commerciaux ainsi que de l'accès au marché et des prix, en prenant en compte les essais cliniques historiques de l'équipe. Markus Loeffler apporte plus de 20 ans d'expérience académique et de leadership dans l'industrie (Roche, Boehringer Ingelheim, AAA, Mundipharma ED Oncology). Chez AAA, il fut très impliqué dans la stratégie de développement clinique et la phase d'enregistrement de Lutathera<sup>®</sup>, un médicament pour le traitement des tumeurs neuroendocrines. En

---

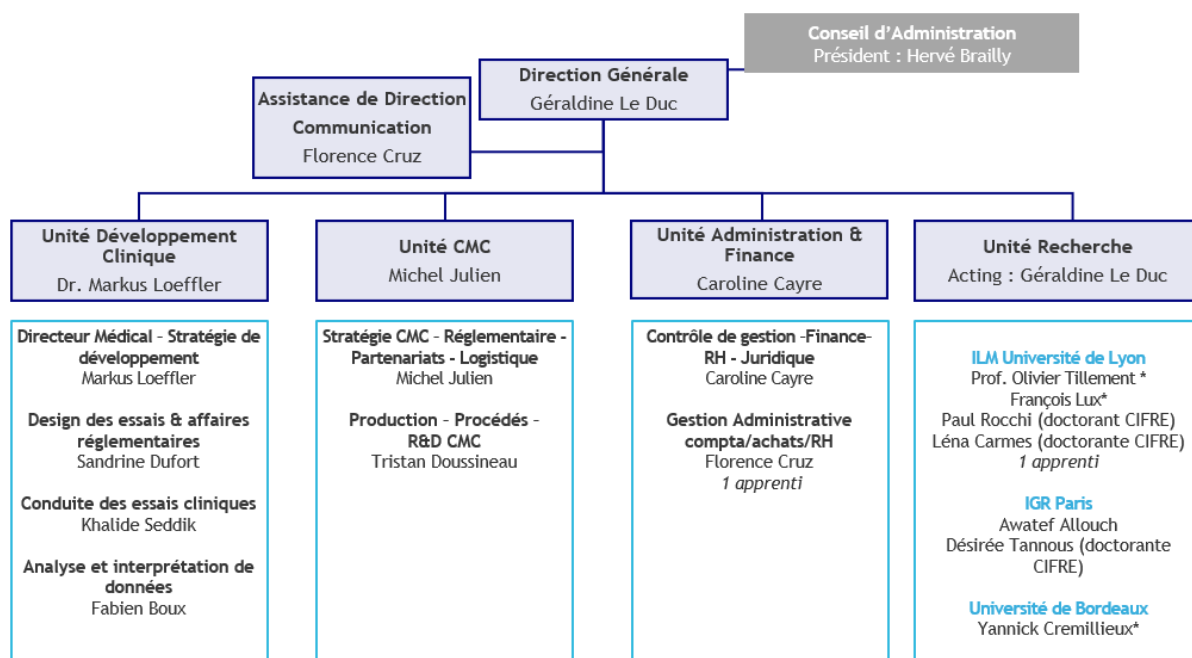
<sup>69</sup> L'opération de financement de Série A a consisté en (i) le rachat par les nouveaux investisseurs de titres détenus par les actionnaires historiques et (ii) une levée de fonds par la création d'une nouvelle catégorie d'actions de préférence (actions A) octroyées à des fonds institutionnels du capital risque (BPI Innobio2, Omnes, Arbevel, Supernova). Auparavant, le capital social était constitué d'actions de type O (ordinaires) émises lors des levées de fonds précédentes auprès d'investisseurs personnes physiques ou morales de type Love Money et Business Angels. Les fonds ont été versés en 3 tranches en mars 2019, mars 2020 et en avril 2021. En application des statuts de la Société, les actions A seront automatiquement converties en actions ordinaires à la date de l'admission des actions de la Société sur Euronext Growth

outre, Markus Loeffler a participé à l'introduction en bourse réussie d'AAA au NASDAQ en novembre 2015, y compris des réunions avec des investisseurs. AAA a été acquis pour 3,9 milliards de dollars par Novartis en novembre 2017.

Michel Julien, en tant que Directeur CMC, est en charge de l'approvisionnement des essais cliniques en médicament et aussi de la stratégie d'industrialisation de la production incluant les notions de développement analytique, de mise à l'échelle (scale-up) et de sécurisation de la production (back-up), en vue de la commercialisation. Il travaille en tandem avec un chimiste expert des nanoparticules.

Caroline Cayre, Responsable Administratif et Financier, est en charge du département Administration et Finances de la Société. Dans ce rôle, elle assure les fonctions liées à la comptabilité, au contrôle de gestion, à l'administration des achats et de la paie. De plus, en étroite collaboration avec la Directrice Générale, Géraldine Le Duc, elle pilote et coordonne les autres activités fonctionnelles de la société, notamment dans les domaines juridique et ressources humaines, avec pour objectif d'accompagner la Société à franchir graduellement ses jalons de croissance organisationnelle.

A ce stade de développement de la Société, les activités opérationnelles sont menées par 9 personnes (sans compter la Directrice Générale) réparties au sein de l'équipe de développement clinique (4 personnes), de la production du médicament (2 personnes) et des fonctions supports (2 personnes et 1 apprenti). Les activités de recherche concernent 8 personnes dont 1 salarié, 3 collaborateurs scientifiques, 3 étudiants en CIFRE et 1 apprenti.



\*Collaborateurs académiques

### Organigramme fonctionnel de la Société

Les fonctions concernant la démarche réglementaire et la démarche de qualité, transversales, sont étayés par la présence de consultants spécialistes du domaine : Solid Drug Development (Genève) et une consultante expérimentée dans le domaine de la Qualité dont la mission est de définir le Plan de Qualité de la Société ainsi que la feuille de route pour sa mise en œuvre au cours de l'année 2021. La fonction RH assurée par la Directrice Générale et l'équipe Administration et Finances est consolidée par la présence d'un consultant (Orhizon).



- **Une production basée sur un savoir-faire académique de pointe et externalisée chez des laboratoires pharmaceutiques reconnus**

Le développement des nanomédicaments de petite taille obéit à un processus complexe. NH TherAguix s'appuie sur une recherche de pointe basée sur un savoir-faire de synthèse en laboratoire qui a permis de créer puis de développer et de caractériser la technologie AGuIX (laboratoire Fennec, O. Tillement, Institut Lumière Matière, Université de Lyon). Le laboratoire Fennec continue d'assurer la production de lots précliniques destinés aux activités de recherche portant sur la caractérisation, les mécanismes d'action, la biodistribution et l'efficacité et la genèse de la génération 2 d'AGuIX.

La fabrication, le contrôle de la qualité, le conditionnement et la distribution du produit injectable AGuIX à des fins cliniques sont confiés à des partenaires industriels reconnus spécialisés dans la production et le contrôle qualité de principes actifs pharmaceutiques et d'unités thérapeutiques. Les sociétés partenaires pour la production dans le cadre du développement clinique s'engagent à respecter les normes professionnelles internationales, les bonnes pratiques de fabrication (BPF) ainsi que les recommandations du conseil international d'harmonisation, prérequis nécessaires à l'autorisation de mise sur le marché de tout médicament à usage humain. Les contrats avec ces partenaires stipulent que la Société conserve les droits exclusifs des médicaments, ainsi que les droits de propriété intellectuelle et le savoir-faire dérivé ou relatif aux services rendus par ces tiers.

Les deux premiers lots cliniques du principe actif AGuIX à l'échelle du kilogramme ont été produits, contrôlés et libérés par Carbogen Amcis (sites de Aarau et Neuland en Suisse). En janvier 2019, NH TherAguix a conclu un accord avec Sanofi Chimie afin d'augmenter l'échelle de production et d'industrialiser le procédé de fabrication d'AGuIX et ainsi sécuriser l'approvisionnement en principe actif pour les besoins des essais cliniques. Cette production s'effectue sur le site d'Aramon dans le Gard. A ce jour deux lots cliniques ont été produits sur ce site d'une taille maximale d'environ six kilogrammes. Par ailleurs, afin de sécuriser l'approvisionnement en une matière première critique, un contrat a été conclu en juillet 2019 avec CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works (Sanofi), basée à Budapest. Les autres matières premières sont disponibles commercialement avec la qualité requise pour le niveau de développement du médicament.

Afin de dérisquer l'approvisionnement en principe actif et en certaines matières premières identifiées, des façonniers complémentaires dédiés sont en cours de sélection. L'objectif est ici de mettre en place une chaîne de production robuste et durable permettant à la fois de subvenir aux besoins cliniques mais également de préparer la phase commerciale du médicament.

A ce jour, Carbogen Amcis (site de Riom) est en charge de la fabrication et libération du produit fini stérile sous forme lyophilisée en flacon unidosé. Cinq lots d'unités thérapeutiques ont été produits permettant de couvrir les premiers besoins cliniques (quantité totale produite : 8971 flacons unidoses). En raison des capacités de production limitées de ce site ainsi qu'à des besoins cliniques croissants, une sélection de façonniers avec des capacités supérieures et un historique de produits commerciaux est en cours. Là-aussi, l'objectif est à la fois de rationaliser cette partie de la chaîne de production et d'avoir un partenaire adapté pour la commercialisation du médicament. En parallèle, de nouvelles formulations de l'unité thérapeutique permettant de simplifier l'administration d'AGuIX au lit du patient et de réduire ses coûts de fabrication sont en développement.

En février 2019, un partenariat avec le laboratoire Quality Assistance a été établi pour contrôler la qualité des lots produits par Sanofi et ainsi permettre leur libération par ce dernier. Quality Assistance est un laboratoire qualifié mondialement reconnu, basé en Belgique, qui possède une expertise et des équipements dédiés pour la caractérisation de nanoparticules tout en proposant le développement et la validation de méthodes physico-chimiques et microbiologiques permettant la libération de principes actifs pharmaceutiques et d'unités thérapeutiques. Dans ce contexte, Quality Assistance a validé des méthodes

analytiques qui sont appliquées pour la libération du médicament (substance active et produit fini) développées historiquement à l'Institut Lumière Matière puis transférées à la Société, à la fois pour le principe actif et pour le produit fini AGuIX.

Le site d'AMATSI Group (Eurofins) basé à Saint-Gély-du-Fesc est à ce jour en charge du stockage, du conditionnement secondaire, de la libération et de la distribution des unités thérapeutiques aux différents centres cliniques en Europe et aux États-Unis.

- **Expertise en développement préclinique**

La Société a souhaité en parallèle conserver un lien fort avec le monde de la recherche académique, indispensable dans le contexte d'une activité de type « deeptech », avec des besoins d'expertise en chimie, physique, biologie fondamentale, préclinique et médecine. Elle finance actuellement le travail de quatre doctorants dont trois étudiants embauchés sous une convention CIFRE.

Les développements concernent les axes suivants :

- La caractérisation d'AGuIX en tant que nanoparticule de très petite taille (diamètre 5 nm) ;
- La compréhension des modes d'interaction du médicament candidat avec la matière et ensuite des voies de modulation biologiques qui en découlent, suivie de la mort cellulaire puis tissulaire des cancers ;
- La genèse des générations de médicaments à venir et la mise en évidence de la preuve de concept préclinique.

#### **Partenariat avec l'Université Claude Bernard Lyon 1**

En premier lieu, l'équipe de l'ILM, historiquement co-fondatrice de la Société et dirigée par Olivier Tillement et François Lux, reste un partenaire privilégié de la Société et ce partenariat est officialisé par un accord-cadre entre NH TherAguix et l'Université de Lyon 1 permettant de gérer les priorités scientifiques, la gestion de la propriété intellectuelle et les personnels communs. L'équipe de l'ILM est à l'origine des lots de production de particules précliniques utilisés pour fournir les collaborations académiques identifiées comme stratégiques mais aussi de nombreuses études de recherche. L'équipe de l'ILM accueille en permanence des étudiants financés par la Société, notamment deux doctorants CIFRE (dont les conventions sont décrites au paragraphe 2.6.1(ii) ci-dessous).

Parmi les nombreuses collaborations greffées autour de ce partenariat historique, la Société affiche à ce jour 3 partenariats contractualisés :

#### **Partenariat avec l'Institut Gustave Roussy**

La Société a détaché deux salariés (un chercheur et un doctorant) au sein de l'Unité de Recherche ImmunoRadAI de l'Institut Gustave Roussy (UMR 1030 radiothérapie moléculaire et nouvelle thérapeutique) dirigée par les Professeurs Eric Deutsch et Jean-Luc Perfettini. Le but de cette collaboration est de bénéficier de l'expertise de l'IGR pour décrypter les voies de modulation de la réponse immunitaire en présence d'AGuIX combiné à la radiothérapie, par un travail de laboratoire sur des modèles précliniques mais aussi sur des tissus cancéreux issus d'essais cliniques (essai NANOCOL par exemple). Cette dimension transversale est très importante pour comprendre mais aussi pour concevoir des essais cliniques avec des paramètres pertinents. A terme, le but est d'exploiter en clinique à la fois les propriétés radiosensibilisantes mais aussi d'immuno-modulation d'AGuIX associé à d'autres médicaments.

## **Partenariat avec le Dana-Farber Cancer Institute**

Le partenariat actuel avec le Dana-Farber Cancer Institute est historique et fait écho à une collaboration préclinique efficace entre le Dana-Farber Cancer Institute et l'ILM qui a été menée par le Prof. O. Tillement, et le Dr Ross Berbeco (Directeur de recherche en physique médicale, Dana-Farber/Brigham et Women's Cancer Center). Leur démarche d'innovation en nano-médecine a débuté en 2010 et a donné lieu à 2 brevets et 10 publications. Cette collaboration est toujours très active grâce à une subvention du NIH<sup>70</sup> de près de 3 millions de dollars US octroyée aux 2 partenaires en 2020 pour le développement de la plateforme AGuIX deuxième génération (dotation de approximativement 800 milliers de dollars sur 5 ans pour la Société). C'est aussi dans ce contexte qu'a eu lieu la genèse des deux études cliniques NANOSMART et NANOBRAINMETS décrites ci-avant co-financés par la Société et le Dana-Farber Cancer Institute.

## **Partenariat avec l'Université de Montpellier**

La Société finance un travail de thèse à l'Université de Montpellier sous la responsabilité du Dr Jean-Pierre Pouget concernant un projet préclinique de radiothérapie vectorisée en utilisant le médicament candidat AGuIX après couplage à une biomolécule conjuguée.

Au-delà de ces partenariats officiels, la Société émerge sur des projets de recherche subventionnés (décrits ci-dessous) et participe à de nombreuses collaborations académiques plus informelles.

- Le projet MEDFORCE (Booster AURA -2019-22), porté par la société GLINCS vise le développement de moyens et méthodes analytiques de pointe dédiés à la mise sur le marché de matériaux hybrides innovants à visée médicale ainsi qu'au développement de produits à vocation clinique. Il regroupe des acteurs privés comme NH TherAguix, Nano-H et Mexbrain en interaction directe avec deux laboratoires universitaires lyonnais, l'ILM et le laboratoire d'Ingénierie des Matériaux Polymères. Le partage des efforts, la mutualisation du matériel et la mise en commun de l'expérience collective sur des problématiques différentes mais avec des dénominateurs communs devrait permettre d'optimiser les coûts et les temps de développement pour la maturation de technologies médicales transférables en phase clinique, notamment dans le cadre de la seconde génération pour NH TherAguix.
- Le projet ATHERSPECTRALCT (ANR -2017-21), porté par le Pr. Philippe Douek (Hospices Civils de Lyon) vise à valider l'intérêt du nanomédicament AGuIX (fonctionnalisé ou non, avec gadolinium ou bismuth) pour la détection précoce de l'athérosclérose et l'évaluation du risque potentiel d'accident cérébral ou d'infarctus du myocarde. Le médicament candidat AGuIX est associé au premier prototype de scanner spectral à comptage photonique développé par Philips, une avancée technologique majeure qui peut détecter et quantifier avec précision un élément lourd au seuil d'absorption K du dit-élément.
- Le projet ANALYTAGUIX (ANR -2018-22), porté par le Pr. Olivier Tillement (ILM) vise à accompagner le transfert vers la clinique de la production d'AGuIX en développant des méthodes analytiques robustes permettant une caractérisation précise du médicament candidat tel que, reconstitué dans l'eau ou dans des milieux biologiques. AnalytAguix a pour vocation de développer ces techniques pour des nanoparticules ultrafines en prenant comme exemple la nanoparticule AGuIX actuellement en essai clinique de Phase 2 pour le traitement des métastases cérébrales (taille, charge de surface, analyse des fragments de dégradation, contenu en gadolinium).
- Le projet RXNANOBRAIN (EuroNanoMed III - 2021-24), porté par le Pr. Muriel Barberi-Heyob (Université de Lorraine) vise à explorer les possibilités thérapeutiques concernant le glioblastome à

---

<sup>70</sup> National Institute of Health, <https://www.nih.gov/>

partir de AGuIX mais en prenant en compte la reprogrammation des macrophages et la surexpression de la neuropilin par les cellules endothéliales tumorales par un ciblage actif de AGuIX.

Les subventions relatives à ces projets sont décrites au paragraphe 2.6.1(ii) ci-dessous.

- **Suivi en continu des résultats cliniques en exploitant la caractéristique d'AGuIX comme agent de contraste**

Les résultats cliniques d'efficacité que sont la réponse tumorale et la survie des patients reposent sur une gestion à long terme des essais cliniques et sont fortement liés aux rythmes de recrutement des patients. Dans ce contexte, et afin de générer des résultats intermédiaires, la Société observe en continu l'évolution des tumeurs chez les patients traités grâce à des IRM de suivi, de façon confidentielle et en accord avec les hôpitaux et centres de lutte contre le cancer. Le but est de traiter, analyser et interpréter les données IRM provenant des différents essais cliniques, afin de consolider les connaissances de la Société sur le médicament candidat en termes de distribution et de mécanisme d'action et de murir sa stratégie.

Depuis la création de la Société, le traitement des données IRM est internalisé au sein de NH TherAguix. La phase de croissance de 2019 a permis le renforcement des compétences, avec le recrutement à plein temps d'un ingénieur en analyse d'images médicales, et ce en vue de traiter les images mais aussi d'automatiser ces traitements compte tenu du flux d'informations à venir.

Dans ce contexte, une librairie informatique a été développée afin de générer automatiquement une documentation par patient puis par essai clinique permettant de rendre compte des résultats. Ces rapports très visuels permettent d'identifier rapidement les informations recherchées durant l'interprétation des résultats. Le contenu des rapports est adapté aux spécificités des essais dans leur protocole mais aussi dans les questions posées, tout en conservant une homogénéité par la gestion de « briques communes » réutilisables. Cet outil de génération automatique a déjà été déployé sur deux essais cliniques faisant ainsi ses preuves.

De plus la prise en main d'une nouvelle solution logicielle va permettre d'approfondir les analyses actuelles avec des analyses « sur mesures » grâce à une interface entre les solutions existantes et les nouvelles analyses développées en interne. Cette solution va permettre de répondre à des questions spécifiques sur AGuIX survenant durant les analyses et ainsi permettre d'améliorer la caractérisation des nanoparticules d'un point de vue de l'imagerie.

Les résultats des analyses IRM effectuées sont confrontés à l'avis des pairs des chercheurs de la Société dans le monde académique afin de conserver un esprit critique et de favoriser la prise de recul.

- **Un portefeuille de brevets solide et en croissance**

La stratégie de propriété intellectuelle de la Société vise à garantir et à pérenniser l'exclusivité d'exploitation de sa plateforme technologique de nanoparticules radiosensibilisantes par le dépôt et l'obtention de brevets portant sur sa technologie, ses médicaments candidats, leurs méthodes de synthèse et leurs utilisations thérapeutiques.

Le portefeuille de brevets exploité par NH TherAguix comprend plus de 100 brevets et demandes de brevet appartenant à 14 familles.

***Brevets de base sur la technologie et les nanoparticules AGuIX, portefeuille licencié à la Société***

Quatre familles ont été déposées avant la création de la Société dans le cadre de collaborations scientifiques impliquant notamment le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), l'Institut National des Sciences Appliquées (INSA), l'Université Claude Bernard Lyon 1 (UCBL) et l'European Synchrotron Research Facility (ESRF). Ces familles de brevet clefs protègent la technologie et les

nanoparticules de type AGuIX. Elles ont été licenciées exclusivement à la Société au niveau mondial et jusqu'à l'abandon ou l'expiration du dernier des brevets (pour plus de détails sur cette licence, se référer au paragraphe 6.7.1 « Licence Pulsalys » du présent Document d'Enregistrement).

**Tableau récapitulatif des familles de brevets licenciées exclusivement à NH TherAguix**

Produit / Technologie	Nombre de familles de brevets	Titre	Date de dépôt prioritaire	Date d'expiration pour chaque famille de brevets*	Titulaires	Liste des pays pour lesquels des brevets ont été délivrés
Autres technologies	2	<i>Hybrid nanoparticles including an Ln2O3 core and having bioligands and method for preparing same</i>	02/03/2004	2024/2025	UCBL, CNRS & INSA	Canada, États-Unis, Europe (3 pays), Japon
		<i>Use of lanthanide-based nanoparticles as radiosensitizing agents</i>	16/10/2007	2027/2028	UCBL, HCL, CNRS, Nano-H & ESRF	Canada, Europe (3 pays), Chine
AGuIX	2	<i>Ultrafine nanoparticles comprising a functionalised polyorganosiloxane matrix and including metal complexes</i>	30/04/2010	2030/2031	Nano-Hh, UCBL & INSA	États-Unis, Europe (27 pays), **
		<i>Ultrafine nanoparticles as multimodal contrast agent</i>	13/04/2012	2032/2033	UCBL, Nano-H, CNRS, UGA, Université de Bordeaux	États-Unis, Europe (13 pays), Japon, **

\* Ne prend pas en compte les certificats complémentaires de protection qui pourraient être obtenus sur les brevets de la Société aux États-Unis, en Europe ou dans d'autres pays. Les dates d'expiration pour les brevets américains qui n'ont pas encore été délivrés sont susceptibles d'être ajustées.

\*\* Demande de brevet publiée ou en cours d'examen par l'autorité compétente

**Brevets portant sur des améliorations, de nouvelles utilisations ou de nouvelles générations de nanoparticules, portefeuille détenu en intégralité ou en copropriété par la Société**

La Société a en outre protégé les innovations réalisées dans le cadre de ses programmes de recherche et développement sur de nouvelles méthodes de synthèse de nanoparticules, de nouvelles utilisations thérapeutiques des nanoparticules AGuIX, ainsi que des nanoparticules de deuxième génération.

Dix familles de brevets sont détenues en intégralité ou en copropriété par NH TherAguix. Parmi les institutions copropriétaires figurent l'Institut Gustave Roussy (IGR) premier centre européen de lutte contre le cancer et le Brigham Women's Hospital & Dana-Farber Cancer Institute associé à la Harvard Medical School aux États-Unis. En cas de copropriété, la Société dispose d'une option exclusive de rachat de quote-part ou de négociation de licence exclusive des droits détenus par ses partenaires.

**Tableau récapitulatif des familles de brevets détenues en intégralité ou en copropriété par NH TherAguix**

Produit / Technologie	Nombre de familles de brevets	Titre	Date de dépôt prioritaire	Date d'expiration pour chaque famille de brevets*	Titulaires	Liste des pays pour lesquels des brevets ont été délivrés
AGuIX	6	<i>Method for synthesizing Silica nanoparticles</i>	09/06/2017	2037/2038	NHT	**
		<i>Methods for treating tumors</i>	05/07/2017	2037/2038	NHT et copropriétaires	**
		<i>Methods for treating tumors</i>	29/07/2019	2039/2040	NHT et copropriétaires	**
		<i>Methods for triggering M1 macrophage polarization</i>	19/09/2019	2039/2040	NHT et copropriétaires	**
		<i>Methods for image-guided radiotherapy</i>	15/05/2020	2040/2041	NHT et copropriétaires	**
		Procédé de préparation de nanoparticules	19/11/2020	2040/2041	NHT et copropriétaires	**
Génération 2	4	<i>Bismuth-Gadolinium nanoparticles</i>	08/12/2016	2036/2037	NHT et copropriétaires	**
		<i>Nanocarriers and uses</i>	13/10/2017	2037/2038	NHT	France, **
		Nanoparticules pour le traitement du cancer par rayonnement de radiofréquence	14/08/2019	2039/2040	NHT et copropriétaires	**
		Procédé de traitement de tumeurs par captation du cuivre et/ou du fer	19/11/2020	2040/2041	NHT et copropriétaires	**

\* Ne prend pas en compte les certificats complémentaires de protection qui pourraient être obtenus sur les brevets de la Société aux Etats-Unis, en Europe ou dans d'autres pays. Les dates d'expiration pour les brevets américains qui n'ont pas encore été délivrés sont susceptibles d'être ajustées.

\*\* Demande de brevet publiée ou en cours d'examen par l'autorité compétente

La Société peut faire valoir des brevets et demandes de brevets sur ses nanoparticules AGuIX, leur action radiosensibilisante, leurs propriétés immuno-modulatrices, des modes d'administration innovants, l'utilisation combinée des propriétés d'imagerie et de radiosensibilisation. La Société a également développé et breveté des nanoparticules de deuxième génération.

La Société effectue des dépôts prioritaires en France ou en Europe puis étend ses demandes de brevets à l'international en utilisant la procédure dite de PCT (Patent Cooperation Treaty ou traité de coopération sur les brevets). Parmi les extensions généralement pratiquées par la Société on trouve l'Europe, les États-Unis d'Amérique, le Canada, la Chine, le Japon, la Corée du Sud et l'Australie.

La Société dispose en outre de savoir-faire spécifique renforçant sa position d'exclusivité sur des aspects ne pouvant être protégés par brevet. La Société s'attache à mettre en place des accords de confidentialité avec ses employés, consultants, conseillers scientifiques, sous-traitants et autres parties ayant accès à des informations confidentielles. La Société s'attache également à mettre en place des accords de recherche ou des accords de transfert de matériel dans le cadre de ses collaborations scientifiques.

- **Une prise en compte de la dimension RSE (responsabilité sociale et environnementale) dès la création**

A ce stade du développement de la Société, l'impact environnemental de son activité reste très faible dans la mesure où elle ne dispose pas à ce jour de bâtiment ni de laboratoire en propre, et que l'activité de production de médicament est actuellement externalisée.

Néanmoins, la Société prend d'ores et déjà en compte, lors de leur sélection, les impacts environnementaux et la politique RSE des partenaires avec lesquelles elle décide de collaborer, en particulier pour les façonniers impliqués dans la fabrication de la nanoparticule AGuIX.

Enfin, les dimensions RSE sont prises en compte dans la définition de la feuille de route de la Société en matière de ressources humaines, et cette politique RSE sera amenée à s'étoffer au cours des années à venir. A ce titre :

- La répartition homme/femme de la Société est actuellement bien équilibrée avec un effectif salarié de 9 hommes et 9 femmes, et une Directrice Générale à la tête de la Société.
- La Société est aussi attentive la mixité sociale et culturelle, en recrutant notamment de jeunes salariés, fraîchement diplômés ou encore étudiants (2 étudiants en apprentissage, 3 étudiants en thèse CIFRE, 1 jeune docteur récemment recruté). L'équipe comprend également 2 personnes de nationalité étrangère.
- La Société a décidé proactivement de reverser sa taxe d'apprentissage à la SEGPA (Section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté) d'un collège proche de son siège social, destinée aux élèves présentant des difficultés d'apprentissage durables, de la classe 6<sup>ème</sup> à la classe de 3<sup>ème</sup>, permettant ainsi de combler un manque de moyens dans ce type de filière relativement à d'autres.
- Les déplacements en transports « doux » (c'est-à-dire non motorisés) ou transports en commun ont été facilités par la volonté de maintenir le siège social en province et plus particulièrement dans la métropole de Grenoble, qui est la deuxième ville de France pour les trajets domicile-travail à vélo, et très équipée en termes de transports en commun. Le siège social de la société se situe au cœur de la zone pour l'innovation et les réalisations scientifiques et techniques (ZIRST) Inovallée, équipée de pistes cyclables en site propre, de parkings à vélo, de bornes de recharges électriques pour les automobiles. A ce jour, 3 personnes se déplacent en vélo dont la Directrice Générale. La Directrice Générale fait par ailleurs partie du conseil d'administration de Inovallée et à ce titre, intervient sur les sujets concernant les transports doux et le respect de la biodiversité sur la ZIRST. Les trajets fréquents des collaborateurs de la Société entre Grenoble et Lyon sont effectués en train ou en covoiturage.
- La Société envisage pour ses futurs locaux un siège social permettant de mettre en place une démarche active de protection du paysage et de la biodiversité en créant un refuge pour la biodiversité. Une telle démarche permet de sensibiliser les collaborateurs internes et externes à la protection de l'environnement au quotidien tout en améliorant le cadre de travail des collaborateurs. En effet, la Directrice Générale de la Société souhaite développer ce sujet en tant qu'experte-militante de la biodiversité et membre actif de la Ligue pour la Protection des Oiseaux (LPO), association pour la protection de l'environnement reconnue d'utilité publique.

### **2.3 Structure organisationnelle**

A la date du présent Document d'Enregistrement, la Société ne détient pas de filiale, de succursale ni d'établissement secondaire et ne fait pas partie d'un groupe.

## 2.4 Investissements

### 2.4.1 Investissements réalisés depuis le 31 décembre 2020

La Société n'a pas réalisé d'investissements significatifs depuis le 31 décembre 2020, en dehors de ceux décrits dans les Comptes IFRS.

### 2.4.2 Investissements importants qui sont en cours ou pour lesquels des engagements fermes ont déjà été pris

Les engagements donnés par la Société et les investissements en cours de réalisation sont décrits dans les Comptes IFRS.

## 2.5 Examen du résultat et de la situation financière

La présente section est consacrée à la présentation des résultats et de la situation financière de la Société. Les éléments financiers présentés ci-dessous sont issus des Comptes IFRS.

Les éléments financiers présentés ci-dessous doivent être lus conjointement avec les Comptes IFRS.

Etat du résultat net et des autres éléments du résultat global simplifié (en milliers d'euros)	31/12/2020 (12 mois)	31/12/2019 (12 mois)
<b>Produits des activités ordinaires</b>	<b>1 324</b>	<b>972</b>
Recherche et développement	(4 492)	(3 474)
Frais généraux et administratifs	(1 108)	(604)
<b>Charges des activités opérationnelles</b>	<b>(5 601)</b>	<b>(4 078)</b>
<b>Résultat Opérationnel</b>	<b>(4 277)</b>	<b>(3 106)</b>
<b>Résultat Financier</b>	<b>(69)</b>	<b>403</b>
Charge d'impôt	-	-
<b>Résultat net</b>	<b>(4 345)</b>	<b>(2 703)</b>
Résultat par action (en €)	(26)	(19)
Résultat dilué par action (en €)	(26)	(19)
<b>Autres éléments du résultat global</b>		
<b>Eléments qui ne seront pas reclassés en résultat</b>	<b>(3)</b>	<b>1</b>
Réévaluation du passif (de l'actif) net des régimes à prestations définies	(3)	1
Impôts liés	-	-
<b>RESULTAT GLOBAL</b>	<b>(4 349)</b>	<b>(2 702)</b>

### 2.5.1 Produits des d'activités

Autres produits (en milliers d'euros)	31/12/2020 (12 mois)	31/12/2019 (12 mois)
Subventions	348	149
Crédit impôt recherche	975	823
<b>Autres produits</b>	<b>1 324</b>	<b>972</b>

La forte augmentation du montant des subventions entre 2019 et 2020 s'explique d'une part, par la subvention relative au programme « R&D Booster », financé par la Région Auvergne Rhône-Alpes (décrit au paragraphe « Expertise en développement préclinique » de la section 2.2.10 du présent Document



d'Enregistrement), au titre de laquelle la Société a reconnu un produit de 157 milliers d'euros en 2020, et d'autre part par l'augmentation des subventions reçues au titre des contrats CIFRE (28 milliers d'euros en 2020 contre 15 milliers d'euros en 2019). La Société a également reconnu 81 milliers d'euros relatifs à la part subventionnée de l'avance remboursable ADI 3 en 2020 et 31 milliers d'euros relatifs à l'avance remboursable ADI 2 en 2019 (avances remboursables décrites en section 2.6.3(i)) ainsi que 11 milliers d'euros d'aide de l'Etat dans le cadre des mesures d'activité partielle.

Ces subventions ont largement compensé la diminution des subventions de l'Agence Nationale pour la Recherche (68 milliers d'euros en 2020, contre pour 102 milliers d'euros en 2019 pour les deux projets AtheraspectralCT et AnalytAguix, décrits au paragraphe « Expertise en développement préclinique » de la section 2.2.10 du présent Document d'Enregistrement).

Les contrats de subventions sont décrits dans la note 3.14 aux comptes IFRS.

Le crédit d'impôt recherche a augmenté de 152 milliers d'euros entre 2019 et 2020, en cohérence avec l'accroissement des dépenses consacrées aux activités de recherche de la Société.

## 2.5.2 Charges relatives aux activités opérationnelles

Charges de recherche et développement (en milliers d'euros)	31/12/2020 (12 mois)	31/12/2019 (12 mois)
Achats, sous-traitance et autres charges	3 078	2 927
Charges de personnel	1 330	477
Dotations aux amortissements et dépréciations	84	71
<b>Charges de recherche et développement</b>	<b>4 492</b>	<b>3 474</b>

Les charges relatives aux activités de recherche et développement augmentent de 1 018 milliers d'euros, soit une hausse de 29%, principalement expliquée par l'accroissement des charges de personnel pour un montant de 853 milliers d'euros. Cette variation s'explique par le renforcement des effectifs de la Société, principalement en recherche et développement, matérialisé par l'arrivée d'une doctorante fin 2019, puis, au cours de l'année 2020, de trois nouveaux salariés et d'une alternante en fin d'année. De plus, une charge d'un montant de 239 milliers d'euros a été reconnue en 2020, relative à l'attribution de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (les « **BSPCE 2019** ») au bénéfice de salariés et administrateurs de l'entreprise. Les achats externes et charges de sous-traitance augmentent par ailleurs de 151 milliers d'euros, reflétant l'accroissement des activités de recherche et du nombre d'essais cliniques en cours (décrits à la section 2.2.1 du présent Document d'Enregistrement), dont notamment le lancement de l'étude NANORAD 2, et la production de lots supplémentaires d'AGuIX (voir paragraphe 2.6.2(i) ci-dessous).

Frais généraux et administratifs (en milliers d'euros)	31/12/2020 (12 mois)	31/12/2019 (12 mois)
Achats, honoraires et autres charges	592	477
Charges de personnel	506	126
Dotations aux amortissements et dépréciations	10	1
<b>Frais généraux et administratifs</b>	<b>1 108</b>	<b>604</b>

Les frais généraux et administratifs augmentent de 504 milliers d'euros, soit une hausse de 83,44%, en raison de la structuration de la Société, et donc du renforcement des fonctions supports avec le recrutement d'un salarié mi 2019, et d'un second salarié en 2020, ainsi qu'un alternant fin 2020, d'une part, et de la reconnaissance d'une charge de 237 milliers d'euros en 2020 relative aux BSPCE 2019 attribués à certains salariés.

L'effectif moyen de la Société, incluant les opérationnels en recherche et développement et les fonctions supports (salariés, dirigeant de la Société, doctorants, et alternants) est passé de 6 équivalents temps pleins en 2019 à 11 en 2020. Ainsi, au 31 décembre 2020, les effectifs physiques étaient de 14 personnes contre 8 au 31 décembre 2019, auxquels s'ajoutent 2 conventions de concours scientifiques.

### 2.5.3 Résultat financier

Résultat financier (en milliers d'euros)	31/12/2020 (12 mois)	31/12/2019 (12 mois)
Charges financières	(193)	(44)
Produits financiers	124	447
<b>Total résultat financier</b>	<b>(69)</b>	<b>403</b>

Le résultat financier inclut les gains et pertes de changes, les variations des justes valeurs des passifs et le coût de l'endettement de la Société, dont les charges d'intérêts et l'amortissement des passifs financiers.

La hausse des charges financières en 2020 résulte d'une augmentation des charges d'intérêts de 78 milliers d'euros et de la reconnaissance d'une charge de 73 milliers d'euros suite à la réévaluation de la juste valeur des dettes financières relatives aux instruments dérivés en circulation. Les charges d'intérêts sont de 119 milliers d'euros en 2020 contre 40 milliers d'euros en 2019, cette variation s'explique par la souscription de nouveaux emprunts et avances remboursables reçus en 2020, et décrits dans la note 3.10 aux Comptes IFRS.

Les produits financiers incluent principalement les variations de la juste valeur des dettes financières relatives aux instruments dérivés en circulation pour 447 milliers d'euros en 2019 et 118 milliers d'euros en 2020. Par ailleurs, 4 milliers d'euros de gains de change ont été reconnus en 2020, et 2 milliers d'euros de produits d'intérêts.

### 2.5.4 Résultat exceptionnel

Néant.

### 2.5.5 Impôts

La Société n'a reconnu aucun impôt différé actif au titre des déficits reportables. Le montant cumulé des déficits fiscaux reportables dont dispose la Société s'établit à 12,7 millions d'euros au 31 décembre 2020, et 7,8 millions d'euros au 31 décembre 2019 (voir note 3.17 des Comptes IFRS).

### 2.5.6 Résultat net et résultat net par action

En 2020, le résultat net par action représente une perte par action de 26 euros contre une perte par action de 19 euros en 2019, résultant à la fois de l'augmentation des pertes de la Société, et de la hausse du nombre moyen pondéré d'actions en circulation.

## 2.5.7 Situation financière de la Société

La situation financière simplifiée de la Société se présente comme suit :

Etat de la situation financière simplifiée (en milliers d'euros)			
ACTIF	31/12/2020	31/12/2019	01/01/2019
Immobilisations incorporelles	1 069	715	778
Immobilisations corporelles	86	53	1
Immobilisations financières	55	55	5
<b>Total actifs non courants</b>	<b>1 210</b>	<b>823</b>	<b>784</b>
Autres actifs courants	1 942	1 427	718
Trésorerie et équivalents de trésorerie	5 186	2 945	882
<b>Total actifs courants</b>	<b>7 127</b>	<b>4 372</b>	<b>1 600</b>
<b>TOTAL ACTIF</b>	<b>8 338</b>	<b>5 195</b>	<b>2 383</b>
<b>PASSIF ET CAPITAUX PROPRES</b>	<b>31/12/2020</b>	<b>31/12/2019</b>	<b>01/01/2019</b>
<b>Capitaux propres</b>	<b>572</b>	<b>248</b>	<b>529</b>
Provisions	26	10	7
Dettes financières non courantes	3 698	2 260	730
<b>Total passifs non courants</b>	<b>3 724</b>	<b>2 270</b>	<b>737</b>
Dettes financières courantes	1 632	532	406
Fournisseurs et comptes rattachés	2 020	2 003	628
Autres passifs courants	391	143	83
<b>Total passifs courants</b>	<b>4 042</b>	<b>2 677</b>	<b>1 117</b>
<b>TOTAL PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES</b>	<b>8 338</b>	<b>5 195</b>	<b>2 383</b>

Au 1<sup>er</sup> janvier 2019 et au 31 décembre 2019, les immobilisations incorporelles se composent principalement des licences Pulsalys et Nano-H décrites dans la note 3.1 des Comptes IFRS, pour respectivement 475 milliers d'euros et 401 milliers d'euros de valeur brute. En octobre 2020, la Société a racheté au CNRS et à l'Université Claude Bernard Lyon 1, leur quote-part de copropriété concernant sept brevets déposés conjointement, pour 399 milliers d'euros. A l'issue de cette acquisition, la Société devient seule propriétaire de deux brevets, et demeure copropriétaire de cinq autres brevets. Ces brevets ont été reconnus à l'actif pour leur valeur d'acquisition.

Les autres postes du bilan sont décrits en note 3 des Comptes IFRS. Les postes de trésorerie et équivalents de trésorerie, de capitaux propres et de dettes financières, et la variation de la trésorerie sont décrits ci-après.

## 2.6 Trésorerie et capitaux

La présente section est consacrée à la présentation des informations concernant les capitaux propres, les dettes financières, les liquidités et les sources de financement de la Société. Les éléments financiers présentés ci-dessous sont issus des Comptes IFRS et doivent être lus conjointement avec ces derniers.

### 2.6.1 Information sur les capitaux, liquidités et sources de financement

Au 31 décembre 2020, le montant net de la trésorerie et des équivalents de trésorerie détenus par la Société s'élevait à 5 186 milliers d'euros contre 2 945 milliers d'euros au 31 décembre 2019.

La trésorerie et les équivalents de trésorerie comptabilisés au bilan comprennent les disponibilités bancaires et les dépôts à terme, pour lesquels il existe des options de sortie exerçables à tout moment, initialement prévues au contrat et pouvant être exercées sans pénalité ou facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et qui sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur.

La trésorerie et les équivalents de trésorerie s'analysent comme suit :

Trésorerie et équivalents de trésorerie (en milliers d'euros)	31/12/2020	31/12/2019
Comptes à terme	2 500	-
Disponibilités	2 685	2 945
<b>Total trésorerie et équivalents de trésorerie</b>	<b>5 186</b>	<b>2 945</b>

L'augmentation de 76% de la trésorerie et des équivalents de trésorerie résulte principalement des financements reçus par la Société en 2020 et décrits ci-après.

(i) Financement par le capital

En février 2019, la Société a réalisé une opération de financement de 13,3 millions d'euros. Cette opération de financement inclut le rachat par les nouveaux investisseurs des titres détenus par les actionnaires historiques pour 1,0 million d'euros et une levée de fonds par augmentations de capital de 12,3 millions d'euros, prime d'émission incluse, versée en trois tranches d'environ 4 millions d'euros chacune, au prix de 115 euros par action. La première tranche de 4,2 millions d'euros a été versée en 2019 en deux temps, 32 790 actions A ont été émises le 19 mars 2019, soit une levée de fonds de 3,8 millions d'euros, puis 3 479 actions A le 10 avril 2019, pour 400 milliers d'euros. En même temps que l'émission des actions A, la Société a émis des bons de souscription d'actions de préférence (les BSAPBSAP T2 et BSAPBSAP T3), correspondant aux bons à exercer pour la réalisation de la seconde et de la troisième tranche.

La seconde tranche de 4,0 millions d'euros a été versée en mars 2020, par l'émission de 35 311 actions A.

La dernière tranche, de 4,0 millions d'euros, a été versée en avril 2021, par émission de 35 311 actions A, portant le nombre total d'actions en circulation au 30 avril 2021 à 122 241 actions A et 121 840 actions O.<sup>71</sup>

Les caractéristiques de ces bons de souscription d'actions de préférence ainsi que le traitement comptable appliqué sont décrits dans les notes 3.8.1 et 3.10 des Comptes IFRS. Les BSAPBSAP ont été qualifiés d'instruments dérivés en application de la norme IAS 32. Ils sont comptabilisés en dette financière au bilan pour leur juste valeur. Le montant de la dette financière s'élève à 1 401 milliers d'euros à la date d'émission, 955 milliers d'euros au 31 décembre 2019 et 766 milliers d'euros au 31 décembre 2020. Au 31 décembre 2020, une modification du prix du sous-jacent pour la valorisation des BSAPBSAP T3, pourrait modifier la juste valeur comme suit :

Test de sensibilité	Cours de l'action			
	115 €	+ 10€	+ 15€	+ 20€
Juste valeur unitaire (en €)	22 €	28 €	31 €	35 €
Juste valeur totale (en k€)	766	984	1 103	1 227

A la date du présent Document d'Enregistrement, l'intégralité des BSAPBSAP ont été exercés dans le cadre des augmentations de capital décrites ci-dessus.

(ii) Financement par les subventions

Ce financement est constitué de la subvention « R&D Booster » (dont les projets sont décrits au paragraphe « Expertise en développement préclinique » de la section 2.2.10 du présent Document d'Enregistrement), d'un montant maximal de 169 milliers d'euros dont 157 milliers d'euros ont déjà été

<sup>71</sup> A des fins informatives, en tenant compte de la division des actions de la Société décrite au paragraphe 6.5.1 « Montant du capital social » du présent Document d'Enregistrement, cette levée de fonds de 12,3 millions a donné lieu à l'émission de 2.672.275 actions A à prix de 4,6 euros par action A.

reconnus en autres produits, de deux subventions accordées par l'Agence Nationale pour la Recherche, pour un montant maximal de 281 milliers d'euros dont 176 milliers d'euros ont déjà été perçus par la Société depuis le début des contrats, et reconnus en autres produits au même rythme que les coûts financés (102 milliers d'euros en 2019 et 68 milliers d'euros en 2020) et des subventions obtenues au titre des contrats CIFRE pour 28 milliers d'euros sur l'exercice 2020. Ces contrats de subventions sont décrits ci-après.

Dans le cadre de la réalisation du projet « R&D Booster – Projet MEDFORCE » par la Société (décrit au paragraphe « Expertise en développement préclinique » de la section 2.2.10 du présent Document d'Enregistrement), la région Auvergne Rhône-Alpes, a souhaité participer à hauteur de 60% des dépenses dans la limite de 50% du budget prévisionnel, soit 169 milliers d'euros. Un acompte de 10% du montant de la subvention a été versé au démarrage du projet en avril 2019, puis 140 milliers d'euros ont été reconnus en produit à recevoir au titre de l'exercice 2020 sur la base du suivi des dépenses engagées et devront donner lieu à un encaissement au cours de l'année 2021.

L'Agence Nationale pour la Recherche a accordé deux subventions à la Société, pour un montant total de 281 milliers d'euros.

La première subvention (ANR 1) porte sur le projet AtherspectralCT (décrit au paragraphe « Expertise en développement préclinique » de la section 2.2.10 du présent Document d'Enregistrement), réalisé en partenariat avec l'Université Claude Bernard Lyon 1, et vise à financer 45% des dépenses prévisionnelles, soit 146 milliers d'euros. Au 31 décembre 2020, 95 milliers d'euros ont déjà été perçus et un montant complémentaire de 19 milliers d'euros est comptabilisé en produit à recevoir. Ainsi, 114 milliers d'euros ont déjà été reconnus en autres produits au titre de ce contrat (dont 56 milliers d'euros en 2019 puis 27 milliers d'euros en 2020).

La deuxième subvention de l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR 2), porte sur le projet AnalytAguix (décrit au paragraphe « Expertise en développement préclinique » de la section 2.2.10 du présent Document d'Enregistrement), réalisé en partenariat avec l'Université Claude Bernard Lyon 1 et GLINCS, et prévoit également une aide à hauteur de 45% des dépenses prévisionnelles, soit 135 milliers d'euros. Au 31 décembre 2020, 81 milliers d'euros ont déjà été perçus, et un montant complémentaire de 6 milliers d'euros est comptabilisé en produit à recevoir. Ainsi, 87 milliers d'euros ont déjà été reconnus en autres produits, dont 46 milliers d'euros en 2019 et 41 milliers d'euros en 2020.

Dans le cadre de l'aide au recrutement de doctorants en entreprise, la Société a bénéficié d'aides financières en souscrivant à deux conventions industrielles de formation par la recherche (contrats CIFRE) établies avec l'Association Nationale Recherche Technologie. Suite à sollicitation par la Société, ces conventions ont bénéficié d'une extension de six mois pour l'une et trois mois pour l'autre, en raison des aménagements accordés par l'Association Nationale Recherche Technologie dans le cadre de la pandémie liée au « Covid-19 ». Ainsi, au 31 décembre 2020, l'une des deux conventions, d'une durée étendue de 42 mois, est déjà engagée depuis 23 mois, et la seconde, d'une durée étendue de 39 mois, est engagée depuis 14 mois. La facturation se fait trimestriellement à terme échu. La subvention s'élève à 3,5 milliers d'euros par trimestre et pour chaque convention. Au titre de cette subvention, 15 milliers d'euros ont été reconnus en 2019 et 28 milliers d'euros en 2020, la hausse résultant du recrutement d'un second contrat CIFRE fin 2019.

### (iii) Financement par le crédit d'impôt recherche (CIR)

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche pour le financement des dépenses de recherche éligibles, incluant notamment les salaires et traitements, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés et des frais de propriété intellectuelle. Le produit relatif au crédit d'impôt recherche est reconnu sur le même exercice que celui au cours duquel les dépenses éligibles sont comptabilisées, et il fait l'objet d'une déclaration au plus tard au mois de mai de l'année suivante. La

Société bénéficiant du statut de petite et moyenne entreprise (PME), elle a choisi de demander le remboursement immédiat de sa créance au titre du crédit d'impôt recherche.

Au 31 décembre 2020, le crédit d'impôt recherche s'élevait à 975 milliers d'euros contre 823 milliers d'euros au 31 décembre 2019. Les crédits d'impôt recherche comptabilisés au titre des exercices 2018 et 2019, respectivement d'un montant de 375 milliers d'euros et de 823 milliers d'euros, ont été remboursés en octobre 2019 et en avril 2020.

(iv) Financements par la dette

Les emprunts et avances remboursables souscrits par la Société sont décrits en note 3.10 aux Comptes IFRS et au paragraphe 2.6.3 ci-dessous.

(v) Engagements hors bilan

Les engagements hors bilan de la Société sont décrits dans la note 7 aux Comptes IFRS.

## 2.6.2 Flux de trésorerie

Etat des flux de trésorerie simplifié (en milliers d'euros)	31/12/2020 (12 mois)	31/12/2019 (12 mois)
Flux de trésorerie générés par l'activité	(4 414)	(2 352)
Flux de trésorerie générés par les activités d'investissement	(37)	(98)
Flux de trésorerie générés par les activités de financement	6 692	4 513
<b>VARIATION DE TRESORERIE</b>	<b>2 241</b>	<b>2 063</b>
<b>TRESORERIE A L'OUVERTURE</b>	<b>2 945</b>	<b>882</b>
<b>TRESORERIE A LA CLOTURE</b>	<b>5 186</b>	<b>2 945</b>

(i) Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

En 2020, les activités opérationnelles de la Société ont consommé 4,4 millions d'euros contre 2,4 millions d'euros en 2019. Cette hausse s'explique par l'accroissement des activités de la Société en 2020, notamment l'essai clinique NANORAD 2 dont le promoteur est le CHU Grenoble-Alpes (323 milliers d'euros), la pré-étude portant sur le projet de protocole du futur essai NANOPANC (220 milliers d'euros) effectuée par l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC) et la réalisation d'une étude d'évaluation des conditions tarifaires et d'accès au marché (*market access and pricing*) (168 milliers d'euros). Pour mener ses activités, la Société a également financé la production de lots d'AGuIX pour 1,2 millions d'euros en 2020 (voir le paragraphe « Une production basée sur un savoir-faire académique de pointe et externalisée chez des laboratoires pharmaceutiques reconnus » de la section 2.2.10 du présent Document d'Enregistrement). Enfin, le coût de la masse salariale a lui aussi augmenté entre 2019 et 2020 du fait de la hausse des effectifs, détaillée au paragraphe 2.5.2 ci-dessus.

(ii) Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements

En 2020, la Société a acquis pour 28 milliers d'euros de logiciel technique, et 9 milliers d'euros de matériel informatique et de bureau. En 2019, la Société a acquis 61 milliers d'euros d'immobilisations corporelles, dont 58 milliers d'euros de matériel de laboratoire.

En 2019, la Société a réalisé un dépôt de garantie de 50 milliers d'euros en lien avec le Prêt Amorçage Investissement, d'un montant total de 1 million d'euros, accordé par Bpifrance et décrit dans le paragraphe 2.6.3(ii) ci-dessous.

(iii) Flux de trésorerie liés aux activités de financement

Flux de trésorerie générés par les activités de financement (en milliers d'euros)	31/12/2020 (12 mois)	31/12/2019 (12 mois)
Augmentation du capital	4 061 -	4 171
Frais d'augmentation du capital	(8) -	(349)
Emissions d'emprunts	3 040 -	1 100
Remboursements d'emprunts	(306) -	(396)
Remboursements dette locative	(9) -	-
Frais payés pour l'émission d'emprunts	(24) -	(4)
Intérêts financiers versés	(63) -	(9)
Intérêts financiers perçus	2 -	-
<b>Flux de trésorerie générés par les activités de financement</b>	<b>6 692</b>	<b>4 513</b>

La Société a réalisé deux augmentations de capital en 2019 et en 2020 pour respectivement 4,2 millions d'euros et 4,0 millions d'euros, et correspondant aux deux premières tranches de l'opération approuvée par l'Assemblée Générale Mixte du 22 février 2019. La dernière tranche de cette opération, d'un montant de 4,0 millions d'euros, a été versée en avril 2021, par émission de 35 311 actions A.

Elle a également reçu des financements sous la forme d'emprunts et d'avances remboursables à hauteur de 1,1 million d'euros en 2019 et 3,0 millions d'euros en 2020. Ces derniers se composent principalement d'un emprunt souscrit en 2020 auprès d'un consortium de quatre banques pour un montant total de 2 millions d'euros, dont 1,5 millions ont été versés au cours de l'exercice 2020, et dont le versement de la seconde tranche de 500 milliers d'euros est conditionné par le versement de la troisième et dernière tranche de l'augmentation de capital approuvée lors de l'Assemblée Générale Mixte du 22 février 2019. Enfin, la Société a bénéficié de six prêts garantis par l'Etat (PGE) pour un montant total de 900 milliers d'euros, versés en décembre 2020, ainsi que de la première tranche d'une Aide à l'Innovation de 640 milliers d'euros. L'ensemble de ces contrats est décrit ci-après.

### 2.6.3 Informations sur les conditions d'emprunt et la structure de financement

Au 31 décembre 2020, les dettes financières de la Société s'élevaient à 5 330 milliers d'euros, contre 2 792 milliers d'euros au 31 décembre 2019. Les dettes financières s'analysent comme suit :

Dettes financières (en milliers d'euros)	31/12/2020	31/12/2019
Avances remboursables	736	195
Prêts d'amorçage	1 054	1 045
Prêts bancaires	984	27
Prêts garantis par l'Etat	900	-
Dettes financières - licences	-	300
Dettes de location	24	-
Instruments financiers dérivés	-	693
<b>Dettes financières - part non courante</b>	<b>3 698</b>	<b>2 261</b>
Avances remboursables	53	40
Prêts d'amorçage	61	61
Prêts bancaires	431	69
Prêts garantis par l'Etat	-	-
Dettes financières - licences	308	100
Dettes de location	13	-
Instruments financiers dérivés	766	261
<b>Dettes financières - part courante</b>	<b>1 632</b>	<b>532</b>
<b>Total des dettes financières</b>	<b>5 330</b>	<b>2 792</b>

(i) Avances remboursables

La Société a bénéficié de trois aides à l'innovation de Bpifrance, sous la forme d'avances remboursables.

En 2016, elle a obtenu une première avance de 100 milliers d'euros (ADI 1), remboursable en 16 échéances trimestrielles à compter de septembre 2018. Cette avance avait pour objet le développement clinique de Phase 1 de nanoparticules à propriétés radio-sensibilisantes. Le versement était contractuellement prévu en deux temps, 70 milliers d'euros diminués des frais d'instructions à la signature du contrat, puis le solde à l'achèvement sur demande de la Société. Le solde a été perçu par la Société au troisième trimestre 2018. La Société a bénéficié d'un report d'échéances dans le cadre des mesures « Covid-19 » en 2020. Les remboursements, s'échelonnent désormais de septembre 2018 à décembre 2022.

La deuxième avance remboursable (ADI 2) d'un montant total de 230 milliers d'euros a été reçue en deux tranches de respectivement 130 milliers d'euros en 2017 et 100 milliers d'euros en 2019. La Société a bénéficié d'un report d'échéances dans le cadre des mesures « Covid-19 » en 2020 pour le remboursement de cette aide. A l'issue de cette mesure, les remboursements s'échelonnent désormais de janvier 2020 à mars 2025 en 20 échéances fixes. Cette aide à l'innovation venait financer la conception et le design d'une étude clinique de Phase 1-2 afin de tester les particules radio-sensibilisantes sur le gliome.

Enfin, en 2019 une troisième avance remboursable (ADI 3) a été obtenue pour un montant total de 1,6 millions d'euros, versés en trois tranches, une première tranche de 640 milliers d'euros perçue à la signature du contrat en 2020, une deuxième tranche de 640 milliers qui peut être perçue à compter du 30 juin 2020 (et qui n'a pas encore été perçue au 31 décembre 2020) et le solde versé à l'achèvement des travaux. L'objet de cette aide à l'innovation est le financement de l'évaluation de l'efficacité du médicament candidat AGuIX chez l'homme, selon une approche théranostique de rupture, chez des patients atteints de métastases cérébrales. Le premier versement a été reçu au premier trimestre 2020. Le remboursement doit s'effectuer en 20 échéances fixes trimestrielles de septembre 2024 à juin 2029.

(ii) Prêts d'amorçage Bpifrance

La Société a bénéficié de deux prêts d'amorçage de la part de la Bpifrance.

En 2016, un prêt d'amorçage de 105 milliers d'euros sur 5 ans a été accordé à la Société par Bpifrance. Le remboursement du capital se fait en 20 versements trimestriels, après une période de différé de 12 trimestres au cours de laquelle seuls les intérêts ont été perçus et qui s'est achevée en novembre 2019. Le prêt est conclu à un taux fixe annuel de 5,21%. Ce prêt a bénéficié d'un report d'échéances dans le cadre des mesures « Covid-19 » en 2020. Il sera désormais remboursé en 20 échéances trimestrielles débutant en novembre 2019 jusqu'à février 2025.

En 2020, un second prêt d'amorçage a été octroyé par Bpifrance pour 1 million d'euros, remboursable de mars 2023 à décembre 2027. Ce prêt bénéficie de « la garantie PME InnovFin » avec le soutien financier de l'Union Européenne dans le cadre du programme Horizon 2020 Instruments Financiers et du fonds européen pour les investissements stratégiques mis en place dans le cadre du programme d'investissement pour l'Europe. Le contrat prévoit un différé de remboursement de 3 ans, puis un remboursement du capital en 20 échéances trimestrielles. Le prêt est conclu à un taux fixe annuel de 3,53%.

(iii) Prêts bancaires

La Société a contracté en 2018 un prêt auprès de la Société Générale pour 200 milliers d'euros, remboursable avec intérêts en 36 mensualités de juin 2018 à mai 2021. Le taux d'intérêt annuel est fixé



à 2,4%. Ce prêt a bénéficié en 2020 du rééchelonnement des échéances de six mois, dans le cadre des mesures « Covid-19 ». Le remboursement s'étale désormais de juin 2018 à novembre 2021.

En 2020, quatre emprunts pour un montant total de 2 millions d'euros ont été souscrits auprès d'un consortium de quatre banques privées (Banque Populaire, BNP Paribas, Société Générale et Crédit Agricole). Ces quatre emprunts se décomposent en deux tranches, une première tranche de 1,5 millions d'euros (375 milliers d'euros par banque), versée en 2020, et une seconde tranche de 500 milliers d'euros (125 milliers d'euros par banque). Le versement de la première tranche était conditionné par le versement de la seconde tranche de la levée de fonds conclue par la Société en 2019 (voir paragraphe 2.6.2 (iii) ci-dessus). La première tranche de ces quatre emprunts a été libérée en 2020. Elle sera remboursée sur 48 mois de juin 2020 à juin 2024 pour chacune des banques, avec un différé de remboursement d'un an pour la Société Générale.

Chaque prêt comprend un taux fixe de 2,65%, 2,50%, 2,5% et 2,15% l'an, pour, respectivement, la Banque Populaire, la BNP Paribas, la Société Générale et le Crédit Agricole. Les 1,5 millions d'euros seront remboursés en 2024.

La seconde tranche de 125 milliers d'euros par banque est conditionnée à la réalisation d'une augmentation du capital d'un montant, prime d'émission comprise, de 4 millions d'euros par apport en numéraire entièrement libéré. L'augmentation de capital ayant été réalisée en avril 2021, la seconde tranche a été perçue au cours du second trimestre de l'année 2021. Un premier montant de 125 milliers d'euros, correspondant à la seconde tranche du prêt BNP Paribas, a été reçu en mai 2021. Le remboursement de ces prêts se fera en deux temps, la première tranche sera remboursée sur 48 mois et la seconde sur 36 mois. Chaque contrat prévoit le versement d'intérêts fixes sur la durée des emprunts.

Dans le cas où la Société rembourserait par anticipation ces emprunts, elle serait redevable de pénalités de remboursement anticipé. Le calcul des pénalités diffère pour chaque emprunt :

- Banque populaire : 8% du capital restant dû à la date de remboursement ;
- BNP Paribas : deux mois d'intérêts par année restante de remboursement ;
- Société Générale : pénalité calculée sur la base des échéances restantes d'après le tableau d'amortissement et le taux d'intérêt annuel initial ;
- Crédit Agricole : 2 mois d'intérêts calculés sur le capital remboursé par anticipation, plus une indemnité financière si le remboursement intervient sur une période de baisse des taux.

Enfin, certains contrats prévoient que le remboursement deviendrait immédiatement exigible par la banque en cas d'évènements susceptibles de modifier de façon importante la structure financière de la Société, tels que fusion, apport en société, vente ou échange d'actifs.

La Société a bénéficié également de six Prêts Garantis par l'Etat (PGE) auprès de Bpifrance et de banques privées pour un montant de 150 milliers d'euros chacun, soit 900 milliers d'euros au total. Ces prêts bénéficient tous d'un différé de remboursement d'un an sans intérêt, c'est-à-dire de décembre 2020 à novembre 2021 (excepté pour un partenaire, de novembre 2020 à octobre 2021), et d'une option de rééchelonnement des remboursements sur une durée maximale de 5 ans. Pendant cette période de franchise, une commission de garantie de 0,25% reste due et ce dès la conclusion du prêt. La Société a initié les démarches pour exercer l'option de rééchelonnement et prévoit d'étaler les remboursements de ces prêts sur 5 ans.

Les contrats décrits ci-dessus ne prévoient pas de clauses de covenants.

#### **2.6.4 Restrictions éventuelles à l'utilisation des capitaux**

Sans objet.

### **2.6.5 Sources de financement attendues pour les investissements futurs**

Afin de pouvoir financer la poursuite de ses programmes de développement jusqu'à l'obtention d'une première autorisation de mise sur le marché d'AGulX, la Société renforcera ses fonds propres *via* l'augmentation de capital qui sera effectuée dans le cadre de son introduction en bourse sur Euronext Growth, tout en continuant de bénéficier du Crédit Impôt Recherche, de subventions et d'emprunts bancaires.

### **2.7 Informations sur les tendances**

La structure des produits et charges de la Société en lien avec ses programmes de développement décrits à la section 2.5 du présent Document d'Enregistrement n'a pas varié significativement entre le 31 décembre 2020 et la date du présent Document d'Enregistrement.

### **2.8 Prévisions ou estimations du bénéfice**

La Société ne communique pas de prévisions ou estimations de bénéfice.

### 3 FACTEURS DE RISQUE

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent Document d'Enregistrement, y compris les facteurs de risque décrits dans la présente section avant de décider de souscrire des actions de la Société. Dans le cadre de la préparation du présent Document d'Enregistrement, la Société a procédé à une revue des risques et les risques présents dans la présente section sont ceux, à la date du présent Document d'Enregistrement, dont elle estime, compte tenu de son stade actuel de développement, que la réalisation éventuelle est susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives et qui sont importants pour la prise de décision d'investissement.

La Société attire toutefois l'attention des investisseurs sur le fait que, en application de l'article 16 du règlement (UE) 2017/1129 et des recommandations de l'European Securities and Markets Authority (ESMA), seuls les risques qui sont spécifiques à la Société et qui sont les plus significatifs sont cités. La liste présentée dans cette section n'est donc pas exhaustive et d'autres risques, propres au secteur économique dans lequel la Société opère, à toute société cotée, ou à toute société ou actuellement inconnus ou encore jugés peu susceptibles, à la date du Document d'Enregistrement, d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement, peuvent exister ou pourraient subvenir.

Le tableau ci-après présente les principaux risques identifiés par la Société, répartis en cinq catégories, étant précisé qu'au sein de chacune d'entre elles, les facteurs de risques sont présentés par ordre de criticité décroissante selon l'appréciation de la Société à la date du présent Document d'Enregistrement. Le tableau indique, pour chacun de ces risques, à la date de dépôt du Document d'Enregistrement, la probabilité de leur survenance ainsi que leur impact négatif sur la Société, en tenant compte des actions et mesures de maîtrise mises en place par la Société. La probabilité de survenance est évaluée sur trois niveaux (« faible », « modérée », « élevée ») et l'ampleur de leur impact négatif sur quatre niveaux (« faible », « modérée », « élevée », « critique »).

Réf.	Facteurs de risque	Probabilité	Impact négatif
<b>3.1.</b>	<b>Risques liés à l'activité de la Société</b>		
3.1.1.	Risque lié à l'échec d'AGuIX, l'unique plateforme technologique de la Société	Elevée	Critique
3.1.2.	Risque lié à la conduite des essais cliniques (notamment NANORAD 2 et NANOCOL, les deux essais en cours de la Société)	Elevée	Critique
3.1.3.	Risque lié au recrutement des patients pour les essais cliniques (notamment pour les métastases cérébrales et certains cancers rares)	Elevée	Elevé
3.1.4.	Risque lié aux partenariats académiques, scientifiques, et au réseau d'experts (notamment le partenariat historique de la Société avec l'Institut Lumière Matière)	Modérée	Elevé
3.1.5.	Risque lié à l'environnement concurrentiel et aux évolutions technologiques (notamment vis-à-vis de concurrents dont les médicaments sont plus avancés)	Faible	Elevé
3.1.6.	Risque lié à la conclusion d'accords de collaboration et de licence	Faible	Elevé

Réf.	Facteurs de risque	Probabilité	Impact négatif
<b>3.2.</b>	<b>Risques liés à l'organisation de la Société et à son développement stratégique</b>		
3.2.1.	Risque lié à la dépendance à des tiers pour la production de ses nanoparticules d'AGuIX (dont Sanofi, Carbogen Amcis et Quality Assistance)	Elevée	Critique
3.2.2.	Risque lié à la dépendance vis-à-vis de collaborateurs clés (notamment la Directrice Générale de la Société) et au recrutement de nouveaux collaborateurs	Modérée	Critique
3.2.3.	Risque lié à la mise sur le marché des médicaments candidats lorsque la Société sera en position d'effectuer sa première demande d'AMM	Modérée	Critique
3.2.4.	Risque lié à la capacité de la Société à gérer sa croissance interne compte tenu de son stade de développement précoce	Modérée	Modéré
3.2.5.	Risque lié à la gouvernance de la Société : absence de référence à un code de gouvernement d'entreprise	Modérée	Faible
<b>3.3.</b>	<b>Risques liés aux droits de propriété intellectuelle</b>		
3.3.1.	Risque lié à la divulgation d'informations par des tiers (notamment dans le cadre de contrats de collaboration, de partenariat ou de recherche) ou des salariés	Elevée	Elevé
3.3.2.	Risque lié à la contestation de la propriété intellectuelle de la Société par des instituts universitaires et d'autres organismes de recherche avec publics qui la Société collabore (notamment l'Université de Lyon, partenaire historique de la Société)	Elevée	Elevé
3.3.3.	Risque lié aux litiges relatifs aux droits de propriété intellectuelle	Modérée	Elevé
3.3.4.	Risque lié à une protection incertaine des brevets et autres droits de propriété intellectuelle	Modérée	Modéré
<b>3.4.</b>	<b>Risques réglementaires et juridiques</b>		
3.4.1.	Risque lié à la responsabilité du fait des produits	Modérée	Critique
3.4.2.	Risque d'une évolution du cadre légal et réglementaire	Modérée	Modéré
<b>3.5.</b>	<b>Risques financiers et de marché</b>		
3.5.1.	Risque relatif aux pertes historiques et futures	Elevée	Elevé
3.5.2.	Risque de dilution compte tenu des instruments dilutifs en circulation (BSA et BSPCE)	Elevée	Modéré
3.5.3.	Risque de liquidité, notamment concernant le financement du programme de développement de la Société au-delà de début octobre 2022	Modérée	Elevé
3.5.4.	Risque lié au Crédit Impôt Recherche	Modérée	Modéré

### 3.1 Risques liés à l'activité de la Société

#### 3.1.1 Risque lié à l'échec d'AGuIX, l'unique plateforme technologique de la Société

Le développement d'un médicament candidat est un processus long et onéreux comportant plusieurs phases successives à l'issue incertaine. Le développement d'un nouveau médicament depuis la

recherche fondamentale jusqu'à sa mise sur le marché comporte cinq étapes : (i) recherche, (ii) tests précliniques, (iii) essais cliniques chez l'homme, (iv) autorisation de mise sur le marché et (v) commercialisation. L'objectif est de démontrer l'innocuité et le bénéfice thérapeutique du médicament candidat pour une ou plusieurs indications données.

La Société n'a à son actif qu'un seul essai clinique, de Phase 1, comme élément de validation du développement clinique d'AGuIX. AGuIX est aujourd'hui la plateforme technologique unique de la Société. C'est sur la base de cette plateforme qu'elle devrait se déployer d'ici fin 2021 sur 7 essais cliniques de Phase 1b et 2, dont 3 sont déjà en cours de recrutement et 4 approuvés par les autorités réglementaires ; et c'est sur la base de la 2<sup>nde</sup> génération de cette plateforme qu'elle devrait poursuivre son développement dans le futur.

Le risque lié à l'échec du développement des médicaments candidats est hautement lié au stade de maturité de celui-ci. Avec seulement un essai de Phase 1b effectué avec succès, le portefeuille de la Société est donc très précoce. Il existe donc un risque significatif qu'AGuIX n'atteigne pas le stade de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les indications poursuivies.

Ce risque est d'autant plus critique que l'activité de la Société dépend de sa capacité à décliner AGuIX comme plateforme technologique dans plusieurs indications. Tout échec dans le développement dans l'une des indications poursuivies, en ce que cet échec n'est pas propre à l'utilisation d'AGuIX dans ladite indication, mais à AGuIX en soi, remettrait en cause son développement dans d'autres indications et donc la pertinence même de la plateforme technologique AGuIX, et donc de la Société.

### **3.1.2 Risque lié à la conduite des essais cliniques (notamment NANORAD 2 et NANOCOL, les deux essais en cours de la Société)**

La réalisation d'essais cliniques s'échelonne en règle générale sur plusieurs années. A titre d'exemple, il est prévu que NANORAD 2 et NANOCOL, les deux essais en cours de la Société, prennent fin en 2024. Le bon déroulement des essais dépend de plusieurs paramètres importants tels que l'indication thérapeutique, la taille de la population affectée, la nature du protocole clinique, la proximité des patients et des sites cliniques, les critères d'éligibilité aux essais, la concurrence pour le recrutement des patients, la disponibilité de quantités suffisantes de médicaments, l'assistance des tiers et la conformité aux normes réglementaires.

Les événements susceptibles d'impacter le déroulement des essais cliniques sont notamment les suivants :

- La Société pourrait avoir des difficultés à recruter des patients. Pour une description plus détaillée de ce risque, se référer au paragraphe 3.1.3 ci-dessous.
- Pour les essais dont tout ou partie de la réalisation est confiée à des tiers – les institutions hospitalières qui sont « promoteurs » de tous les essais cliniques actuels de la Société, la Société dépend de la capacité de ceux-ci à effectuer leurs prestations dans les conditions et les délais convenus.
- L'éloignement ou la distribution géographique des centres d'investigation cliniques peuvent soulever des difficultés opérationnelles et logistiques, ce qui peut entraîner des coûts et délais.
- Les autorités réglementaires pourraient demander à la Société de suspendre ou de mettre fin à des essais cliniques si les patients étaient exposés à des risques imprévus et graves. Des décès et d'autres événements indésirables, liés ou non au traitement faisant l'objet de l'essai, pourraient se produire et imposer à la Société de retarder ou d'interrompre cet essai et ainsi l'empêcher de poursuivre le développement de son médicament candidat dans l'indication ciblée voire dans d'autres

indications. Même lorsque l'essai peut se poursuivre, les autorités réglementaires peuvent obliger la Société à en modifier le protocole pour tenir compte des considérations de sécurité.

Les essais cliniques sont coûteux. La Société pourrait être amenée à devoir choisir entre l'abandon du programme, entraînant la perte de l'investissement financier et en temps correspondant, ou sa poursuite à un coût plus élevé que ce que la Société avait prévu, sans être certaine que les dépenses supplémentaires ainsi engagées permettent d'aboutir. Par ailleurs, à ce stade de développement, la Société réalise ses essais cliniques dans un cadre collaboratif avec les hôpitaux concernés qui en sont les promoteurs. Ce point amoindrit fortement le contrôle et l'impact exerçable par la Société pour un bon déroulement des essais.

Enfin, l'épidémie actuelle de Covid-19 a eu un effet sur le bon déroulement des essais. Même si les patients sont sous traitement et doivent donc les poursuivre, le calendrier peut en être perturbé, en particulier lorsqu'il s'agit de soins palliatifs. De même, le recrutement de nouveaux patients a pu être plus difficile ou ralenti. Enfin, la chaîne de production et d'approvisionnement d'AGuIX a pu être perturbée.

### **3.1.3 Risque lié au recrutement des patients pour les essais cliniques (notamment pour les métastases cérébrales et certains cancers rares)**

La réalisation des essais cliniques de la Société et sa capacité à recruter des patients pour effectuer ces essais dépendent de nombreux facteurs comme :

- la nature de l'indication thérapeutique ciblée ;
- les modalités du protocole de radiothérapie ;
- le nombre de patients affectés et éligibles au traitement ;
- l'évolution de la pathologie des patients inclus dans les essais ;
- l'existence d'autres essais cliniques visant la même population ;
- la capacité à convaincre des investigateurs cliniques à recruter des patients pour ses essais ;
- la possibilité de recruter et de traiter des patients sur un centre d'investigation clinique donné ; et
- la disponibilité de quantités suffisantes de médicament.

Pour ce qui concerne le recrutement des patients à inclure dans les essais, les médicaments en développement de la Société sont et seront conduits chez des personnes atteintes entre autres de métastases cérébrales, glioblastome, cancer du col de l'utérus, du poumon, du pancréas, du rectum, et musculo-squelettiques, ce qui peut rendre le recrutement difficile. En effet, dans le cas des métastases cérébrales (essais NANORAD 2 et NANOBRAINMETS), qui sont une pathologie secondaire à un cancer primaire, les patients présentent des comorbidités et sont parfois à un stade palliatif de la maladie. De même, dans le cas des cancers primaires de type cancer du col de l'utérus, pancréas et glioblastomes (essais NANOCOL, NANOSMART et NANO-GBM), les populations éligibles sont faibles du fait de leur rareté et, pour le cancer pancréas et le glioblastome, d'une espérance de survie fort limitée.

Le nombre de patients pouvant et souhaitant participer à un essai clinique est limité et le recrutement peut se révéler difficile et lent, entraînant des délais de réalisation des essais excessifs. Afin de pallier cette difficulté, la Société peut être amenée à multiplier les centres cliniques ou les prestataires, ce qui est un facteur de complexité du suivi et de renchérissement du coût de l'essai. A titre d'exemple, dans le cas de l'essai NANORAD 2, la Société a décidé d'ouvrir de nouveaux centres (12 centres) après la période du Covid-19 et a mis en place une Incitation Financière à l'Inclusion (IFI) par patient inclus en plus du financement global de l'essai.

Par ailleurs, la pandémie de Covid-19 a impacté le recrutement des patients pour les essais en cours et impactera potentiellement les essais devant débuter prochainement. Ainsi, dans le cas des métastases cérébrales, où la radiothérapie est palliative, l'essai NANORAD 2 en cours a subi un arrêt suivi d'une reprise très lente des inclusions (ce qui a conduit à un an de retard pris en 2020).

#### **3.1.4 Risque lié aux partenariats académiques, scientifiques, et au réseau d'experts (notamment le partenariat historique de la Société avec l'Institut Lumière Matière)**

Dans le cadre des études qu'elle réalise, la Société a noué un certain nombre de partenariats de collaboration :

- avec des universités ou laboratoires de recherche académique pour les développements précliniques ; et
- avec les centres d'essais cliniques pour les développements et essais cliniques.

Pour une description détaillée de ces partenariats, se référer à la section 2.2.6 et au paragraphe « Expertise en développement préclinique » de la section 2.2.10 du présent Document d'Enregistrement.

Par ailleurs, si les Phases 1b/2 sont majoritairement construites en collaboration avec des centres de traitement français, les études confirmatoires (Phases 2b/3) seront multicentriques et internationales, conduisant la Société à multiplier les partenariats.

La modification ou la résiliation de certains de ces partenariats scientifiques et académiques dont la Société dépend en partie pourrait retarder voire remettre en cause le développement des médicaments candidats de la Société, notamment AGuIX.

Ainsi, la Société est dépendante de son partenariat historique avec l'Institut Lumière Matière (l'« ILM ») de l'Université Claude Bernard Lyon 1. L'équipe Fennec de l'ILM, historiquement co-fondatrice de la Société travaille avec la Société dans la gestion des priorités scientifiques, de la propriété intellectuelle et les personnels communs. L'équipe de l'ILM est également à l'origine des lots de production de particules précliniques utilisés pour nourrir les collaborations académiques. L'équipe de l'ILM accueille enfin des étudiants financés par la Société, notamment deux doctorants CIFRE.

Si l'ILM devait mettre fin à ce partenariat, la Société devrait soit internaliser la recherche et le développement essentiels actuellement effectués avec l'ILM, soit trouver un ou d'autres partenaires.

Pour mener à bien certaines tâches dans le cadre du développement de ses médicaments candidats, la Société se repose également sur un réseau d'experts scientifiques intervenant comme consultants externes, ou en tant que chercheurs rattachés à des institutions académiques. Pour construire et maintenir un tel réseau à des conditions acceptables, elle est confrontée à une concurrence intense.

Ces collaborateurs extérieurs peuvent mettre fin, à tout moment, à leurs engagements, ce qui pourrait impacter les programmes de développement de la Société.

#### **3.1.5 Risque lié à l'environnement concurrentiel et aux évolutions technologiques (notamment vis-à-vis de concurrents dont les médicaments sont plus avancés)**

La Société opère dans un environnement concurrentiel où un certain nombre d'acteurs dispose de moyens financiers significatifs et bénéficie d'une expérience plus importante que la Société. Leur présence ancienne sur le marché leur a permis d'établir des relations fortes avec la communauté médicale et les prescripteurs de soins, ce qui pourrait les avantager, notamment par l'accès à des informations sur l'évolution anticipée des besoins médicaux. Les ressources importantes de ces concurrents de plus grande taille leur permettent d'affecter des moyens conséquents au développement clinique de médicaments candidats, de réaliser des économies d'échelle, d'étoffer leurs portefeuilles de produits et de bénéficier d'une plus grande crédibilité auprès de la communauté médicale. Ceci concerne

non-seulement des sociétés opérant dans le même domaine thérapeutique que la Société mais également des sociétés opérant dans d'autres domaines de l'oncologie et dont les traitements, plus efficaces, viennent concurrencer la Société.

D'autres sociétés développent des technologies qui ciblent les mêmes indications que les technologies de la Société. Les médicaments de la Société sont ainsi en concurrence avec des médicaments plus avancés (par exemple, Hensify® de Nanobiotix). Il existe aussi une concurrence naissante au niveau de projets encore académiques ou très précoces en termes de maturité. Si ces médicaments étaient développés et approuvés avec succès, s'ils étaient plus efficaces, mieux tolérés, soumis à moins ou à de moins graves effets secondaires, plus utiles, plus largement prescrits ou acceptés, ou moins coûteux, ils pourraient représenter une menace concurrentielle significative pour le médicament ou les médicaments candidats de la Société.

La Société peut également se voir concurrencer par des nouvelles approches de l'immunothérapie basées sur de nouvelles technologies, telles que les nanorobots ADN qui viseraient, s'ils venaient à montrer leur efficacité, à produire des effets similaires sur les cellules cancéreuses. D'autres innovations qui permettraient de soigner le cancer pourraient être considérées dans la mesure où elles réduiraient ou rendraient caduques l'utilisation de la radiothérapie.

La Société pourrait ne pas être en mesure de différencier les médicaments qu'elle commercialise de ceux de ses concurrents, de développer ou d'introduire avec succès de nouveaux médicaments présentant un meilleur rapport coût-efficacité ou plus performants que ceux de ses concurrents, ou de proposer aux acheteurs des conditions tarifaires ou commerciales aussi favorables que celles offertes par ses concurrents.

Pour une description de l'environnement concurrentiel de la Société, se reporter à la section 2.2.5 du présent Document d'Enregistrement.

### **3.1.6 Risque lié à la conclusion d'accords de collaboration et de licence**

Afin de développer et de commercialiser ses médicaments candidats, la Société cherchera à conclure des accords de collaboration et de licence avec des sociétés pharmaceutiques pouvant l'assister dans ses programmes de développement et dans son financement. A la date du présent Document d'Enregistrement, aucun accord d'une telle nature n'a été conclu.

Si la Société était dans l'incapacité de signer des accords de collaboration et de licence ou de les maintenir, elle pourrait être amenée à étudier des conditions de développement alternatives, y compris abandonner ou céder intégralement certains programmes de développement, ce qui pourrait freiner voire limiter ses perspectives de croissance.

Par ailleurs, si la Société était amenée à conclure des accords de collaboration et de licence, elle ne pourra contrôler ni l'importance ni le calendrier des ressources que ses partenaires consacreront au développement et à la commercialisation de ses médicaments candidats. Ces partenaires pourraient ne pas remplir leurs obligations comme la Société l'anticipe. Elle pourrait alors être confrontée à des retards significatifs ou ne pas réussir à introduire ses médicaments candidats sur certains marchés.

Par ailleurs, bien qu'elle cherche à inclure des clauses de non-concurrence dans ses accords de collaboration et de licence, ces restrictions pourraient ne pas offrir à la Société une protection suffisante. Ses partenaires pourraient poursuivre des technologies alternatives et concurrentielles, seuls ou en collaboration avec d'autres.



## 3.2 Risques liés à l'organisation de la Société et à son développement stratégique

### 3.2.1 Risque lié à la dépendance à des tiers pour la production de ses nanoparticules d'AGuIX (dont Sanofi, Carbogen Amcis et Quality Assistance)

Le nanomédicament AGuIX est un nano-objet issu de la technologie « nanohybride », constitué d'un « cœur » de polysiloxane, assimilable à une sphère, autour duquel sont liés environ une dizaine de complexes métalliques de gadolinium. La Société ne possède ni n'exploite d'installations pour la fabrication de ses matières premières et n'a pas l'intention d'acquérir de telles capacités à ce stade de développement. La capacité de la Société à développer ses médicaments dépend donc de sa capacité à obtenir avec succès les matières premières dans les quantités et qualité requises et à les faire synthétiser, ce qui nécessite des procédés complexes qui doivent être très surveillés.

Le gadolinium est une « terre rare » principalement extraite en Chine, puis dans une moindre mesure en Australie, aux Etats-Unis, au Myanmar, et en Russie. En amont de la production, la Société pourrait éprouver des difficultés à se fournir en gadolinium dans le cas d'une pandémie qui conduirait à la fermeture des ports et aéroports. En aval, l'acheminement d'AGuIX depuis les pays où il est produit vers ceux où ont lieu les essais cliniques pourrait également être perturbé.

La Société s'appuie sur un certain nombre de tiers pour la fourniture des lots de nanoparticules AGuIX nécessaires au développement clinique. La Société a externalisé sa production à des partenaires reconnus, appliquant les normes de bonnes pratiques de fabrication, dont Sanofi depuis 2018, mais aussi Carbogen Amcis, Quality Assistance, Pathéon ou Sai Life Sciences. Elle recherche également de nouveaux partenaires afin de sécuriser sa production et d'en assurer la mise à l'échelle pour pourvoir les essais cliniques.

Toutefois, la Société pourrait être incapable de conclure des accords lui assurant un approvisionnement suffisant, notamment lorsqu'elle entrera en phase de commercialisation, ou de le faire à des conditions qui seraient acceptables. Dans ce cas, elle ne serait pas capable de développer et commercialiser ses médicaments candidats avec succès.

La dépendance vis-à-vis de fabricants tiers pose des risques supplémentaires auxquels la Société ne serait pas confrontée si elle produisait elle-même ses médicaments candidats, à savoir :

- la non-conformité de ces tiers avec les normes réglementaires et de contrôle qualité ;
- la violation des accords par ces tiers ; et
- la rupture ou le non-renouvellement de ces accords pour des raisons échappant à son contrôle.

Notamment, si des médicaments candidats fabriqués par des fournisseurs tiers s'avéraient non conformes aux normes réglementaires, des sanctions pourraient être imposées à la Société. Ces sanctions pourraient inclure des amendes, des injonctions, des pénalités civiles, le refus des instances réglementaires d'accorder l'AMM de ses médicaments candidats, des retards, la suspension ou le retrait des autorisations, des révocations de licence, la saisie ou le rappel de ses médicaments candidats, des restrictions opérationnelles ou des poursuites pénales.

De plus, les contrats conclus avec les fournisseurs contiennent habituellement des clauses limitatives de responsabilité en leur faveur, ce qui signifie que la Société pourrait ne pas obtenir de dédommagement complet des pertes éventuelles qu'elle pourrait subir en cas de violation de ces engagements par les fournisseurs concernés.

Enfin, dans la mesure où la Société changerait de fournisseur pour ses médicaments candidats, il lui serait demandé de procéder à la revalidation du procédé et des procédures de fabrication en conformité avec les normes de bonnes pratiques de fabrication en vigueur. Cette revalidation pourrait être coûteuse,

consommatrice de temps et pourrait requérir l'attention du personnel le plus qualifié de la Société. Si la revalidation était refusée, la Société pourrait être contrainte de chercher un autre fournisseur, ce qui pourrait retarder la production, et donc le développement et la commercialisation de ses médicaments candidats et accroître leurs coûts de fabrication.

Par ailleurs, les méthodes analytiques conventionnelles décrites dans les pharmacopées ne sont pas forcément adaptées pour détecter et caractériser les nanoparticules du fait de leur structure. La Société développe et fait valider ces méthodes analytiques spécifiques à ses prestataires externes. Ces méthodes devront être reconnues par les autorités réglementaires.

### **3.2.2 Risque lié à la dépendance vis-à-vis de collaborateurs clés (notamment la Directrice Générale de la Société) et au recrutement de nouveaux collaborateurs**

Le succès de la Société dépend largement du travail et de l'expertise de ses dirigeants, fondateurs et de son personnel clé scientifique et médical, en particulier de sa Directrice Générale et co-fondatrice, Madame Géraldine Le Duc. Leur départ pourrait altérer sa capacité à atteindre ses objectifs, face à des difficultés de remplacement entraînant des retards sur les opérations visant à développer la Société. Par ailleurs, la Société aura besoin de continuer à recruter de nouveaux cadres dirigeants et du personnel scientifique qualifié pour le développement de ses activités et au fur et à mesure que ses activités s'étendront dans des domaines nécessitant un surcroît de compétences.

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

### **3.2.3 Risque lié à la mise sur le marché des médicaments candidats lorsque la Société sera en position d'effectuer sa première demande d'AMM**

Aucun médicament candidat de la Société n'a à ce jour fait l'objet d'une demande d'AMM par la Société. Le plan de développement clinique de la Société prévoit un démarrage des essais d'enregistrement envisagé pour 2022, afin de permettre une demande d'un enregistrement en 2025.

La Société pourrait ne pas obtenir d'AMM pour un ou plusieurs médicaments candidats et donc ne pas pouvoir commercialiser ses médicaments candidats dans la zone géographique concernée. Par ailleurs, en cas de survenance d'événements indésirables graves, les autorités compétentes des différents pays pourraient suspendre ou mettre un terme provisoire ou définitif à des essais cliniques en cours et retarder ou annuler la mise sur le marché des médicaments candidats concernés.

Même si elle obtient l'autorisation de commercialiser ses médicaments candidats, il pourrait lui falloir du temps pour gagner l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers payants. L'aptitude de la Société à faire accepter chacun de ses médicaments candidats par le marché reposera sur plusieurs facteurs, tels que :

- son efficacité et le bénéfice thérapeutique perçu par les prescripteurs et les patients ;
- le coût du traitement ;
- les politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers-payeurs ;
- la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication scientifique ;
- le développement d'un ou plusieurs médicaments concurrents pour la même indication.

En outre, la commercialisation des médicaments candidats de la Société dépendra de sa capacité à pénétrer les marchés étrangers et notamment de sa capacité à nouer des partenariats commerciaux et

industriels. Les scandales sanitaires impliquant des nanoparticules de métal ou les agents de contraste à base de gadolinium pourraient également entraîner une association qui nuirait fortement à l'image des médicaments candidats de la Société dans l'esprit du public. En effet, dans tous les agents de contraste utilisés en IRM, l'atome de gadolinium est piégé dans une molécule (chélate) afin d'éviter sa dispersion dans l'organisme après injection. Il a été montré que les chélates linéaires étaient moins stables que les chélates cycliques et pourraient entraîner une libération du gadolinium. Par précaution, l'administration des agents linéaires a été suspendue dans les procédures de diagnostic IRM sauf si les autres agents macrocycliques ne sont pas utilisables pour l'imagerie concernée. Même si AGuIX est doté d'un chélate cyclique très stable et même si le rapport bénéfice / risque de la thérapie en oncologie n'est pas celui du diagnostic, AGuIX pourrait être victime d'une mauvaise appréciation dans ce contexte. Plus largement, la mauvaise appréciation des nanoparticules ou l'assimilation d'AGuIX avec d'autres types de nanoparticules ayant rencontré des difficultés pourraient rendre la communauté médicale, les prescripteurs de soins et les tiers payants peu enclin à commercialiser ou recommander les médicaments candidats de la Société.

Enfin, si les médicaments commercialisés par la Société venaient à présenter des effets secondaires ou indésirables importants non repérés durant les phases de développement clinique, les AMM pourraient être modifiées voire retirées. La Société pourrait ne plus être en mesure de poursuivre la commercialisation des médicaments concernés pour tout ou partie des indications visées.

#### **3.2.4 Risque lié à la capacité de la Société à gérer sa croissance interne compte tenu de son stade de développement précoce**

La Société est à un stade de développement précoce. Elle compte actuellement dix-sept salariés et trois collaborateurs scientifiques répartis sur 4 sites (le siège de la Société à Grenoble, et les sites de Lyon, Paris, Bordeaux). Cette répartition sur plusieurs sites (à laquelle s'ajoute, actuellement, l'impact du télétravail), peut nuire à la cohésion et à solidité des équipes. Même si l'implantation des collaborateurs de la Société au sein d'équipes de recherches tierces facilite les échanges, indispensables, avec ces dernières, elle peut être un frein aux échanges entre collaborateurs.

Au fur et à mesure de son développement, la Société aura besoin de grandir et développer ses capacités opérationnelles, ce qui va fortement mobiliser ses ressources internes.

A cet effet, la Société devra notamment :

- former, gérer, motiver et retenir un nombre d'employés et de collaborateurs scientifiques croissant ;
- anticiper les dépenses liées à cette croissance ainsi que les besoins de financement associés ;
- anticiper la demande pour ses médicaments et les revenus qu'ils sont susceptibles de générer ;
- augmenter la capacité de ses systèmes informatiques opérationnels, financiers et de gestion existants ;
- gérer des accords de partenariats avec les partenaires industriels de la Société en charge de poursuivre le développement clinique et la commercialisation des médicaments de la Société ; et
- gérer la production de ses médicaments commercialisés.

L'incapacité de la Société à faire face aux défis liés à la croissance de ses effectifs ou aux difficultés liées à une expansion de ses activités pourrait entraver fortement son développement.

### **3.2.5 Risque lié à la gouvernance de la Société : absence de référence à un code de gouvernement d'entreprise**

A la date du présent Document d'Enregistrement, compte tenu de sa taille et de son stade de développement, la Société n'a pas adopté de code relatif aux pratiques de gouvernement d'entreprise. Néanmoins, d'ici la fin de l'année 2022, la Société a l'intention d'adopter le Code Middlenext et de se conformer, sur une base volontaire, au principe du *comply or explain* par rapport à ce code.

Il en résulte que la Société ne sera pas en mesure, jusqu'à l'adoption du Code Middlenext, de fournir un confort sur l'efficacité de sa gouvernance équivalent à celui qu'elle serait en mesure de fournir si elle se référait d'ores et déjà à un code de gouvernement d'entreprise.

### **3.3 Risques liés aux droits de propriété intellectuelle**

#### **3.3.1 Risque lié à la divulgation d'informations par des tiers (notamment dans le cadre de contrats de collaboration, de partenariat ou de recherche) ou des salariés**

Il est important pour la Société de se prémunir contre l'utilisation et la divulgation non autorisées de ses informations confidentielles, de son savoir-faire et de ses secrets commerciaux. En effet, les technologies, procédés, méthodes, 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 des accords de confidentialité.

Par ailleurs, la divulgation des inventions éventuellement réalisées par la Société avant leur dépôt comme brevet est susceptible d'invalider un brevet.

Dans le cadre de contrats de collaboration, de partenariat, de recherche ou autre type de coopération conclus entre la Société avec des chercheurs d'institutions universitaires ainsi qu'avec d'autres entités publiques ou privées, ou tout tiers cocontractant, diverses informations et/ou des médicaments candidats peuvent leur être confiés notamment afin de conduire certains tests précliniques et essais cliniques. Dans ces cas, la Société demande la signature d'accords de confidentialité. Par ailleurs, la Société veille à ce que les contrats de collaboration, de partenariat ou de recherche qu'elle signe lui donnent accès à la pleine propriété ou, tout du moins, à la copropriété des résultats et/ou des inventions résultant de cette collaboration, dès lors qu'elle a effectivement participé à la création des résultats et/ou de l'invention.

Il ne peut néanmoins être exclu que les accords mis en place pour protéger la technologie et les secrets commerciaux et/ou les savoir-faire de la Société n'assurent pas la protection recherchée ou soient violés, que la Société n'ait pas de solutions appropriées contre de telles violations, que ses secrets commerciaux soient divulgués à ses concurrents ou développés indépendamment par eux. Par ailleurs, la Société dispose d'un contrôle très limité sur les conditions dans lesquelles les tiers avec lesquels elle contracte, ont eux-mêmes recours à des tiers, et protègent ses informations confidentielles, et ce indépendamment du fait que la Société prévoit dans ses accords avec ses cocontractants qu'ils s'engagent à répercuter sur leurs propres cocontractants ces obligations de confidentialité.

De tels contrats exposent donc la Société au risque de voir les tiers concernés (i) revendiquer le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur les inventions ou autres droits de propriété intellectuelle de la Société, (ii) ne pas assurer la confidentialité des innovations ou perfectionnements non brevetés des informations confidentielles et du savoir-faire de la Société, (iii) divulguer les secrets commerciaux de la Société à ses concurrents ou développer indépendamment ces secrets commerciaux et/ou (iv) violer de tels accords, sans que la Société ait de solution appropriée contre de telles violations.

En conséquence :

- le savoir-faire de la Société et ses secrets commerciaux pourraient être obtenus, usurpés, contournés, transmis sans son autorisation ou utilisés par des tiers non autorisés ;

- les concurrents de la Société pourraient avoir déjà développé une technologie, des médicaments ou dispositifs semblables ou similaires dans leur nature ou leur destination à ceux de la Société ;
- un cocontractant pourrait revendiquer le bénéfice de tout ou partie de droits de propriété intellectuelle sur des inventions, connaissances ou résultats que la Société détient en propre ou en copropriété, ou sur lesquels elle serait amenée à bénéficier d'une licence ; ou
- des salariés de la Société pourraient revendiquer des droits ou le paiement d'un complément de rémunération ou d'un juste prix en contrepartie des inventions à la création desquelles ils ont participé.

### **3.3.2 Risque lié à la contestation de la propriété intellectuelle de la Société par des instituts universitaires et d'autres organismes de recherche publics avec qui la Société collabore (notamment l'Université de Lyon, partenaire historique de la Société)**

La Société s'appuie dans une large mesure sur la collaboration avec des instituts universitaires et d'autres organismes de recherche publics, tels que l'Université Harvard, l'Université de Montpellier, l'Institut Gustave Roussy, etc., et surtout l'Université de Lyon qui en tant que partenaire historique héberge certains salariés en recherche et développement de la Société, encadrés par les conseillers scientifiques de la Société, personnels de l'Université.

La Société collabore avec ces institutions sur des programmes de recherche en fournissant un financement et du personnel en échange de l'expertise en recherche en nano-médecine de l'équipe académique. Les efforts de recherche et de développement de la Société se traduisent souvent par la détention conjointe de la propriété intellectuelle résultant de ces collaborations, tel que plus amplement décrit au paragraphe « Un portefeuille de brevets solide et en croissance » de la section 2.2.10 du présent Document d'Enregistrement et au paragraphe 3.3.1 « Risque lié à la divulgation d'informations par des tiers (notamment dans le cadre de contrats de collaboration, de partenariat ou de recherche) ou des salariés » ci-dessus.

Dans certains cas, il n'existe pas de dispositions écrites adéquates pour traiter des droits de propriété intellectuelle ou encore de la publication de données qui pourraient découler d'une telle collaboration. Certains brevets pourraient être déposés sans que la Société n'en soit informée. De même, certaines publications peuvent être effectuées sans contrôle en amont de la Société. Si la Société ne parvient pas à négocier avec succès des droits de propriété et commerciaux suffisants sur les inventions qui résultent de son utilisation des composants lorsque cela est nécessaire, ou si des différends surviennent autrement au sujet de la propriété intellectuelle développée avec l'utilisation des échantillons d'une institution tierce, la Société pourrait être limitée dans sa capacité à capitaliser sur le potentiel commercial de ces inventions.

Un procès peut être nécessaire pour résoudre un conflit de propriété, et si celui-ci est un échec, la Société pourrait être empêchée d'utiliser certains droits de propriété intellectuelle, ou la Société pourrait perdre ses droits exclusifs sur ladite propriété intellectuelle.

### **3.3.3 Risque lié aux litiges relatifs aux droits de propriété intellectuelle**

Le succès de la Société dépendra en partie de sa capacité à développer des médicaments candidats ou technologies sans que ceux-ci portent atteinte à des brevets ou autres droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers, et, inversement, sans que des tiers portent atteinte aux droits de propriété intellectuelle de la Société ou de la propriété intellectuelle de ses partenaires et autres donneurs de licences nécessaires au développement et à l'exploitation des programmes de la Société.

A la date du présent Document d'Enregistrement, la Société n'a été impliquée dans aucun litige relatif aux droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers. Toutefois, il ne peut être écarté :

- qu'il n'existe pas de brevets ou autres droits antérieurs notamment de propriété intellectuelle de tiers susceptibles de couvrir certains produits, procédés, technologies, résultats ou activités de la Société et qu'en conséquence des tiers agissent en contrefaçon ou en violation de leurs droits à l'encontre de la Société en vue d'obtenir notamment des dommages-intérêts et/ou la cessation de ses activités de fabrication et/ou de commercialisation de produits, procédés et autres ainsi incriminés ;
- qu'il n'existe pas de droits de marques ou d'autres droits antérieurs de tiers susceptibles de fonder une action en contrefaçon ou en responsabilité à l'encontre de la Société ; et/ou
- que les noms de domaine de la Société ne feront pas l'objet, de la part d'un tiers qui disposerait de droits antérieurs (par exemple des droits de marques), d'une contestation ou d'une action en contrefaçon ou en responsabilité.

Les litiges en matière de propriété intellectuelle sont fréquemment longs, coûteux et complexes. Certains des concurrents de la Société disposent de ressources plus importantes et peuvent de ce fait être plus à même de mener de telles procédures. En cas de survenance de litiges sur la propriété intellectuelle qu'elle utilise, la Société pourrait être amenée à devoir :

- cesser ou faire cesser de développer, vendre ou utiliser le ou les produits qui dépendraient de la propriété intellectuelle contestée ;
- acquérir le droit d'utiliser les droits de propriété intellectuelle de tiers à des conditions onéreuses ; ou
- revoir la conception de certains de ses médicaments candidats/technologies ou, dans le cas de demandes concernant des marques, renommer ses médicaments candidats,

afin d'éviter de porter atteinte aux droits de propriété intellectuelle de tiers, ce qui pourrait s'avérer impossible ou être long et coûteux, et pourrait, de fait, impacter les efforts de commercialisation des médicaments candidats concernés par la Société et/ou ses partenaires.

Des concurrents de la Société ou tout tiers ayant un intérêt à agir pourraient ainsi contester avec succès la validité de ses brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures, ce qui, selon l'issue desdites contestations, pourrait réduire leur portée, aboutir à leur invalidité ou permettre leur contournement par des concurrents. En conséquence, les droits de la Société sur ses brevets, marques ou autres droits de propriété intellectuelle pourraient ne pas conférer la protection attendue contre la concurrence.

### **3.3.4 Risque lié à une protection incertaine des brevets et autres droits de propriété intellectuelle**

Le portefeuille de brevets exploité par la Société comprend plus de 100 brevets et demandes de brevet appartenant à 14 familles, détenus en propriété intégrale, en copropriété, ou en licence. Pour plus de détails sur le portefeuille de brevets de la Société, se référer au paragraphe « Un portefeuille de brevets solide et en croissance » de la section 2.2.10 du présent Document d'Enregistrement.

Le succès que rencontrera la Société avec ses médicaments candidats dépendra en partie de sa capacité à obtenir et maintenir la protection de brevets et de marques dans les pays où elle exerce son activité, à préserver ses secrets commerciaux, et à empêcher des tiers d'empiéter sur les droits de propriété des médicaments et médicaments candidats de la Société.

En raison des normes juridiques relatives à la brevetabilité, la validité, l'opposabilité et la portée des revendications des brevets couvrant les inventions pharmaceutiques, la capacité de la Société à obtenir, maintenir et faire respecter des brevets est incertaine et fait intervenir des questions juridiques et

factuelles complexes. Par conséquent, les droits de tout brevet que la Société peut obtenir ou utiliser sous licence peuvent ne pas assurer une protection des médicaments candidats de la Société suffisante pour pouvoir en tirer un avantage commercial par rapport à des médicaments ou procédés concurrents, y compris ceux que proposent des laboratoires pharmaceutiques fabriquant des médicaments de marque ou des génériques.

En outre, les demandes de brevets, en instance ou futures, que la Société détient ou utilise sous licence, peuvent ne pas aboutir à la délivrance de brevets. Même si des brevets ont été délivrés ou seront délivrés, les revendications de ces brevets pourraient ne pas être considérées valides ou exécutoires par les tribunaux en cas de litige, ni fournir une protection significative contre les médicaments concurrents ou avoir une quelconque valeur commerciale pour la Société.

Les demandes de brevets (notamment en Europe et aux États-Unis) sont généralement maintenues confidentielles pour un maximum de dix-huit mois après leur dépôt. De même, les découvertes sont souvent publiées dans la littérature scientifique ou relative aux brevets avec un temps de retard par rapport à leur date d'invention réelle. Par conséquent, la Société ne peut être certaine qu'elle-même ou ses concédants de licences sont les premiers à inventer, ou les premiers à déposer des demandes de brevets pour les médicaments ou médicaments candidats de la Société. Dans le cas où un tiers aurait également déposé une demande de brevet concernant un médicament candidat de la Société ou une invention semblable dans les pays concernés, la Société pourrait être impliquée dans une procédure en revendication de priorité d'invention ou des procédures similaires pour déterminer la priorité de l'invention. Les coûts de ces procédures peuvent être importants et les efforts de la Société pourraient s'avérer infructueux et entraîner la perte de la détention d'un brevet dans les pays concernés.

Les lois de certains pays étrangers ne prévoient pas de droits de propriété intellectuelle dans la même mesure qu'en Europe ou aux États-Unis. C'est pourquoi de nombreuses sociétés ont rencontré des difficultés importantes pour protéger et défendre ces droits dans les pays étrangers. Si la Société rencontre de telles difficultés ou si elle est empêchée de protéger efficacement sa propriété intellectuelle dans de tels pays, cela pourrait nuire sensiblement à ses perspectives commerciales.

La détention de brevets par les laboratoires pharmaceutiques peut s'avérer très incertaine et poser des questions juridiques et factuelles complexes vis-à-vis desquelles les principes juridiques essentiels restent évolutifs ou en suspens. Une modification du droit des brevets ou de son interprétation au sein de l'Union européenne, aux États-Unis ou dans d'autres pays pourrait diminuer la valeur de la propriété intellectuelle de la Société. En conséquence, la Société ne peut pas prévoir l'étendue des revendications qui pourraient être autorisées ou appliquées concernant ses brevets ou des brevets de tiers.

Le degré de protection future des droits de propriété de la Société est incertain. La protection par brevet ou marque en particulier pourrait être indisponible ou sévèrement limitée dans certains cas, et pourrait ne pas protéger convenablement les droits de la Société ou lui permettre d'obtenir ou de conserver un avantage concurrentiel. A titre d'exemple :

- la Société pourrait ne pas avoir été la première à inventer ou à déposer les inventions couvertes par chacune de ses demandes de brevet en instance et les brevets délivrés ;
- d'autres laboratoires pourraient mettre au point de manière indépendante des chronologies similaires ou alternatives ou dupliquer l'une des technologies de la Société ;
- la Société ne peut empêcher des brevets d'être délivrés à des tiers sur des médicaments similaires et des brevets d'autres sociétés pourraient avoir un effet défavorable sur son activité ;
- il est possible que tout ou partie des demandes de brevets de la Société ou de celles de ses concédants de licence n'aboutissent pas à la délivrance de brevets ;

- les brevets que la Société obtient ou délivrés à ses concédants de licence pourraient ne pas couvrir des médicaments commercialement viables, ne pas fournir d'avantage concurrentiel, ou être remis en cause par des tiers ;
- les droits de propriété intellectuelle de la Société pourraient être interprétés différemment ou être ignorés ou non protégés dans différents pays, ce qui pourrait diminuer la protection de ces droits ;
- les brevets que la Société obtient ou qui lui sont concédés sous licence pourraient ne pas être valides ou exécutoires ;
- il est possible que la Société développe des technologies non-exclusives et non brevetables ;
- la préexistence de marque ou d'autres droits de propriété intellectuelle de tiers pourrait justifier une action en contrefaçon intentée à l'encontre de la Société ou restreindre ou empêcher l'utilisation de ses marques, noms de domaine ou autres droits similaires.

Si la Société ou ses concédants de licence ne parvenaient pas à poursuivre, maintenir et faire respecter la protection par brevets des médicaments ou médicaments candidats, la capacité de la Société à développer et commercialiser ses médicaments pourrait s'en trouver affectée et la Société pourrait ne pas être en mesure d'empêcher des concurrents de fabriquer, d'utiliser et de vendre des médicaments concurrents.

### **3.4 Risques réglementaires et juridiques**

#### **3.4.1 Risque lié à la responsabilité du fait des produits**

La Société pourrait être exposée à des risques de mise en jeu de sa responsabilité au cours du développement de ses médicaments candidats ou de la commercialisation de ses médicaments. Sa responsabilité pourrait notamment être engagée dans le cadre ses travaux de recherche liés aux essais de produits thérapeutiques chez l'animal ou par des participants aux essais cliniques en raison d'effets secondaires inattendus. Après la mise sur le marché de l'un de ses médicaments, la responsabilité de la Société peut être engagée en raison d'effets secondaires non détectés lors des essais causés par des interactions de ce médicament avec d'autres médicaments. 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 médicaments. Ces actions pourraient inclure des réclamations résultant d'actes de ses partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels la Société n'exerce pas ou peu de contrôle.

Bien qu'à la date du présent Document d'Enregistrement la Société n'ait fait l'objet d'aucune action en responsabilité ou autre plainte liée au développement en cours de ses différents programmes à ce jour, les assurances qu'elle possède pourraient ne pas être suffisantes pour limiter son exposition à ce type d'actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle, ou pour répondre à une situation exceptionnelle ou inattendue. De plus, de telle actions en responsabilité pourraient impacter fortement l'image de la Société et donc son refinancement, ce qui ne serait pas couvert par les assurances qu'elle possède.

#### **3.4.2 Risque d'une évolution du cadre légal et réglementaire**

La Société exerce ses activités dans un cadre légal et réglementaire renforcé et confronté à une évolution permanente due à la surveillance accrue des autorités compétentes dans chaque pays et du public qui exigent plus de garanties sur la sécurité et l'efficacité des médicaments.

Certaines autorités de santé, par exemple la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis ou l'European Medicines Agency (EMA) dans l'Union Européenne, ont imposé des exigences de plus en plus lourdes en termes de volume de données demandées afin de démontrer l'efficacité et la sécurité



d'un médicament candidat. Ces exigences ont réduit le nombre de médicaments candidats répondant aux critères d'octroi d'une AMM et ainsi le nombre de médicaments autorisés.

Dans la mesure où l'entrée en vigueur de nouvelles réglementations générerait des coûts supplémentaires plus ou moins importants d'obtention et de maintien des AMM de ses médicaments et limiterait leur valeur économique, ou même remettrait en cause les AMM de ses médicaments, les perspectives de croissance de la Société pourraient s'en trouver réduites.

### **3.5 Risques financiers et de marché**

#### **3.5.1 Risque relatif aux pertes historiques et futures**

Depuis sa création en 2015, la Société a enregistré chaque année des pertes opérationnelles. Au 31 décembre 2020, le montant cumulé des déficits reportés de la Société s'établit à 12,7 millions d'euros. D'autre part, la perte selon les normes IFRS, pour l'exercice clos à fin décembre 2020 s'élève à 4,3 millions d'euros.

Ces pertes résultent principalement des dépenses engagées dans le cadre de la recherche et développement d'AGuIX et de la réalisation d'essais précliniques et cliniques, sans chiffre d'affaires tant que le médicament candidat n'est pas enregistré et commercialisé.

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 de commercialisation se poursuivront, en particulier du fait :

- du programme d'études précliniques et d'essais cliniques en cours ;
- de la nécessité d'entreprendre de nouveaux essais précliniques et cliniques pour développer de nouvelles applications ;
- des démarches qu'il y aura lieu d'engager en vue de l'obtention d'AMM et équivalents étrangers ;
- de l'accroissement des exigences réglementaires encadrant la fabrication de ses médicaments ;
- des dépenses marketing et ventes à engager en fonction du degré d'avancement de développement des médicaments ;
- de la poursuite d'une politique de recherche et développement forte pouvant le cas échéant, passer par l'acquisition de nouvelles technologies, produits ou licences.

#### **3.5.2 Risque de dilution compte tenu des instruments dilutifs en circulation (BSA et BSPCE)**

Depuis sa création en 2015, la Société a émis ou attribué des bons de souscription d'actions (BSA) et des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE). Pour plus de précisions sur les instruments en circulation à la date du présent Document d'Enregistrement, se référer au paragraphe 6.5.4 du présent Document d'Enregistrement.

A la date du présent Document d'Enregistrement, en tenant compte de la division par 25 de la valeur nominale des actions de la Société votée par l'Assemblée Générale des actionnaires de la Société du 27 mai 2021, le nombre total d'actions ordinaires susceptibles d'être créées par exercice intégral de l'ensemble des droits donnant accès au capital de la Société, s'élève à 629 500 actions, soit une dilution maximale de 10,31% sur la base du capital existant à la date du présent Document d'Enregistrement. Il est précisé que les calculs ci-dessus n'intègrent pas l'effet dilutif des BSA ratchet « BSAP 2019 » qui deviendront caducs lors de l'introduction de bourse de la Société.

Par ailleurs, les résolutions d'émission approuvées par l'Assemblée Générale du 27 mai 2021 statuant à titre extraordinaire ont consenti au Conseil d'Administration de la Société des délégations en vue de réaliser une ou plusieurs augmentations de capital et/ou émissions de valeurs mobilières donnant accès au capital, dont le détail figure au paragraphe 6.5.5 du présent Document d'Enregistrement :

- en vue de réaliser des opérations financières ; et
- dans le cadre de sa politique de motivation des dirigeants, mandataires sociaux, salariés et consultants de la Société et afin d'attirer des compétences complémentaires.

Enfin, les différents programmes de développement en cours continueront dans le futur à générer des besoins de financement importants. Dans le cas où la Société lèverait des capitaux par émission d'actions nouvelles, la participation de ses actionnaires pourrait être diluée.

### **3.5.3 Risque de liquidité, notamment concernant le financement du programme de développement de la Société au-delà de début octobre 2022**

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

Depuis sa création, la Société a financé ses activités par plusieurs levées de fonds d'un montant global de 15,9 millions d'euros, par l'obtention d'avances remboursables, de prêts bancaires et de subventions et par le remboursement de créances de Crédit Impôt Recherche.

Au 31 décembre 2020, la trésorerie et équivalents de trésorerie de la Société s'élèvent à 5,2 millions d'euros contre 2,9 millions d'euros au 31 décembre 2019. Les dépenses engagées par la Société dans le cadre du développement de ses programmes en cours restent importantes générant à ce jour des flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles négatifs. Ces flux se sont élevés à 4,4 millions d'euros pour l'exercice ayant pris fin le 31 décembre 2020, à comparer à des capitaux propres au 31 décembre 2020 de 1,3 million d'euros.

Sur la base de la position de trésorerie à la date du présent Document d'Enregistrement et de ses prévisions de consommations, la Société estime disposer des ressources lui permettant de mener à bien son programme de développement jusqu'à début octobre 2022.

Le but de l'introduction en bourse sur Euronext Growth de la Société est de lui fournir les ressources nécessaires pour poursuivre son développement au-delà de cet horizon.

Toutefois, même après l'introduction en bourse, la Société aura sans doute besoin de nouvelles sources de financement pour être en mesure de continuer à déployer son programme de recherche et développement, ainsi que la poursuite du développement du portefeuille et l'avancement des autres programmes en cours.

Dans le cas où la Société lèverait des capitaux par émission d'actions nouvelles, la participation de ses actionnaires pourrait être diluée. Le financement par endettement, dans la mesure où il serait disponible, pourrait par ailleurs comprendre des engagements contraignants pour la Société et ses actionnaires.

La Société pourrait ne pas réussir à se procurer des capitaux supplémentaires quand elle en aura besoin, ou ces capitaux pourraient ne pas être 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 ses programmes ;
- conclure des partenariats ou des accords de collaboration à des conditions moins favorables pour elle que celles qu'elle aurait pu obtenir dans un contexte différent.

### **3.5.4 Risque lié au Crédit Impôt Recherche**

La Société bénéficie du Crédit d'Impôt Recherche (CIR) qui prévoit un mécanisme d'incitation fiscale au développement de l'effort de recherche scientifique et technique des entreprises françaises par voie d'octroi d'un crédit d'impôt. Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent, notamment et sous certaines conditions, les salaires et rémunérations des chercheurs et techniciens de recherche, les amortissements des immobilisations affectées à la réalisation d'opérations de recherche, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les frais de prise et de maintenance des brevets. Ainsi, au cours des exercices clos les 31 décembre 2019 et 2020, le CIR a représenté pour 823 milliers d'euros et 975 milliers d'euros de produits pour la Société. De plus, la Société bénéficie d'un remboursement anticipé du CIR (immédiat et non trois ans après la demande) en tant que PME au sens du droit européen.

Les sociétés doivent justifier, sur demande de l'administration fiscale, du montant de la créance de CIR et de l'éligibilité des activités prises en compte pour bénéficier du dispositif. Bien qu'à la date du présent Document d'Enregistrement, la Société n'ait fait l'objet d'aucun contrôle de la part de l'administration fiscale, il ne peut être exclu que les services fiscaux ne remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenus par la Société pour la détermination des montants des CIR. Le risque de contestation de ces CIR ne peut donc pas être écarté. De même, il ne peut être exclu qu'un changement de la réglementation applicable réduise le bénéfice futur du CIR ou ne permette plus à la Société d'en bénéficier.

La Société pourrait ne plus recevoir à l'avenir les montants au titre du CIR, et son statut de PME ou ses calculs pourraient être remis en cause.

### **3.6 Assurance et couverture de risques**

La Société a mis en œuvre une politique de couverture des principaux risques liés à son activité et susceptibles d'être assurés avec des montants de garantie qu'elle estime compatible avec la nature de son activité, et continuera à appliquer la même politique dans le cadre du développement futur de son activité. Les polices d'assurance souscrites par la Société contiennent les exclusions et plafonds de garantie ainsi que les franchises habituellement imposées par les compagnies d'assurance sur le marché.

La Société pourrait ne pas être en mesure de conserver, et le cas échéant d'obtenir, des couvertures d'assurances similaires à un coût acceptable, ce qui pourrait la conduire à accepter des polices d'assurances plus onéreuses et/ou à assumer un niveau de risque plus élevé. Ceci en particulier au fur et à mesure qu'elle développera ses activités.

## 4 GOUVERNANCE D'ENTREPRISE

### 4.1 Organes d'administration et direction générale

#### 4.1.1 Composition des organes d'administration et de direction générale

Le Conseil d'Administration de la Société comprend huit membres, dont deux sont considérés comme indépendants, et deux censeurs. La durée du mandat de membre du Conseil d'Administration et de censeur est de trois années.

Les administrateurs sont considérés comme indépendants sur la base des critères suivants :

- ne pas avoir été, au cours des cinq dernières années, et ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la Société ;
- ne pas avoir été, au cours des deux dernières années, et ne pas être en relation d'affaires significative avec la Société (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier, etc.) ;
- ne pas être actionnaire de référence de la Société ou détenir un pourcentage de droit de vote significatif ;
- ne pas avoir de relation de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ;
- ne pas avoir été, au cours des six dernières années, commissaire aux comptes de l'entreprise.

Le Conseil d'Administration a déterminé que l'accord de consultance conclu entre la Société et la société Kervrant Biotech, dont Hervé Brailly est le président (décrit à la section 6.4 « Transactions avec des parties liées » du présent Document d'Enregistrement) ne constitue pas, au regard du montant en jeu, une relation d'affaires significative avec la Société.

Le tableau ci-dessous présente la composition du Conseil d'Administration à la date du présent Document d'Enregistrement. Il n'est pas prévu de modifier la composition du Conseil d'Administration d'ici à l'admission des actions de la Société sur Euronext Growth.

Nom ou dénomination	Administrateur indépendant	Date de nomination	Echéance du mandat	Comité de Rémunération
<b>Hervé Brailly</b> , Président du Conseil d'Administration	Oui	Assemblée générale du 22 février 2019	A l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021	Membre
<b>Géraldine Le Duc</b> , administratrice et Directrice Générale	Non	Assemblée générale du 22 février 2019	A l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021	-
<b>Philippe Archinard</b> , administrateur	Oui	Assemblée générale du 22 février 2019	A l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021	Membre

Nom ou dénomination	Administrateur indépendant	Date de nomination	Echéance du mandat	Comité de Rémunération
<b>Bpifrance Investissement</b> , administrateur dont le représentant permanent est Philippe Boucheron	Non	Assemblée générale du 22 février 2019	A l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021	Président
<b>Financière Arbevel</b> , administrateur dont le représentant permanent est Marc Le Bozec	Non	Assemblée générale du 22 février 2019	A l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021	-
<b>HOLA</b> , administrateur dont le représentant permanent est Yannick Plétan	Non	Assemblée générale du 22 février 2019	A l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021	-
<b>Omnes Capital</b> , administrateur dont le représentant permanent est Nitza Thomasson	Non	Assemblée générale du 22 février 2019	A l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021	Membre
<b>Thibaut Roulon</b> , administrateur	Non	Assemblée générale du 22 février 2019	A l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021	-
<b>Supernova Invest</b> , censeur dont le représentant permanent est Célia Hart	-	Assemblée générale du 22 février 2019	A l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021	-
<b>Olivier Tillement</b> , censeur	-	Assemblée générale du 22 février 2019	A l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021	-

#### Comité du Conseil d'Administration

Le Conseil d'Administration comprend un comité, le **Comité de Rémunération**, créé en 2019, qui a pour rôle de déterminer la rémunération des dirigeants et des salariés au-delà d'un montant de 80.000 euros brut annuel. Son Président est Hervé Brailly et ses autres membres sont Philippe Archinard, Philippe Boucheron et Nitza Thomasson. Il détermine notamment la rémunération de la Directrice Générale décrite au paragraphe 4.2.1(i) ci-dessous, la rémunération des administrateurs indépendants décrite au paragraphe 4.2.1(ii) ci-dessous, la rémunération du Directeur Médical de la Société, et les plans d'instruments d'intéressement (BSA et BSPCE à la date du présent Document d'Enregistrement), qui sont ensuite soumis au Conseil d'Administration.

#### Clinical Task Force

Par ailleurs, comme beaucoup de sociétés de biotechnologies, la Société a créé un groupe de travail qui rassemble des membres du Conseil d'Administration et des collaborateurs de la Société en charge des aspects cliniques. La **Clinical Task Force**, créée en 2019, a pour rôle de formuler des recommandations au Conseil d'Administration sur la stratégie, le développement et les résultats cliniques (choix des essais cliniques, coûts à engager, analyse des résultats, etc.). Ses membres sont Philippe Archinard, Philippe Boucheron, Hervé Brailly, Sandrine Dufort, Géraldine Le Duc, Yannick Plétan, et Markus Loeffler, le Directeur Médical de la Société, qui anime les réunions en présentant son travail sur les sujets mentionnés. Yannick Plétan, en sa qualité de médecin, rédige un compte rendu et des recommandations qui sont transmises au Conseil d'Administration pour information et/ou vote.

#### Absence de référence à un code de gouvernement d'entreprise

A la date du présent Document d'Enregistrement, compte tenu de sa taille et de son stade de développement, la Société n'a pas adopté de code relatif aux pratiques de gouvernement d'entreprise. Néanmoins, d'ici la fin de l'année 2022, la Société a l'intention d'adopter le Code Middlenext et de se conformer, sur une base volontaire, au principe du *comply or explain* par rapport à ce code. Dans ce cadre, un comité d'audit sera constitué conformément au Code Middlenext.

#### 4.1.2 Informations relatives aux membres du Conseil d'Administration

L'adresse professionnelle, les principales activités exercées en dehors de la Société et les autres mandats exercés par les membres du Conseil d'Administration sont les suivants :

<b>Hervé Brailly</b> , Président du Conseil d'Administration	
Adresse professionnelle	2 route de Kervrant, 29770 Primelin, France
Principales activités exercées en dehors de la Société	Entrepreneur biotech
Autres mandats exercés	<ul style="list-style-type: none"> <li>- INNATE PHARMA SA (Euronext [IPH] et Nasdaq [IPHA]) : Président du Conseil de surveillance</li> <li>- SYSTOL DYNAMICS SA : Président du Conseil d'administration (depuis le 31/10/19)</li> <li>- KALSIOM SAS Président &amp; acting CEO (depuis le 01/06/2020)</li> <li>- MI-START SAS Président du 01/10/2020 au 14/12/2020 puis membre du comité stratégique de MI-MAbs SAS (ex MI-START) à partir du 14/12/2020</li> <li>- DEINOVE (Euronext Growth [ALDEI]): membre du conseil d'administration depuis 2017</li> <li>- KERVRANT BIOTECH SAS : Président (depuis le 22/02/17)</li> <li>- POLYTECH Marseille (Aix Marseille Université) : Président du Conseil d'école</li> <li>- INNOBIO2 (BPI) : membre du conseil stratégique</li> </ul>

<b>Géraldine Le Duc</b> , Administratrice et Directrice Générale	
Adresse professionnelle	29 Chemin du Vieux Chêne, 38240 Meylan, France
Principales activités exercées en dehors de la Société	Pas d'activité rémunérée autre que NH TherAguix
Autres mandats exercés	N/A

<b>Philippe Archinard</b> , Administrateur	
Adresse professionnelle	47 rue professeur Deperet, 69160 Tassin La Demi Lune, France
Principales activités exercées en dehors de la Société	- Directeur Général Délégué de l'Institut Mérieux – Innovation technologique et Partenariats scientifiques - Président : Institut de Recherche Technologique BIOASTER
Autres mandats exercés	- Directeur général : TSGH, Représentant permanent de TSGH au Conseil de ABL, Inc. - Administrateur : Transgene ; bioMérieux SA ; ERYtech Pharma

<b>Philippe Boucheron</b> , représentant permanent de Bpifrance Investissement	
Adresse professionnelle	6-8 boulevard Haussmann, 75009 Paris, France
Principales activités exercées en dehors de la Société	Bpifrance (Directeur adjoint)
Autres mandats exercés	Comité Scientifique : Ademtech. Conseil d'Administration : Gamamabs, Advicenne, CorWave, Limflow

<b>Marc Le Bozec</b> , représentant permanent de Financière Arbevel	
Adresse professionnelle	20 rue de la Baume, 75008 Paris, France
Principales activités exercées en dehors de la Société	Responsable de l'activité Private Equity chez Financière Arbevel
Autres mandats exercés	- Président de La Financière du Faouet SASU - Administrateur de : Monatomics, Clevexel, Cytoo, TransCure bioServices, NG Biotech, MexBrain - Censeur de: Scipio bioscience, Keranova

<b>Yannick Plétan</b> , représentant permanent de HOLA	
Adresse professionnelle	30 avenue Jean Jaurès, 91400 Orsay, France
Principales activités exercées en dehors de la Société	ULTRACE Development Partner: Directeur Général
Autres mandats exercés	DEINOVE: Membre du CA, membre du Comité d'Audit Financier CROSSJECT: Membre du Conseil de Surveillance

<b>Nitza Thomasson</b> , représentant permanent de Omnes Capital	
Adresse professionnelle	10 rue Guynemer, 94160 Saint Mandé, France
Principales activités exercées en dehors de la Société	Présidente de NTZConsulting
Autres mandats exercés	Présidente de NTZConsulting

<b>Thibaut Roulon</b> , Administrateur	
Adresse professionnelle	6-8 boulevard Haussmann, 75009 Paris, France
Principales activités exercées en dehors de la Société	Directeur d'Investissements Senior, Bpifrance Investissement.
Autres mandats exercés	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Advicenne Pharma: Administrateur - A titre personnel - Société cotée</li> <li>- AlgoTherapeutix - Membre (Conseil administration SAS) - Représentant Bpifrance Investissement - Société non cotée</li> <li>- Imcheck Therapeutics - Membre (Comité Stratégique SAS) - Représentant Bpifrance Investissement - Société Non cotée</li> <li>- Step Pharma - Membre (Comité de Surveillance SAS) - Représentant Bpifrance Investissement - Société non cotée</li> </ul>

<b>Célia Hart</b> , représentant permanent de Supernova Invest	
Adresse professionnelle	Supernova Invest, CEA Grenoble, Minatech, 3 Parvis Louis Néel, 38054, Grenoble, France
Principales activités exercées en dehors de la Société	General Partner chez Supernova Invest
Autres mandats exercés	<p>Représentant ATI :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ALGAIA : Membre du Conseil d'Administration</li> <li>- KERANOVA : Membre du Conseil d'Administration</li> <li>- ENOBRAQ : Censeur au Conseil d'Administration</li> </ul> <p>Représentant CEAi :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LX REPAIR : Membre du Conseil d'Administration</li> <li>- M2Care : Censeur au Comité d'Administration</li> </ul> <p>Représentant SNI :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CARTHERA : Membre du Conseil d'Administration</li> <li>- DIABELOOP : Membre du Conseil d'Administration</li> <li>- UROMEMS : Censeur au Conseil d'Administration</li> </ul> <p>A titre personnel :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SUPERNOVA INVEST : Membre du Comité de Direction</li> </ul>

<b>Olivier Tillement</b> , censeur	
Adresse professionnelle	Institut Lumière matière, Université Claude Bernard Lyon 1, Bâtiment J. Raulin, 2 rue Victor Grignard, 69622 Villeurbanne Cedex, France
Principales activités exercées en dehors de la Société	Professeur Université Lyon 1
Autres mandats exercés	CSO MexBrain

A la connaissance de la Société, aucune condamnation pour fraude, faillite, mise sous séquestre, liquidation ou placement d'entreprise sous administration judiciaire, ni aucune mise en cause et/ou sanction publique officielle n'a été prononcée à l'encontre des membres du Conseil d'Administration au cours des cinq dernières années. Aucun membre du Conseil d'Administration n'a été déchu par un tribunal du droit d'exercer la fonction de membre d'un organe d'administration, de direction ou de



surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années.

#### 4.1.3 Contrôle interne

Dans le cadre de l'admission de ses titres sur le marché Euronext Growth, la Société prévoit de renforcer progressivement ses procédures de contrôle interne. Dans ce but, elle a notamment anticipé la création d'un poste de directeur financier et initié les démarches nécessaires en vue de réaliser un diagnostic de son organisation comptable et financière. Par ailleurs, d'ici la fin de l'année 2022, la Société a l'intention de constituer un comité d'audit conformément au Code Midlenext.

A la date du présent document d'enregistrement, la Société dispose d'ores et déjà de procédures de contrôle interne, incluant notamment, le contrôle des opérations courantes par la responsable administratif et financier, le recours à des experts indépendants (notamment un expert-comptable) pour l'établissement de la paie et des déclarations sociales et fiscales, la préparation des comptes aux normes françaises, et la préparation des comptes aux normes IFRS.

#### Gestion de trésorerie

La responsable administratif et financier prépare également des états de contrôle sur le suivi de la trésorerie, des dépenses et des engagements futurs sur une base mensuelle ayant pour objectif d'anticiper les besoins en trésorerie et les recherches de financements. Ces états sont revus par la Direction et présentés à chaque séance de Conseil d'Administration.

#### Sécurité et sauvegarde des données informatiques

La Société a mis en place un processus de sauvegarde des données informatiques administré par un prestataire informatique externe.

## 4.2 Rémunération et avantages

### 4.2.1 Rémunérations des dirigeants et membres du Conseil d'Administration

#### (i) Rémunération de la Directrice Générale

La rémunération de Géraldine Le Duc, Directrice Générale de la Société, est discutée chaque année par le Comité de Rémunération puis approuvée par le Conseil d'Administration, étant précisé que Géraldine Le Duc ne participe pas aux délibérations concernant sa rémunération. La rémunération pour les exercices 2020 et 2021, est la suivante :

	Exercice 2020		
<b>Partie fixe</b>	130.000 euros		
<b>Partie variable</b>	Jusqu'à 52.000 euros (40% de la partie fixe), conditionnée à l'atteinte d'objectifs.		
	<b>Objectifs</b>	<b>%</b>	<b>Atteinte</b>
	Levée de fonds de Série B supérieure à 20 millions d'euros avec un investisseur principal extérieur (visibilité financière)	40	30
	Opérations : - Ressources humaines : esprit d'équipe et relation dynamique - Chimie, fabrication et contrôle : performance et robustesse / interactions avec la FDA en vue de l'obtention d'un statut <i>Investigational New Drug</i> ouvert pour AGuIX - Processus et organisation Q&A / aspects réglementaires - Clinique : opérations cliniques – Medical Advisory Board	25	20
	Etablissement d'une stratégie de développement clinique vers un enregistrement	25	20
	Exécution du budget / Remise des packs au Conseil d'Administration / Gestion courante	10	10

Total	100	80
Sur la base d'une atteinte des objectifs de 80%, la partie variable pour l'exercice 2020 s'est élevée à 41.600 euros.		

Exercice 2021		
<b>Partie fixe</b>	140.000 euros	
<b>Partie variable</b>	Jusqu'à 56.000 euros (40% de la partie fixe), conditionnée à l'atteinte d'objectifs.	
	<b>Objectifs</b>	<b>%</b>
	Extension de l'horizon financier au-delà de la tranche 3 de la Série A (levée de capital)	40
	Clinique : - Données cliniques interprétables sur les 30 premiers patients de NANORAD 2 et les 6 premiers patients de NANOCOL avec des comparatifs pertinents avant le 30 juin 2021 - Analyse de données concernant l'activité AGuIX dans différentes indications pour la fin d'année - Preuve de concept / signal de l'activité d'AGuIX vs comparatifs pertinents - Soutien des opérations cliniques avec le Directeur Médical : exécution de NANORAD 2, NANOBM (avec Harvard), NANOCOL, NANOGBM et NANOSMART (avec Harvard) en conformité avec le budget - Soutien au Directeur Médical en vue d'intégrer la radiothérapie dans la réflexion, la stratégie et les opérations cliniques	30
	Opérations : - Evaluer la dépendance envers les fournisseurs/collaborateurs, fournir une analyse des risques et élaborer des alternatives et options lorsque cela est nécessaire pour consolider tous les aspects opérationnels de la Société, y compris la R&D - Gestion des relations R&D (Institut Gustave Roussy, Institut Lumière Matière), y compris le suivi des collaborations scientifiques, la gestion des subventions, priorisation et poursuites sur la propriété intellectuelle (14 brevets), priorités stratégiques dans le domaine d'AGuIX et du MOA	10
	Réglementaire : poursuivre le renforcement de la chimie, de la fabrication et du contrôle – Processus Q&A	10
	<i>Business development</i> : visibilité dans les forums internationaux, rencontre des équipes <i>business development</i> pertinentes des big pharma et établissement de relations – Fournir des rapports	5
	Exécution du budget / Remise des packs au Conseil d'Administration / Gestion courante	5
	Total	100

Par ailleurs, Géraldine Le Duc bénéficie, comme les autres mandataires sociaux et les salariés de la Société, de BSPCE attribués gratuitement et dont les caractéristiques sont détaillées au paragraphe 6.5.4 « Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription » du présent Document d'Enregistrement. Les BSPCE attribués à Géraldine Le Duc à la date du présent Document d'Enregistrement sont les suivants :

Instrument	Nombre d'instruments attribués	Nombre d'actions résultant de l'exercice de la totalité des instruments attribués*
BSPCE 2019	4.695	117.375 actions
BSPCE 2020	2.085	52.125 actions

\* En tenant compte de la division des actions de la Société décrite au paragraphe 6.5.1 « Montant du capital social » du présent Document d'Enregistrement.

(ii) Rémunération des membres du Conseil d'Administration

La rémunération des administrateurs est la suivante :

<b>Participation physique à une réunion du Conseil d'Administration</b>	3.000 euros
<b>Participation par téléphone à une réunion du Conseil d'Administration</b>	1.500 euros
<b>Participation à une réunion d'un comité*</b>	500 euros
<b>Dépenses liées aux réunions du Conseil d'Administration</b>	Dépenses raisonnables remboursées sur présentation de justificatifs

\* Comité de rémunération à la date du présent Document d'Enregistrement.

Les rémunérations totales versées par la Société aux administrateurs au titre de l'exercice 2020 sont les suivantes :

<b>Administrateur</b>	Rémunération au titre de l'exercice 2020
Philippe Archinard	13.000 euros
Hervé Brailly	14.500 euros
HOLA	13.500 euros

Le Président du Conseil d'Administration, Hervé Brailly, ne perçoit pas de rémunération spécifique au titre de l'article L.225-47 du Code de commerce. Il dispose, par l'intermédiaire de la société Kervrant Biotech, d'un accord de consultance au titre duquel la Société verse une rémunération de 20.000 euros HT par an à ladite société (pour plus de détails sur cette convention, se référer à la section 6.4 « Transactions avec des parties liées » du présent Document d'Enregistrement). Hervé Brailly bénéficie, comme les autres mandataires sociaux et les salariés de la Société, de BSPCE attribués gratuitement, dont les caractéristiques sont détaillées au paragraphe 6.5.4 « Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription » du présent Document d'Enregistrement. Les BSPCE attribués à Hervé Brailly à la date du présent Document d'Enregistrement sont les suivants :

<b>Instrument</b>	<b>Nombre d'instruments attribués</b>	<b>Nombre d'actions résultant de l'exercice de la totalité des instruments attribués*</b>
BSPCE 2019	2.816	70.400 actions
BSPCE 2020	1.252	31.300 actions

\* En tenant compte de la division des actions de la Société décrite au paragraphe 6.5.1 « Montant du capital social » du présent Document d'Enregistrement.

Les autres administrateurs et les censeurs ne perçoivent pas de rémunération.

Yannick Plétan représentant permanent de HOLA au Conseil d'Administration, dispose, par l'intermédiaire de la société Ultrace Development Partner d'un accord de consultance au titre duquel la Société verse une rémunération maximale de 43.200 euros HT par an à ladite société (pour plus de détails sur cette convention, se référer à la section 6.4 « Transactions avec des parties liées » du présent Document d'Enregistrement).

**4.2.2 Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages au profit des administrateurs et dirigeants**

La Société n'a pas provisionné de sommes aux fins de versement de pensions, de retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux.

La Société n'a pas versé de primes de départ ou d'arrivée aux mandataires sociaux.

### 4.3 Participations et instruments donnant accès au capital

Le tableau ci-dessous présente la participation dans le capital social de la Société ainsi que les instruments donnant accès au capital de la Société détenus par la Directrice Générale et les autres membres du Conseil d'Administration à la date du présent Document d'Enregistrement, en tenant compte de la division des actions de la Société décrite au paragraphe 6.5.1 « Montant du capital social » du présent Document d'Enregistrement :

Personne	Actions détenues directement	Actions détenues par des entités liées	Total actions détenues directement et indirectement	BSA 2017 <sup>8</sup>	BSPCE 2019 <sup>8</sup>	BSPCE 2020 <sup>8</sup>	BSA 2020 <sup>8</sup>	BSA Ratchet <sup>9</sup>	Pourcentage du capital dilué
Hervé Brailly	-	-	-	-	2.816 (70.400 actions)	1.252 (31.300 actions)	-	-	1,5%
Géraldine Le Duc <sup>1</sup>	627.000	-	627.000	-	4.695 (117.375 actions)	2.085 (52.125 actions)	-	-	11,8%
Philippe Archinard	25.000	-	25.000	500 (12.500 actions)	469 (11.725 actions)	209 (5.225 actions)	-	-	0,8%
Bpifrance Investissement <sup>2</sup>	1.326.000	-	1.326.000	-	-	-	-	53.040	19,7%
Philippe Boucheron, représentant permanent de Bpifrance Investissement	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Financière Arbevel <sup>3</sup>	326.300	-	326.300	-	-	-	-	13.052	4,8%
Marc Le Bozec, représentant permanent de Financière Arbevel	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HOLA <sup>4</sup>	466.250	-	466.250	-	-	-	-	-	6,9%
Yannick Plétan, représentant permanent de HOLA	-	4.650	4.650	-	469 (11.725 actions)	209 (5.225 actions)	-	-	0,3%
Omnes Capital <sup>5</sup>	653.200	-	653.200	-	-	-	-	26.128	9,7%
Nitza Thomasson, représentant permanent de Omnes Capital	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thibaut Roulon	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Supernova Invest <sup>6</sup>	336.600	-	336.600	-	-	-	-	13.464	5,0%
Célia Hart, représentant permanent de Supernova Invest	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olivier Tillement <sup>7</sup>	200.750	375.000	575.750	-	-	-	836 (20.900 actions)	-	8,9%

- <sup>1</sup> Sans prendre en compte les actions détenues via la holding HOLA dont Madame Le Duc détient 0,5% du capital et au sein de laquelle elle dispose d'un droit de veto
- <sup>2</sup> Via le FCPI InnoBio 2
- <sup>3</sup> Via le FCPI Arbevel Life Sciences Crossover I. Financière Arbevel agit de concert avec les sociétés GPM Assurances SA et Centilux, ces deux sociétés détenant au total 13.078 actions représentant 5,4% du capital de la Société
- <sup>4</sup> HOLA regroupe des actionnaires personnes physiques
- <sup>5</sup> Via les FCPI Capital Invest PME 2016, Capital Invest PME 2017 et Capital Invest PME 2018, et le FCPI Innovation Pluriel n°4 géré par Swen Capital Partners
- <sup>6</sup> Via le FCPI Supernova 2
- <sup>7</sup> Y compris les actions détenues via la holding THG, dont Monsieur Tillement détient 99,48% du capital, mais sans prendre en compte les actions détenues via la société Nano-H, dont Monsieur Tillement détient 24,31% du capital
- <sup>8</sup> Les caractéristiques des BSA 2017, des BSPCE 2019 et des BSPCE 2020 (notamment leur prix d'émission et leur prix de souscription) sont détaillées au paragraphe 6.5.4 « Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription » du présent Document d'Enregistrement. Le nombre d'actions auquel donnent droit ces titres, en tenant compte de la division des actions de la Société décrite au paragraphe 6.5.1 « Montant du capital social » du présent Document d'Enregistrement, est indiqué entre parenthèses dans le tableau ci-dessus.
- <sup>9</sup> Les caractéristiques des BSA Ratchet, qui deviendront caducs à la date de l'admission des actions de la Société sur Euronext Growth, sont détaillées au paragraphe 6.5.4 « Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription » du présent Document d'Enregistrement

## **5 INFORMATIONS FINANCIERES ET INDICATEURS CLÉS DE PERFORMANCE**

### **5.1 Informations financières historiques**

Les Comptes IFRS figurent en Annexe 1 au présent Document d'Enregistrement.

Les états financiers annuels pour chacun des exercices clos les 31 décembre 2019 et 2020 établis conformément aux normes comptables françaises (les « **Comptes Sociaux** ») figurent respectivement en Annexes 2 et 3 au présent Document d'Enregistrement.

### **5.2 Audit des informations financières annuelles**

Le rapport du commissaire aux comptes sur les Comptes IFRS figure en Annexe 1 au présent Document d'Enregistrement.

Les rapports du commissaire aux comptes sur les Comptes Sociaux figurent respectivement en Annexes 2 et 3 au présent Document d'Enregistrement.

### **5.3 Indicateurs clés de performance (ICP)**

La Société est une société de recherche et développement qui, à ce stade, n'a aucune activité commerciale. Ses indicateurs clés de performance opérationnelle sont les avancées de son portefeuille de d'essais cliniques et de sa plateforme technologique AGuIX. Son indicateur clé de performance financière est son horizon de trésorerie, au regard de ses programmes de développement.

### **5.4 Changement significatif de la situation financière de l'émetteur**

Dans le cadre de la signature d'un avenant au pacte d'actionnaires intervenu le 12 avril 2021, tous les actionnaires porteurs de BSAP<sub>T3</sub> (tels que décrits à la section 6.5.4 « Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription » du présent Document d'Enregistrement) se sont engagés à verser la troisième et dernière tranche de l'augmentation de capital votée lors de l'Assemblée Générale du 22 février 2019, d'un montant de 4 millions d'euros, pour le 30 avril 2021 au plus tard. Cette troisième tranche a été versée en avril 2021, donnant lieu à l'émission de 35.311 Actions A (telles que décrites au paragraphe 6.5.1 « Montant du capital social » du présent Document d'Enregistrement).

### **5.5 Politique en matière de dividendes**

A la date du présent Document d'Enregistrement aucune distribution de dividende ou de réserve n'a été décidée depuis la constitution de la Société. A l'avenir, la Société entend favoriser sa croissance et dans l'hypothèse de versements de dividendes, ceux-ci seront limités au seul résultat net de l'exercice social diminué des produits financiers et des produits exceptionnels du même exercice social.

## 6 INFORMATIONS RELATIVES AUX ACTIONNAIRES ET AUX DÉTENTEURS DES VALEURS MOBILIÈRES

### 6.1 Principaux actionnaires

#### 6.1.1 Répartition du capital et des droits de vote

A la date d'enregistrement du Document d'Enregistrement, la répartition du capital et des droits de vote de la Société (sur une base non diluée et en prenant en compte la division des actions de la Société décrite au paragraphe 6.5.1 « Montant du capital social » du présent Document d'Enregistrement) est présentée dans le tableau ci-dessous :

Actionnaires	Nombre d'actions	Pourcentage du capital	Nombre de droits de vote	Pourcentage des droits de vote
Bpifrance Investissement <sup>1</sup>	1.326.000	21,8%	1.326.000	21,8%
Concert Arbevel	653.250	10,7%	653.250	10,7%
Financière Arbevel <sup>2</sup>	326.300	5,4%	326.300	5,4%
GPM Assurances SA	217.750	3,6%	217.750	3,6%
Centilux	109.200	1,8%	109.200	1,8%
Omnes Capital <sup>3</sup>	653.200	10,7%	653.200	10,7%
Supernova Invest <sup>4</sup>	336.600	5,5%	336.600	5,5%
Autres investisseurs	86.975	1,4%	86.975	1,4%
<b>Total investisseurs</b>	<b>3.056.025</b>	<b>50,1%</b>	<b>3.056.025</b>	<b>50,1%</b>
Géraldine Le Duc <sup>5</sup>	627.000	10,3%	627.000	10,3%
Olivier Tillement <sup>6</sup>	575.750	9,4%	575.750	9,4%
<b>Total fondateurs</b>	<b>1.202.750</b>	<b>19,7%</b>	<b>1.202.750</b>	<b>19,7%</b>
HOLA <sup>7</sup>	466.250	7,7%	466.250	7,7%
Nano-H	362.500	5,9%	362.500	5,9%
Autres actionnaires	1.014.500	16,6%	1.014.500	16,6%
<b>TOTAL</b>	<b>6.102.025</b>	<b>100%</b>	<b>6.102.025</b>	<b>100%</b>

<sup>1</sup> Via le FCPI InnoBio 2

<sup>2</sup> Via le FCPI Arbevel Life Sciences Crossover I. Financière Arbevel agit de concert avec les sociétés GPM Assurances SA et Centilux

<sup>3</sup> Via les FCPI Capital Invest PME 2016, Capital Invest PME 2017 et Capital Invest PME 2018, et le FCPI Innovation Pluriel n°4 géré par Swen Capital Partners

<sup>4</sup> Via le FCPI Supernova 2

<sup>5</sup> Sans prendre en compte les actions détenues via la holding HOLA dont Madame Le Duc détient 0,5% du capital et au sein de laquelle elle dispose d'un droit de veto

<sup>6</sup> Y compris les actions détenues via la holding THG, dont Monsieur Tillement détient 99,48% du capital, mais sans prendre en compte les actions détenues via la société Nano-H, dont Monsieur Tillement détient 24,31% du capital

<sup>7</sup> HOLA regroupe des actionnaires personnes physiques

#### 6.1.2 Droits de vote des principaux actionnaires

A la date d'enregistrement du Document d'Enregistrement, chaque actionnaire détient un nombre de droits de vote égal au nombre d'actions détenues par chacun d'entre eux.

### **6.1.3 Contrôle de la Société**

A la date d'enregistrement du Document d'Enregistrement, la Société n'est pas contrôlée au sens de l'article L.233-3 du Code commerce.

Il existe à la date d'enregistrement du Document d'Enregistrement un pacte d'actionnaires qui sera résilié de plein droit à la date de l'admission des actions de la Société sur Euronext Growth.

Il n'est pas prévu, à la connaissance de la Société, la mise en place d'un nouveau pacte entre les actionnaires historiques de la Société après l'admission des actions de la Société sur Euronext Growth.

### **6.1.4 Accords pouvant entraîner un changement de contrôle**

Aucun élément particulier des statuts ou d'un règlement intérieur de la Société ne pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de contrôle.

## **6.2 Procédures judiciaires et d'arbitrage**

A la connaissance de la Société, au cours des douze derniers mois, il n'existe aucune procédure administrative, judiciaire ou d'arbitrage (y compris les procédures en cours ou menaces de procédure) qui pourrait avoir ou a eu récemment des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société.

## **6.3 Conflits d'intérêts**

A la connaissance de la Société, il n'existe pas de conflits d'intérêts potentiels entre les devoirs des membres du Conseil d'Administration à l'égard de la Société et leurs intérêts privés et/ou d'autres devoirs.

Le pacte d'actionnaires conclu entre les actionnaires de la Société le 22 février 2019 et les statuts de la Société en vigueur à la date du présent Document d'Enregistrement réservent à certains actionnaires de la Société le droit de proposer des candidats aux fonctions d'administrateurs et de censeur. Le pacte d'actionnaires sera automatiquement résilié à la date d'admission des actions de la Société sur Euronext Growth. Les statuts adoptés par l'Assemblée Générale des actionnaires de la Société du 27 mai 2021, et qui entreront en vigueur à compter la décision d'admission des actions de la Société sur Euronext Growth et sous la condition résolutoire du règlement-livraison de l'émission des actions de la Société dans le cadre de l'admission aux négociations des actions de la Société sur Euronext Growth, ne prévoient pas de telles dispositions.

## **6.4 Transactions avec des parties liées**

Les rapports spéciaux du commissaire aux comptes de la Société sur les conventions réglementées relatifs aux exercices 2019 et 2020 figurent respectivement en Annexe 4 et en Annexe 5 au présent Document d'Enregistrement. Le rapport spécial complémentaire du commissaire aux comptes de la Société sur les conventions réglementées émis pour les besoins de l'assemblée générale du 23 juin 2021 figure en Annexe 6 au présent Document d'Enregistrement.



Les conventions réglementées en cours d'exécution à la date du présent Document d'Enregistrement sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Convention	Accord de consultance avec la société Ultrace Development Partner S.A.S. <sup>72</sup>	Accord de consultance avec la société Kervrant Biotech S.A.S. <sup>73</sup>	Convention de prise en charge de frais de la société HOLA <sup>74</sup>
<b>Objet de la convention</b>	Accompagner le développement clinique de la Société <sup>75</sup>	Accompagner le développement de la Société <sup>76</sup>	Définir la prise en charge par la Société de certains frais relatifs à la holding HOLA, constituée pour les besoins du financement « Série A » de la Société en février 2019
<b>Lien entre la personne intéressée et le cocontractant</b>	Yannick Plétan, représentant permanent de la société HOLA, membre du Conseil d'Administration de la Société, est Directeur Général de la société Ultrace Development Partner S.A.S.	Hervé Brailly, Président du Conseil d'Administration de la Société, est l'actionnaire unique et le Président de la société Kervrant Biotech S.A.S.	Géraldine Le Duc, Directrice Générale de la Société, est Président de HOLA
<b>Montant versé au cours de l'exercice 2019</b>	37.093 euros	16.666 euros	3.361 euros
<b>Montant versé au cours de l'exercice 2020</b>	19.618 euros	20.000 euros	7.988 euros

## 6.5 Capital social

### 6.5.1 Montant du capital social

A la date d'enregistrement du Document d'Enregistrement, le capital social de la Société s'élève à 244.081,00 euros divisé en 244.081 actions de 1,00 euro de valeur nominale chacune, entièrement libérées, et réparties entre (i) 121.840 actions ordinaires (dites « Actions O ») et (ii) 122.241 actions de préférence (dites « Actions A ») conférant certains droits économiques et politiques à leurs titulaires. En

<sup>72</sup> L'accord de consultance avec la société Ultrace Development Partner S.A.S. a été initialement mise en place en janvier 2018, puis renouvelée par avenant en juillet 2018, avant qu'un Conseil d'Administration ne soit constitué. Le dernier avenant à cet accord (qui est en cours d'exécution) a été ratifié par l'Assemblée Générale des actionnaires de la Société du 23 juin 2021.

<sup>73</sup> L'accord de consultance avec la société Kervrant Biotech S.A.S. n'a pas été initialement approuvé par le Conseil d'Administration, ni ratifié dans une résolution distincte lors d'une assemblée générale suivante. Cette ratification sera proposée aux actionnaires lors de l'assemblée générale annuelle devant se tenir 2022.

<sup>74</sup> Convention de prise en charge de frais de la société HOLA a été ratifiée par l'Assemblée Générale des actionnaires de la Société du 23 juin 2021.

<sup>75</sup> Expertise apportée lors de l'analyse des données issues des essais cliniques en cours de la Société, restitution, le cas échéant, à la Clinical Task Force, revue critique, analyse des risques et recommandations en lien avec le plan de développement clinique (choix des indications, conception des protocoles pour les essais cliniques), participations aux congrès médicaux et scientifiques le cas échéant.

<sup>76</sup> Accompagnement de la Directrice Générale et conseil en stratégie d'entreprise sur un large spectre de thématiques : analyse et support à la décision concernant les axes de développement de la Société, tant sur les aspects cliniques que business (revue et analyse des éventuelles opportunités de fusion-acquisition), conseil en matière de structuration de l'organisation, y inclus mise en place des instances de direction opérationnelle et recrutements clés, conseil et recommandations dans le cadre de la préparation des conseils d'administration et des comités afférents.

application des statuts de la Société, les Actions A seront automatiquement converties en actions ordinaires à la date de l'admission des actions de la Société sur Euronext Growth.

Par ailleurs, l'Assemblée Générale des actionnaires de la Société du 27 mai 2021 a décidé de la division des actions de la Société par attribution de vingt-cinq actions ordinaires nouvelles de valeur nominale de 0,04 euro chacune contre une action anciennement détenue d'une valeur nominale de 1 euro. Cette division prendra effet sur décision du Conseil d'Administration au plus tard à la date de l'admission des actions de la Société sur Euronext Growth.

Il en résulte qu'à la date de l'admission des actions de la Société sur Euronext Growth, et préalablement à l'émission d'actions de la Société dans le cadre de son introduction en bourse, le capital social de la Société s'élèvera à 244.081 euros, divisé en 6.102.025 actions ordinaires de 0,04 euro de valeur nominale chacune, entièrement libérées.

#### Historique du capital social

La dernière levée de fond de la Société, d'un montant de 12,3 millions d'euros, a été réalisée en février 2019 et s'est traduite par quatre augmentations de capital en mars 2019, avril 2019, mars 2020 et avril 2021. Ces augmentations de capital ont donné lieu à l'émission d'un total de 106.891 actions A à prix de 115 euros par action (prime d'émission incluse), soit, en tenant compte de la division des actions de la Société décrite au paragraphe 6.5.1 « Montant du capital social » ci-dessus, 2.672.275 actions à prix de 4,6 euros par action.

Le prix par action de cette levée de fonds est celui qui a été retenu pour déterminer le prix d'exercice des BSPCE 2019, BSPCE 2020 et BSA 2020 attribués respectivement en mai 2020 et avril 2021 et décrits au paragraphe 6.5.4 « Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription » ci-dessous.

#### **6.5.2 Titres non représentatifs du capital**

A la date du présent Document d'Enregistrement, la Société n'a pas émis de titres non représentatifs du capital.

#### **6.5.3 Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par la Société ou pour son compte**

A la date d'enregistrement du Document d'Enregistrement, la Société ne détient aucune de ses propres actions et aucune action de la Société n'est détenue par un tiers pour son compte.

En vertu d'une autorisation de l'Assemblée Générale des actionnaires de la Société du 27 mai 2021 qui entrera en vigueur à compter de l'admission des actions de la Société sur Euronext Growth pour une durée de 18 mois à compter de la date de ladite assemblée générale, le Conseil d'Administration pourra mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société, dans le cadre des dispositions des articles L. 22-10-62 et suivants et L. 225-211 et suivants du Code de commerce et conformément au Règlement général de l'AMF.

Pour ce programme de rachat d'actions, le prix maximal d'achat par action est fixé à 200% du prix par action retenu dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société sur Euronext Growth et le montant maximal des fonds destinés à la réalisation de ce programme ne peut pas dépasser 14 000 000 euros.

Par ailleurs le nombre maximal d'actions pouvant être achetées en vertu de cette autorisation ne peut excéder 10% du nombre total d'actions composant le capital social de la Société.

#### 6.5.4 Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription

A la date d'enregistrement du Document d'Enregistrement, les titres donnant accès au capital de la Société sont présentés dans le tableau ci-après. Il est précisé que les éléments présentés tiennent compte de la division des actions de la Société décrite au paragraphe 6.5.1 « Montant du capital social » du présent Document d'Enregistrement :

Instrument	BSA 2017	BSPCE 2019	BSPCE 2020	BSA 2020
<b>Date de l'assemblée générale</b>	8 juin 2017 et 22 février 2019	22 février 2019 et 18 juin 2020	18 juin 2020	18 juin 2020
<b>Date de la décision de la Présidente ou du Conseil d'Administration</b>	4 décembre 2017, 13 décembre 2017 et 27 décembre 2017	6 mai 2020	8 avril 2021	8 avril 2021
<b>Bénéficiaires</b>	Philippe Archinard	Salariés et dirigeants	Salariés et dirigeants	Concours scientifiques
<b>Instruments attribués</b>	500	15.397	8.197	1.086
<b>Instruments souscrits</b>	500	15.397	Période de souscription en cours	Période de souscription en cours
<b>Instruments exercés ou caducs</b>	-	-	-	-
<b>Instruments en circulation</b>	500	15.397	-	-
<b>Date de début de l'exercice</b>	4 décembre 2017	25% au 6 mai 2020 (ou 1 an après la date d'entrée dans la Société si cette date plus tardive) 25% au 6 mai 2021 (ou 2 ans après la date d'entrée dans la Société) 50% au 6 mai 2022 (ou 3 ans après la date d'entrée dans la Société) En cas d'introduction en bourse postérieure au 6 mai 2021, 75% immédiatement et 25% à la date anniversaire de l'introduction en bourse	25% au 8 avril 2021 (ou 1 an après la date d'entrée dans la Société si cette date plus tardive) 25% au 8 avril 2022 (ou 2 ans après la date d'entrée dans la Société) 50% au 8 avril 2023 (ou 3 ans après la date d'entrée dans la Société) En cas d'introduction en bourse postérieure au 8 avril 2022, 75% immédiatement et 25% à la date anniversaire de l'introduction en bourse	25% au 8 avril 2021 (ou 1 an après la date d'entrée dans la Société si cette date plus tardive) 25% au 8 avril 2022 (ou 2 ans après la date d'entrée dans la Société) 50% au 8 avril 2023 (ou 3 ans après la date d'entrée dans la Société) En cas d'introduction en bourse postérieure au 8 avril 2022, 75% immédiatement et 25% à la date anniversaire de l'introduction en bourse
<b>Date d'expiration</b>	4 décembre 2027 (10 ans à compter de l'émission)	6 mai 2030 (10 ans à compter de l'émission)	8 avril 2031 (10 ans à compter de l'émission)	8 avril 2031 (10 ans à compter de l'émission)
<b>Prix d'émission</b>	100 euros*	Attribués à titre gratuit	Attribués à titre gratuit	11,50 euros
<b>Prix d'exercice par action</b>	4 euros	4,6 euros	4,6 euros	4,6 euros

Instrument	BSA 2017	BSPCE 2019	BSPCE 2020	BSA 2020
<b>Modalités d'exercice</b>	1 BSA 2017 pour 25 actions Chaque exercice doit concerner au minimum 40% des BSA 2017 détenus	1 BSPCE 2019 pour 25 actions L'exercice ne peut porter que sur la totalité des BSPCE 2019 Condition de présence	1 BSPCE 2020 pour 25 actions L'exercice ne peut porter que sur la totalité des BSPCE 2020 Condition de présence	1 BSA 2020 pour 25 actions L'exercice ne peut porter que sur la totalité des BSA 2020 Condition de présence
<b>Nombre d'actions résultant de l'exercice de la totalité des instruments</b>	12.500 actions	384.925 actions	204.925 actions	27.150 actions

\* Avant la division des BSA 2017 par 10 décidée par l'Assemblée Générale du 22 février 2019

Par ailleurs, 122.241 BSA ratchet (« BSAP 2019 ») émis les 22 février 2019, 19 mars 2019, 10 avril 2019, 24 mars 2020 et 30 avril 2021 en même temps que les Actions A décrites au paragraphe 6.5.1, sur la base de l'autorisation de l'Assemblée Générale 22 février 2019 deviendront caducs à la date de l'admission des actions de la Société sur Euronext Growth.

#### 6.5.5 Droits d'acquisition et/ou obligations attachés au capital émis mais non libéré et engagement d'augmentation de capital

Les délégations financières approuvées par l'Assemblée Générale des actionnaires de la Société du 27 mai 2021 et qui entreront en vigueur à la date de l'admission des actions de la Société sur Euronext Growth sont synthétisées ci-dessous :

Autorisations et délégations accordées par l'Assemblée Générale	Durée de la délégation	Modalités de la délégation
<b>Délégations financières</b>		
Emission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires	26 mois (jusqu'au 27 juillet 2023)	<u>Montant maximal</u> : 159.000 euros de valeur nominale
Emission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires par offres au public autres que celles visées à l'article L. 411-2 1° du Code monétaire et financier	26 mois (jusqu'au 27 juillet 2023)	<u>Montant maximal</u> : 99.000 euros de valeur nominale
Emission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires par offres au public visées à l'article L. 411-2 1° du Code monétaire et financier	26 mois (jusqu'au 27 juillet 2023)	<u>Montant maximal</u> : 99.000 euros de valeur nominale / 20% du capital social par an <u>Prix d'émission</u> : au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes au cours des cinq dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, éventuellement diminuée d'une décote maximum de 15%

Autorisations et délégations accordées par l'Assemblée Générale	Durée de la délégation	Modalités de la délégation
Emission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et au profit de catégories de personnes	18 mois (jusqu'au 27 novembre 2022)	<u>Montant maximal</u> : 99.000 euros de valeur nominale <u>Prix d'émission</u> : au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes au cours des cinq dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, éventuellement diminuée d'une décote maximum de 15%
Emission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances, avec suppression du droit préférentiel de souscription, dans le cadre d'une offre publique d'échange	26 mois (jusqu'au 27 juillet 2023)	<u>Montant maximal</u> : 159.000 euros de valeur nominale
Emission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances, avec suppression du droit préférentiel de souscription, 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	26 mois (jusqu'au 27 juillet 2023)	<u>Montant maximal</u> : 159.000 euros de valeur nominale /10% du capital social par an
Emission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances, avec suppression du droit préférentiel de souscription, au profit des adhérents à un plan d'épargne entreprise	26 mois (jusqu'au 27 juillet 2023)	<u>Montant maximal</u> : 8.000 euros de valeur nominale
<b>Instruments d'intéressement des dirigeants, mandataires sociaux, salariés et consultants</b>		
Emission de bons de souscription d'actions autonomes au bénéfice de consultants de la Société	18 mois (jusqu'au 27 novembre 2022)	<u>Montant maximal</u> : 8.000 euros de valeur nominale
Emission de des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise au bénéfice de membres du personnel salarié et/ou de mandataires sociaux de la Société, en ce compris les membres du Conseil d'administration, ou de ses filiales	18 mois (jusqu'au 27 novembre 2022)	<u>Montant maximal</u> : 8.000 euros de valeur nominale
Attributions d'actions gratuites existantes ou à émettre au bénéfice de membres du personnel salarié et/ou des mandataires sociaux de la Société ou des sociétés ou groupements visés à l'article L. 225-197-2	38 mois (jusqu'au 27 juillet 2024)	<u>Montant maximal</u> : 8.000 euros de valeur nominale
Attributions d'options de souscription et/ou d'achat d'actions au bénéfice de salariés et des mandataires sociaux de la Société ou des sociétés ou groupements visés à l'article L. 225-180 du Code de commerce	18 mois (jusqu'au 27 novembre 2022)	<u>Montant maximal</u> : 8.000 euros de valeur nominale

Par ailleurs, en vue de l'introduction de bourse de la Société et de l'admission de ses actions sur Euronext Growth, l'Assemblée Générale des actionnaires de la Société du 27 mai 2021 a délégué au Conseil d'Administration la compétence en vue d'émettre des actions ordinaires, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires par offres au public autres que celles visées à l'article L. 411-2 1° du Code monétaire et financier, dans la limite d'un montant nominal 200.000 euros.

#### **6.5.6 Informations relatives au capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option**

Sans objet.

### **6.6 Acte constitutif et statuts**

Le descriptif ci-dessous tient compte des modifications statutaires décidées par l'Assemblée Générale du 27 mai 2021 qui entreront en vigueur à compter la décision d'admission des actions de la Société sur Euronext Growth et sous la condition résolutoire du règlement-livraison de l'émission des actions de la Société dans le cadre de l'admission aux négociations des actions de la Société sur Euronext Growth.

#### **6.6.1 Objet social**

Aux termes de l'article 2 des statuts, la Société a pour objet, en France et à l'étranger :

- la recherche, le développement et la commercialisation de nanomédicaments, de particules à effet thérapeutique et de nouveaux composés théranostiques ;
- 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 ci-dessus ;
- la prise, l'acquisition, l'exploitation ou la cession de tous procédés, brevets et droits de propriété intellectuelle concernant ces activités ;
- la participation, directe ou indirecte, de la Société dans toutes opérations financières, mobilières ou immobilières ou entreprises commerciales ou industrielles pouvant se rattacher à l'objet social ou à tout objet similaire ou connexe ;
- toutes opérations quelconques contribuant à la réalisation de cet objet.

#### **6.6.2 Organes d'administration et de direction**

- (i) Conseil d'administration (articles 13 des statuts)

##### ***Composition du conseil d'administration***

La Société est administrée par un Conseil d'administration (le « **Conseil d'administration** ») composé de trois membres au moins et de dix-huit membres au plus (chacun un « **Administrateur** » et ensemble les « **Administrateurs** »), sous réserve de l'exception prévue par la loi en cas de fusion, nommés et renouvelés par l'Assemblée générale ordinaire.

Les Administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Les administrateurs personnes morales doivent, lors de leur nomination, désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités que s'il était administrateur en son nom propre, le tout sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente.

Lorsque la personne morale administrateur met fin au mandat de son représentant permanent, elle doit notifier sans délai à la Société, par lettre recommandée, sa décision ainsi que l'identité de son nouveau représentant permanent. Il en est de même en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

Les Administrateurs peuvent être choisis en dehors des actionnaires.

La durée des fonctions des Administrateurs est de trois années. Leurs fonctions prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée générale ordinaire annuelle, tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat et qui statue sur les comptes de l'exercice écoulé.

Tout administrateur placé sous tutelle est réputé démissionnaire d'office.

Le nombre d'administrateurs qui sont âgés de plus de soixante-dix (70) ans ne peut excéder le tiers des administrateurs en fonction. Lorsque cette limite vient à être dépassée en cours de mandat, l'administrateur le plus âgé est d'office réputé démissionnaire à l'issue de l'Assemblée générale la plus proche.

Les administrateurs sont rééligibles. Ils peuvent être révoqués à tout moment par l'Assemblée générale ordinaire.

En cas de vacance par décès ou démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateurs, le Conseil d'administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire en vue de compléter l'effectif du Conseil d'administration. Ces nominations doivent intervenir obligatoirement dans les trois (3) mois de la vacance, lorsque le nombre des administrateurs est devenu inférieur au minimum statutaire. L'administrateur ainsi coopté exerce ses fonctions pendant la durée restant à courir du mandat de son prédécesseur.

Les nominations provisoires ainsi effectuées par le Conseil d'administration sont soumises à ratification de la plus prochaine Assemblée générale ordinaire. A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis restent cependant valables.

Lorsque le nombre d'administrateurs devient inférieur au minimum légal, les administrateurs restant en fonctions doivent convoquer immédiatement une Assemblée générale ordinaire en vue de compléter l'effectif du Conseil d'administration.

### ***Délibérations du conseil d'administration***

Le Conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur convocation du Président.

Toutefois des administrateurs constituant au moins le tiers des administrateurs, peuvent, en indiquant précisément l'ordre du jour de la réunion, convoquer le Conseil d'administration si celui-ci ne s'est pas réuni depuis plus de deux (2) mois.

Le Directeur Général, lorsqu'il n'exerce pas la présidence du Conseil d'administration, peut demander au Président de convoquer le Conseil d'administration sur un ordre du jour déterminé.

Le Président est lié par les demandes qui lui ont été adressées au titre des deux alinéas précédents.

En cas de carence ou d'empêchement du Président, une réunion du Conseil d'administration peut être convoquée par un groupe d'Administrateurs représentant au moins un tiers des membres du Conseil d'administration ou par un Administrateur seul.

L'ordre du jour peut être fixé lors de la réunion.

La réunion du Conseil d'administration a lieu au siège social ou en tout autre lieu indiqué dans la convocation. Les convocations sont faites par tous moyens, et même verbalement.

Le Conseil d'administration ne délibère valablement que si la moitié au moins des administrateurs sont présents (ou réputés tels en cas de recours à la visioconférence).

Les décisions du Conseil d'administration sont prises à la majorité des membres présents (ou réputés tels en cas de recours à la visioconférence) ou représentés.

La voix du Président, ou celle du président de séance en son absence, est prépondérante.

Le Conseil d'administration nomme un secrétaire qui peut être choisi, soit parmi les administrateurs, soit en dehors d'eux. Il est remplacé par simple décision du Conseil d'administration.

Sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, et sous réserve, le cas échéant, des dispositions légales et réglementaires applicables, les administrateurs qui participent à la réunion du Conseil d'administration par des moyens de visioconférence ou d'autres moyens de télécommunication permettant l'identification des participants et garantissant leur participation effective, conformément à la réglementation en vigueur. Les décisions relevant des attributions propres du Conseil d'administration prévues à l'article L. 225-24, au dernier alinéa de l'article L. 225-35, au second alinéa de l'article L. 225-36 et au I de l'article L. 225-103 du Code de commerce ainsi que les décisions de transfert du siège social dans le même département peuvent être prises par consultation écrite des administrateurs.

Les délibérations du Conseil d'administration sont constatées par des procès-verbaux établis conformément aux dispositions légales en vigueur. Les procès-verbaux sont signés par le président de séance et par un administrateur.

Les copies ou extraits des procès-verbaux des délibérations du Conseil d'administration sont délivrés et certifiés conformément à la loi.

### ***Pouvoirs du conseil d'administration***

Le Conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués par la loi aux Assemblées générales et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Les cautions, avals et garanties donnés par la Société en faveur de tiers doivent être autorisés par le Conseil d'administration conformément aux dispositions de l'article L. 225-35 alinéa 4 du Code de commerce.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Le Président ou le Directeur Général de la Société est tenu de communiquer à chaque administrateur tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission.

Le Conseil d'administration peut conférer à un ou plusieurs de ses membres ou à des tiers, actionnaires ou non, tous mandats spéciaux pour un ou plusieurs objets déterminés.

Le Conseil d'administration 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 des comités qui exercent leur activité sous sa responsabilité.

Le Conseil d'administration décide si la direction de la Société est assurée par le Président du Conseil d'administration ou si elle est confiée à une autre personne physique portant le titre de Directeur Général. Les actionnaires et les tiers seront informés de ce choix dans les conditions fixées par les dispositions légales et réglementaires en vigueur. Le Conseil d'administration délibère sur ce choix par un vote à la majorité simple des membres présents ou représentés. Le changement de mode de direction peut intervenir à tout moment.



### **Rémunération des administrateurs**

L'Assemblée générale peut allouer aux administrateurs, à titre de rémunération, une somme fixe annuelle à prélever sur les frais généraux, dont le montant est maintenu jusqu'à décision contraire. Le Conseil d'administration en décide la répartition entre ses membres.

Il peut également être alloué aux administrateurs, par le Conseil d'administration, des rémunérations exceptionnelles dans les cas et les conditions prévues par la loi.

### **Président du Conseil d'administration**

Le Conseil d'administration élit parmi ses membres un président (le « **Président** ») qui doit être une personne physique. Il fixe la durée des fonctions du Président qui ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur. Le Conseil d'administration peut le révoquer à tout moment.

Nul ne peut être nommé Président du Conseil d'administration s'il est âgé de plus de soixante-dix (70) ans. Si le Président en fonction vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Le Président représente le Conseil d'administration. Il organise et dirige les travaux de celui-ci, dont il rend compte à l'Assemblée générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société et s'assure que les Administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

La rémunération du Président est fixée par le Conseil d'administration.

En cas d'absence ou d'empêchement du Président, le Conseil d'administration désigne le président de séance.

Lorsque la direction générale de la Société est assumée par le Président, les dispositions ci-après relatives au Directeur Général lui sont applicables.

- (ii) Direction générale (article 14 des statuts)

### **Modalités d'exercice**

Conformément à l'article L. 225-51-1 du Code de commerce, la direction générale de la Société est assumée sous sa responsabilité, soit par le Président soit par une autre personne physique nommée par le Conseil d'administration et qui prend le titre de directeur général (le « **Directeur Général** »).

Le Conseil d'administration choisit entre ces deux modalités d'exercice de la direction générale à tout moment et, au moins, à chaque expiration du mandat du Directeur Général ou du mandat du Président lorsque ce dernier assume également la direction générale de la Société. Il en informe les actionnaires et les tiers dans les conditions réglementaires en vigueur.

Cette décision est prise à la majorité simple des administrateurs présents ou représentés.

Le changement de la modalité d'exercice n'entraîne pas une modification des statuts.

### **Directeur Général**

En fonction de la modalité d'exercice retenue par le Conseil d'administration, le Président ou le Directeur Général assure sous sa responsabilité la direction générale de la Société.

Le Directeur Général est nommé par le Conseil d'administration qui fixe la durée de son mandat sans pouvoir excéder, le cas échéant, celle de son mandat d'administrateur.

Le Conseil d'administration détermine sa rémunération.

Pour l'exercice de ses fonctions, le Directeur Général doit être âgé de moins de soixante-dix (70) ans. Lorsqu'en cours de mandat, cette limite d'âge aura été atteinte, le Directeur Général est réputé démissionnaire d'office et il est procédé à la désignation d'un nouveau Directeur Général.

Le Directeur Général placé sous tutelle est réputé démissionnaire d'office.

Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'administration. La révocation du Directeur Général non Président peut donner lieu à des dommages-intérêts si elle est décidée sans juste motif.

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la Société. Il exerce ces pouvoirs dans les limites de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux Assemblées générales et au Conseil d'administration.

Il représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur Général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte en cause dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant précisé que la seule publication des Statuts ne peut suffire à constituer cette preuve.

Conformément aux dispositions des articles L. 225-149 et L. 232-20 du Code de commerce, le Directeur Général est habilité à mettre à jour les Statuts de la Société, sur délégation du Conseil d'administration, à la suite d'une augmentation de capital consécutive à l'émission de valeurs mobilières ou à un paiement du dividende en actions.

Le Directeur Général peut être autorisé par le Conseil d'administration, si celui-ci le juge opportun, à donner globalement et sans limite de montant, des cautionnements, des avals et des garanties pour garantir les engagements pris par les sociétés sous contrôle exclusif de la Société. Il doit alors rendre compte au Conseil d'administration de l'utilisation de cette autorisation, au moins une fois par an.

### ***Directeur Général Délégué***

Sur la proposition du Directeur Général (que cette fonction soit assumée par le Président ou par une autre personne), le Conseil d'administration peut, pour l'assister, nommer un maximum de cinq (5) Directeurs Généraux Délégués.

Le Directeur Général Délégué doit toujours être une personne physique. Il est choisi parmi les Administrateurs ou en dehors d'eux.

En accord avec le Directeur Général, le Conseil d'administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs du Directeur Général Délégué, qui ne peuvent excéder les pouvoirs du Directeur Général ainsi que la durée des fonctions du Directeur Général. Le Conseil d'administration détermine la rémunération du Directeur Général Délégué.

A l'égard des tiers, le Directeur Général Délégué ou les Directeurs Généraux Délégués disposent des mêmes pouvoirs que le Directeur Général.

Le Directeur Général Délégué est habilité à mettre à jour les Statuts de la Société, sur délégation du Conseil d'administration, à la suite d'une augmentation de capital consécutive à l'émission de valeurs mobilières ou à un paiement du dividende en actions.

En cas de cessation des fonctions du Directeur Général, le Directeur Général Délégué, sauf décision contraire prise par le Conseil d'administration, restera en fonction jusqu'à la nomination du nouveau Directeur Général.

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-54 du Code de commerce, le Directeur Général Délégué placé sous tutelle est réputé démissionnaire d'office.

Le Directeur Général Délégué est révocable, sur proposition du Directeur Général, à tout moment. La révocation du Directeur Général Délégué peut donner lieu à des dommages-intérêts si elle est décidée sans juste motif.

### **6.6.3 Assemblées générales (articles 18 et 19 des statuts)**

#### **(i) Convocation**

Les Assemblées d'actionnaires sont convoquées et délibèrent dans les conditions fixées par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur et les Statuts.

#### **(ii) Lieu de réunion**

Les Assemblées d'actionnaires peuvent se tenir au siège social de la Société ou en tout autre lieu en France métropolitaine indiqué dans l'avis de convocation.

#### **(iii) Ordre du jour**

L'ordre du jour d'une Assemblée d'actionnaires est arrêté, en principe, par l'auteur de la convocation.

#### **(iv) Participation**

Tout actionnaire possédant des Actions a le droit de participer aux Assemblées générales et d'exprimer son vote dans les conditions et selon les modalités prévues par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Tout actionnaire a le droit de participer, personnellement ou par mandataire, aux Assemblées d'actionnaires, sur justification de son identité et de la propriété de ses Actions au deuxième (2ème) jour ouvré précédant l'Assemblée d'actionnaires, à zéro heure, heure de Paris, sous la forme d'une inscription dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, ou, pour les titulaires de comptes d'Actions au porteur, d'une attestation de participation délivrée par l'intermédiaire habilité teneur de compte et constatant l'inscription des Actions dans les comptes de titres au porteur.

Tout actionnaire peut voter par correspondance dans les conditions et selon les modalités fixées par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Les actionnaires peuvent sur décision du Président du Conseil d'administration dans l'avis de réunion et/ou de convocation, participer et voter à une Assemblée d'actionnaires par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification dans les conditions prévues par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur au moment de son utilisation. Tout actionnaire participant à une Assemblée d'actionnaires par l'un des moyens précités est réputé présent pour le calcul du quorum et de la majorité.

#### **(v) Tenue des Assemblées**

Les Assemblées d'actionnaires sont présidées par le Président du Conseil d'administration. A défaut, l'Assemblée élit elle-même son président de séance.

Les fonctions de scrutateurs sont remplies par les deux (2) membres de l'Assemblée présents, et acceptant ces fonctions, qui disposent du plus grand nombre de voix.

Le bureau de l'Assemblée désigne le secrétaire, lequel peut être choisi en dehors des actionnaires.

Il est tenu une feuille de présence dûment émargée par les participants et certifiée exacte par le bureau de l'Assemblée.

Les délibérations des Assemblées d'actionnaires sont constatées dans les conditions prévues par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Les procès-verbaux des Assemblées sont signés par les membres du bureau de l'Assemblée compétente. Les copies ou extraits de ces procès-verbaux sont valablement certifiés par le Président du Conseil d'administration, par un administrateur ou par le secrétaire de l'Assemblée.

(vi) Droits de vote

Le droit de vote attaché aux Actions est proportionnel à la quotité du capital social qu'elles représentent et chaque Action donne droit à une seule voix au sein des Assemblées d'actionnaires quels que soient la durée et le mode de détention de cette Action. En application de la faculté prévue à l'alinéa 3 de l'article L. 225-123 du Code de commerce, il ne sera pas conféré de droit de vote double aux Actions entièrement libérées et pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux (2) ans au nom du mime actionnaire.

(vii) Assemblée générale ordinaire

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'Actions détenues par les actionnaires présents ou représentés.

Les délibérations de l'Assemblée générale ordinaire sont prises à la majorité des voix dont disposent les actionnaires présents ou représentés.

L'Assemblée générale ordinaire délibère sur toutes propositions qui ne sont pas de la compétence exclusive de l'Assemblée générale extraordinaire. Elle est réunie au moins une fois par an, dans les six (6) mois de la clôture de chaque exercice social, pour statuer sur les comptes de cet exercice et, le cas échéant, sur les comptes consolidés.

(viii) Assemblée générale extraordinaire

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 des deux tiers des voix dont disposent les actionnaires présents ou représentés.

L'Assemblée générale extraordinaire est seule habilitée à modifier les Statuts dans toutes leurs dispositions.

L'Assemblée générale extraordinaire ne peut en aucun cas, si ce n'est à l'unanimité des actionnaires, augmenter les engagements de ceux-ci, ni porter atteinte à l'égalité de leurs droits.

**6.6.4 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions ordinaires (articles 9, 10, 11 et 12 des statuts)**

Les Actions entièrement libérées revêtent la forme nominative ou au porteur, au choix de l'actionnaire, sous réserve des dispositions législatives et réglementaires en vigueur relatives à la forme des Actions détenues par certaines personnes.

Les Actions donnent lieu à une inscription en compte dans les conditions et selon les modalités prévues par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur ainsi que par les Statuts.

Les Actions sont librement négociables, sauf dispositions législatives et réglementaires en vigueur contraires.

Elles font l'objet d'une inscription en compte et se transmettent par virement de compte à compte, selon les modalités définies par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Chaque Action donne le droit de participer et de voter aux Assemblées générales dans les conditions fixées par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur et par les Statuts.

Tout actionnaire a le droit d'être informé sur la marche de la Société et d'obtenir communication de certains documents sociaux aux époques et dans les conditions prévues par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Chaque Action donne droit dans le partage des bénéfices, la propriété de l'actif social et le partage du boni de liquidation à une part proportionnelle à la quotité du capital social qu'elle représente.

Les actionnaires ne supportent les pertes qu'à concurrence de leurs apports.

Les droits et obligations attachés à l'Action suivent le titre en quelques mains qu'il passe.

#### **6.6.5 Franchissement de seuils (article 11 des statuts)**

Outre les déclarations de franchissement de seuils expressément prévues par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur, toute personne physique ou morale qui vient à détenir, directement ou indirectement par l'intermédiaire de sociétés ou de toutes autres entités qu'elle contrôle au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce, agissant seule ou de concert au sens de l'article L. 233-10 du Code de commerce, une fraction du capital social ou des droits de vote, calculée conformément aux dispositions des articles L. 233-7 et L. 233-9 du Code de commerce et aux dispositions du règlement général de l'Autorité des marchés financiers, égale ou supérieure à deux pour cent (2%) du capital social ou des droits de vote, ou à tout multiple de ce pourcentage, y compris au-delà des seuils de déclaration prévus par les dispositions légales, doit informer la Société du nombre total d'Actions et de droits de vote qu'elle possède, ainsi que des titres donnant accès à terme au capital social de la Société qu'elle possède et des droits de vote qui y sont potentiellement attachés, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception adressée au siège social, dans le délai de quatre (4) jours de négociation à compter de la date du franchissement de seuil concerné.

L'obligation d'informer la Société s'applique également, dans les mêmes délais et selon les mêmes conditions, lorsque la participation de l'actionnaire, en capital social ou en droits de vote, devient inférieure à l'un des seuils mentionnés au paragraphe ci-avant.

Les sanctions prévues par la loi en cas d'inobservation de l'obligation de déclaration de franchissement des seuils légaux s'appliquent également en cas de non-déclaration du franchissement à la hausse des seuils prévus par les Statuts, à la demande, consignée dans le procès-verbal de l'Assemblée générale, d'un ou plusieurs actionnaires détenant au moins cinq pour cent (5%) du capital social ou des droits de vote de la Société.

#### **6.6.6 Identification des porteurs de valeurs mobilières (article 9 des statuts)**

La Société est en droit à tout moment de demander au dépositaire central qui assure la tenue du compte émission de ses titres, dans les conditions prévues par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur et sous les sanctions prévues par le Code de commerce, les renseignements permettant l'identification des détenteurs de titres de la Société conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses Assemblées d'actionnaires ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et, le cas échéant, les restrictions dont les titres peuvent être frappés.

S'il s'agit de titres inscrits en compte sous la forme nominative, l'intermédiaire inscrit dans les conditions prévues par le Code de commerce est tenu de révéler l'identité des propriétaires de ces titres sur simple demande de la Société ou de son mandataire. Une telle demande peut être présentée à tout moment par la Société.

Lorsque la personne qui fait l'objet d'une demande visée ci-dessus n'a pas transmis les informations dans les délais prévus par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur ou a transmis des renseignements incomplets ou erronés relatifs soit à sa qualité, soit aux propriétaires des titres, soit à la quantité de titres détenus par chacun d'eux, les Actions ou les titres donnant accès immédiatement ou à terme au capital social et pour lesquels cette personne a été inscrite en compte sont privés des droits de vote pour toute Assemblée d'actionnaires qui se tiendrait jusqu'à la date de régularisation de l'identification, et le paiement du dividende correspondant est différé jusqu'à cette date.

#### **6.6.7 Stipulations pouvant avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement du contrôle de la Société**

Sans objet.

### **6.7 Contrats importants**

#### **6.7.1 Licence Pulsalys**

Le 13 juin 2016, la Société a acquis auprès de la SATT de l'université de Lyon (Pulsalys) une licence exclusive d'exploitation de résultats relatifs à la conception et la fabrication de nanoparticules utilisées pour des applications en imagerie médicale et en thérapie, matérialisée par 4 familles de brevets.

En contrepartie des droits accordés, le contrat prévoit :

- une rémunération fixe de 512.500 euros avec un échancier de paiement variable en fonction de l'atteinte de jalons techniques. A la date du présent Document d'Enregistrement, la Société a versé un total de 300.000 euros au titre de la rémunération fixe ; et
- des redevances variables qui seront calculées sur le chiffre d'affaires réalisé par la Société à compter de la date de mise sur le marché, avec un minima de 20.000 euros par an à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2025 (et sous condition que la Société réalise du chiffre d'affaires à cette date). A la date du présent Document d'Enregistrement, la Société n'a pas versé de redevances variables.

#### **6.7.2 Licence Nano-H**

La Société a procédé en octobre 2017 à l'acquisition d'une licence exclusive d'exploitation du savoir-faire auprès de la société Nano-H pour un montant de 425.000 euros dont le paiement est échelonné en quatre versements annuels du 31 décembre 2018 au 31 décembre 2021. La cession des droits sous licence auprès de Nano-H est définitive sous réserve du paiement complet par la Société, c'est-à-dire à l'issue du dernier versement prévu le 31 décembre 2021, date à laquelle la Société deviendra propriétaire des droits sous licence.

#### **6.7.3 Contrat de collaboration avec la société Ezus, l'université Claude Bernard Lyon 1 et le CNRS**

La Société a conclu un contrat de collaboration le 16 décembre 2016 avec la société Ezus, l'université Claude Bernard Lyon 1 et le CNRS, représentant l'équipe Fennec de l'ILM, qui a été modifié par plusieurs avenants en 2018 et 2019.

Au titre du dernier avenant signé le 19 décembre 2019, la Société s'est engagée à verser à Ezus, et pour le compte des parties cosignataires, un montant total de 540.000 euros, réparti en quatre versements

annuels de 135.000 euros par an sur la période du 31 mai 2019 au 31 mai 2022. Les deux premiers paiements de 135.000 euros chacun ont été réglés en 2019 et en 2020.

De plus, ce contrat prévoit que les résultats communs issus de la collaboration entre les parties signataires seront détenus en copropriété, la Société devenant ainsi propriétaire de 70% de ces résultats en contrepartie de sa contribution financière liée à la réalisation du programme de recherche conjoint et de la prise en charge à ses frais des coûts de dépôt et maintenance des brevets issus de cette collaboration.

Dans les 30 mois suivant le dépôt de chaque brevet ou famille de brevet issus de ces résultats, la Société dispose par ailleurs d'une option de rachat des quotes-parts de propriété détenues par les autres parties au contrat au titre de ces brevets. En cas de levée de cette option, la Société s'engage, d'une part, à prendre à sa charge la quote-part des frais relatifs aux dépôts desdits brevets, jusqu'alors supportés par les cocontractants, et d'autre part, à verser à l'université Claude Bernard et au CNRS, une somme forfaitaire, globale et définitive égale à 120% du montant du coût de l'étude minoré des contributions annuelles déjà versées par la Société dans le cadre du contrat de collaboration.

En octobre 2020, la Société a exercé pour la première fois une option sur sept brevets déposés conjointement pour 399.000 euros.

#### **6.7.4 Contrat de collaboration avec le Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes**

En mars 2020, la Société a signé un nouveau contrat de collaboration avec le Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes pour la réalisation de l'étude clinique de Phase 2 NANORAD 2. Dans le cadre de ce contrat, la Société dispose pendant la durée de l'étude et pendant les trois années suivantes, d'une option d'utilisation exclusive des résultats cliniques issus de cette collaboration.

En cas de levée d'option la Société s'engage à payer (i) une somme de 2.000 euros par patient pour les données ou résultats cliniques qu'elle choisira d'utiliser ou exploiter, puis (ii) une somme de 2.000 euros supplémentaires par patient, en cas de levée de fonds ou contrat de licence portant sur les données ou résultats cliniques en question et d'un montant minimum de 15 millions d'euros, puis (iii) une somme de 2.000 euros supplémentaires par patient, en cas de dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament candidat, n'importe où dans le monde, présentant les données ou résultats cliniques issus de l'étude.

## **7 DOCUMENTS DISPONIBLES**

Des exemplaires du Document d'Enregistrement sont disponibles sans frais au siège social de la Société : 29 Chemin du Vieux Chêne, Tarmac, 38240 Meylan, France.

Le Document d'Enregistrement peut également être consulté sur le site Internet de la Société ([www.nhtheraguix.com](http://www.nhtheraguix.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.

A compter de l'inscription des actions de la Société sur Euronext Growth, l'information réglementée au sens des dispositions du règlement général de l'AMF sera également disponible sur le site Internet de la Société ([www.nhtheraguix.com](http://www.nhtheraguix.com)).



## 8 GLOSSAIRE

**Adénocarcinome** : type de cancer qui se développe à partir des cellules d'une glande (sein, thyroïde, prostate, etc.), de son revêtement (ovaire) ou d'une muqueuse (estomac, côlon, etc.).

**Adjuvant** : se dit d'un traitement qui complète un traitement principal afin de prévenir un risque de récurrence locale ou de métastases. Un traitement adjuvant est un traitement de sécurité. Une chirurgie, une chimiothérapie, une radiothérapie, une hormonothérapie, une immunothérapie peuvent être des traitements adjuvants.

**Agence Européenne du médicament (European Medicines Agency ou EMA)** : basé à Amsterdam, cet organe institutionnel 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.

**Agent de contraste** : substance qui augmente artificiellement le contraste permettant de visualiser une structure anatomique ou pathologique naturellement peu ou pas contrastée, et que l'on aurait donc du mal à distinguer des tissus voisins.

**Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) / New Drug Application (NDA)** : 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 (AMM), par l'Agence Européenne des Médicaments (European Medicines Agency ou EMA), et aux États-Unis (NDA), par la Food and Drug Administration (FDA).

**Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM)** : établissement public français dont les deux missions principales sont d'offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients et de 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), d'arbitrer sur leur retrait ou leur suspension et de délivrer les autorisations d'essais cliniques.

**Barrière hémato-encéphalique** : barrière physiologique située entre les vaisseaux sanguins du cerveau et les tissus cérébraux. Elle agit comme un filtre, protégeant le cerveau des agents pathogènes, des toxines, etc., tout en laissant passer les éléments nutritifs nécessaires pour le cerveau.

**Biopsie** : prélèvement d'un petit morceau de tissu ou d'organe afin de le faire analyser au microscope par un pathologiste. Le médecin peut réaliser une biopsie avec ou sans anesthésie (locale ou générale). Les techniques utilisées dépendent de l'endroit où est placée la tumeur et du type de tissu à analyser. Les résultats de cette analyse sont résumés dans le compte-rendu anatomopathologique (souvent abrégé en « anapath »). Une biopsie est indispensable pour déterminer le diagnostic de cancer. Une biopsie ne favorise pas la dissémination des cellules cancéreuses.

**Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)** : ensemble d'exigences réglementaires dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, devant être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.

**Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou Good Manufacturing Practices (GMP)** : un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme

et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché. Ce système est conçu pour minimiser les risques liés à toute production pharmaceutique qui ne peuvent être éliminés en testant le produit final.

**Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)** : ensemble de règles à respecter lors d'essais non-cliniques afin de garantir la qualité et l'intégrité des données obtenues.

**Cancer** : maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Ces cellules cancéreuses finissent par former une masse appelée tumeur maligne.

**Cancer orphelin** : cancer ayant un faible nombre de cas enregistrés pour une population déterminée englobant les anciens et les nouveaux cas.

**Cancer primaire** : cancer principal, originel, à partir duquel peuvent s'échapper des cellules cancéreuses qui vont former des métastases dans d'autres parties du corps.

**Carcinome** : type de cancer le plus courant. Un carcinome se développe sur les tissus qui recouvrent les surfaces externes (peau, muqueuse des orifices) et internes (tube digestif, glandes) de l'organisme.

**Carcinome épidermoïde** : cancer de la peau qui se développe dans les cellules de la couche épaisse de l'épiderme (une des basses couches de la peau).

**Carcinome hépatocellulaire** : cancer qui se développe à partir de cellules du foie, les hépatocytes. On parle aussi de CHC ou d'hépatocarcinome.

**Chélates de gadolinium** : complexe de coordination d'un ion métallique dont au moins l'un des ligands est un anion possédant deux ou plusieurs sites complexants, qui permettent de fixer l'ion métallique, dans ce cas le gadolinium, comme une bille dans une pince.

**Chimio-radiothérapie** : association de la chimiothérapie à la radiothérapie.

**Chimiothérapie** : traitement d'un cancer par des substances chimiques qui tuent ou affaiblissent les cellules cancéreuses. Une chimiothérapie est un traitement général qui vise à détruire les cellules cancéreuses ou à les empêcher de se multiplier dans l'ensemble du corps. Il existe de nombreux médicaments de chimiothérapie, souvent associés pour augmenter l'efficacité du traitement. Ils peuvent être administrés par perfusion, piqûre ou sous forme de comprimés. Les médicaments de chimiothérapie touchent les cellules cancéreuses, mais aussi les cellules saines qui se divisent rapidement, ce qui peut provoquer des effets secondaires : nausées, vomissements, perte des cheveux, fatigue, etc. Ces effets, variables selon les médicaments et les patients, sont en général temporaires mais souvent difficiles à supporter.

**Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (CIH) ou International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)** : structure internationale qui rassemble les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. La mission de la CIH est de parvenir à l'harmonisation des données et des règlements et de s'assurer ainsi de la sûreté, de la qualité et de l'efficacité des médicaments développés et enregistrés par les différents pays participants.

**Clairance** : phénomène par lequel un tissu, un organe ou un organisme élimine une substance donnée.

**Corticostéroïdes** : hormones produites chimiquement et qui sont très semblables au cortisol. Une fois administré au patient, ces médicaments empêchent les globules blancs d'attaquer le tissu sain et diminuent les substances responsables de l'inflammation produites par les globules. Les corticostéroïdes sont normalement utilisés pour le traitement des maladies inflammatoires.

**Comité de protection des personnes (CPP)** : comité dont le rôle est de vérifier, avant la mise en œuvre d'un projet de recherche clinique, que celui-ci obéit aux grandes règles de l'éthique et que toutes les mesures sont prises pour protéger au mieux les personnes qui y participeront, leur participation ne pouvant être que volontaire et librement consentie après qu'une information claire leur ait été donnée.

**Critères RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)** : méthode standardisée et harmonisée d'évaluation unidimensionnelle de la taille des tumeurs dont les critères standardisés et simplifiés permettent une comparaison entre les essais cliniques. Ils sont devenus les critères les plus largement acceptés pour l'évaluation de la réponse thérapeutique dans les essais cliniques sur la plupart des cancers à tumeurs solides.

**Curatif** : se dit d'un traitement qui vise à guérir une maladie. Le traitement curatif s'oppose au traitement palliatif.

**Curiethérapie** : traitement local du cancer qui a pour but de détruire les cellules cancéreuses au moyen de rayons produits par une substance radioactive placée à l'intérieur d'un organe ou à son contact. Cet implant, sous forme de grains ou de fils, est temporaire ou permanent. Seuls certains organes peuvent être traités par curiethérapie : utérus, prostate, sein, gorge, bouche, etc.

**Cytotoxique** : qui altère des cellules, éventuellement jusqu'à les détruire.

**DNA Damage Response (DDR - réponse aux dommages à l'ADN)** : les cellules cancéreuses accumulent des cassures de leur ADN soit du fait de leur prolifération incontrôlée, soit en conséquence de traitements comme la chimiothérapie ou la radiothérapie. La réponse aux dommages à l'ADN est une cascade d'évènements qui s'articulent en trois temps : (i) la détection et l'identification des dommages, (ii) la signalisation des dommages pour coordonner la réponse la plus appropriée, réparation de la cassure d'ADN ou destruction de la cellule si les dommages sont trop importants, et éventuellement (iii) la réparation de l'ADN ou la destruction de la cellule.

**Demi-vie plasmatique** : intervalle de temps pendant lequel la concentration du principe actif d'un médicament décroît d'une valeur donnée à la moitié de cette valeur sous l'effet conjugué de son métabolisme et de son élimination.

**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 limite de toxicité (DLT)** : dose pour un médicament donnée pour laquelle une toxicité apparaît. Cette dose permet de définir la dose thérapeutique qui sera nécessairement inférieure.

**Dose maximale tolérée (DMT)** : dose qui, administrée selon un certain schéma, est associée à une proportion fixée de toxicité aiguë considérée comme tolérable.

**Effet EPR (Enhanced Permeability Retention)** : phénomène permettant à des médicaments de taille allant jusqu'au micromètre de diffuser, de s'accumuler et de rester sélectivement dans les tissus tumoraux solides, ainsi que les tissus inflammatoires en raison des caractéristiques anatomiques et de la réaction physiopathologique de ces tissus.

**Effets secondaires** : conséquence souvent prévisible d'un traitement survenant en plus de son effet principal. Certains effets secondaires sont souhaités, d'autres non et peuvent être gênants ; ce sont alors des effets indésirables. Les effets secondaires n'apparaissent pas de façon systématique, mais dépendent des traitements reçus, de leur association avec d'autres, des doses administrées, du type de cancer et de la façon dont la personne malade réagit. Il existe des effets secondaires immédiats et des

effets secondaires tardifs. Un effet secondaire peut persister longtemps après l'arrêt des traitements et, parfois, devenir définitif. Le patient doit être informé de l'apparition possible d'effets secondaires.

**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.

**Exérèse** : opération chirurgicale qui consiste à enlever une anomalie, une tumeur, une partie d'organe ou un organe entier. L'exérèse peut avoir pour objectif d'établir un diagnostic (biopsie pour analyser la partie enlevée) ou de traiter.

**Food and Drug Administration (FDA)** : administration américaine des produits alimentaires et médicamenteux, cet organisme a, entre autres, pour mission d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis.

**Fonctions neurocognitives** : capacités du cerveau permettant à l'être humain d'être en interaction avec son environnement. Elles permettent de percevoir, se concentrer, acquérir des connaissances, raisonner, s'adapter et interagir avec les autres.

**Gadolinium** : élément chimique aux propriétés magnétiques remarquables et utilisé dans de nombreux agents de contraste positifs pour l'IRM depuis 1986. Outre ses propriétés magnétiques, le gadolinium présente un numéro atomique élevé ( $Z = 64$ ) permettant une très forte interaction avec les rayons-X. Une fois dans la tumeur, le gadolinium va potentialiser l'effet de la dose de rayonnement administrée alors même que la dose de rayons X ayant traversé les tissus sains est restée inchangée.

**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 par la présence de lymphocytes et de macrophages. 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.

**Glioblastome** : cancer qui se développe à partir des cellules du cerveau. C'est la tumeur primaire du cerveau la plus fréquente et la plus agressive.

**Gray** : unité de dose absorbée lors d'une irradiation par des rayonnements ionisants, abrégée en Gy, du nom d'un radiobiologiste anglais, Stephan Gray.

**Hadronthérapie** : méthode de radiothérapie pour le traitement du cancer dont le rayonnement est constitué d'un faisceau de particules ionisées (proton, carbone). Ce type de rayonnement permet de déposer une dose plus importante de manière plus précise. Elle permet de soigner des cancers radiorésistants, inopérables et au stade d'évolution locorégionale.

**Hormonothérapie** : traitement du cancer qui vise à réduire ou à empêcher l'activité ou la production d'une hormone susceptible de stimuler la croissance d'une tumeur cancéreuse. Certains cancers sont hormonosensibles : la croissance de leurs cellules est activée par une hormone. Ils peuvent donc, dans certains cas, être traités par une hormonothérapie qui va empêcher l'action de l'hormone sur les cellules cancéreuses et donc, freiner ou stopper le développement du cancer.

**Hybride** : se dit d'une substance, comme c'est le cas pour la nanoparticule AGuIX, de composition chimique à la fois organique et inorganique.

**Immunité** : capacité (naturelle ou acquise) d'un organisme à se défendre contre des substances étrangères et des agents infectieux.

**Immunothérapie** : thérapie qui agit principalement sur le système immunitaire du patient pour le rendre apte à attaquer les cellules cancéreuses. L'immunothérapie spécifique consiste à stimuler certaines

cellules immunitaires pour les rendre plus efficaces ou à rendre les cellules tumorales plus reconnaissables par le système immunitaire.

**Incidence** : nombre de nouveaux cas d'une pathologie survenant pendant une période donnée.

**Investigational New Drug (IND) application** : dossier soumis par une société pharmaceutique à la FDA dont l'acceptation l'autorise à démarrer une étude clinique aux Etats-Unis et à envoyer le médicament aux patients ou aux centres cliniques d'investigation avant approbation du médicament.

**Indice thérapeutique (ou index thérapeutique)** : rapport entre la dose toxique 50 (= DT50, dose produisant des effets indésirables chez 50% des sujets) et la dose efficace 50 (= DE50, dose produisant les effets attendus chez 50% des individus). L'indice thérapeutique traduit le rapport bénéfice/risque dans l'application d'un médicament ou d'un traitement.

**Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires** : les cellules tumorales sont capables de détourner les dispositifs de contrôle du système immunitaire pour éviter d'être attaquées et détruites. Pour cela, la tumeur déclenche des mécanismes très précis qui inactivent les cellules immunitaires et plus particulièrement les lymphocytes T. L'organisme ne peut pas alors fournir une réponse adaptée de l'organisme pour lutter contre les cellules cancéreuses. On dit que la tumeur « freine » le système immunitaire. Des éléments clefs de ces mécanismes, appelés « checkpoint » ou « points de contrôle » (CTLA-4, PD-1, PD-L1 entre autres) peuvent être bloqués par des traitements, appelés « checkpoints inhibiteurs » ou « inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ». Le blocage de ces freins réactive alors le système immunitaire et lui permet ainsi de lutter plus efficacement contre les cellules tumorales.

**Institutional Review Board (IRB)** : groupe de personnes désignées pour examiner et surveiller des études cliniques aux Etats-Unis. Conformément aux réglementations de la FDA, un IRB a le pouvoir d'approuver, d'exiger des modifications (pour obtenir l'approbation) ou de désapprouver une demande d'étude clinique. Cette revue joue un rôle important dans la protection des droits et du bien-être des patients participant à des études cliniques. Il s'agit de l'équivalent du CPP en France.

**Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)** : technique d'imagerie médicale produisant des images en coupes dans différents plans, basées sur les propriétés magnétiques des tissus, qui permet de reconstruire en trois dimensions la structure analysée. Le contraste obtenu naturellement ou via des réhausseurs de contraste (agent de contraste) permet d'établir un diagnostic médical.

**Macrophage** : cellule ayant la propriété d'ingérer et de détruire de grosses particules (cellules lésées ou vieilles, particules étrangères, bactéries) par phagocytose.

**Marquage CE** : en vigueur depuis 1993, le marquage CE matérialise la conformité d'un produit aux exigences communautaires incombant au fabricant du produit. Il doit être apposé avant qu'un produit ne soit mis sur le marché européen. Il confère aux produits concernés le droit de libre circulation sur l'ensemble du territoire de l'Union Européenne.

**Médiane de survie** : période de temps (habituellement calculée en mois ou en années) suivant le diagnostic ou le traitement au bout de laquelle la moitié des gens atteints d'une maladie donnée vivront encore et l'autre moitié auront vécu moins longtemps.

**Médicament** : on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique (Article L.5111-1 du Code de la santé publique).

**Mélanome** : cancer du système pigmentaire de la peau.

**Métastase** : cellule cancéreuse disséminée dans le corps au-delà du foyer de développement du cancer primaire.

**Nano-médecine** : champ de la médecine traitant des domaines de l'administration de médicaments sous forme de nanoparticule.

**Nanoparticules** : selon la norme ISO TS/27687, une nanoparticule est un nano-objet dont les trois dimensions sont à l'échelle nanométrique, en substance il s'agit d'un nano-objet sphérique ou assimilable à une sphère.

**Orphan Drug Designation (ODD)** : la désignation médicament orphelin (ODD) vise à conférer un statut d'orphelin à des médicaments utilisés pour le diagnostic, la prévention ou le traitement d'une maladie entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de 5 personnes pour 10.000 dans la communauté Européenne. Elle est accordée par une instance réglementaire: l'Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency ou EMA) en Europe ; la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis ; le Ministère de la santé, du travail et des affaires sociales au Japon ; la Therapeutic Good Administration en Australie. La désignation médicament orphelin permet de bénéficier de mesures d'incitations spécifiques au développement de nouveaux médicaments pour les maladies rares. L'obtention d'une désignation médicament orphelin ne garantit pas l'obtention d'une l'autorisation de mise sur le marché (AMM), mais en optimise les chances.

**Oncologie** : spécialité médicale qui s'intéresse aux cancers. On parle aussi de cancérologie.

**Otorhinolaryngologie (ORL)** : champ d'application de la médecine qui s'occupe des maladies de l'oreille, du nez et de la gorge.

**Palliatif** : se dit d'un traitement dont l'objectif est d'atténuer la douleur ou de soulager les symptômes d'une maladie. N'en supprimant pas la cause, les soins palliatifs ne sont pas des soins curatifs : ils visent à maintenir autant que possible la qualité de vie physique, psychologique et relationnelle d'une personne. Une chirurgie, une radiothérapie ou une chimiothérapie peuvent être des soins palliatifs.

**Pan-cancer** : qui s'applique / concerne tous les cancers.

**Pharmacocinétique** : étude cinétique du devenir d'une substance active contenue dans un médicament après son administration dans l'organisme.

**Photon** : « particule » élémentaire ou quantum d'énergie constitutif de la lumière. Les rayons X sont un rayonnement de photons de haute énergie utilisé en radiothérapie.

**Polysiloxanes** : polymères dont la chaîne principale (ou le réseau principal) est constituée d'une répétition d'un motif inorganique associant alternativement des atomes de silicium et d'oxygène. Le silicium peut accommoder des chaînes latérales organiques conférant au matériau un caractère chimiquement hybride et fonctionnalisable.

**Prestataire façonnier** ou **Contract Manufacturing Organization (CMO)** : entreprise qui sert d'autres entreprises de l'industrie pharmaceutique sur une base contractuelle pour fournir des services complets du développement de médicaments à la fabrication de médicaments.

**Promoteur** : personne physique, société ou institution qui prend l'initiative d'un essai clinique et en assume les responsabilités et le financement.

**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.

**Proton** : un des constituants du noyau de l'atome. Les protons sont utilisés pour certains traitements de radiothérapie, appelés alors protonthérapie.

**Protonthérapie** : technique de radiothérapie visant à détruire les cellules cancéreuses en les irradiant avec un faisceau de particules constitué de protons. Ce traitement, peu employé, est actuellement utilisé pour certaines tumeurs de l'œil, de l'hypophyse et de la base du crâne notamment.

**Protonthérapie hypo-fractionnée** : consiste à intensifier la dose délivrée lors de chaque séance de protonthérapie, réduisant ainsi la durée totale de traitement et le nombre de séances.

**Radioisotope** : atome instable possédant le même nombre de protons et d'électrons mais un nombre différent de neutrons qui, dans son processus pour retrouver un état stable, va émettre des radiations pouvant être exploitées en médecine dite nucléaire pour l'imagerie médicale ou la radiothérapie.

**Radiorésistant** : qui n'est pas sensible au traitement par radiothérapie.

**Radiosensibilisant** : dispositif ou substance qui rend les cellules cancéreuses plus sensibles aux radiations et donc à la radiothérapie par différents mécanismes d'action.

**Radiosensible** : qui est sensible au traitement par radiothérapie

**Radiothérapie** : traitement du cancer par irradiation qui détruit les cellules cancéreuses ou stoppe 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.

**Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité** : technique de radiothérapie qui consiste à faire varier la forme du faisceau au cours d'une même séance pour s'adapter précisément au volume à traiter, et ce même s'il comporte des « creux » ou des concavités (une tumeur en forme de fer à cheval située autour de la moelle épinière par exemple).

**Radiothérapie guidée par imagerie** : technique de radiothérapie qui consiste à utiliser un dispositif d'imagerie intégrée à l'accélérateur de particules permettant ainsi de contrôler la position exacte de la zone à traiter en temps réel pendant la séance et ainsi d'adapter le faisceau d'irradiation incident.

**Radiothérapie pan-encéphalique** : méthode de radiothérapie du cerveau où l'ensemble du cerveau est irradié.

**Radiothérapie stéréotaxique (ou radiochirurgie)** : méthode de radiothérapie qui vise à irradier précisément, en une séance ou un nombre limité de séances, et à haute dose, de très petits volumes. Elle est utilisée pour traiter certaines tumeurs cérébrales par exemple. Une radiochirurgie constitue le plus souvent une alternative au traitement chirurgical en évitant au patient l'ouverture de la boîte crânienne. Les techniques de radiochirurgie utilisent un cadre de stéréotaxie qui permet de positionner très précisément le patient et de repérer les lésions à traiter.

**Randomisation** : tirage au sort (informatisé ou à partir de tables de répartition) du traitement attribué dans une étude clinique, après information et consentement du patient.

**Rapport bénéfice/risque** : cette expression décrit le rapport théorique qui existe entre le bénéfice thérapeutique attendu du traitement et le risque potentiel d'effets indésirables de ce traitement. Il correspond dans une certaine mesure à l'indice thérapeutique.

**Rayons X** : rayons 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.

**Réponse immunitaire** : déclenchement du système immunitaire face à une maladie.

**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, etc.). Chacun de ces éléments peut être à l'origine d'un sarcome.

**Scintigraphie** : technique d'examen qui permet d'obtenir des images du corps. Une scintigraphie utilise des produits faiblement radioactifs non toxiques, des traceurs, qui sont injectés, puis repérés sur un écran. Cet examen permet de détecter certaines tumeurs ou des métastases.

**Statif** : système de radiographie universel avec bras pivotant, facile d'utilisation et permettant une procédure d'examen rapide dans toutes les applications radiographiques, quelle que soit la partie du corps.

**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.

**Sensitivity Enhancement Ratio (SER - rapport d'augmentation de la sensibilité)** : rapport entre la dose nécessaire pour produire un effet donné en absence de traitement et la dose nécessaire pour produire le même effet en présence de traitement.

**Taux de survie** : pourcentage de personnes qui survivent à une maladie à un temps donné après le diagnostic de la maladie.

**Théranostique** : qui combine des propriétés thérapeutiques et des propriétés diagnostiques.

**Tomographie par émission monophotonique (TEMP ou SPECT)** : technique d'imagerie médicale qui repose sur le principe de la scintigraphie et l'émission de rayonnement gamma par un radiotracer préalablement administré au patient. Cela permet d'effectuer des reconstructions en trois dimensions d'organes et de leur métabolisme à l'aide d'un ensemble de gamma caméras tournant autour du patient.

**Tomographie par émission de positons (TEP)** : technique d'imagerie médicale très proche de la TEMP. Le radiotracer administré au patient émet des positons dont l'annihilation produit deux photons. C'est la détection en coïncidence de ces deux photons qui permet d'imager la zone d'intérêt. Le médecin peut proposer une TEP à différentes étapes de la maladie, que ce soit pour le diagnostic, le suivi du traitement ou la surveillance. On parle aussi de PET scan.

**Tomothérapie** : radiothérapie qui consiste à coupler un scanner et un accélérateur de particules miniaturisé qui tourne autour du patient « en spirale » pendant que la table sur laquelle il est allongé se déplace dans le sens de la longueur. Les faisceaux de rayons varient en fonction du déplacement du patient.

**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 immuno-oncologique** : approche médicale ayant pour objectif de restaurer et de stimuler le système immunitaire du patient (ses défenses naturelles, les globules blancs et les lymphocytes T par exemple), pour lui permettre d'aider les cellules des défenses naturelles de l'organisme (globules blancs, lymphocytes T) à reconnaître les cellules cancéreuses et à les détruire.

**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** : grosseur plus ou moins volumineuse due à une multiplication excessive de cellules normales (tumeur bénigne) ou anormales (tumeur maligne). Les tumeurs bénignes (comme par exemple les grains de beauté, les verrues...) se développent de façon localisée sans altérer les tissus voisins. Les tumeurs malignes (cancer) ont tendance à envahir les tissus voisins et à migrer dans d'autres parties du corps, produisant des métastases.

**Tumeur non résecable** : tumeur ne pouvant pas être enlevée lors d'une opération chirurgicale.

**Tumeur solide (ou cancer solide)** : amas anormal de tissu qui ne contient généralement ni kyste ni liquide. Les tumeurs solides peuvent être bénignes (non cancéreuses) ou malignes (cancéreuses).

**Vaisseaux lymphatiques** : vaisseaux organisés en un système de canaux très plats et sinueux, relayés régulièrement par des ganglions. Ils transportent la lymphe qui régule le flux sanguin et draine les déchets biologiques sécrétés par les cellules. Toutefois, la lymphe peut jouer un rôle dans le développement métastatique d'un cancer en véhiculant les métastases.

## **ANNEXE 1**

### **Comptes IFRS et rapport du commissaire aux comptes sur les Comptes IFRS**



**KPMG Audit**  
51 rue de Saint-Cyr  
CS 60409  
69338 Lyon Cedex 9  
France

Téléphone : +33 (0)4 37 64 76 00  
Télécopie : +33 (0)4 37 64 76 09  
Site internet : [www.kpmg.fr](http://www.kpmg.fr)

# **NH TherAguix S.A.**

**Rapport d'audit du commissaire aux comptes sur  
les comptes individuels au 31 décembre 2019 et au  
31 décembre 2020 établis selon le référentiel IFRS  
tel qu'adopté dans l'Union Européenne**

Exercice clos les 31 décembre 2019 et 31 décembre 2020

NH TherAguix S.A.

29, chemin du Vieux Chêne - Tarmac - 38240 Meylan

*Ce rapport contient 44 pages*

Référence : L213-57

KPMG S.A.,  
société française membre du réseau KPMG  
constitué de cabinets indépendants adhérents de  
KPMG International Limited, une société de droit anglais  
(« private company limited by guarantee »).

Société anonyme d'expertise  
comptable et de commissariat  
aux comptes à directoire et  
conseil de surveillance.  
Inscrite au Tableau de l'Ordre  
à Paris sous le n° 14-30080101  
et à la Compagnie Régionale  
des Commissaires aux Comptes  
de Versailles et du Centre

Siège social :  
KPMG S.A.  
Tour Egho  
2 avenue Gambetta  
92066 Paris la Défense Cedex  
Capital : 5 497 100 €.  
Code APE 6920Z  
775 726 417 R.C.S. Nanterre  
TVA Union Européenne  
FR 77 775 726 417



**KPMG Audit**  
51 rue de Saint-Cyr  
CS 60409  
69338 Lyon Cedex 9  
France

Téléphone : +33 (0)4 37 64 76 00  
Télécopie : +33 (0)4 37 64 76 09  
Site internet : [www.kpmg.fr](http://www.kpmg.fr)

## **NH TherAguix S.A.**

Siège social : 29, chemin du Vieux Chêne - Tarmac - 38240 Meylan  
Capital social : € 244.081

### **Rapport d'audit du commissaire aux comptes sur les comptes individuels au 31 décembre 2019 et au 31 décembre 2020 établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union Européenne**

Exercice clos les 31 décembre 2019 et 31 décembre 2020

Aux membres du conseil d'administration,

En notre qualité de commissaire aux comptes de la société NH TherAguix S.A. (la « société ») et en application du règlement (UE) n°2017/1129 complété par le règlement délégué (UE) n°2019/980 dans le cadre du projet d'offre au public et d'admission de titres de capital sur le marché d'Euronext Growth à Paris, nous avons effectué un audit des comptes individuels de la société relatifs aux exercices clos les 31 décembre 2019 et 31 décembre 2020, établis pour les besoins du prospectus et présentés conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne (les « comptes individuels »), tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Les comptes individuels ont été établis sous la responsabilité du conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France et la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes individuels 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 ces comptes. 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.

A notre avis, les comptes individuels établis pour les besoins du prospectus présentent sincèrement, dans tous leurs aspects significatifs et au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, le patrimoine et la situation financière aux 31 décembre 2019 et 31 décembre 2020 ainsi que le résultat de la société pour chacun des exercices clos à ces dates.

Lyon, le 6 septembre 2021

KPMG Audit  
Département de KPMG S.A.



Stéphane Devin  
Associé

*NH TherAguix S.A.*  
*Société anonyme au capital de 244 081 euros*  
*Siège social : 29 Chemin du Vieux Chêne – 38240 MEYLAN – France*

Comptes individuels établis en normes IFRS  
Exercice clos les 31 décembre 2020 et 31 décembre 2019

**NH TherAguix S.A.**

**COMPTES IFRS  
AU 31 DECEMBRE 2020 ET AU 31 DECEMBRE 2019**

**SOMMAIRE**

**COMPTES IFRS**  
**AU 31 DECEMBRE 2020 ET AU 31 DECEMBRE 2019**  
 En milliers d'euros

**Etat de la situation financière**

<b>ACTIF</b>	<i>Note</i>	<b>31/12/2020</b>	<b>31/12/2019</b>	<b>01/01/2019</b>
Immobilisations incorporelles	<b>3.1</b>	1 069	715	778
Immobilisations corporelles	<b>3.2</b>	86	53	1
Immobilisations financières	<b>3.3</b>	55	55	5
<b>Total actifs non courants</b>		<b>1 210</b>	<b>823</b>	<b>784</b>
Créance de crédit d'impôt recherche	<b>3.5</b>	975	823	375
Créances fiscales	<b>3.5</b>	417	429	238
Subventions à recevoir	<b>3.5</b>	177	72	1
Autres créances courantes	<b>3.5</b>	373	102	104
Trésorerie et équivalents de trésorerie	<b>3.6</b>	5 186	2 945	882
<b>Total actifs courants</b>		<b>7 127</b>	<b>4 372</b>	<b>1 600</b>
<b>TOTAL ACTIF</b>		<b>8 338</b>	<b>5 195</b>	<b>2 383</b>
<b>PASSIF ET CAPITAUX PROPRES</b>	<i>Note</i>	<b>31/12/2020</b>	<b>31/12/2019</b>	<b>01/01/2019</b>
Capital		209	173	137
Primes liées au capital		3 786	2 783	398
Réserves		922	(5)	(6)
Résultat net		(4 345)	(2 703)	-
<b>Capitaux propres</b>	<b>3.7</b>	<b>572</b>	<b>248</b>	<b>529</b>
Provisions	<b>3.9</b>	26	10	7
Dettes financières non courantes	<b>3.10</b>	3 698	2 260	730
<b>Total passifs non courants</b>		<b>3 724</b>	<b>2 270</b>	<b>737</b>
Dettes financières courantes	<b>3.10</b>	1 632	532	406
Fournisseurs et comptes rattachés	<b>3.11</b>	2 020	2 003	628
Autres passifs courants	<b>3.12</b>	391	143	83
<b>Total passifs courants</b>		<b>4 042</b>	<b>2 677</b>	<b>1 117</b>
<b>TOTAL PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES</b>		<b>8 338</b>	<b>5 195</b>	<b>2 383</b>



**COMPTES IFRS**  
**AU 31 DECEMBRE 2020 ET AU 31 DECEMBRE 2019**  
 En milliers d'euros

**Etat du résultat net et des autres éléments du résultat global**

<b>Etat du résultat net et des autres éléments du résultat global</b>	<i>Note</i>	<b>31/12/2020 (12 mois)</b>	<b>31/12/2019 (12 mois)</b>
Autres produits	<b>3.14</b>	1 324	972
<b>Produits des activités ordinaires</b>		<b>1 324</b>	<b>972</b>
Recherche et développement	<b>3.15</b>	(4 492)	(3 474)
Frais généraux et administratifs	<b>3.15</b>	(1 108)	(604)
<b>Charges des activités opérationnelles</b>		<b>(5 601)</b>	<b>(4 078)</b>
<b>Résultat Opérationnel</b>		<b>(4 277)</b>	<b>(3 106)</b>
Produits financiers	<b>3.16</b>	124	447
Charges financières	<b>3.16</b>	(193)	(44)
<b>Résultat Financier</b>		<b>(69)</b>	<b>403</b>
Charge d'impôt	<b>3.17</b>	-	-
<b>Résultat net</b>		<b>(4 345)</b>	<b>(2 703)</b>
Résultat par action (en €)	<b>3.18</b>	(26)	(19)
Résultat dilué par action (en €)	<b>3.18</b>	(26)	(19)
<b>Autres éléments du résultat global</b>			
<b>Eléments qui ne seront pas reclassés en résultat</b>		(3)	1
<i>Réévaluation du passif (de l'actif) net des régimes à prestations définies</i>	<b>3.9</b>	(3)	1
<i>Impôts liés</i>		-	-
<b>RESULTAT GLOBAL</b>		<b>(4 349)</b>	<b>(2 702)</b>

**COMPTES IFRS**  
**AU 31 DECEMBRE 2020 ET AU 31 DECEMBRE 2019**  
 En milliers d'euros

**Etat des variations des capitaux propres**

<b>Etat des variations des capitaux propres</b>	<b>Capital</b>	<b>Primes liées au capital</b>	<b>Réserves</b>	<b>Autres éléments du résultat global</b>	<b>Résultat</b>	<b>Capitaux propres</b>
<b>1-janv.-19</b>	<b>137</b>	<b>398</b>	<b>(6)</b>	-	-	<b>529</b>
Augmentation de capital	36	4 135	-	-	-	4 171
Frais d'augmentation	-	(349)	-	-	-	(349)
Reclassement des BSAPBSAP T2 et T3 en dette financière	-	(1 401)	-	-	-	(1 401)
Résultat 2019	-	-	-	-	(2 703)	(2 703)
Réévaluation du passif net des régimes à prestations définies	-	-	-	1	-	1
<b>Résultat net global 2019</b>	-	-	-	<b>1</b>	<b>(2 703)</b>	<b>(2 702)</b>
<b>31-déc.-19</b>	<b>173</b>	<b>2 783</b>	<b>(6)</b>	<b>1</b>	<b>(2 703)</b>	<b>248</b>
Paiements en actions	-	-	476	-	-	476
Affectation du résultat 2019	-	(3 157)	453	-	2 703	-
<i>Augmentation de capital</i>	35	4 025	-	-	-	4 061
<i>Frais d'augmentation</i>	-	(8)	-	-	-	(8)
<i>Conversion des dérivés passifs BSAPBSAP T2</i>	-	143	-	-	-	143
Exercice des BSAPBSAP T2	35	4 160	-	-	-	4 195
Résultat 2020	-	-	-	-	(4 345)	(4 345)
Réévaluation du passif net des régimes à prestations définies	-	-	-	(3)	-	(3)
<b>Résultat net global 2020</b>	-	-	-	<b>(3)</b>	<b>(4 345)</b>	<b>(4 348)</b>
<b>31-déc.-20</b>	<b>209</b>	<b>3 786</b>	<b>924</b>	<b>(2)</b>	<b>(4 345)</b>	<b>572</b>

**COMPTES IFRS**  
**AU 31 DECEMBRE 2020 ET AU 31 DECEMBRE 2019**  
En milliers d'euros

**Etat des flux de trésorerie**

Etat des flux de trésorerie	Note	31/12/2020 (12 mois)	31/12/2019 (12 mois)
<b>Flux de trésorerie liés à l'activité opérationnelle</b>			
<b>Résultat avant impôt</b>		<b>(4 345)</b>	<b>(2 703)</b>
<i>Elimination des éléments non monétaires</i>			
Amortissements	3	94	72
Provisions	3.9	16	3
Paievements en actions	3.8	476	-
Variation de la juste valeur des dérivés passifs	3.10	(45)	(446)
Part subventionnée des avances remboursables	3.14	(6)	-
Autres éléments sans incidence de trésorerie		3	2
<i>Variation nette du besoin en fond de roulement lié à l'activité</i>			
Autres actifs courants	3.5	(263)	(688)
Charges constatées d'avance	3.5	(251)	(21)
Dettes fournisseurs	3.11	(382)	1 362
Autres passifs courants	3.12	173	28
<i>Retraitement du résultat financier</i>			
Produits financiers	3.16	(2)	-
Charges financières	3.16	119	40
<b>Flux de trésorerie générés par l'activité</b>		<b>(4 414)</b>	<b>(2 352)</b>
<b>Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement</b>			
Acquisitions/cessions d'immobilisations incorporelles	3.1	(28)	-
Acquisitions/cessions d'immobilisations corporelles	3.2	(9)	(48)
Acquisitions/cessions d'immobilisations financières	3.3	-	(50)
<b>Flux de trésorerie générés par les activités d'investissement</b>		<b>(37)</b>	<b>(98)</b>
<b>Flux de trésorerie liés aux opérations de financement</b>			
Augmentation du capital	3.7	4 061	4 171
Frais d'augmentation du capital	3.7	(8)	(349)
Emissions d'emprunts	3.10	3 040	1 100
Remboursements d'emprunts	3.10	(306)	(396)
Remboursements dette locative	3.10	(9)	-
Frais payés pour l'émission d'emprunts	3.10	(24)	(4)
Intérêts financiers versés	3.10	(63)	(9)
Intérêts financiers perçus		2	-
<b>Flux de trésorerie générés par les activités de financement</b>		<b>6 692</b>	<b>4 513</b>
<b>VARIATION DE TRESORERIE</b>		<b>2 241</b>	<b>2 063</b>
<b>TRESORERIE A L'OUVERTURE</b>		<b>2 945</b>	<b>882</b>
<b>TRESORERIE A LA CLOTURE</b>		<b>5 186</b>	<b>2 945</b>

**NH TherAguix S.A.**  
**NOTES AUX ETATS FINANCIERS**  
**AU 31 DECEMBRE 2020 ET AU 31 DECEMBRE 2019**

**Note 1. Présentation de l'activité et des évènements significatifs**

Les informations ci-après constituent l'annexe des comptes individuels aux normes IFRS faisant partie intégrante des états financiers présentés pour les exercices clos le 31 décembre 2020 et le 31 décembre 2019. Les exercices ont une durée de douze mois couvrant la période du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre.

**1.1. Présentation de la Société**

NH TherAguix S.A. (ci-après dénommée « NH TherAguix » ou « la Société ») est une société biopharmaceutique basée sur la Nanomédecine pour le traitement des pathologies cancéreuses combinant les technologies d'imagerie et de radiothérapie.

Fondée le 11 décembre 2015, elle développe des nanomédicaments, dont l'approche théranostique permet le traitement des cancers solides par radiothérapie. La société est à l'origine d'une innovation médicale en nanomédecine (la technologie hybride AGuIX®), à l'interface entre la biologie, la chimie et la physique.

La technologie AGuIX® s'inscrit dans le concept de théranostique qui correspond à une combinaison de thérapie et de diagnostic, et plus largement dans la médecine personnalisée de demain. Son efficacité repose sur une structuration nanométrique qui permet l'administration du nanomédicament par simple injection intraveineuse et la combinaison des trois atouts cliniques essentiels pour combattre les tumeurs : cibler, imager et traiter. La société poursuit actuellement plusieurs essais de Phase 2.

NH TherAguix est une société anonyme et son siège social est situé 29 Chemin du Vieux Chêne – 38240 MEYLAN – France (numéro du Registre du Commerce et des Sociétés : 815 260 278 RCS Grenoble).

La société a opté pour le statut de Jeune Entreprise Innovante et bénéficie à ce titre d'exonération de certaines cotisations sociales et taxes.

**1.2. Evènements marquants**

***Exercice 2019***

En février 2019, la Société a réalisé une levée de fonds de 13 m€. Cette levée de fonds inclut le rachat par les nouveaux investisseurs des titres détenus par les actionnaires historiques pour 1 m€ et une augmentation de capital de 12 m€ prime d'émission incluse, versée en trois tranches de 4 m€ chacune en mars et avril 2019 pour la première tranche, en mars 2020 pour la seconde et en avril 2021 pour la troisième. Dans le cadre de cette levée de fonds, et de l'entrée au capital de nouveaux investisseurs, il a été décidé de créer et d'émettre une nouvelle catégorie d'action de préférence A, de diviser la valeur nominale des actions ordinaires O par 10 et de convertir une partie des actions ordinaires O en actions de préférence A. De plus, la Société a émis des bons de souscription d'actions de préférence (les BSAPBSAP T2 et BSAPBSAP T3), correspondants aux bons à exercer pour la réalisation de la seconde et de la troisième tranche. Ces décisions et leurs impacts sur les capitaux propres de la Société sont décrits en note 3.7.

En mars 2019, la société a été transformée de Société par Actions Simplifiée à Société Anonyme, et le siège social a été déplacé de Lyon à Grenoble, comme cela avait été autorisé par l'Assemblée générale mixte du 22 février 2019.

En avril 2019, la Société a conclu une convention avec l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) portant sur le financement d'un projet de caractérisation analytique de nanoparticules hybrides en vue d'essais cliniques, sous la forme d'une subvention d'un montant total de 135 k€. Cette subvention sera versée en quatre fois sur la durée du projet (voir note 3.5 et note 3.14).

En octobre 2019, la Société a perçu l'intégralité du montant de crédit d'impôt recherche déclaré au titre de l'exercice 2018 pour 321 k€ (voir note 3.5 et note 3.14).

En octobre 2019, la Société a conclu une convention de subvention R&D Booster avec la Région Auvergne Rhône Alpes portant sur le financement de ses activités de recherche et de développement. Au titre de ce contrat, la Société bénéficie d'une subvention d'un montant total de 169 k€, versée en trois fois en fonction de l'avancement du projet financé (voir note 3.5 et note 3.14)

En octobre et en décembre 2019, la Société a signé deux nouveaux contrats de financement avec Bpifrance. Le premier, sous la forme d'un prêt d'amorçage investissement pour un montant total d'1 m€, versé en intégralité en fin d'année 2019. Le deuxième sous la forme d'une avance remboursable pour un montant total de 1,6 m€, versée en trois fois pendant la durée du projet. Au titre de ces contrats, la Société a reçu 1,6 m€ au cours de l'exercice 2019 (voir note 3.10 sur les modalités du contrat).

### **Exercice 2020**

En mars 2020, la seconde tranche de la levée de fonds initiée en 2019 a été perçue pour 4 m€, via l'exercice de bons de souscription d'actions de préférence (BSAPBSAP T2). 35 311 actions de préférences A ont été émises, au prix de 115 € par action (voir note 3.7).

En mars 2020, la Société a signé un nouveau contrat de collaboration de recherche avec le Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble pour la réalisation de l'étude clinique de phase II NANORAD 2. La Société s'est engagée à financer ce projet à hauteur de 1,2 m€, versés en quatre versements de 304 k€ chacun en fonction de l'avancée de l'étude et l'atteinte de jalons. Sur l'exercice 2020, seul le premier paiement de 304 k€ a été réalisé.

En avril 2020, la Société a perçu l'intégralité du montant de crédit d'impôt recherche déclaré au titre de l'exercice 2019 pour un montant de 823 k€ (voir note 3.5 et note 3.14).

En juin 2020, la Société a obtenu un financement bancaire de 2 m€ auprès d'un pool de quatre établissements de crédit. Un premier versement de 1,5 m€ a été effectué en juin 2020, le solde étant conditionné au versement de la dernière tranche d'augmentation de capital décidée en février 2019 (voir note 3.10).

En octobre 2020, la Société a obtenu l'autorisation de la Food and Drug Administration pour conduire des essais cliniques aux Etats-Unis. Dans ce contexte, elle a initié la préparation des essais Nano-SMART (pancréas et poumon) et Nano-BRAINMETS (métastases cérébrales). Elle a notamment signé en octobre 2020, un contrat avec le Dana-Farber Cancer Institute pour réaliser l'étude clinique de phase I/II Nano-SMART. Au titre de ce contrat, elle financerait l'étude au fur et à mesure de l'avancement des recrutements de patients et jusqu'à 1,9 millions de dollars. En 2020, un premier versement a été réalisé pour 306 k€ (voir note 3.5).

En octobre 2020, la Société a racheté au CNRS et à l'Université Claude Bernard Lyon, leur quote-part de copropriété concernant sept brevets déposés conjointement (voir note 7). A l'issue de cette acquisition, la Société devient seule propriétaire de deux brevets, et demeure co-propriétaire de cinq autres brevets. En contrepartie, la Société a versé en 2021 un paiement fixe et unique de 399 k€. Ces brevets ont été reconnus à l'actif pour leur valeur d'acquisition (voir note 3.1).

A partir de mars 2020 et au cours de l'exercice 2020, les activités de la Société ont été impactées par la pandémie de Covid-19 et les mesures de confinement prises en réponse à la crise sanitaire, en France. La Société a notamment subi un ralentissement significatif du rythme d'inclusion des patients pour ses essais cliniques en cours de déploiement. Pour faire face à cette situation, elle a sollicité et obtenu en fin d'année 2020, plusieurs contrats de prêt garanti par l'Etat auprès de ses partenaires bancaires, pour un montant total de 900 k€ (voir note 3.10). Elle a par ailleurs bénéficié des mesures d'activité partielle au cours du premier semestre 2020, (11 k€, voir note 3.14), du report de charges sociales et du report d'échéances pendant six mois pour les prêts en cours de remboursement (voir note 3.10).

## Note 2. Principes, règles et méthodes comptables

Les états financiers annuels préparés selon les normes IFRS, pour les exercices clos au 31 décembre 2020 et au 31 décembre 2019 ont été préparés sous la responsabilité de la Société et ont été arrêtés par le conseil d'administration le 17 mai 2021.

Les présents états financiers pour les exercices clos au 31 décembre 2020 et 2019 ont été préparés dans le cadre du projet d'admission des actions aux négociations sur un marché français. Ils ont été établis spécifiquement pour les besoins du Document d'enregistrement soumis au visa de l'AMF (Autorité des Marchés Financiers).

Sauf indication contraire, les Etats financiers sont présentés en milliers d'euros. Certains montants peuvent être arrondis pour le calcul de l'information financière contenue dans les Etats financiers. En conséquence, les totaux dans certains tableaux peuvent ne pas correspondre exactement à la somme des chiffres précédents.

### 2.1. Déclaration de conformité et référentiel applicable

La Société a choisi de fournir sur une base volontaire une information financière préparée selon les normes internationales IFRS (*International Financial Reporting Standards*) telles qu'adoptées par l'Union Européenne au 31 décembre 2020, et ceci pour les deux exercices clos au 31 décembre 2020 et au 31 décembre 2019.

Ces normes incluent les normes comptables internationales (IAS et IFRS), les interprétations du comité permanent d'interprétation, le SIC (*Standing Interpretations Committee*), et du comité d'interprétation des IFRS, l'IFRIC (*International Financial Reporting Interpretations Committee*).

La Société établit pour la première fois ses états financiers selon les normes IFRS, en conformité avec la norme IFRS 1, avec une date de première application au 1<sup>er</sup> janvier 2019. Elle a utilisé les exemptions suivantes prévues par la norme IFRS 1 :

- La norme IFRS 2 a été appliquée uniquement sur les paiements fondés sur des actions octroyés et acquis après la date de transition, il n'y a pas eu de plans antérieurs à ceux présentés en note 3.8 ;
- La norme IFRS 16 n'a pas été appliquée aux contrats de location dont le terme de la durée se situe dans les 12 mois suivant la date de transition aux IFRS, ces contrats de location ont été comptabilisés comme s'il s'agissait de contrats de location à court terme ;

La note 11 explique dans quelle mesure la transition aux normes IFRS a eu une incidence sur la situation financière, la performance et les flux de trésorerie de la Société.

Les principales méthodes comptables utilisées pour préparer les états financiers sont décrites ci-après.

*Normes et interprétations applicables aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2020*

<b>Normes et interprétations</b>	<b>Date d'application prévue par l'IASB</b> <i>(exercices ouverts à compter du)</i>	<b>Date d'application UE</b> <i>(au plus tard pour les exercices ouverts à compter du)</i>
Amendements IAS 1 et IAS 8 – révision de la définition de matérialité	01/01/2020	01/01/2020
Amendement IFRS 3 – définition d'une activité	01/01/2020	01/01/2020
Amendement IFRS 16 – allègements des loyers liés à la COVID-19	01/01/2020	01/01/2020
Amendements IFRS 9, IAS 39 et IFRS 7 – réforme des taux d'intérêts de référence (« IBOR »)	01/01/2020	01/01/2020

Normes et interprétations	Date d'application prévue par l'IASB (exercices ouverts à compter du)	Date d'application UE (au plus tard pour les exercices ouverts à compter du)
Amendements IAS 1 et IAS 8 – présentation des états financiers : classement des passifs en tant que passifs courants et non courants*	01/01/2023	01/01/2023
Amendement IFRS 3 – référence au cadre conceptuel	01/01/2022	01/01/2022
Amendement IAS 37 – contrats déficitaires*	01/01/2022	01/01/2022
Améliorations annuelles des normes cycle 2018 – 2020	01/01/2022	01/01/2022

\*Amendements qui n'ont pas encore été adoptés par l'Union Européenne

Le Groupe a choisi de ne pas adopter par anticipation les nouvelles normes et amendements adoptés par l'Union Européenne, dont l'application n'est pas obligatoire pour l'exercice clos le 31 décembre 2020. Il n'attend pas d'impact significatif de l'application de ces normes.

## 2.2. Continuité d'exploitation

La situation déficitaire de la société s'explique par le caractère innovant du produit et des méthodes développés, qui implique une phase amont de recherche, de développement et d'essais cliniques pendant laquelle la société n'encaisse aucun revenu associé.

Dans le cadre de la signature d'un avenant au pacte d'actionnaires, tous les actionnaires porteurs de BSAPBSAPT3 se sont engagés à verser la troisième et dernière tranche de l'augmentation de capital votée lors de l'Assemblée Générale du 22 février 2019, d'un montant de 4 m€ pour le 30 avril 2021 au plus tard (voir note 3.7). Compte tenu de cette augmentation et sans aucun autre apport en capital, sur la base de la position de trésorerie actuelle, qui s'élève au 31 décembre 2020 à 5,2 m€, et de ses prévisions de consommations lui permettant de mener à bien son programme de développement, la Société positionne son horizon de liquidités à fin avril 2022.

## 2.3. Jugements et estimations comptables utilisés dans la préparation des états financiers

La préparation des états financiers nécessite de la part de la Direction la réalisation de jugements et l'utilisation d'estimations et d'hypothèses qui ont un impact sur les montants des actifs et des passifs à la clôture ainsi que sur les éléments du résultat de la période. Ces estimations prennent en compte des facteurs économiques susceptibles de varier dans le temps et qui comportent des aléas. La définition des hypothèses sous-jacentes repose sur l'expérience passée, les informations historiques, et les facteurs jugés raisonnables au vu des circonstances.

Ces estimations et hypothèses sont revues régulièrement, elles sont susceptibles de varier si les circonstances et les facteurs sur lesquels elles étaient fondées évoluent ou si de nouvelles informations sont disponibles. Les changements apportés à ces estimations et ces hypothèses sont comptabilisés lors de la période dans laquelle ces changements interviennent.

Les principaux jugements et estimations effectués par la direction de la Société portent notamment sur :

- L'évaluation de la juste valeur des bons de créateurs d'entreprise octroyés aux salariés et aux dirigeants et des instruments financiers émis par la Société (voir note 3.8.2) ;
- L'évaluation de la juste valeur des instruments dérivés émis par la Société, et leur classement conformément aux normes IAS 32 et IFRS 9 (voir notes 3.7 et 3.10.6) ;
- L'évaluation du coût d'acquisition des licences acquises lors de leur comptabilisation initiale, qui nécessite d'estimer le calendrier des paiements des jalons techniques en fonction du plan de

développement de la société, afin d'évaluer la valeur actualisée de ces derniers et déterminer ainsi la valeur d'entrée de l'actif (voir note 3.1).

#### **2.4. Effets des variations des cours des monnaies étrangères**

L'euro est la monnaie de présentation et la monnaie fonctionnelle de la société.

Les transactions en monnaie étrangères sont converties dans la monnaie fonctionnelle de l'entité qui les comptabilise au cours de change en vigueur à la date de réalisation de ces transactions. Les actifs et passifs monétaires libellés en monnaie étrangère à la date de clôture sont convertis dans la monnaie fonctionnelle en utilisant le cours de change à cette date.

Les actifs et les passifs non monétaires libellés en monnaie étrangère et évalués à leur juste valeur sont convertis dans la monnaie fonctionnelle en utilisant le cours de change à la date où la juste valeur est déterminée. Les écarts de change qui résultent de ces conversions sont comptabilisés en résultat.

#### **2.5. Dépréciation des actifs**

Les actifs corporels et incorporels sont soumis à un test de dépréciation chaque fois qu'il existe un indice indiquant qu'un actif a pu perdre de sa valeur. Le test de dépréciation consiste à comparer la valeur comptable nette de l'actif, ou du groupe d'actifs, à sa valeur recouvrable. Aucun indice de perte de valeur des actifs n'a été identifié au 1<sup>er</sup> janvier 2019, au 31 décembre 2019 et au 31 décembre 2020.

La valeur recouvrable d'un actif est la valeur la plus élevée entre sa juste valeur et sa valeur d'utilité. La juste valeur est le montant qui peut être obtenu de la cession de l'actif lors d'une transaction dans les conditions de concurrence normale entre des parties bien informées et consentantes, diminué des coûts de cession.

La valeur d'utilité est la valeur actualisée des flux de trésorerie futurs estimés, attendus de l'utilisation de l'actif, et de sa cession à la fin de sa durée d'utilité. La valeur recouvrable doit être estimée pour chaque actif pris individuellement. Si cela n'est pas possible, IAS 36 requiert de déterminer la valeur recouvrable de l'unité génératrice de trésorerie à laquelle l'actif appartient.

Une dépréciation est constatée à chaque fois que la valeur comptable d'un actif est supérieure à sa valeur recouvrable.



### **Note 3. Notes aux états financiers**

#### **3.1. Immobilisations incorporelles**

##### *Frais de recherche et développement*

Selon IAS 38, les frais de recherche et développement sont comptabilisés en immobilisations incorporelles lorsque l'ensemble des critères suivants est satisfait :

- la faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement est démontrée ;
- la Société a l'intention d'achever le projet et de le mettre en service ;
- la Société a la capacité de mettre en service l'immobilisation incorporelle ;
- la probabilité de réalisation d'avantages économiques futurs attachés à l'actif est démontrée ;
- les ressources techniques, financières et autres nécessaires pour achever le projet sont disponibles ; et
- les dépenses de développement peuvent être évaluées de façon fiable.

En application de cette norme, l'ensemble des dépenses de recherche et développement de la Société est comptabilisé en charges, et ce jusqu'au 31 décembre 2020. En effet, la Société considère que la faisabilité technique de ses projets de développement ne sera effectivement démontrée qu'au moment de la délivrance des autorisations nécessaires à la commercialisation de ses produits.

##### *Licences et brevets*

Les coûts relatifs aux dépôts de brevets engagés par la Société jusqu'à l'obtention de ces derniers sont comptabilisés en charges, de manière cohérente avec la position retenue pour la comptabilisation des frais de recherche et de développement.

Pour les licences et brevets acquis, les coûts sont capitalisés en immobilisation incorporelle. Ces coûts comprennent les paiements initiaux ainsi que la dette relative aux paiements fixes restant à régler et dont la date exacte de règlement peut être conditionnée à l'atteinte de jalons. Les paiements variables correspondent à des redevances sur ventes. Ces paiements variables sont comptabilisés en charges d'exploitation au moment où les ventes qui les conditionnent sont réalisés.

Les licences et les brevets sont amortis à partir de leur date d'exploitation par la Société, sur la durée de vie résiduelle des brevets associés.

##### ***Licence Pulsalys***

Le 13 juin 2016, la société a acquis auprès de la SATT de l'université de Lyon (Pulsalys) une licence d'exploitation de résultats relatifs à la conception et la fabrication de nanoparticules utilisées pour des applications en imagerie médicale et en thérapie. En contrepartie des droits accordés, le contrat prévoit :

- une rémunération fixe de 513 k€ avec un échancier de paiement variable en fonction de l'atteinte de jalons techniques ;
- des redevances variables qui seront calculées sur le chiffre d'affaires réalisé par la Société à compter de la date de mise sur le marché, avec un minima de 20 k€ par an à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2025 (et sous condition que la Société réalise du chiffre d'affaires à cette date).

Bien que l'autorisation de mise sur le marché n'ait pas encore été obtenue et que les frais de recherche et développement encourus en interne soient à ce titre comptabilisés en charges, ce contrat a donné lieu à la comptabilisation d'une immobilisation incorporelle. En effet, dans le cadre d'une acquisition séparée d'un actif incorporel, la probabilité d'avantages économiques futurs est considérée comme étant prise en compte dans le prix que l'acquéreur est prêt à payer pour l'acquisition de l'actif. Dans ce cadre, la Société a estimé que ce contrat répondait aux critères d'activation définis par IAS 38. L'actif a été reconnu pour 475 k€, soit la valeur actualisée des paiements fixes prévus au contrat. Les redevances qui seront dues dans le cas où la Société réaliserait du chiffre d'affaires ne sont pas prises en compte dans la valeur d'acquisition initiale. La licence est amortie de façon linéaire sur 13,5 ans, soit la durée de vie restante des brevets exploités à la date d'acquisition.

### **Licence NANO-H**

La Société a procédé en octobre 2017 à l'acquisition d'une licence exclusive d'exploitation du savoir-faire auprès de la société NANO-H pour un montant de 425 k€ dont le paiement est échelonné en quatre versements annuels du 31 décembre 2018 au 31 décembre 2021. La cession des droits sous licence auprès de NANO-H est définitive sous réserve du paiement complet par la Société.

La licence NANO-H a été reconnue à l'actif pour la valeur actualisée des versements réalisés pour son acquisition. L'actif est amorti de façon linéaire sur 13,5 ans, soit la durée de vie restante des brevets exploités à la date d'acquisition.

### **Rachat de la quote-part des brevets détenue par le CNRS et l'Université Claude Bernard Lyon**

Le 29 octobre 2020, la Société a racheté au CNRS et à l'Université Claude Bernard Lyon, leur quote-part de copropriété concernant sept brevets déposés conjointement. A l'issue de cette acquisition, la Société devient seule propriétaire de deux brevets, et demeure co-proprétaire de cinq autres brevets. En contrepartie, la société s'est engagée en 2020 à verser un paiement fixe et unique de 399 k€. Ces brevets ont été reconnus à l'actif pour leur valeur d'acquisition. L'actif est amorti sur environ 12 ans, soit la durée restante de protection offerte par le dernier brevet.

### **Autres immobilisations incorporelles**

Les autres immobilisations incorporelles correspondent essentiellement à des logiciels inscrits à l'actif pour leur valeur d'acquisition et amortis selon la méthode linéaire.

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

<b>Immobilisations incorporelles</b> (en milliers d'euros)	<b>31/12/2019</b>	<b>Augmentations</b>	<b>Diminutions</b>	<b>31/12/2020</b>
Licences et brevets	877	399	-	1 276
Logiciels	-	28	-	28
<b>Total brut des immobilisations incorporelles</b>	<b>877</b>	<b>427</b>	-	<b>1 304</b>
Licences et brevets	(162)	(67)	-	(230)
Logiciels	-	(6)	-	(6)
<b>Total amortissement des immobilisations incorporelles</b>	<b>(162)</b>	<b>(73)</b>	-	<b>(235)</b>
Licences et brevets	715	332	-	1 046
Logiciels	-	23	-	23
<b>Total net des immobilisations incorporelles</b>	<b>715</b>	<b>355</b>	-	<b>1 069</b>

<b>Immobilisations incorporelles</b> (en milliers d'euros)	<b>01/01/2019</b>	<b>Augmentations</b>	<b>Diminutions</b>	<b>31/12/2019</b>
Licences et brevets	877	-	-	877
Logiciels	-	-	-	-
<b>Total brut des immobilisations incorporelles</b>	<b>877</b>	-	-	<b>877</b>
Licences et brevets	(99)	(63)	-	(162)
Logiciels	-	-	-	-
<b>Total amortissement des immobilisations incorporelles</b>	<b>(99)</b>	<b>(63)</b>	-	<b>(162)</b>
Licences et brevets	778	(63)	-	715
Logiciels	-	-	-	-
<b>Total net des immobilisations incorporelles</b>	<b>778</b>	<b>(63)</b>	-	<b>715</b>

Au 1<sup>er</sup> janvier 2019 et au 31 décembre 2019, les licences et brevets se composent principalement des licences Pulsalys (475 k€) et Nano-H (401 k€).

Sur l'exercice 2020, l'augmentation des licences et brevets correspond à l'acquisition des quote-part des brevets du CNRS l'Université Claude Bernard Lyon en octobre 2020 (voir note 1.2) pour 399 k€.

Les dotations aux amortissements des immobilisations incorporelles comprises dans le résultat du Groupe sont réparties ainsi :

Dotations aux immobilisations incorporelles (en milliers d'euros)	31/12/2020 (12 mois)	31/12/2019 (12 mois)
Licences et brevets	67	63
Logiciels	6	-
<b>Recherche et développement</b>	<b>73</b>	<b>63</b>
Licences et brevets	-	-
Logiciels	-	-
<b>Frais généraux et administratifs</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Total des dotations aux amortissements</b>	<b>73</b>	<b>63</b>

### 3.2. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont initialement évaluées à leur coût d'acquisition, incluant le prix d'achat et les frais accessoires directs. 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 leur durée d'utilisation.

Les durées d'amortissement retenues sont les suivantes :

Matériel et outillage	3 à 4 ans
Matériel de bureau et informatique	3 à 4 ans

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

Immobilisations corporelles (en milliers d'euros)	31/12/2019	Augmentations	Diminutions	31/12/2020
Matériel de Laboratoire	58	-	-	58
Matériel de bureau et informatique	6	9	-	14
Droit d'utilisation immobilier	-	45	-	45
<b>Total brut des immobilisations corporelles</b>	<b>63</b>	<b>54</b>	<b>-</b>	<b>117</b>
Matériel de Laboratoire	(8)	(12)	-	(19)
Matériel de bureau et informatique	(2)	(3)	-	(5)
Amort. Droit utilisation immobilier	-	(7)	-	(7)
<b>Total amortissement des immobilisations corporelles</b>	<b>(10)</b>	<b>(21)</b>	<b>-</b>	<b>(31)</b>
Matériel de Laboratoire	50	(12)	-	38
Matériel de bureau et informatique	3	6	-	9
Droit d'utilisation immobilier	-	39	-	39
<b>Total net des immobilisations corporelles</b>	<b>53</b>	<b>33</b>	<b>-</b>	<b>86</b>

<b>Immobilisations corporelles</b> (en milliers d'euros)	<b>01/01/2019</b>	Augmentations	Diminutions	<b>31/12/2019</b>
Matériel de Laboratoire	-	58	-	58
Matériel de bureau et informatique	2	3	-	6
Droit d'utilisation immobilier	-	-	-	-
<b>Total brut des immobilisations corporelles</b>	<b>2</b>	<b>61</b>	-	<b>63</b>
Matériel de Laboratoire	-	(8)	-	(8)
Matériel de bureau et informatique	(1)	(1)	-	(2)
Amort. Droit utilisation immobilier	-	-	-	-
<b>Total amortissement des immobilisations corporelles</b>	<b>(1)</b>	<b>(9)</b>	-	<b>(10)</b>
Matériel de Laboratoire	-	50	-	50
Matériel de bureau et informatique	1	2	-	3
Droit d'utilisation immobilier	-	-	-	-
<b>Total net des immobilisations corporelles</b>	<b>1</b>	<b>52</b>	-	<b>53</b>

Le 18 décembre 2019, la Société a signé un nouveau contrat de bail avec une prise d'effet au 1<sup>er</sup> janvier 2020 pour la location de ses bureaux à Meylan. Ce contrat a été reconnu à l'actif conformément à IFRS 16 pour le montant actualisé au taux d'endettement marginal de la Société, des loyers à payer sur la durée du contrat. La durée de location IFRS 16 de l'actif est de 5 ans, soit la durée résiduelle d'utilisation de ces locaux par la Société.

En application de l'exemption offerte par la norme IFRS 1, les loyers relatifs aux contrats de location terminés en décembre 2019 ont été comptabilisés en charge pour 15 k€.

Les dotations aux amortissements des immobilisations corporelles comprises dans le résultat du Groupe sont réparties ainsi :

<b>Dotations aux immobilisations corporelles</b> (en milliers d'euros)	<b>31/12/2020</b> (12 mois)	<b>31/12/2019</b> (12 mois)
Matériel de Laboratoire	12	8
Matériel de bureau et informatique	-	-
Droit d'utilisation immobilier	-	-
<b>Recherche et développement</b>	<b>12</b>	<b>8</b>
Matériel de Laboratoire	-	-
Matériel de bureau et informatique	3	1
Droit d'utilisation immobilier	7	-
<b>Frais généraux et administratifs</b>	<b>10</b>	<b>1</b>
<b>Total des dotations aux amortissements</b>	<b>21</b>	<b>9</b>

### 3.3. Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont comptabilisées et évaluées conformément à la norme IFRS 9 – Instruments financiers. Elles se composent uniquement des dépôts de garantie et cautionnements réalisés par la Société. Dans le cadre de cette norme, ces actifs sont classés en actifs financiers évalués au coût amorti.

<b>Actifs financiers non courants</b> (en milliers d'euros)	<b>31/12/2019</b>	Augmentations	Diminutions	<b>31/12/2020</b>
Dépôts et cautionnements	55	-	-	55
<b>Total actifs financiers non courants</b>	<b>55</b>	-	-	<b>55</b>

<b>Actifs financiers non courants</b> (en milliers d'euros)	<b>01/01/2019</b>	Augmentations	Diminutions	<b>31/12/2019</b>
Dépôts et cautionnements	5	50	-	55
<b>Total actifs financiers non courants</b>	<b>5</b>	<b>50</b>	<b>-</b>	<b>55</b>

### 3.5. Autres actifs courants

#### *Les autres actifs courants*

Le traitement comptable appliqué au crédit d'impôt recherche et aux subventions est présenté en note 3.14.

Les autres actifs courants s'analysent comme suit :

<b>Autres actifs courants</b> (en milliers d'euros)	<b>31/12/2020</b>	<b>31/12/2019</b>
Créance crédit d'impôt recherche	975	823
Créances fiscales	417	429
Charges constatées d'avance	283	32
Subventions à recevoir	177	72
Fournisseurs, avances et acomptes	88	70
<b>Total des autres actifs courants</b>	<b>1 942</b>	<b>1 427</b>

<b>Autres actifs courants</b> (en milliers d'euros)	<b>31/12/2019</b>	<b>01/01/2019</b>
Créance crédit d'impôt recherche	823	375
Créances fiscales	429	238
Charges constatées d'avance	32	11
Subventions à recevoir	72	1
Fournisseurs, avances et acomptes	70	92
<b>Total des autres actifs courants</b>	<b>1 427</b>	<b>718</b>

Au 31 décembre 2020, la créance de crédit d'impôt recherche s'élève à 975 k€ et correspond au montant déclaré au titre de l'exercice 2020. Les crédits d'impôt recherche déclarés en 2018 et en 2019 de 375 k€ et 823 k€ ont respectivement été remboursés en octobre 2019 et en avril 2020.

Au 31 décembre 2020 et au 31 décembre 2019, les créances fiscales se composent principalement de la créance de taxe sur la valeur ajoutée (TVA) déductible et des remboursements de TVA demandés.

Les charges constatées d'avance se composent de charges courantes administratives (abonnements, cotisations, assurances) et de frais de sous-traitance de recherche et développement. Au 31 décembre 2020, elles incluent notamment 255 k€ de charges constatées d'avance relatives au contrat conclu avec le Dana-Farber Cancer Institute dans le cadre du lancement de l'étude clinique Nano-SMART. Au titre de ce contrat, la Société s'est engagée à financer l'étude clinique à hauteur du nombre de patients recrutés, pour un montant maximum de 1,9 millions de dollars. Un premier paiement de 306 k€ a été réalisé en décembre 2020. Les coûts correspondants seront reconnus au fur et à mesure de l'avancement de l'étude, au rythme du nombre de patients recrutés (voir note 1.2).

Les subventions à recevoir incluent la part des subventions acquises n'ayant pas encore été versée à la date de la clôture, dont les subventions de l'ANR pour 63 k€ au 31 décembre 2019, et 25 k€ au 31 décembre 2020 et la subvention R&D Booster (voir note 1.2) pour 140 k€ au 31 décembre 2020.

Les avances et acomptes fournisseurs correspondent aux avances régulièrement versées par la Société aux fournisseurs impliqués dans la production d'AGuIX et le contrôle qualité des lots produits.

### 3.6. Trésorerie et équivalents de trésorerie

La trésorerie et les équivalents de trésorerie comptabilisés au bilan comprennent les disponibilités bancaires et les dépôts à terme, pour lesquels il existe des options de sortie exerçables à tout moment, initialement prévues au contrat et pouvant être exercées sans pénalité ou facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et qui sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur.

Pour les besoins du tableau des flux de trésorerie, la trésorerie nette comprend la trésorerie et les équivalents de trésorerie tels que définis ci-dessus.

La trésorerie et les équivalents de trésorerie s'analysent comme suit :

Trésorerie et équivalents de trésorerie (en milliers d'euros)	31/12/2020	31/12/2019
Comptes à terme	2 500	-
Disponibilités	2 685	2 945
<b>Total net</b>	<b>5 186</b>	<b>2 945</b>

Trésorerie et équivalents de trésorerie (en milliers d'euros)	31/12/2019	01/01/2019
Comptes à terme	-	-
Disponibilités	2 945	882
<b>Total net</b>	<b>2 945</b>	<b>882</b>

Les montants présentés en équivalents de trésorerie sont constitués de dépôts à terme rémunérés. Ces dépôts à terme sont liquides, facilement convertibles en un montant connu de trésorerie et soumis à un risque négligeable de changement de valeur.

### 3.7. Capital

Les actions ordinaires O et les actions de préférence A correspondent à des instruments de capitaux propres selon IAS 32. 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, nets d'impôt.

Evolution du capital (en milliers d'euros, sauf nombre d'actions)		Nombre d'actions O	Nombre d'actions A	Capital social	Prime d'émission
<b>Au 1er janvier 2019</b>		<b>13 719</b>		<b>137</b>	<b>398</b>
22/02/2019	Division du nominal	123 471			
22/02/2019	Conversion d'actions O en actions A	(15 350)	15 350		
15/03/2019	Emission des BSAPBSAP T2 et T3				(1 401)
19/03/2019	Emission d'actions A		32 790	33	3 738
10/04/2019	Emission d'actions A		3 479	3	397
30/06/2019	Frais d'augmentation de capital				(349)
<b>Au 31 décembre 2019</b>		<b>121 840</b>	<b>51 619</b>	<b>173</b>	<b>2 783</b>
24/03/2020	Exercice des BSABSAP T2		35 311	35	4 025
24/03/2020	Frais d'augmentation de capital				(8)
24/03/2020	Conversion de la dette relative aux BSAPBSAP T2				143
18/06/2020	Affectation résultat 2019				(3 157)
<b>Au 31 décembre 2020</b>		<b>121 840</b>	<b>86 930</b>	<b>209</b>	<b>3 786</b>

Au 31 décembre 2019, le capital social de la Société est de 173 k€, divisé en 121 840 actions ordinaires O et 51 619 actions de préférence A entièrement souscrites et libérées, d'une valeur nominale de 1 euro contre un capital social de 137 k€ au 1<sup>er</sup> janvier 2019.

En 2019, la variation du capital social résulte de l'augmentation de capital décidée par l'assemblée générale mixte du 22 février 2019, sous la forme de l'émission de 36 269 actions de préférence A, auxquelles sont rattachées

des instruments ratchets permettant aux bénéficiaires de souscrire à de nouvelles actions de préférence A, au prix de 115 euros par action, prime d'émission incluse, et de se voir attribués 44 140 BSAPBSAP T2 et 44 140 BSAPBSAP T3 pour la souscription des prochaines tranches prévues de l'augmentation de capital (voir description en note 3.8.1). Les actions de préférence A et les instruments ratchets rattachés sont nommés ci-après « APBSAP ».

Lors de cette même assemblée générale mixte du 22 février 2019, les actionnaires ont approuvé la conversion de 15 350 actions ordinaires en actions de préférence A, avec une parité de conversion d'un pour un, ainsi que la division par dix de la valeur nominale des actions et la multiplication par dix du nombre d'actions en circulation. En conséquence, les instruments financiers de type « ratchets » émis ont également été multipliés par dix, chaque instrument pouvant donner droit à la souscription maximum d'une action d'un euro de nominal par son titulaire.

Au 31 décembre 2020, le capital social de la Société est de 209 k€, divisé en 121 840 actions ordinaires O et 86 930 actions de préférence A entièrement souscrites et libérées, d'une valeur nominale de 1 euro.

En 2020, la hausse du capital social résulte du versement de la seconde tranche de l'augmentation de capital décidée par l'assemblée générale mixte du 22 février 2019. Ce second versement a été réalisé via la constatation lors du conseil d'administration du 24 mars 2020, de l'exercice de bons de souscription (BSAPBSAP T2, décrits dans la note 3.8) donnant droit, pour chaque bon, à 0,8 actions de préférence A, auxquelles sont rattachées des instruments ratchets permettant aux bénéficiaires de souscrire à de nouvelles actions de préférence A (voir note 3.8).

En 2019 et en 2020, les frais d'augmentation de capital incluent les honoraires juridiques, les frais de conseils et les autres coûts directement liés à l'émission des actions nouvelles.

Nombre d'actions en circulation (en unité)	31/12/2020	31/12/2019	01/01/2019
Actions ordinaires	121 840	121 840	13 719
Actions de préférence A	86 930	51 619	-
<b>Nombre total d'actions constituant le capital social</b>	<b>208 770</b>	<b>173 459</b>	<b>13 719</b>

### 3.8. Valeurs mobilières donnant accès au capital

#### 3.8.1. Instruments financiers

##### *Instruments « ratchets »*

Depuis sa création, la Société a émis des instruments financiers donnant accès à un nombre variable d'actions. Ces instruments sont qualifiés de dérivés passifs entrant dans le champ d'application de la norme IFRS 9.

Les investisseurs ayant participé aux levées de fonds réalisées en 2016 et en 2017 ont bénéficié d'un mécanisme de relation (BSA ratchet). L'exercice de ces instruments était possible dans le cas de la réalisation d'une augmentation de capital à un prix de souscription inférieur au prix payé par les bénéficiaires de ces instruments lors des levées de fonds de 2016 et 2017, dans les trois ans suivant la date d'approbation des plans. L'exercice d'un BSA ratchet donnait droit à un nombre variable d'actions ordinaires selon la formule suivante :

$$\text{Nombre d'actions souscrites} = 2 \times \frac{\text{prix de souscription initial} - \text{prix augmentation de capital ultérieure}}{\text{prix augmentation de capital ultérieure}}$$

Où le prix de l'augmentation de capital ultérieure est inférieur au prix initial, dans la limite de 50% pour les instruments émis en juillet et en décembre 2017, et dans la limite de 2/3 pour les instruments émis en juin et en juillet 2018.

Ensuite, dans le cadre de l'augmentation de capital réalisée en 2019, l'assemblée générale du 22 février 2019 a attribué des actions de préférence auxquelles sont également rattachés des instruments ratchets, les Bons de

souscription aux actions de préférence (BSAP). Ces instruments pourront être exercés avant le cinquième anniversaire de l'augmentation de capital de 2019, et à tout moment où une augmentation de capital de plus de 500 k€ aurait lieu et où le prix d'émission des nouvelles actions serait inférieur à 115 € (correspondant au prix de souscription de l'augmentation de capital réalisée en 2019). L'exercice de ces instruments ratchet donnerait droit à un nombre variable d'actions A selon la formule suivante :

$$\text{Nombre d'actions souscrites} = \frac{115\text{€} - p}{p - VN}$$

Où :

- p est égal à la moyenne du prix de souscription d'une action de préférence à laquelle est rattaché un BSAP (115€, étant précisé que ce prix peut être modifié en cas de regroupement ou division du nominal) et des prix (d'émission, de souscription, la valeur d'échange, de conversion, de remboursement d'un action de la Société) retenus à l'occasion de chaque émission nouvelle qualifiée (émission d'actions à une valeur inférieure au prix de 115 €, ajusté le cas échéant en cas des divisions ou regroupement qui impacteraient la valeur du nominal) intervenant postérieurement à l'émission des BSAP et préalablement à leur exercice, pondérée par le nombre d'actions existantes à l'issue de la souscription des APBSAP et par le nombre d'actions de la Société émises dans le cadre de chacune des émissions nouvelles qualifiées; et
- VN la valeur nominale des actions à la date d'exercice des BSAP.

Ces BSAP seront caducs de plein droit en cas d'introduction en bourse de la Société.

L'analyse menée sur ces bons de souscription au regard d'IAS 32 a conclu à l'impossibilité de qualifier ces bons de souscription en instruments de capitaux propres étant donné la variabilité du nombre d'actions exerçables et du montant de trésorerie remis en échange. Ainsi, ces instruments correspondent à des instruments dérivés passifs à comptabiliser pour leur juste valeur par le biais du compte de résultat.

L'évaluation de la juste valeur de ces bons de souscriptions doit prendre en compte la probabilité d'occurrence d'une augmentation de capital et la probabilité de baisse de la valeur de l'action. Compte tenu des hypothèses d'évaluation, la Société a déterminé que la juste valeur de ces bons était proche de zéro. Aucun montant n'a donc été inscrit en passifs financiers au titre de ces instruments dérivés. En effet, sur la période de validité de ces instruments (au plus tôt entre la date d'introduction en bourse de la Société et la date du cinquième anniversaire de l'augmentation de capital de 2019), la Société a considéré que la probabilité d'une baisse de la valeur des titres de la Société était proche de zéro.

	<b>BSA Ratchet 2016</b>	<b>BSA Ratchet 2017</b>	<b>BSAP 2019 Ratchet</b>
Date d'attribution	22/12/2016	08/06/2017	22/02/2019
Date d'expiration	22/12/2019	08/06/2020	22/02/2024
Prix d'exercice	10 €	10 €	115 €
Prix de souscription	1 €	1 €	0 €
Parité	Variable	Variable	Variable
Période d'acquisition	558 le 31/12/2016 39 le 18/01/2017	861 le 28/07/2017 636 le 08/12/2017 532 le 20/06/2018	32 790 le 19/03/2019 3 479 le 10/04/2019

### **BSAPBSAP T2 et T3**

L'assemblée générale du 22 février 2019 a aussi décidé l'émission de bons de souscription d'actions de préférence dont 88 280 ont été souscrits (44 140 BSAPBSAP T2 et 44 140 BSAPBSAP T3). A la date d'exercice, chaque BSAPBSAP donne droit au bénéficiaire de souscrire pour 115 € à 0,8 actions de préférence auxquelles sont rattachés des BSAP 2019 ratchets. Les caractéristiques des BSAPBSAP sont données ci-dessous :



	<b>BSAPBSAP T2</b>	<b>BSAPBSAP T3</b>
Date d'attribution	22/02/2019	22/02/2019
Date d'expiration	31/03/2020	30/06/2021
Prix d'exercice	115 €	115 €
Prix de souscription	0 €	0 €
Parité	Fixe	Fixe
Date d'acquisition	19/02/2020	19/02/2020

Selon IAS 32, un dérivé est qualifié d'instrument de capitaux propres seulement dans le cas où il se dénouera forcément pour l'émetteur au moyen de l'échange d'un montant fixe de trésorerie contre un montant fixe d'instruments de capitaux propres de l'émetteur. Ainsi, les BSAPBSAP T2 et BSAPBSAP T3, ne peuvent être qualifiés d'instruments de capitaux propres selon la norme IAS 32, car ils donnent droit à un nombre fixe d'instruments dérivés (les actions de préférences auxquelles sont rattachés des BSAP, définis plus haut qui sont des instruments dérivés de type « ratchet »). Les BSAPBSAP sont des instruments dérivés à comptabiliser en dette au bilan pour leur juste valeur à la date d'émission. Les variations de juste valeur sont présentées en compte de résultat. Les dérivés passifs relèvent de la catégorie 3 définie par la norme IFRS 13 (voir note 3.13).

La méthode d'évaluation de la juste valeur des instruments dérivés ainsi que les impacts comptables sont décrits en note 3.10.

Sur l'exercice 2020, les BSAPBSAP T2 ont été intégralement exercés.

#### *Synthèse des instruments en circulation*

<b>Plan (en unités)</b>	<b>BSA Ratchet 2016</b>	<b>BSA Ratchet 2017</b>
Nombre d'instruments attribués initialement	597	2 647
Nombre d'instruments exercés avant le 31/12/2018	-	-
Nombre d'instruments annulés avant le 31/12/2018	-	-
<b>Nombre d'instruments au 31/12/2018</b>	<b>597</b>	<b>2 647</b>
- Division du nominal	5 373	23 823
Nombre d'instruments annulés au cours de l'exercice 2019	(5 970)	(15 350)
Nombre d'instruments exercés au cours de l'exercice 2019	-	-
<b>Nombre d'instruments au 31/12/2019</b>	<b>-</b>	<b>11 120</b>
Nombre d'instruments annulés au cours de l'exercice 2020	-	(11 120)
Nombre d'instruments exercés au cours de l'exercice 2020	-	-
<b>Nombre d'instruments au 31/12/2020</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

<b>Plan (en unités)</b>	<b>BSAP 2019 ratchet</b>	<b>BSAPBSAP T2</b>	<b>BSAPBSAP T3</b>
Nombre d'instruments attribués initialement	51 619	44 140	44 140
Nombre d'instruments exercés avant le 31/12/2019	-	-	-
Nombre d'instruments annulés avant le 31/12/2019	-	-	-
<b>Nombre d'instruments au 31/12/2019</b>	<b>51 619</b>	<b>44 140</b>	<b>44 140</b>
Nombre d'instruments annulés au cours de l'exercice 2020	-	-	-
Nombre d'instruments exercés au cours de l'exercice 2020	-	(44 140)	-
Nombre d'instruments émis au cours de l'exercice 2020	35 311	-	-
<b>Nombre d'instruments au 31/12/2020</b>	<b>86 930</b>	<b>-</b>	<b>44 140</b>

#### **3.8.2. Paiements fondés sur des actions**

Les paiements fondés sur des actions octroyés à des salariés, des dirigeants et des consultants de la Société sont des instruments de capitaux propres comptabilisés en application de la norme IFRS 2. La rémunération en instruments de capitaux propres est reconnue en charge, sur la période d'acquisition des instruments, en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres.

Le nombre de bons de souscription d'actions (BSA) et de bons de souscriptions de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) en circulation au 31 décembre 2019 et au 31 décembre 2020 et leurs principales caractéristiques sont détaillées ci-après :

	<b>BSA 2017</b>	<b>BSPCE 2019</b>
Date d'attribution	28/07/2017 et 08/12/2017	06/05/2020
Date d'expiration	04/12/2027	06/05/2030
Prix d'exercice	10 €	0 €
Prix de souscription	100 €	Prix de la dernière augmentation de capital,
Nombre de bons	50	15 397
Parité	Fixe (un pour un)	Fixe (un pour un)
Période d'acquisition	50 le 04/12/2017	25% à compter du 06/05/2020* 25% à compter du 06/05/2021* 50% à compter du 06/05/2022*
Condition d'acquisition	Présence uniquement	Présence uniquement

\*En cas d'introduction en bourse, 75% des titres seront acquis à compter de la date de notification du projet d'introduction en bourse aux détenteurs et sous condition suspensive de la réalisation effective de cette opération.

Les BSA 2017 étaient tous acquis à la date de la transition aux normes IFRS, ils n'ont donc pas été évalués en application des exemptions prises selon la norme IFRS 1.

Les BSPCE 2019 ont été évalués selon les caractéristiques ci-après :

<b>Plan</b>	<b>BSPCE 2019</b>
Juste valeur	Tranche 1: 55,25€ Tranche 2: 57,51€ Tranche 3: 59,63€
Maturité	5,5 ans
Volatilité	57,75%
Taux sans risque	-0,38%
Taux de dividende	0%
Charge 2020 (en milliers d'euros)	476

### *Synthèse des instruments en circulation*

<b>Plan (en unités)</b>	<b>BSPCE 2019</b>	<b>BSA 2017</b>
Nombre d'instruments attribués initialement	-	50
Nombre d'instruments exercés avant le 31/12/2018	-	-
Nombre d'instruments annulés avant le 31/12/2018	-	-
<b>Nombre d'instruments au 31/12/2018</b>	-	<b>50</b>
- Division du nominal		450
Nombre d'instruments attribués	-	-
Nombre d'instruments annulés au cours de l'exercice 2019	-	-
Nombre d'instruments exercés au cours de l'exercice 2019	-	-
<b>Nombre d'instruments au 31/12/2019</b>	-	<b>500</b>
Nombre d'instruments attribués	15 397	-
Nombre d'instruments annulés au cours de l'exercice 2020	-	-
Nombre d'instruments exercés au cours de l'exercice 2020	-	-
<b>Nombre d'instruments au 31/12/2020</b>	<b>15 397</b>	<b>500</b>
- Acquis	2 954	500

### **3.9. Provisions**

La Société n'a pas comptabilisé d'autres provisions que la provision pour indemnités de départ à la retraite, conformément à la norme IAS 19.

## Indemnités de fin de carrière

Les obligations de la Société en matière de retraite consistent en des indemnités versées lors du départ du salarié, et sont comptabilisées conformément aux principes comptables de la norme IAS 19 révisée pour les régimes à prestations définies. Les régimes à prestations définies sont déterminés selon la méthode dite des unités de crédits projetés (*projected unit credit method*). Ces calculs intègrent des hypothèses de mortalité, de rotation du personnel et de projection des salaires futurs. Les changements d'hypothèses actuarielles sont comptabilisés en autres éléments du résultat global. Les évaluations ont été réalisées par un actuaire externe.

Les principales hypothèses retenues pour le calcul des indemnités de fin de carrière sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	31/12/2020	31/12/2019	01/01/2019
<b>Taux d'actualisation</b>	0,34%	0,77%	1,57%
<b>Taux d'augmentation des salaires</b>	2,00%	2,00%	2,00%
<b>Taux de sortie</b>	Fort	Fort	Moyen
<b>Taux de charges sociales</b>	45%	45%	45%
<b>Table de mortalité</b>	INSEE 2019	INSEE 2018	INSEE 2017
<b>Modalités de départ en fin de carrière</b>	Départ volontaire	Départ volontaire	Départ volontaire
<b>Convention collective</b>	Industrie pharmaceutique	Industrie pharmaceutique	Industrie pharmaceutique
<b>Age de départ en fin de carrière</b>	65-67 ans	65-67 ans	65-67 ans

La décomposition de la charge reconnue au titre des régimes à prestations définies au cours des exercices 2019 et 2020 est la suivante :

Coûts relatifs aux régimes à prestations définies (en milliers d'euros)	31/12/2020 (12 mois)	31/12/2019 (12 mois)
Coûts des services	14	4
Coûts net d'intérêts	0	0
<b>Total des coûts</b>	<b>14</b>	<b>4</b>

L'évolution de l'engagement au cours des exercices 2019 et 2020 est la suivante :

Provisions (en milliers d'euros)	31/12/2019	Augmentations	Diminutions	31/12/2020
Provision pour indemnités de départ à la retraite	10	16	-	26
<b>Total des provisions</b>	<b>10</b>	<b>16</b>	<b>-</b>	<b>26</b>

Provisions (en milliers d'euros)	01/01/2019	Augmentations	Diminutions	31/12/2019
Provision pour indemnités de départ à la retraite	7	3	-	10
<b>Total des provisions</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>-</b>	<b>10</b>

La Société ne détient aucun actif de couverture. Aucune prestation n'est attendue au cours des 10 prochaines années.

### 3.10. Dettes financières

Les passifs financiers sont comptabilisés conformément à la norme IFRS 9, au coût amorti ou à leur juste valeur par le compte de résultat.

#### *Passifs financiers au coût amorti*

Les emprunts portant intérêts sont reconnus, à l'origine, à leur juste valeur diminuée des coûts de transaction directement attribuables, le cas échéant. Après la reconnaissance initiale à la juste valeur, les emprunts sont évalués au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif.

Le taux d'intérêt effectif est le taux qui actualise les flux de trésorerie futurs sur la durée de vie d'un passif financier, de façon à obtenir la valeur nette de la dette à la date de reconnaissance initiale. Pour calculer le taux d'intérêt effectif d'une dette financière, les flux de trésorerie futurs sont déterminés à partir des échéances de remboursement contractuelles.

#### *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.

La juste valeur des dettes fournisseurs est assimilée à leur valeur au bilan, compte tenu des échéances très courtes de paiement de ces dettes. Il en est de même pour les autres créances et les autres dettes courantes.

La dette relative aux instruments dérivés a été évaluée à sa juste valeur selon les caractéristiques données en note 3.8.

#### *Avances conditionnées et prêts*

La Société bénéficie d'avances remboursables pour le financement de ses projets de recherche et développement. La différence entre la valeur actualisée au taux de marché des flux de remboursement et d'intérêts, et le montant perçu en trésorerie, constitue une subvention, au sens de la norme IAS 20, comptabilisée en *Autres produits* au même rythme que les dépenses financées par ces avances remboursables (voir note 3.14 sur le traitement comptable des subventions).

Le coût financier des avances remboursables calculé au taux de marché est enregistré ensuite en charges financières. Dans l'état de situation financière, ces avances sont enregistrées en « endettement non courant » et en « endettement courant » selon leur échéance.

En cas de constat d'échec prononcé, l'abandon de créance consenti est enregistré en subvention.

Les dettes financières s'analysent comme suit :

<b>Dettes financières</b> (en milliers d'euros)	<b>31/12/2020</b>	<b>31/12/2019</b>
Avances remboursables	736	195
Prêts d'amorçage	1 054	1 045
Prêts bancaires	984	27
Prêts garantis par l'Etat	900	-
Dettes financières - licences	-	300
Dettes de location	24	-
Instruments financiers dérivés	-	693
<b>Dettes financières - part non courante</b>	<b>3 698</b>	<b>2 261</b>
Avances remboursables	53	40
Prêts d'amorçage	61	61
Prêts bancaires	431	69
Prêts garantis par l'Etat	-	-
Dettes financières - licences	308	100
Dettes de location	13	-
Instruments financiers dérivés	766	261
<b>Dettes financières - part courante</b>	<b>1 632</b>	<b>532</b>
<b>Total des dettes financières</b>	<b>5 330</b>	<b>2 792</b>

<b>Dettes financières</b> (en milliers d'euros)	<b>31/12/2019</b>	<b>01/01/2019</b>
Avances remboursables	195	151
Prêts d'amorçage	1 045	100
Prêts bancaires	27	93
Dettes financières - licences	300	386
Dettes de location	-	-
Instruments financiers dérivés	693	-
<b>Dettes financières - part non courante</b>	<b>2 261</b>	<b>730</b>
Avances remboursables	40	25
Prêts d'amorçage	61	11
Prêts bancaires	69	70
Dettes financières - licences	100	300
Dettes de location	-	-
Instruments financiers dérivés	261	-
<b>Dettes financières - part courante</b>	<b>532</b>	<b>406</b>
<b>Total des dettes financières</b>	<b>2 792</b>	<b>1 136</b>

### 3.10.1. Avances remboursables

<b>Variation des avances remboursables</b> (en milliers d'euros)	<b>ADI 1</b>	<b>ADI 2</b>	<b>ADI 3</b>	<b>Total</b>
<b>1-janv.-19</b>	<b>79</b>	<b>97</b>	<b>-</b>	<b>176</b>
Souscription	-	100	-	100
Remboursement capital	(25)	-	-	(25)
Actualisation et amortissement	3	(19)	-	(16)
<b>31-déc.-19</b>	<b>57</b>	<b>178</b>	<b>-</b>	<b>235</b>
Souscription	-	-	640	640
Remboursement capital	(13)	(15)	-	(28)
Actualisation et amortissement	3	13	(75)	(59)
<b>31-déc.-20</b>	<b>47</b>	<b>177</b>	<b>565</b>	<b>789</b>

Note : la ligne actualisation et amortissement inclut la réévaluation des souscriptions reçue à la date de versement (déduction des frais d'emprunt et actualisation au taux de marché le cas échéant) et l'amortissement de la dette au taux d'intérêt effectif.

La Société a bénéficié de trois aides à l'innovation de Bpifrance, sous la forme d'avances remboursables.

En 2016, elle a obtenu une première avance de 100 k€ (ADI 1), remboursable en 16 échéances trimestrielles à compter de septembre 2018. La Société a bénéficié d'un report d'échéances dans le cadre des mesures Covid-19 en 2020 au titre de ces remboursements, qui s'échelonnent désormais de septembre 2018 à décembre 2022. Le rééchelonnement sur six mois de la dette n'a pas eu d'impact significatif sur sa valeur au coût amorti.

La seconde avance remboursable (ADI 2) a été reçue en deux tranches de respectivement 130 k€ perçus en 2017 et 100 k€ perçus en 2019. La société a bénéficié d'un report d'échéances dans le cadre des mesures Covid-19 en 2020 pour le remboursement de cette aide. A l'issue de cette mesure, les remboursements s'échelonnent désormais de janvier 2020 à mars 2025 en 20 échéances fixes. Le rééchelonnement sur six mois de la dette n'a pas eu d'impact significatif sur sa valeur au coût amorti.

Enfin, en 2019 une troisième avance remboursable (ADI 3) a été accordée à la société pour un montant de 1,6 m€, versés en trois tranches, une première tranche de 640 k€ perçue à la signature du contrat, une deuxième tranche de 640k€ qui pourra être perçue à compter du 30 juin 2020 (non versée au 31 décembre 2020) et le solde versé à l'achèvement des travaux. Le premier versement a été reçu au premier trimestre 2020. Le remboursement se fera sous forme de 20 échéances fixes trimestrielles à compter de septembre 2024.

### 3.10.2. Prêts d'amorçage

Variation des prêts d'amorçage (en milliers d'euros)	Prêt d'amorçage 1	Prêt d'amorçage 2	Total
<b>1-janv.-19</b>	<b>111</b>	-	<b>111</b>
Souscription	-	1 000	1 000
Remboursement capital	(5)	-	(5)
Intérêts versés	(5)	-	(5)
Actualisation et amortissement	6	(0)	6
<b>31-déc.-19</b>	<b>107</b>	<b>1 000</b>	<b>1 106</b>
Souscription	-	-	-
Remboursement capital	(11)	-	(11)
Intérêts versés	(4)	(39)	(43)
Actualisation et amortissement	25	36	61
<b>31-déc.-20</b>	<b>117</b>	<b>997</b>	<b>1 114</b>

Note : la ligne actualisation et amortissement inclut la réévaluation des souscriptions reçue à la date de versement (déduction des frais d'emprunt et actualisation au taux de marché le cas échéant) et l'amortissement de la dette au taux d'intérêt effectif.

En 2016, un prêt d'amorçage de 105 k€ sur 5 ans a été accordé à la Société par Bpifrance. Ce prêt a bénéficié d'un report d'échéances dans le cadre des mesures Covid-19 en 2020. Il devait initialement être remboursé en 20 échéances trimestrielles de novembre 2019 à août 2024. Le rééchelonnement sur six mois de la dette repousse la dernière échéance à février 2025 et n'a pas d'impact significatif sur sa valeur au coût amorti.

En 2020, un second emprunt a été octroyé par Bpifrance pour 1 m€, remboursables de mars 2023 à décembre 2027. Le contrat prévoit un remboursement avec différé d'amortissement de 3 ans, puis un remboursement du capital en 20 échéances trimestrielles. Le prêt est conclu à un taux fixe annuel de 3,53%.

### 3.10.3. Prêts bancaires

Variation prêts bancaires (en milliers d'euros)	Société Générale - Prêt	BNP Paribas - Pool T1	Crédit Agricole - Pool T1	Société Générale - Pool T1	Banque Populaire - Pool T1	Total
<b>1-janv.-19</b>	<b>163</b>	-	-	-	-	<b>163</b>
Souscription	-	-	-	-	-	-
Remboursement capital	(66)	-	-	-	-	(66)
Intérêts versés	(3)	-	-	-	-	(3)
Actualisation et amortissement	3	-	-	-	-	3
<b>31-déc.-19</b>	<b>96</b>	-	-	-	-	<b>96</b>
Souscription	-	375	375	375	375	1 500
Remboursement capital	(33)	(53)	(45)	-	(37)	(168)
Intérêts versés	(2)	(5)	(4)	(5)	(4)	(20)
Actualisation et amortissement	2	5	(1)	5	(5)	6
<b>31-déc.-20</b>	<b>64</b>	<b>322</b>	<b>324</b>	<b>376</b>	<b>329</b>	<b>1 415</b>

Note : la ligne actualisation et amortissement inclut la réévaluation des souscriptions reçue à la date de versement (déduction des frais d'emprunt et actualisation au taux de marché le cas échéant) et l'amortissement de la dette au taux d'intérêt effectif.

La Société a contracté en 2018 un prêt auprès de la Société Générale pour 200 k€, remboursable avec intérêts en 36 mensualités de juin 2018 à décembre 2021. Le taux d'intérêt annuel est fixé à 2,4%. Ce prêt a également bénéficié du rééchelonnement des échéances de six mois, dans le cadre des mesures Covid-19 en 2020. Le rééchelonnement sur six mois de la dette n'a pas d'impact significatif sur sa valeur au coût amorti.

En 2020, un emprunt de 2 m€ a été souscrit auprès d'un consortium de quatre banques privées (Banque Populaire, BNP Paribas, Société Générale et Crédit Agricole). Cet emprunt se décompose en deux tranches, un premier versement de 375 k€ par chaque banque, versé en 2020, et un second de 125 k€ prévu en 2021, et conditionné par le versement de la seconde tranche de la levée de fonds réalisée par la Société en 2019 (voir note 3.7). Ces prêts sont comptabilisés au coût amorti, en application de la norme IFRS 9. Les taux d'intérêts contractuels n'ont pas été revalorisés, considérant qu'ils étaient représentatifs du taux d'endettement du marché. La première tranche sera remboursée sur 48 mois de juin 2020 à juin 2024 pour chacune des banques, avec un différé de remboursement d'un an pour la Société Générale. Chaque prêt comprend un taux fixe de 2,65%, 2,50%, 2,5% et 2,15% l'an, pour, respectivement, la Banque Populaire, la BNP Paribas, la Société Générale et le Crédit Agricole. La seconde tranche est soumise aux mêmes caractéristiques, avec une durée de remboursement ramenée à 36 mois.

Ces prêts bancaires n'incluent pas de covenants. Néanmoins, ils prévoient pour certains des clauses d'exigibilité de remboursement anticipé en cas d'évènement susceptible de modifier de façon importante la structure financière de l'emprunteur. Enfin, la Société sera redevable de frais d'indemnités en cas de remboursement anticipé des emprunts. Ces indemnités représenteront 8% du capital restant dû à la date de la demande de remboursement pour la Banque Populaire, deux mois d'intérêts par année restant à courir et par tranche pour BNP Paribas, une soultte égale aux charges d'intérêts qui auraient été payées sur le capital à rembourser pour les années restant à courir du prêt pour la Société Générale, et deux mois d'intérêts sur le capital remboursé pour le Crédit Agricole.

Variation des PGE (en milliers d'euros)	Société Générale	BNP Paribas	Crédit Agricole	Banque Populaire	Crédit Mutuel	Bpifrance	Total
<b>31-déc.-19</b>	-	-	-	-	-	-	-
Souscription	150	150	150	150	150	150	900
Remboursement	-	-	-	-	-	-	-
Intérêts courus	0	0	-	0	0	-	0
<b>31-déc.-20</b>	<b>150</b>	<b>150</b>	<b>150</b>	<b>150</b>	<b>150</b>	<b>150</b>	<b>900</b>

Enfin, la Société a également obtenu six prêts garantis par l'Etat (PGE) d'un montant de 150 k€ chacun. Ces prêts bénéficient tous d'un différé de remboursement d'un an sans intérêt, hormis le paiement de la garantie la première année à 0,25%. La société peut opter pour un différé de remboursement supplémentaire d'un an suivi d'un remboursement sur une durée de 4 ans. La Société a initié les démarches pour exercer cette option en 2021, l'intégralité des PGE ont été présentés en non-courant, avec une échéance de remboursement située entre 1 et 5 ans (voir note 3.10.7.).

### 3.10.4. Dettes financières relatives aux licences acquises

Variation des dettes financières - licences (en milliers d'euros)	NanoH	Pulsalys	Total
<b>1-janv.-19</b>	<b>412</b>	<b>274</b>	<b>686</b>
Souscription	-	-	-
Remboursement	(225)	(75)	(300)
Actualisation et amort.	8	6	14
<b>31-déc.-19</b>	<b>195</b>	<b>204</b>	<b>400</b>
Souscription	-	-	-
Remboursement	(100)	-	(100)
Actualisation et amort.	4	5	8
<b>31-déc.-20</b>	<b>99</b>	<b>209</b>	<b>308</b>

*Note : la ligne actualisation et amortissement inclut la réévaluation des souscriptions reçue à la date de versement (déduction des frais d'emprunt et actualisation au taux de marché le cas échéant) et l'amortissement de la dette au taux d'intérêt effectif.*

En contrepartie de la reconnaissance des actifs incorporels relatifs aux licences obtenues des sociétés Pulsalys et Nano-H, la Société a reconnu une dette qui sera remboursée au fur et à mesure du versement des paiements fixes prévus dans chaque contrat de licence. Cette dette est égale à la somme des paiements actualisés au taux d'endettement marginal de la Société, à la date d'obtention de chaque licence.

Concernant la licence Pulsalys, une dette de 474 k€ a été reconnue en 2016, correspondant à la valeur actualisée des paiements fixes dont le calendrier de versement a été estimé par la Société en fonction de son calendrier de développement. 300 k€ ont déjà été remboursés, dont 75 k€ sur 2019, suite à l'atteinte des premiers jalons techniques.

Concernant la licence Nano-H, une dette de 401 k€ a été reconnue en 2017, correspondant à la valeur actualisée des paiements fixes prévus selon un échéancier contractuel. 225 k€ ont été remboursés en 2019, 100k€ en 2020 et le dernier paiement doit avoir lieu en en 2021.

### 3.10.5. Dette de location

Variation de la dette de location (en milliers d'euros)	Dette de location
<b>31-déc.-19</b>	-
Souscription	48
Remboursement	(9)
Actualisation et amort.	(2)
<b>31-déc.-20</b>	<b>37</b>

*Note : la ligne actualisation et amortissement inclut la réévaluation des souscriptions reçue à la date de versement (déduction des frais d'emprunt et actualisation au taux de marché le cas échéant) et l'amortissement de la dette au taux d'intérêt effectif.*

En application de la norme IFRS 16, la Société reconnaît ses contrats de location à l'actif, en contrepartie d'une dette financière. La juste valeur de la dette correspond à la valeur actualisée des paiements de loyers, actualisés au taux d'endettement marginal de la société. Le remboursement sera réalisé sur la durée de location de l'actif.



Le 18 décembre 2019, la Société a signé un nouveau contrat de bail avec une prise d'effet au 1<sup>er</sup> janvier 2020 pour la location de ses bureaux à Meylan, donnant lieu à la comptabilisation d'une dette pour 45 k€, correspondant aux loyers restants à verser sur 5 ans (correspondant à la durée de conservation de l'actif par la Société), actualisés au taux de 2,45%.

### 3.10.6. Instruments financiers dérivés

Variation des instruments dérivés (en milliers d'euros)	BSAPBSAP T2	BSAPBSAP T3	Total
<b>1-janv.-19</b>	-	-	-
Juste valeur initiale des dérivés	599	802	1 401
Réévaluation juste valeur	(337)	(109)	(446)
Conversion en actions	-	-	-
<b>31-déc.-19</b>	<b>261</b>	<b>693</b>	<b>955</b>
Juste valeur initiale des dérivés	-	-	-
Réévaluation juste valeur	(118)	73	(45)
Conversion en actions	(143)	-	(143)
<b>31-déc.-20</b>	<b>-</b>	<b>766</b>	<b>766</b>

La Société a émis 44 140 BSAPBSAP T2 et 44 140 BSAPBSAP T3 qui sont qualifiés d'instruments dérivés et reconnus pour leur juste valeur. Au 31 décembre 2019, 88 280 instruments étaient en circulation. En mars 2020, l'intégralité des BSAPBSAP T2 a été exercée (voir note 3.8.).

La juste valeur de ces instruments dérivés a été estimée selon un modèle Black and Scholes avec les principales hypothèses suivantes :

Hypothèses à la date d'émission	BSAPBSAP T2	BSAPBSAP T3
Nombre de bons	44 140	44 140
Prix d'exercice	115 €	115 €
Prix du sous-jacent	75 €	75 €
Maturité moyenne attendue	1 ans	2,3 ans
Taux sans risque	-0,52%	-0,48%
Taux de dividende	0%	0%
Taux de turnover	0%	0%
Volatilité	56,51%	51,86%
Juste valeur (en k€)	599	802

Hypothèses au 31/12/2019	BSAPBSAP T2	BSAPBSAP T3
Nombre de bons	44 140	44 140
Prix d'exercice	115 €	115 €
Prix du sous-jacent	75 €	75 €
Maturité moyenne attendue	0,25 ans	1,5 ans
Taux sans risque	-0,64%	-0,61%
Taux de dividende	0%	0%
Taux de turnover	0%	0%
Volatilité	49,76%	55,04%
Juste valeur (en k€)	261	693

Hypothèses au 31/12/2020	BSAPBSAP T3
Nombre de bons	44 140
Prix d'exercice	115 €
Prix du sous-jacent	115 €
Maturité moyenne attendue	0,5 ans
Taux sans risque	-0,62%
Taux de dividende	0%
Taux de turnover	0%
Volatilité	68,00%
Juste valeur (en k€)	766

### 3.10.7. Echéances des dettes financières

L'échéancier des dettes financières et des prêts à leur valeur nominale, incluant le remboursement des capitaux empruntés et des intérêts prévus sur toute la durée du contrat se présente comme suit :

Échéances des dettes financières (en milliers d'euros)	31/12/2020	Total engagements	Courant < 1 an	Non courant de 1 à 5 ans	Non courant à plus de 5 ans
Avances remboursables	789	905	53	693	160
Prêts d'amorçage	1 114	1 263	61	787	416
Prêts bancaires	1 415	2 173	431	1 742	-
Prêts garantis par l'Etat	900	900	-	900	-
Dettes financières - licences	308	313	313	-	-
Dettes de location	37	38	13	26	-
Instruments financiers dérivés	766	766	766	-	-
<b>Total des dettes financières</b>	<b>5 330</b>	<b>6 358</b>	<b>1 636</b>	<b>4 147</b>	<b>576</b>

Échéances des dettes financières (en milliers d'euros)	31/12/2019	Total engagements	Courant < 1 an	Non courant de 1 à 5 ans	Non courant à plus de 5 ans
Avances remboursables	235	293	40	235	18
Prêts d'amorçage	1 106	1 311	61	616	634
Prêts bancaires	96	98	69	29	-
Dettes financières - licences	400	413	100	313	-
Dettes de location	-	-	-	-	-
Instruments financiers dérivés	955	955	261	693	-
<b>Total des dettes financières</b>	<b>2 792</b>	<b>3 069</b>	<b>532</b>	<b>1 885</b>	<b>652</b>

### 3.11. Fournisseurs et comptes rattachés

Les dettes fournisseurs et compte rattachés, ainsi que les autres passifs courants sont comptabilisés initialement à leur juste valeur, puis au coût amorti. Leur valeur comptable correspond en pratique à leur valeur nominale compte tenu de leur nature à court terme.

Dettes fournisseurs et comptes rattachés (en milliers d'euros)	31/12/2020	31/12/2019
Fournisseurs et comptes rattachés	547	992
Factures non parvenues	1 472	1 010
<b>Total des dettes fournisseurs et comptes rattachés</b>	<b>2 020</b>	<b>2 003</b>

<b>Dettes fournisseurs et comptes rattachés</b> (en milliers d'euros)	<b>31/12/2019</b>	<b>01/01/2019</b>
Fournisseurs et comptes rattachés	992	103
Factures non parvenues	1 010	525
<b>Total des dettes fournisseurs et comptes rattachés</b>	<b>2 003</b>	<b>628</b>

### 3.12. Autres passifs courants et non courants

<b>Autres passifs courants</b> (en milliers d'euros)	<b>31/12/2020</b>	<b>31/12/2019</b>
Dettes sociales	374	124
Dettes fiscales	10	10
Produits constatés d'avance	4	5
Comptes courants associés	1	2
Autres dettes courantes	1	1
<b>Total des autres passifs</b>	<b>391</b>	<b>143</b>

<b>Autres passifs courants</b> (en milliers d'euros)	<b>31/12/2019</b>	<b>01/01/2019</b>
Dettes sociales	124	33
Dettes fiscales	10	3
Produits constatés d'avance	5	47
Comptes courants associés	2	0
Autres dettes courantes	1	1
<b>Total des autres passifs</b>	<b>143</b>	<b>83</b>

### 3.13. Juste valeur des actifs et passifs financiers

L'évaluation et la comptabilisation des instruments financiers sont définies par la norme IFRS 9.

#### *Actifs financiers au coût amorti*

Ces instruments sont initialement comptabilisés à leur juste valeur, incluant les frais de transaction le cas échéant, puis au coût amorti calculé selon la méthode du taux d'intérêt effectif.

#### *Passifs financiers au coût amorti*

Les emprunts et autres passifs financiers sont initialement comptabilisés à leur juste valeur diminuée des coûts de transaction directement attribuables, puis au coût amorti calculé selon la méthode du taux d'intérêt effectif.

#### *Actifs et passifs financiers évalués à la juste valeur*

Conformément à la norme IFRS 13, les instruments financiers sont présentés en trois catégories selon la méthode hiérarchique utilisée pour déterminer leur juste valeur :

- Niveau 1 : juste valeur évaluée sur la base de prix cotés sur un marché actif pour des actifs et passifs identiques ;
- Niveau 2 : juste valeur évaluée selon des méthodes de valorisation utilisant des données observables, tels que des prix pour des actifs et passifs similaires ou des données observables sur un marché actif ;
- Niveau 3 : juste valeur évaluée selon des méthodes de valorisation utilisant totalement ou partiellement des données non observables, tels que des prix sur un marché non actif ou des valorisations basées sur des multiples de titres non cotés.

	31/12/2020			
	Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Actifs financiers au coût amorti	Passifs financiers au coût amorti
Actifs financiers non courants	55	-	55	-
<b>Actifs financiers non courants</b>	<b>55</b>	<b>-</b>	<b>55</b>	<b>-</b>
Autres actifs courants	1 942	-	1 942	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	5 186	5 186	-	-
<b>Actifs financiers courants</b>	<b>7 127</b>	<b>5 186</b>	<b>1 942</b>	<b>-</b>
<b>Total actifs financiers</b>	<b>7 183</b>	<b>5 186</b>	<b>1 997</b>	<b>-</b>
Dettes financières non courantes	3 698	-	-	3 698
Autres passifs non courants	-	-	-	-
<b>Passifs financiers non courants</b>	<b>3 698</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>3 698</b>
Dettes fournisseurs	2 020	-	-	2 020
Dettes financières courantes	1 632	766	-	865
Autres passifs courants	391	-	-	391
<b>Passifs financiers courants</b>	<b>4 042</b>	<b>766</b>	<b>-</b>	<b>3 276</b>
<b>Total passifs financiers</b>	<b>7 740</b>	<b>766</b>	<b>-</b>	<b>6 974</b>

	31/12/2019			
	Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Actifs financiers au coût amorti	Passifs financiers au coût amorti
Actifs financiers non courants	55	-	55	-
<b>Actifs financiers non courants</b>	<b>55</b>	<b>-</b>	<b>55</b>	<b>-</b>
Autres actifs courants	1 427	-	1 427	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	2 945	2 945	-	-
<b>Actifs financiers courants</b>	<b>4 372</b>	<b>2 945</b>	<b>1 427</b>	<b>-</b>
<b>Total actifs financiers</b>	<b>4 428</b>	<b>2 945</b>	<b>1 483</b>	<b>-</b>
Dettes financières non courantes	2 260	693	-	1 567
Autres passifs non courants	-	-	-	-
<b>Passifs financiers non courants</b>	<b>2 260</b>	<b>693</b>	<b>-</b>	<b>1 567</b>
Dettes fournisseurs	2 003	-	-	2 003
Dettes financières courantes	532	261	-	270
Autres passifs courants	143	-	-	143
<b>Passifs financiers courants</b>	<b>2 677</b>	<b>261</b>	<b>-</b>	<b>2 416</b>
<b>Total passifs financiers</b>	<b>4 938</b>	<b>955</b>	<b>-</b>	<b>3 983</b>

La valeur comptable des actifs et passifs est une approximation raisonnable de leur juste valeur.

La trésorerie et les équivalents de trésorerie incluent les comptes à terme et les disponibilités qui sont respectivement évalués en utilisant des évaluations de niveau 1.

La juste valeur des dérivés passifs comptabilisés en dettes financières courantes et non courantes est déterminée en utilisant des évaluations de niveau 3.

La juste valeur des autres dettes financières courantes et non courantes est déterminée en utilisant des évaluations de niveau 2.

### 3.14. Autres produits

Autres produits (en milliers d'euros)	31/12/2020 (12 mois)	31/12/2019 (12 mois)
Subventions	348	149
Crédit impôt recherche	975	823
<b>Autres produits</b>	<b>1 324</b>	<b>972</b>

#### *Subventions*

La Société bénéficie de subventions ou d'aides publiques pour le financement de ses activités de recherche et de développements. Ces subventions sont comptabilisées en *Autres produits* sur une base systématique sur les périodes au titre desquelles l'entité comptabilise en charges les coûts financés.

En 2020, le montant des subventions est composé de la subvention au titre du programme R&D Booster pour un montant de 157 k€, des subventions obtenues auprès de l'Agence Nationale pour la Recherche pour un montant de 68 k€ et de subventions CIFRE pour un montant 28 k€.

La subvention R&D Booster a été accordée par la Région Auvergne Rhône-Alpes en 2019 en lien avec la réalisation d'un projet de recherche démarré en avril 2019. Elle porte sur un montant maximum de 169 k€.

La Société bénéficie par ailleurs de deux subventions de l'Agence Nationale pour la Recherche.

La première s'élève à 146 k€ et concerne un projet démarré en 2017 en partenariat avec l'Université Lyon 1 Claude Bernard. Au 31 décembre 2020, 95 k€ ont déjà été perçus. La société a reconnu pour cette subvention, 56 k€ de produits en 2019 et 27 k€ en 2020.

La seconde subvention de 135 k€ porte sur un projet démarré en 2018, en partenariat avec l'Université Lyon 1 Claude Bernard. Au 31 décembre 2020, 81 k€ ont déjà été perçus au titre de ce projet. La Société a reconnu pour cette seconde subvention, 46 k€ de produits en 2019 et 41 k€ en 2020.

#### *Crédit impôt recherche*

Le Crédit Impôt Recherche (CIR) est octroyé aux entreprises par l'administration fiscale dans le but de favoriser la recherche d'ordre technique et scientifique. Les dépenses engagées par la Société et qui remplissent les critères requis bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés ou, dans certaines conditions, être remboursé.

Le crédit d'impôt finançant les dépenses de recherche est une subvention selon la norme IAS 20, et comptabilisé en *Autres produits* au cours de l'exercice auquel se rattachent les dépenses éligibles.

### 3.15. Détails des charges par destination

#### *Recherche et développement*

Charges de recherche et développement (en milliers d'euros)	31/12/2020 (12 mois)	31/12/2019 (12 mois)
Achats, sous-traitance et autres charges	3 078	2 927
Charges de personnel	1 330	477
Dotations aux amortissements et dépréciations	84	71
<b>Charges de recherche et développement</b>	<b>4 492</b>	<b>3 474</b>

### Frais généraux et administratifs

Frais généraux et administratifs (en milliers d'euros)	31/12/2020 (12 mois)	31/12/2019 (12 mois)
Achats, honoraires et autres charges	592	477
Charges de personnel	506	126
Dotations aux amortissements et dépréciations	10	1
<b>Frais généraux et administratifs</b>	<b>1 108</b>	<b>604</b>

### Charges de personnel

Charges de personnel (en milliers d'euros)	31/12/2020 (12 mois)	31/12/2019 (12 mois)
Salaires et autres éléments de rémunération	1 024	456
Paie en actions	476	-
Charge sociales	229	108
Engagement retraite	106	39
<b>Charges de personnel</b>	<b>1 836</b>	<b>603</b>

### 3.16. Produits et charges financiers nets

Le résultat financier inclut les gains et pertes de changes comptabilisés en compte de résultat, les charges liées au financement de la Société dont les intérêts encourus et l'amortissement des passifs financiers, ainsi que la variation de la juste valeur des instruments dérivés.

Résultat financier (en milliers d'euros)	31/12/2020 (12 mois)	31/12/2019 (12 mois)
Pertes de changes	(1)	(4)
Charges d'intérêts	(119)	(40)
Variation de la juste valeur des dérivés passifs	(73)	-
<b>Total des charges financières</b>	<b>(193)</b>	<b>(44)</b>
Gains de change	4	0
Produits d'intérêts	2	-
Variation de la juste valeur des dérivés passifs	118	446
<b>Total des produits financiers</b>	<b>124</b>	<b>447</b>
<b>Total des produits et charges financiers</b>	<b>(69)</b>	<b>403</b>

### 3.17. Impôts sur les bénéfices

Les actifs et les passifs d'impôt exigibles sont évalués au montant que l'on s'attend à recouvrer ou à payer auprès des administrations fiscales.

Les impôts différés sont comptabilisés, pour toutes les différences temporaires existant à la date de clôture entre la base fiscale des actifs et des passifs et leur valeur comptable au bilan, ainsi que sur les déficits reportables. Les taux d'impôt et les réglementations fiscales utilisés pour déterminer ces montants sont ceux qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture.

Des actifs d'impôt différé sont comptabilisés, notamment au titre des pertes fiscales reportables lorsqu'il est probable que la société disposera de bénéfices imposables futurs sur lesquels ces pertes fiscales non utilisées pourront être imputées, ainsi qu'au titre des autres différences temporelles générées. La détermination du montant des actifs d'impôt différé pouvant être reconnus nécessite que le management fasse des estimations à

la fois sur la période de consommation des reports déficitaires et sur le niveau des bénéfices imposables futurs. Ainsi, aucun impôt différé actif n'a été comptabilisé au titre des déficits reportables.

Le taux de base de l'impôt sur les sociétés en France est de 28% en 2019 et en 2020. Pour les exercices clos à partir du 31 décembre 2013, le report en avant des pertes est plafonné à 1 million d'euros, majorés de 50% de la fraction du bénéfice supérieure à ce plafond. Le montant des déficits fiscaux reportables dont dispose la Société s'établit à 12 667 724 euros au 31 décembre 2020, 7 762 980 euros au 31 décembre 2019 et 3 798 665 euros au 31 décembre 2018.

Preuve d'impôt (en milliers d'euros)	31/12/2020 (12 mois)	31/12/2019 (12 mois)
Résultat avant impôt	(4 345)	(2 703)
Taux d'imposition applicable en France (en %)	28%	28%
<b>Charge (crédit) d'impôt théorique</b>	<b>(1 217)</b>	<b>(757)</b>
Différences temporaires	(11)	(2)
Paievements fondés sur des actions	133	-
Réévaluation des dettes à la juste valeur	(13)	(125)
Crédit d'impôt recherche	(273)	(230)
Autres différences permanentes	7	4
Déficit de l'exercice non activé	1 373	1 110
<b>Charge d'impôt effective</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Taux effectif d'impôt</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>

### 3.18. Résultat net par actions

Le résultat net par action correspond au rapport entre le résultat net de la Société et le nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice.

Le résultat net dilué par action correspond au rapport entre le résultat net dilué de la Société et le nombre moyen pondéré d'actions dilué, incluant les actions en circulation au cours de l'exercice et les actions potentielles, en tenant compte de l'effet dilutif généré par les options de souscription et d'achat d'actions.

La Société étant déficitaire, les instruments donnant accès au capital en circulation sont considérés comme anti-dilutifs, car ils impliqueraient une diminution de la perte par action. Ainsi le résultat par action est égal au résultat dilué par action.

Résultat net par action (en milliers d'euros par action)	31/12/2020 (12 mois)	31/12/2019 (12 mois)
Résultat net	(4 345)	(2 703)
Nombre d'actions moyen pondéré	170	144
<b>Résultat par action</b>	<b>(26)</b>	<b>(19)</b>

### Note 4. Effectif moyen

Effectifs moyens	31/12/2020 (12 mois)	31/12/2019 (12 mois)
Recherche et développement	8	5
Services généraux et administratifs	3	1
<b>Effectifs moyen de la période*</b>	<b>11</b>	<b>6</b>

\*correspondant aux équivalents temps pleins, incluant les salariés et le dirigeant de la Société

L'ensemble des effectifs de la Société est localisé en France.

## Note 5. Information sectorielle

La Société opère sur un seul segment d'activité, la recherche et le développement de candidats médicaments. Les actifs et le résultat opérationnel présentés sont localisés en France.

## Note 6. Informations sur les parties liées

Les rémunérations présentées ci-après ont été octroyées aux membres du conseil d'administration, aux principaux dirigeants de la Société ou à des actionnaires de la société:

Rémunération des parties liées (en milliers d'euros)	31/12/2020 (12 mois)	31/12/2019 (12 mois)
Avantages du personnel à court terme	209	149
Paiement fondé sur des actions	276	0
Jetons de présence	41	29
Avantages postérieurs à l'emploi	0	0
Autres avantages	4	3
<b>Total</b>	<b>530</b>	<b>181</b>

En 2019 et en 2020, la société a conclu des accords de consultance avec des membres de son conseil d'administration et de son conseil scientifique. A ce titre, la Société a reconnu une charge de 56 k€ en 2019 et 41 k€ 2020. La dette d'exploitation relative à ces contrats s'élève à 25 k€ au 31 décembre 2019 et 13 k€ au 31 décembre 2020.

## Note 7. Engagements hors bilan

### *Engagements donnés par la Société*

Au titre du contrat de sous-licence conclu avec la société Pulsalys décrit en note 3.1 – Immobilisation incorporelles, la Société s'est engagée à verser une redevance variable calculée sur la base de son chiffre d'affaires, pour un montant au minimum égal à 20 k€ par an, et ce à compter de la date de mise sur le marché de son premier produit et au plus tard le 1<sup>er</sup> janvier 2025.

La société Chematech a octroyé en octobre 2017 une licence exclusive d'exploitation de la molécule DOTA-GA à la Société. En contrepartie de cette licence, la Société s'est engagée à reverser, à compter de la première autorisation de mise sur le marché obtenue, et jusqu'à expiration de la licence, des redevances sur les unités produites de DOTA-GA.

La Société a obtenu un prêt auprès de la Société Générale pour 200 k€ en 2018 et un prêt auprès d'un consortium de quatre banques privées (Banque Populaire, BNP Paribas, Société Générale et Crédit Agricole) pour 1,5 millions euros en 2020 (375 k€ par banque). Au titre de ces emprunts, la société a nanti son fonds de commerce auprès de chaque banque, à hauteur du montant perçu.

Nantissement fonds de commerce (en milliers d'euros)	Engagement
Crédit Agricole - Pool T1	375
Banque Populaire - Pool T1	375
BNP Paribas - Pool T1	375
Société Générale - Pool T1	375
Société Générale - Prêt	200
<b>Garanties reçues</b>	<b>1 700</b>



### Engagements reçus par la Société

La Société a bénéficié de garanties de la part de tiers sur les prêts et avances remboursables qu'elle a obtenus. Ces garanties sont présentées ci-après :

Garanties reçues (en milliers d'euros)	Organe de garantie	Part garantie	31/12/2020	31/12/2019
Crédit Agricole - Pool T1	BPI France	40%	150	-
Crédit Agricole - PGE	Etat Français	90%	135	-
Banque Populaire - Pool T1	Fonds Européen d'Invest.	50%	188	-
Banque Populaire - PGE	Etat Français	90%	135	-
BNP Paribas - Pool T1	BPI France	40%	150	-
BNP Paribas - PGE	Etat Français	90%	135	-
Crédit Mutuel - PGE	Etat Français	90%	135	-
Société Générale - Pool T1	BPI France	40%	150	-
Société Générale - PGE	Etat Français	90%	135	-
BPI France - Prêt d'amorçage 1	Région Rhône-Alpes PPA	40%	42	42
BPI France - Prêt d'amorçage 2	Fonds National de Garantie	30%	300	300
BPI France - Prêt d'amorçage 2	Fonds Européen d'Invest.	50%	500	500
BPI France - PGE	Etat Français	90%	135	-
Société Générale - Prêt	BPI France	50%	100	100
<b>Garanties reçues</b>			<b>2 390</b>	<b>942</b>

La Société a conclu un contrat de collaboration en 2016 avec la société Ezus, l'université Claude Bernard et le CNRS, qui a été prolongé par plusieurs avenants en 2018 et 2019, pour la réalisation d'un programme de recherche. Au titre du dernier avenant signé le 19 décembre 2018, la Société s'est engagée à verser à Ezus, et pour le compte des parties cosignataires, un montant total de 540 k€ hors taxes, réparti en quatre versements annuels de 135 k€ par an sur la période du 31 mai 2019 au 31 mai 2022. Les deux premiers paiements, de 135 k€ chacun, ont été réglés en 2019 et en 2020. Les coûts générés par les contrats de collaboration sont supportés par les parties signataires et sont comptabilisés selon les principes applicables aux frais de recherche et développement (voir note 3.1).

De plus, ce contrat prévoit que les résultats communs issus de la collaboration entre les parties signataires seront détenus en copropriété, la Société devenant ainsi propriétaire de 70% de ces résultats. Dans les 30 mois suivant le dépôt de chaque brevet ou famille de brevet issus de ces résultats, la Société dispose par ailleurs d'une option de rachat des quotes-parts de propriété détenues par les autres parties au contrat au titre de ces brevets. En cas de levée de cette option, la Société s'engage, d'une part, à prendre à sa charge la quote-part des frais relatifs aux dépôts desdits brevets, jusqu'alors supportés par les cocontractants, et d'autre part, à verser à l'université Claude Bernard et au CNRS, une somme forfaitaire, globale et définitive égale à 120% du montant du coût de l'étude minoré des contributions annuelles déjà versées par la Société dans le cadre du contrat de collaboration. En octobre 2020, la Société a exercé pour la première fois une option sur sept brevets déposés conjointement pour 399 k€ conduisant à reconnaître un actif incorporel (voir note 1.2 et 3.1).

En mars 2020, la Société a signé un nouveau contrat de collaboration avec le Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble pour la réalisation de l'étude clinique de phase II NANORAD 2. Les coûts générés par les essais cliniques sont supportés par les parties signataires et sont comptabilisés selon les principes applicables aux frais de recherche et développement (voir note 3.1). Dans le cadre de ce contrat, la Société dispose pendant la durée de l'étude et pendant les trois années suivantes, d'une option d'utilisation exclusive des résultats cliniques issus de cette collaboration. En cas de levée d'option la Société s'engage à payer (i) une somme de 2 k€ par patient pour les données ou résultats cliniques qu'elle choisira d'utiliser ou exploiter, puis (ii) une somme de 2 k€ supplémentaires par patient, en cas de levée de fonds ou contrat de licence portant sur les données ou résultats cliniques en question et d'un montant minimum de 15 millions d'euros, puis (iii) une somme de 2 k€ supplémentaires par patient, en cas de dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un candidat médicament, n'importe où dans le monde, présentant les données ou résultats cliniques issus de l'étude.

## Note 8. Gestion et évaluation des risques financiers

La Société peut se trouver exposée à différentes natures de risques financiers tels que décrits ci-après. Elle met en œuvre des moyens simples et proportionnés pour minimiser les effets potentiellement défavorables de ces risques sur sa performance financière.

### *Risque de taux d'intérêt*

Le risque de taux d'intérêt représente l'exposition de la Société aux variations de taux d'intérêts du marché. La Société n'ayant aucune dette à taux variable, elle n'est pas exposée au risque de hausse du coût de sa dette.

### *Risque de change*

La monnaie fonctionnelle de la Société est l'euro. Le risque de change est limité aux transactions réalisées en devises avec des fournisseurs situés en dehors de la zone euro. Sur les exercices 2020 et 2019, la société a reconnu respectivement 2 k€ et 4 k€ de perte de change.

### *Risque de crédit*

La Société dispose de comptes bancaires auprès de banques et d'institutions financières de premier plan. Les créances en cours comprennent principalement le crédit d'impôt recherche accordé par l'État français. La Société considère par conséquent qu'elle n'est pas exposée à un risque de crédit significatif.

### *Risque de liquidité*

Au 31 décembre 2020, la Société dispose de 5 186 k€ en trésorerie et équivalents de trésorerie. De plus, dans le cadre de la signature d'un avenant au pacte d'actionnaires, tous les actionnaires porteurs de BSAPT3 se sont engagés à verser la troisième et dernière tranche de l'augmentation de capital votée lors de l'Assemblée Générale du 22 février 2019, d'un montant de 4 m€ pour le 30 avril 2021 au plus tard. Compte tenu de cette augmentation et sans aucun autre apport en capital, sur la base de la position de trésorerie actuelle et de ses prévisions de consommations lui permettant de mener à bien son programme de développement, la société positionne son horizon de liquidités à fin avril 2022. Le tableau des échéances des dettes financières est présenté en note 3.10.7.

## Note 9. Honoraires des commissaires aux comptes

Le montant total des honoraires du commissaire aux comptes au titre du contrôle légal des comptes 2019 et 2020 se présente comme suit :

Honoraires (en milliers d'euros)	31/12/2020	31/12/2019
Commissariat aux comptes	13	13
Services autres que la certification des comptes	4	14
<b>Honoraires commissaire aux comptes</b>	<b>17</b>	<b>26</b>

## Note 10. Evènements postérieurs à la clôture

En janvier 2021, la Société a signé une convention de financement avec l'Agence Nationale de la Recherche (ANR 3) afin de financer le projet RXNanoBrain, démarré en 2021. Ce projet, sélectionné dans le cadre de l'appel à projet EuroNanoMed III, se verra allouer une aide de 170 k€. Il est conduit en partenariat avec l'Université de Lorraine, l'Institute for Cancer Research, Oslo University Hospital - Radium Hospital, la Faculty of Biochemistry, Biophysics and Biothechnology et le WPD Pharmaceuticals.

En mars 2021, un contrat de subaward a été conclu entre le National Institutes of Health (NIH), le Dana-Farber Cancer Institute et la Société afin de financer l'étude réalisée conjointement par la Société et le Dana-Farber Cancer Institute sur le développement de la plate-forme AGuIX deuxième génération, à hauteur de 866 k\$ sur les cinq années du projet.

Dans le cadre de la signature d'un avenant au pacte d'actionnaires, tous les actionnaires porteurs de BSAPT3 se sont engagés à verser la troisième et dernière tranche de l'augmentation de capital votée lors de l'Assemblée Générale du 22 février 2019, d'un montant de 4 m€ pour le 30 avril 2021 au plus tard. Cette troisième tranche a été versée en avril 2021.

Dans le cadre du financement bancaire conclu en 2019 avec un pool de banques, et à la suite du versement de la troisième tranche de l'augmentation de capital votée lors de l'Assemblée Générale du 22 février 2019, la Société a pu demander le versement de la seconde tranche de l'emprunt bancaire pour 500 k€.

Lors de l'assemblée Générale du 18 juin 2020, une délégation d'une durée de 18 mois a été accordée au Conseil d'Administration pour procéder à l'émission et l'attribution d'un maximum de 9 283 BSPCE/BSA. Le Conseil d'Administration a fait usage de cette délégation en date du 8 avril 2021, en procédant à l'émission et l'attribution de 9 283 BSPCE/BSA au bénéfice de salariés, fondateurs et administrateurs de la société.

## Note 11. Impacts de la transition IFRS

Les états financiers de la Société présentés conformément aux normes IFRS diffèrent des comptes sociaux présentés selon le référentiel du Plan Comptable Général. Les principaux impacts de la transition IFRS sont présentés ci-après :

Résultat global de l'exercice clos le 31 décembre 2020

	Comptes sociaux	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)	(h)	Comptes IFRS
<b>Produits des activités ordinaires</b>	<b>255</b>	-	<b>987</b>	-	-	-	<b>83</b>	-	-	<b>1 324</b>
Recherche et développement	(4 235)	(12)	(11)	4	-	(239)	-	-	-	(4 492)
Frais généraux et administratifs	(891)	(2)	-	-	-	(237)	19	2	-	(1 108)
<b>Charges des activités opérationnelles</b>	<b>(5 126)</b>	<b>(14)</b>	<b>(11)</b>	<b>4</b>	-	<b>(476)</b>	<b>19</b>	<b>2</b>	-	<b>(5 601)</b>
<b>Résultat Opérationnel</b>	<b>(4 871)</b>	<b>(14)</b>	<b>975</b>	<b>4</b>	-	<b>(476)</b>	<b>102</b>	<b>2</b>	-	<b>(4 277)</b>
Produits financiers	3	-	-	-	118	-	-	-	3	124
Charges financières	(62)	-	-	(8)	(73)	-	(48)	(1)	-	(193)
<b>Résultat Financier</b>	<b>(60)</b>	-	-	<b>(8)</b>	<b>45</b>	-	<b>(48)</b>	<b>(1)</b>	<b>3</b>	<b>(69)</b>
Charge d'impôt	975	-	(975)	-	-	-	-	-	-	-
<b>Résultat net</b>	<b>(3 955)</b>	<b>(14)</b>	-	<b>(4)</b>	<b>45</b>	<b>(476)</b>	<b>54</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>(4 345)</b>
<b>Autres éléments du résultat global</b>										
Réévaluation du passif (de l'actif) net des régimes à prestations définies		(3)								(3)
<b>RESULTAT GLOBAL</b>	<b>(3 955)</b>	<b>(16)</b>	-	<b>(4)</b>	<b>45</b>	<b>(476)</b>	<b>54</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>(4 349)</b>

Capitaux propres et état de la situation financière à la date de transition et à la date de la dernière période présentée

ACTIF	Au 31 décembre 2020								IFRS
	Sociaux	(a)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)	(h)	
Immobilisations incorporelles	1 115	-	(46)	-	-	-	-	-	1 069
Immobilisations corporelles	47	-	-	-	-	-	39	-	86
Immobilisations financières	55	-	-	-	-	-	-	-	55
<b>Total actifs non courants</b>	<b>1 217</b>	<b>-</b>	<b>(46)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>39</b>	<b>-</b>	<b>1 210</b>
<b>Total actifs courants</b>	<b>7 127</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>7 127</b>
<b>TOTAL ACTIF</b>	<b>8 345</b>	<b>-</b>	<b>(46)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>39</b>	<b>-</b>	<b>8 338</b>
<b>PASSIF ET CAPITAUX PROPRES</b>									
Capital	209	-	-	-	-	-	-	-	209
Primes liées au capital	5 044	-	-	(1 258)	-	-	-	-	3 786
Réserves	-	(12)	(37)	446	476	49	-	-	922
Résultat net	(3 955)	(14)	(4)	45	(476)	54	2	3	(4 345)
<b>Capitaux propres</b>	<b>1 297</b>	<b>(26)</b>	<b>(41)</b>	<b>(766)</b>	<b>-</b>	<b>103</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>572</b>
Provisions	-	26	-	-	-	-	-	-	26
Dettes financières non courantes	3 781	-	-	-	-	(107)	24	-	3 698
<b>Total passifs non courants</b>	<b>3 781</b>	<b>26</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>(107)</b>	<b>24</b>	<b>-</b>	<b>3 724</b>
Dettes financières courantes	544	-	308	766	-	-	13	-	1 632
Fournisseurs et comptes rattachés	2 332	-	(313)	-	-	-	-	-	2 020
Autres passifs courants	390	-	-	-	-	4	-	(3)	391
<b>Total passifs courants</b>	<b>3 266</b>	<b>-</b>	<b>(4)</b>	<b>766</b>	<b>-</b>	<b>4</b>	<b>13</b>	<b>(3)</b>	<b>4 042</b>
<b>TOTAL PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES</b>	<b>8 345</b>	<b>-</b>	<b>(46)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>(0)</b>	<b>39</b>	<b>-</b>	<b>8 338</b>

ACTIF	Au 1er janvier 2019				IFRS
	Sociaux	(a)	(c)	(f)	
Immobilisations incorporelles	832	-	(55)	-	778
Immobilisations corporelles	1	-	-	-	1
Immobilisations financières	5	-	-	-	5
<b>Total actifs non courants</b>	<b>838</b>	<b>-</b>	<b>(55)</b>	<b>-</b>	<b>784</b>
<b>Total actifs courants</b>	<b>1 600</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1 600</b>
<b>TOTAL ACTIF</b>	<b>2 438</b>	<b>-</b>	<b>(55)</b>	<b>-</b>	<b>2 383</b>
<b>PASSIF ET CAPITAUX PROPRES</b>					
Capital	137	-	-	-	137
Primes liées au capital	398	-	-	-	398
Réserves	(0)	(7)	(28)	29	(6)
Résultat net	-	-	-	-	-
<b>Capitaux propres</b>	<b>535</b>	<b>(7)</b>	<b>(28)</b>	<b>29</b>	<b>529</b>
Provisions	-	7	-	-	7
Dettes financières non courantes	380	-	386	(36)	730
<b>Total passifs non courants</b>	<b>380</b>	<b>7</b>	<b>386</b>	<b>(36)</b>	<b>737</b>
Dettes financières courantes	106	-	300	-	406
Fournisseurs et comptes rattachés	1 340	-	(713)	-	628
Autres passifs courants	77	-	-	6	83
<b>Total passifs courants</b>	<b>1 523</b>	<b>-</b>	<b>(413)</b>	<b>6</b>	<b>1 117</b>
<b>TOTAL PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES</b>	<b>2 438</b>	<b>-</b>	<b>(55)</b>	<b>(0)</b>	<b>2 383</b>

(a) Dans les comptes sociaux de la Société établis selon les normes françaises, la provision retraite est présentée dans les engagements hors bilan. Dans les comptes IFRS, une provision est comptabilisée en application de la norme IAS 19 (voir note 3.9). Au 31 décembre 2019, l'impact

comptable est une charge de 4 k€ en résultat, et la reconnaissance d'une provision non courante pour 10 k€.

- (b) Dans les comptes sociaux, le crédit impôt recherche est présenté en impôt sur le revenu, et certaines aides telles que les mesures d'activités partielles mises en place en 2020 sont présentées en déduction des charges opérationnelles. Le crédit d'impôt recherche et les aides reçues par l'Etat sont qualifiées de subvention et présentées en autres produits en application de la norme IAS 20 dans les comptes IFRS (voir note 3.14). Sur l'exercice 2019, 823 k€ ont été reconnus en autres produits, correspondant au crédit d'impôt recherche.
- (c) Dans les comptes sociaux, les licences acquises par la Société sont comptabilisées à l'actif pour leur valeur d'acquisition, correspondant à la valeur des paiements à réaliser en contrepartie de l'acquisition de l'actif. La contrepartie de l'actif est une dette fournisseur. En IFRS, la valeur de l'actif correspond à la valeur actualisée au taux d'endettement marginal de la Société des flux de paiement à réaliser. La contrepartie de l'actif est une dette financière, comptabilisée au coût amorti en application de la norme IFRS 9 (voir notes 3.1 et 3.10.4). Au 31 décembre 2019, 413 k€ de dette fournisseurs ont été reclassés en dette financière. L'impact en compte de résultat est une charge de 9 k€, correspondant principalement à l'amortissement de la dette financière.
- (d) Dans les comptes sociaux, l'émission des instruments BSAPBSAP T2 et T3 n'a pas d'impact sur les comptes. A la date de l'exercice de ces instruments, le capital social et la prime d'émission sont augmentés du prix d'exercice. Dans les comptes IFRS, ces instruments financiers sont qualifiés d'instruments dérivés et comptabilisés en dette financière pour leur juste valeur d'après les normes IAS 32 et IFRS 9. La réévaluation de la juste valeur de la dette est comptabilisée en résultat financier (voir notes 3.8, 3.10.6 et 3.16). Au 31 décembre 2019, la dette relative aux instruments financiers est de 955 k€. La variation de la juste valeur sur l'exercice a été reconnue en produit financier pour 446 k€.
- (e) Dans les comptes sociaux, l'émission de paiements en action n'a pas d'impact sur les comptes sociaux, hormis la comptabilisation en prime d'émission du montant de la souscription le cas échéant. A la date de l'exercice de ces instruments, le capital social et la prime d'émission sont augmentés du prix d'exercice. Dans les comptes IFRS, il s'agit d'un élément de rémunération qu'il convient de comptabiliser en charge opérationnelle, en application de la norme IFRS 2, en contrepartie d'un compte de réserve en capitaux propres (voir notes 3.8 et 3.15). Aucun paiement en action n'a été réalisé en 2019.
- (f) Dans les comptes sociaux, les dettes financières sont présentées au passif pour la valeur du montant perçu, augmentée le cas échéant des intérêts courus et déduction faite des montants versés. Le coût des emprunts est comptabilisé en compte de résultat. En application de la norme IFRS 9, les dettes financières sont évaluées à la date de première comptabilisation à leur juste valeur, puis au coût amorti. La réévaluation à la date de première comptabilisation des avances remboursables qui ne portent pas d'intérêts donne lieu à la reconnaissance d'une subvention. Cette subvention est reconnue au même rythme que l'avancement des coûts financés par l'avance. La part non reconnue de la subvention est comptabilisée en produits constatés d'avance (présentés en autres passifs courants). Les coûts d'emprunts sont présentés en déduction de la dette et amortis au même rythme (voir note 3.10). En 2019, l'application de cette norme a pour conséquence la reconnaissance de 32 k€ en autre produits, 3 k€ d'annulation de coûts d'emprunts en frais généraux et administratifs et 15 k€ de charges financières. Au bilan, les dettes financières sont diminuées de 55 k€ et les produits constatés d'avance augmentés de 5 k€.
- (g) Dans les comptes sociaux, les contrats de location donnent lieu à la reconnaissance d'une charge opérationnelle. En application de la norme IFRS 16, dans les comptes IFRS, les contrats de location

sont un droit d'utilisation à présenter à l'actif pour la valeur actualisée des paiements futurs, en contrepartie d'une dette financière (voir notes 3.10.2 et 3.10.5). Aucun actif n'a été reconnu en 2019.

- (h) En normes IFRS, les écarts de conversion sur les éléments bilanciaux sont comptabilisés directement en résultat financier alors qu'ils n'impactent pas le compte de résultat dans les comptes sociaux, à l'exception des pertes de change latentes.

**ANNEXE 2**  
**Comptes Sociaux et rapport du commissaire aux comptes pour l'exercice 2019**



**KPMG Audit**  
51 rue de Saint-Cyr  
CS 60409  
69338 Lyon Cedex 9  
France

Téléphone : +33 (0)4 37 64 76 00  
Télécopie : +33 (0)4 37 64 76 09  
Site internet : [www.kpmg.fr](http://www.kpmg.fr)

*NH TherAguix S.A.*  
**Rapport du commissaire aux comptes sur les  
comptes annuels**

Exercice clos le 31 décembre 2019  
NH TherAguix S.A.  
29, chemin du Vieux Chêne Tarmac - 38240 MEYLAN  
*Ce rapport contient 19 pages*  
Référence : L202-246

KPMG S.A.,  
société française membre du réseau KPMG  
constitué de cabinets indépendants adhérents de  
KPMG International Cooperative, une entité de droit suisse.

Société anonyme d'expertise  
comptable et de commissariat  
aux comptes à directoire et  
conseil de surveillance.  
Inscrite au Tableau de l'Ordre  
à Paris sous le n° 14-30080101  
et à la Compagnie Régionale  
des Commissaires aux Comptes  
de Versailles.

Siège social :  
KPMG S.A.  
Tour Eqho  
2 avenue Gambetta  
92066 Paris la Défense Cedex  
Capital : 5 497 100 €.  
Code APE 6920Z  
775 726 417 R.C.S. Nanterre  
TVA Union Européenne  
FR 77 775 726 417





**KPMG Audit**  
51 rue de Saint-Cyr  
CS 60409  
69338 Lyon Cedex 9  
France

Téléphone : +33 (0)4 37 64 76 00  
Télécopie : +33 (0)4 37 64 76 09  
Site internet : [www.kpmg.fr](http://www.kpmg.fr)

## **NH TherAguix S.A.**

Siège social : 29, chemin du Vieux Chêne Tarmac - 38240 MEYLAN  
Capital social : €.208.770

## **Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels**

Exercice clos le 31 décembre 2019

A l'assemblée générale de la société NH TherAguix S.A.,

### **Opinion**

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société NH TherAguix S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2019, tels qu'ils sont joints au présent rapport. Ces comptes ont été arrêtés par le conseil d'administration, le 2 avril 2020 sur la base des éléments disponibles à cette date dans un contexte évolutif de crise sanitaire liée au Covid-19.

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.

### **Fondement de l'opinion**

#### **Référentiel d'audit**

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités du commissaire aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

#### **Indépendance**

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2019 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

### **Justification des appréciations**

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous vous informons que les appréciations les plus importantes auxquelles nous avons procédé, selon notre jugement professionnel, ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués et sur le caractère raisonnable des estimations significatives retenues et sur la présentation d'ensemble des comptes.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble, arrêtés dans les conditions rappelées précédemment, et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

### **Vérifications spécifiques**

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires.

### **Informations données le rapport de gestion et dans les documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés actionnaires.**

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Conseil d'Administration arrêté le 2 avril 2020 et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

S'agissant des événements survenus et des éléments connus postérieurement à la date d'arrêt du rapport de gestion relatifs aux effets de la crise liée au Covid-19, la direction nous a indiqué qu'ils feront l'objet d'une communication à l'assemblée générale des actionnaires appelée à statuer sur les comptes.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnées à l'article D.441-4 du code de commerce.

### **Rapport sur le gouvernement d'entreprise**

Nous attestons de l'existence, dans le rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise, des informations requises par l'article L.225-37-4 du code de commerce.

### **Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels**

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Les comptes annuels ont été arrêtés le Conseil d'Administration.

### **Responsabilités du commissaire aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels**

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;

- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Lyon, le 2 juin 2020

KPMG Audit  
*Département de KPMG S.A.*



Stéphane Devin  
Associé

# Bilan Actif

Etat exprimé en euros

		31/12/2019			31/12/2018
		Brut	Amort. et Dépréc.	Net	Net
	Capital souscrit non appelé (I)				
ACTIF IMMOBILISE	<b>IMMOBILISATIONS INCORPORELLES</b>				
	Frais d'établissement				
	Frais de développement				
	Concessions brevets droits similaires	938 700	173 995	764 705	832 073
	Fonds commercial (1)				
	Autres immobilisations incorporelles				
	Avances et acomptes				
	<b>IMMOBILISATIONS CORPORELLES</b>				
	Terrains				
	Constructions				
	Installations techniques, mat. et outillage indus.	57 752	7 751	50 001	
	Autres immobilisations corporelles	5 516	2 389	3 127	746
	Immobilisations en cours				
Avances et acomptes					
<b>IMMOBILISATIONS FINANCIERES (2)</b>					
Participations évaluées selon mise en équival.					
Autres participations					
Créances rattachées à des participations					
Autres titres immobilisés	15		15	15	
Prêts					
Autres immobilisations financières	55 250		55 250	5 250	
	<b>TOTAL (II)</b>	<b>1 057 233</b>	<b>184 135</b>	<b>873 099</b>	<b>838 085</b>
ACTIF CIRCULANT	<b>STOCKS ET EN-COURS</b>				
	Matières premières, approvisionnements				
	En-cours de production de biens				
	En-cours de production de services				
	Produits intermédiaires et finis				
	Marchandises				
	<b>Avances et Acomptes versés sur commandes</b>	70 280		70 280	92 483
<b>CREANCES (3)</b>					
Créances clients et comptes rattachés	3 500		3 500		
Autres créances	1 321 313		1 321 313	614 282	
Capital souscrit appelé, non versé					
<b>VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT</b>					
<b>DISPONIBILITES</b>	2 945 085		2 945 085	881 734	
COMPTES DE REGULARISATION	Charges constatées d'avance	32 168		32 168	11 100
	<b>TOTAL (III)</b>	<b>4 372 346</b>		<b>4 372 346</b>	<b>1 599 599</b>
	Frais d'émission d'emprunt à étaler (IV)				
Primes de remboursement des obligations (V)					
Ecart de conversion actif (VI)	17		17		
	<b>TOTAL ACTIF (I à VI)</b>	<b>5 429 596</b>	<b>184 135</b>	<b>5 245 461</b>	<b>2 437 684</b>

(1) dont droit au bail

(2) dont immobilisations financières à moins d'un an

(3) dont créances à plus d'un an

# Bilan Passif

Etat exprimé en euros

31/12/2019

31/12/2018

		31/12/2019	31/12/2018
<b>Capitaux Propres</b>	Capital social ou individuel	173 459	137 190
	Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	4 183 484	2 184 503
	Ecarts de réévaluation		
	<b>RESERVES</b>		
	Réserve légale		
	Réserves statutaires ou contractuelles		
	Réserves réglementées		
	Autres réserves		
	Report à nouveau		(263 222)
	<b>Résultat de l'exercice</b>	<b>(3 156 602)</b>	<b>(1 523 325)</b>
Subventions d'investissement			
Provisions réglementées			
	<b>Total des capitaux propres</b>	<b>1 200 341</b>	<b>535 146</b>
<b>Autres fonds propres</b>	Produits des émissions de titres participatifs		
	Avances conditionnées	292 500	217 500
	<b>Total des autres fonds propres</b>	<b>292 500</b>	<b>217 500</b>
<b>Provisions</b>	Provisions pour risques	17	
	Provisions pour charges		
	<b>Total des provisions</b>	<b>17</b>	
<b>DETTES (1)</b>	<b>DETTES FINANCIERES</b>		
	Emprunts obligataires convertibles		
	Autres emprunts obligataires		
	Emprunts dettes auprès des établissements de crédit (2)	97 474	163 561
	Emprunts et dettes financières divers	1 105 980	105 008
	Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
	<b>DETTES D'EXPLOITATION</b>		
	Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 920 320	485 257
	Dettes fiscales et sociales	133 830	76 212
	<b>DETTES DIVERSES</b>		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	495 000	855 000	
Autres dettes			
Produits constatés d'avance (1)			
	<b>Total des dettes</b>	<b>3 752 604</b>	<b>1 685 038</b>
	Ecarts de conversion passif		
	<b>TOTAL PASSIF</b>	<b>5 245 461</b>	<b>2 437 684</b>
	Résultat de l'exercice exprimé en centimes	(3 156 602,34)	(1 523 324,60)
(1)	Dettes et produits constatés d'avance à moins d'un an	2 645 209	1 489 050
(2)	Dont concours bancaires courants, et soldes créditeurs de banques et CCP	1 112	652

# Compte de Résultat 1/2

Etat exprimé en euros

31/12/2019

31/12/2018

		France	Exportation	12 mois	12 mois
<b>PRODUITS D'EXPLOITATION</b>	Ventes de marchandises				
	Production vendue (Biens)	41 667	1 079	42 746	7 946
	Production vendue (Services et Travaux)				30
	<b>Montant net du chiffre d'affaires</b>	<b>41 667</b>	<b>1 079</b>	<b>42 746</b>	<b>7 976</b>
	Production stockée				
	Production immobilisée				
	Subventions d'exploitation			117 188	30 590
Reprises sur provisions et amortissements, transfert de charges			2 801	2 726	
Autres produits			189	387	
<b>Total des produits d'exploitation (1)</b>				<b>162 923</b>	<b>41 678</b>
<b>CHARGES D'EXPLOITATION</b>	Achats de marchandises				
	Variation de stock				
	Achats de matières et autres approvisionnements			92 483	
	Variation de stock				
	Autres achats et charges externes			3 360 485	1 478 603
	Impôts, taxes et versements assimilés			8 596	3 343
	Salaires et traitements			455 719	294 543
	Charges sociales du personnel			145 771	78 026
	Cotisations personnelles de l'exploitant				
	Dotations aux amortissements :				
	- sur immobilisations			76 179	68 060
	- charges d'exploitation à répartir				
Dotations aux dépréciations :					
- sur immobilisations					
- sur actif circulant					
Dotations aux provisions					
Autres charges			32 576	76	
<b>Total des charges d'exploitation (2)</b>				<b>4 171 809</b>	<b>1 922 651</b>
<b>RESULTAT D'EXPLOITATION</b>				<b>(4 008 886)</b>	<b>(1 880 973)</b>

# Compte de Résultat 2/2

Etat exprimé en euros

		31/12/2019	31/12/2018
<b>RESULTAT D'EXPLOITATION</b>		<b>(4 008 886)</b>	<b>(1 880 973)</b>
<b>Opéra. comm.</b>	Bénéfice attribué ou perte transférée Perte supportée ou bénéfice transféré		
<b>PRODUITS FINANCIERS</b>	De participations (3) D'autres valeurs mobilières et créances d'actif immobilisé (3) Autres intérêts et produits assimilés (3) Reprises sur provisions et dépréciations et transferts de charges Différences positives de change Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement		
	<b>Total des produits financiers</b>		
<b>CHARGES FINANCIERES</b>	Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions Intérêts et charges assimilées (4) Différences négatives de change Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement	17 12 058	8 360
	<b>Total des charges financières</b>	<b>12 074</b>	<b>8 360</b>
<b>RESULTAT FINANCIER</b>		<b>(12 074)</b>	<b>(8 360)</b>
<b>RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS</b>		<b>(4 020 960)</b>	<b>(1 889 333)</b>
<b>PRODUITS EXCEPTIONNELS</b>	Sur opérations de gestion Sur opérations en capital Reprises sur provisions et dépréciations et transferts de charges	41 252	
	<b>Total des produits exceptionnels</b>	<b>41 252</b>	
<b>CHARGES EXCEPTIONNELLES</b>	Sur opérations de gestion Sur opérations en capital Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions		207
	<b>Total des charges exceptionnelles</b>		<b>207</b>
<b>RESULTAT EXCEPTIONNEL</b>		<b>41 252</b>	<b>(207)</b>
PARTICIPATION DES SALARIES IMPOTS SUR LES BENEFICES		(823 106)	(366 216)
<b>TOTAL DES PRODUITS</b>		<b>204 175</b>	<b>41 678</b>
<b>TOTAL DES CHARGES</b>		<b>3 360 778</b>	<b>1 565 003</b>
<b>RESULTAT DE L'EXERCICE</b>		<b>(3 156 602)</b>	<b>(1 523 325)</b>

- (1) dont produits afférents à des exercices antérieurs  
(2) dont charges afférentes à des exercices antérieurs  
(3) dont produits concernant les entreprises liées  
(4) dont intérêts concernant les entreprises liées



# Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Les comptes annuels de l'exercice ont été élaborés et présentés conformément aux règles générales applicables en la matière et dans le respect du principe de prudence.

Le bilan de l'exercice présente un total de **5 245 461** euros.

Le compte de résultat, présenté sous forme de liste, affiche un total **produits** de **204 175** euros et un total **charges** de **3 360 778** euros, dégageant ainsi une **perte** de **-3 156 602** euros.

L'exercice considéré, d'une durée de 12 mois débute le **01/01/2019** et se termine le **31/12/2019**.

## Règles générales

Les comptes de l'exercice clos ont été élaborés et présentés conformément aux règles comptables dans le respect des principes prévus par les articles 121-1 et 121-5 et suivants du Plan Comptable Général 2014.

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du code de commerce, du décret comptable du 29 novembre 1983 ainsi que du règlement ANC 2017-01 du 5 mai 2017 relatif à la modification des annexes et du règlement ANC 2016-07 du 4 Novembre 2016 homologué en date du 26 Décembre 2017.

Les conventions comptables ont été appliquées avec sincérité dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base :

- continuité de l'exploitation,
- 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.

Aucun changement dans les méthodes d'évaluation et dans les méthodes de présentation n'a été apporté.

Les principales méthodes utilisées sont :

## Immobilisations incorporelles et corporelles

Les immobilisations corporelles et incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition pour les actifs acquis à titre onéreux, à leur valeur vénale pour les actifs acquis à titre gratuit et par voie d'échange, ou à leur coût de production.

La Société a apprécié à la date de clôture, en considérant les informations internes et externes à sa disposition, l'existence d'indices montrant que les actifs ont pu perdre notablement de la valeur.

La durée d'amortissement retenue par simplification est la durée d'usage pour les biens non décomposables à l'origine

# Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Les amortissements sont calculés suivant le mode linéaire en fonction de la durée de vie prévue :

* Concessions, logiciels et brevets :	à l'unité d'oeuvre (annuités)
* Matériel et outillage :	3 à 4 ans
* Matériel de bureau et informatique :	3 à 4 ans

Les éléments non amortissables de l'actif immobilisé sont inscrits pour leur valeur brute constituée par le coût d'achat hors frais accessoires.

Lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur brute, une provision pour dépréciation est constituée du montant de la différence.

## **Créances et dettes**

Les créances et les dettes ont été évaluées pour leur valeur nominale.

## **Disponibilités**

Les liquidités disponibles en banque ou en caisse ont été évaluées pour leur valeur.

## **Frais d'émission des emprunts**

Les frais d'émission des emprunt sont pris en compte immédiatement dans les charges de l'exercice.

## **Frais d'augmentation de capital imputé sur la prime d'émission**

La société a opté pour la méthode préférentielle qui consiste à imputer les frais d'augmentation de capital sur le compte de prime d'émission

## **Produits et charges exceptionnels**

Les produits et charges exceptionnels tiennent compte des éléments qui ne sont pas liés à l'activité normale de l'entreprise.

## **Faits caractéristiques de l'exercice**

### **Statut Jeune Entreprise Innovante**

La société a opté pour le statut de Jeune Entreprise Innovante et bénéficie à ce titre d'exonération de certaines cotisations sociales et taxes.

### **Crédit d'impôt recherche**

Au cours de l'exercice clos au 31/12/2019, la société a procédé à des opérations de recherche et de développement. elle bénéficie à ce titre d'un crédit d'impôt dont le montant de 823 K€.

### **Subventions**

# Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Au cours de l'exercice 2019, la Société bénéficie de deux subventions obtenues auprès de l'ANRT, dans le cadre de ses activités de Recherche et Développement. Le montant maximal cumulé des aides accordées au titre de ces subventions s'élève à 345k€ dont 69k€ ont déjà été perçus par la société au cours des exercices précédents. Un montant de 102k€ est enregistré en produits dans les comptes clôturant au 31/12/2019, dont 6k€ apparaissent en Produits à recevoir.

Ces subventions sont comptabilisées au compte de résultat, au prorata des dépenses comptabilisées sur l'exercice et relatives aux projets correspondants, dans le respect des critères d'éligibilité des dépenses, spécifiques à chaque subvention.

Parallèlement, la société bénéficie de 2 subventions accordées par l'ANRT et relatives au dispositif CIFRE pour l'emploi de deux jeunes doctorants sur l'année 2019. Les contrats ont une durée de 36 mois et donnent droit à une aide de 3.5K€ par trimestre et par doctorant.

## **Aides à la R&D**

La Société bénéficie d'aides à l'Innovation, obtenues auprès de la BPI sous forme d'avances remboursables, pour un montant total de 230k€. Au cours de l'exercice 2019, la société a procédé à des remboursements au titre de ces aides pour un montant de 25k€.

Elle bénéficie aussi de deux prêts Amorçage Investissement accordés par la BPI pour un montant total de 1.1M€. Au cours de l'exercice 2019, elle a procédé à des remboursements au titre de ces prêts pour un montant de 5k€.

## **Concession de sous-licences de brevets et contrat de transfert et d'exploitation de savoir faire**

En juin 2019, la société a signé un premier contrat de concession de sous-licence lui procurant un droit d'exploitation exclusif sur 4 familles de brevets. En Octobre 2017, elle a complété sa démarche en signant un contrat de transfert de savoir-faire et de licence exclusive d'exploitation sur ce savoir-faire, portant sur ces mêmes familles de brevets.

La totalité des redevances forfaitaires relatives à ces contrats sont immobilisées pour un montant de 938K€, elles sont amorties linéairement sur la durée de vie du brevet. En fin d'année 2019, le montant de redevances restant à régler s'élève à 413K€ HT et est inscrit en compte "408400 - Fournisseurs d'immobilisations-factures non parvenues".

## **Transformation de la société en Société Anonyme**

Le 19 mars 2019, la présidente a constaté la transformation de la société sous forme de société anonyme, telle que cela avait été décidé par l'assemblée générale mixte du 22 février 2019.

## **Mouvements sur le capital et la prime d'émission**

Au 1er janvier 2019 le capital social de la société s'élève à 137 190 Euros, et se compose de 13 719 actions ordinaires d'une valeur nominale de 10 Euros chacune.

Lors de l'assemblée générale mixte du 22 février 2019, il a été décidé de procéder à une augmentation de capital d'un montant de 13M€, prime d'émission incluse, versée en trois tranches de 4M€ chacune. La réalisation de cette opération a été constatée par la présidente le 19 mars 2019.

Lors de cette assemblée générale, il a aussi été décidé :

- de créer une nouvelle catégorie d'actions, dites actions de préférence de catégorie A, auxquelles est

# Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

attaché un bon de souscription anti-dilutif

- de procéder au split des actions O en divisant par dix leur valeur nominale et en multipliant par dix le nombre d'actions, et de procéder à la conversion de 15 350 Actions O en Actions A
- de procéder à l'émission de 36 269 Actions A
- de procéder à l'émission de bons de souscription BSAPT<sub>2</sub> et de bons de souscription BSAPT<sub>3</sub> correspondant au versement des deuxième et troisième tranches de cette augmentation de capital

Au 31 décembre 2019, le capital de la société est donc composé de 121 840 actions ordinaires O et 51 619 actions de préférence A, chacune d'une valeur nominale de 1 Euro soit un montant total de 173 459 Euros. A chaque action A est attaché un bon de souscription d'action A « anti-dilutif ».

Tableau récapitulatif des BSA au 31 décembre 2019

Type de Bons	31/12/2018		Mouvements sur 2019					31/12/2019				
	Emis	Attribués	Emis (après Split)	Attribués (après Split)	Expirés	Convertis	Exercés	Emis	Attribués	Expirés	Convertis	Exercés
BSA (Ratchet)	3 244	3 244	32 440	32 440	- 5 970	-15 350		32 440	32 440	-5 970	- 15 350	
BSA <sub>2017</sub>	50	50	500	500				500	500			
BSAP (Ratchet)			36 269	36 269		15 350		36 269	36 269		15 350	
BSAPT <sub>2</sub> (*)			44 140	44 140				44 140	44 140			
BSAPT <sub>3</sub> (*)			44 140	44 140				44 140	44 140			
<b>TOTAL</b>	<b>3 294</b>	<b>3 294</b>	<b>157 489</b>	<b>157 489</b>	<b>- 5 970</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>157 489</b>	<b>157 489</b>	<b>-5 970</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

(\*) ratio de conversion en Actions A de 0,8

BSA (ratchet), et BSA2017 convertissent en actions O

BSAP (ratchet), BSAPT2 et BSAPT3 convertissent en actions A

## Imputation des pertes reportées sur les primes d'émission

Sur proposition du Conseil d'Administration, l'Assemblée Générale Ordinaire Annuelle qui s'est tenue le 26 juin 2019, a décidé d'imputer le report à nouveau débiteur et la perte de l'exercice 2018 pour un montant de 1 786 547 Euros sur le compte « Prime d'émission, de fusion, d'apport ».

Parallèlement, les frais d'augmentation de capital d'un montant de 349k€ ont été comptabilisés en déduction du compte « Prime d'émission, de fusion, d'apport », selon la méthode préférentielle.

A l'issue de ces décisions, les comptes de Capitaux Propres de la société sont impactés comme décrit ci-dessous :

	Solde du bilan - en Euros	
	Avant AGM du 26/06/2019	Au 31/12/2019
Capital	173 459 €	173 459 €
Prime d'émission, de fusion, d'apport	6 319 169 €	4 183 484 €
Report à nouveau	(263 222) €	0 €
Résultat de l'exercice	(1 523 325) €	(3 156 602) €
<b>Total des capitaux propres</b>	<b>4 706 081 €</b>	<b>1 200 341 €</b>

# Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

## Evènements postérieurs à la date de clôture de l'exercice

### Continuité d'exploitation et plan de financement

La situation déficitaire de la société s'explique par le caractère innovant du produit et des méthodes développées, qui implique une phase amont de recherche, de développement et d'essais cliniques pendant laquelle la société n'encaisse aucun revenu associé.

En Mars 2020, la deuxième tranche de l'augmentation de capital décidée lors de l'Assemblée Générale du 22/02/2019 a été libérée, par exercice de 44 140 BSAT2 et pour un montant de 4M€.

Libération de la deuxième tranche de l'augmentation de capital décidée le 22 février 2019

En date du 24/03/2020, le président du Conseil d'administration a constaté la libération de la deuxième tranche de l'augmentation décidée lors de l'AG du 22/02/2019, pour un montant de 4M€.

### Aides à la R&D

En février 2020, la Société a signé un nouveau contrat d'aide à la R&D accordé par la BPI sous forme d'avance remboursable, d'un montant total de 1,6M€ dont 640k€ ont été encaissés au cours du premier trimestre 2020.

### COVID-19

Au cours du mois de mars 2020, les activités de la Société ont commencé à être affectées par l'épidémie de COVID-19, l'état d'urgence et les diverses mesures annoncées par le gouvernement français. Pour NH Theraguix, le principal impact concerne le ralentissement dans le rythme d'inclusion des patients pour les essais cliniques en cours. Compte tenu du caractère récent de cet évènement, et des mesures annoncées par le gouvernement pour venir en aide aux entreprises, il n'est pas possible, à la date présente d'apprécier l'impact chiffré éventuel de cet évènement pour NH Theraguix.

Lors de l'arrêté des comptes annuels 2019 par le Conseil d'administration, la direction de la structure n'avait pas connaissance d'incertitudes significatives qui remettent en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Par conséquent, les états financiers relatifs à l'exercice 2019, préparés sur la base de la continuité de l'activité, n'ont pas été ajustés.

## Immobilisations

Etat exprimé en euros

	Valeurs brutes début d'exercice	Mouvements de l'exercice				Valeurs brutes au 31/12/2019
		Augmentations		Diminutions		
		Réévaluations	Acquisitions	Virt p.à p.	Cessions	
<b>INCORPORELLES</b>						
Frais d'établissement et de développement						
Autres	938 700					938 700
<b>TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES</b>	<b>938 700</b>					<b>938 700</b>
<b>CORPORELLES</b>						
Terrains						
Constructions sur sol propre sur sol d'autrui instal. agencet aménagement						
Instal technique, matériel outillage industriels			57 752			57 752
Instal., agencement, aménagement divers						
Matériel de transport						
Matériel de bureau, mobilier	2 076		3 440			5 516
Emballages récupérables et divers						
Immobilisations corporelles en cours						
Avances et acomptes						
<b>TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES</b>	<b>2 076</b>		<b>61 192</b>			<b>63 268</b>
<b>FINANCIERES</b>						
Participations évaluées en équivalence						
Autres participations						
Autres titres immobilisés	15					15
Prêts et autres immobilisations financières	5 250		50 000			55 250
<b>TOTAL IMMOBILISATIONS FINANCIERES</b>	<b>5 265</b>		<b>50 000</b>			<b>55 265</b>
<b>TOTAL</b>	<b>946 041</b>		<b>111 192</b>			<b>1 057 233</b>

## Amortissements

Etat exprimé en euros		Amortissements début d'exercice	Mouvements de l'exercice		Amortissements au 31/12/2019
			Dotations	Diminutions	
<b>INCORPORELLES</b>	Frais d'établissement et de développement				
	Autres	106 627	67 368		173 995
	<b>TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES</b>	<b>106 627</b>	<b>67 368</b>		<b>173 995</b>
<b>CORPORELLES</b>	Terrains				
	Constructions sur sol propre sur sol d'autrui instal. agencement aménagement				
	Instal technique, matériel outillage industriels		7 751		7 751
	Autres Instal., agencement, aménagement divers Matériel de transport Matériel de bureau, mobilier Emballages récupérables et divers	1 329	1 060		2 389
<b>TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES</b>	<b>1 329</b>	<b>8 810</b>		<b>10 140</b>	
<b>TOTAL</b>		<b>107 956</b>	<b>76 179</b>		<b>184 135</b>

### Ventilation des mouvements affectant la provision pour amortissements dérogatoires

	Ventilation des mouvements affectant la provision pour amortissements dérogatoires						Mouvement net des amortisse- ment à la fin de l'exercice
	Dotations			Reprises			
	Différentiel de durée et autre	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	Différentiel de durée et autre	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	
Frais d'établissement et de développement							
Autres immobilisations incorporelles							
<b>TOTAL IMMOB INCORPORELLES</b>							
Terrains							
Constructions sur sol propre sur sol d'autrui instal, agencement, aménag.							
Instal. technique matériel outillage industriels							
Instal générales Agenct aménagt divers							
Matériel de transport							
Matériel de bureau, informatique, mobilier							
Emballages récupérables, divers							
<b>TOTAL IMMOB CORPORELLES</b>							
Frais d'acquisition de titres de participation							
<b>TOTAL</b>							
<b>TOTAL GENERAL NON VENTILE</b>							

# Créances et Dettes

Etat exprimé en euros

		31/12/2019	1 an au plus	plus d'1 an
<b>CREANCES</b>	Créances rattachées à des participations			
	Prêts (1) (2)			
	Autres immobilisations financières	55 250		55 250
	Clients douteux ou litigieux			
	Autres créances clients	3 500	3 500	
	Créances représentatives des titres prêtés			
	Personnel et comptes rattachés			
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux			
	Impôts sur les bénéfices	823 106	823 106	
	Taxes sur la valeur ajoutée	429 377	429 377	
	Autres impôts, taxes versements assimilés			
	Divers	63 114	63 114	
	Groupe et associés (2)			
	Débiteurs divers	5 717	5 717	
Charges constatées d'avances	32 168	32 168		
<b>TOTAL DES CREANCES</b>		<b>1 412 231</b>	<b>1 356 981</b>	<b>55 250</b>
(1) Prêts accordés en cours d'exercice				
(1) Remboursements obtenus en cours d'exercice				
(2) Prêts et avances consentis aux associés (personnes physiques)				

		31/12/2019	1 an au plus	1 à 5 ans	plus de 5 ans
<b>DETTES</b>	Emprunts obligataires convertibles (1)				
	Autres emprunts obligataires (1)				
	Emp. dettes ets de crédit à 1an max. à l'origine (1)	1 112	1 112		
	Emp. dettes ets de crédit à plus 1an à l'origine (1)	96 362	67 717	28 645	
	Emprunts et dettes financières divers (1) (2)	1 103 723	24 973	478 750	600 000
	Fournisseurs et comptes rattachés	1 920 320	1 920 320		
	Personnel et comptes rattachés	63 609	63 609		
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux	57 276	57 276		
	Impôts sur les bénéfices				
	Taxes sur la valeur ajoutée	7 040	7 040		
	Obligations cautionnées				
	Autres impôts, taxes et assimilés	5 905	5 905		
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	495 000	495 000		
	Groupe et associés (2)	2 258	2 258		
	Autres dettes				
	Dettes représentatives de titres empruntés				
Produits constatés d'avance					
<b>TOTAL DES DETTES</b>		<b>3 752 604</b>	<b>2 645 209</b>	<b>507 395</b>	<b>600 000</b>
(1) Emprunts souscrits en cours d'exercice		1 000 000			
(1) Emprunts remboursés en cours d'exercice		71 241			
(2) Emprunts dettes associés (personnes physiques)		8			



ANNEXE - Elément 6.10

## Produits à recevoir

Etat exprimé en euros

31/12/2019

<b>Total des Produits à recevoir</b>		<b>68 831</b>
<b>Autres créances</b>		<b>68 831</b>
<i>Etat produit à recevoir</i>	63 114	
<i>Produits à recevoir</i>	5 717	

ANNEXE - Élément 6.11

## Charges à payer

Etat exprimé en euros

31/12/2019

<b>Total des Charges à payer</b>		<b>1 513 286</b>
<b>Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit</b>		<b>1 236</b>
<i>Int.courus / emp.ets crédit</i>	124	
<i>Agios à payer</i>	1 112	
<b>Emprunts et dettes financières divers</b>		<b>3 973</b>
<i>Intérêts courus / autres établissements</i>	3 973	
<b>Dettes fournisseurs et comptes rattachés</b>		<b>927 888</b>
<i>Factures non parvenues - Odicéo</i>	43 428	
<i>Factures non parvenues - Client</i>	884 460	
<b>Dettes fiscales et sociales</b>		<b>85 189</b>
<i>Provision cp</i>	10 912	
<i>Personnel-Ch.à payer-Pr.à rec.</i>	52 348	
<i>Provision ch/ cp</i>	2 283	
<i>Provision pour ch soc / primes</i>	17 006	
<i>Etat charges à payer</i>	2 640	
<b>Dettes fournisseurs d'immobilisation</b>		<b>495 000</b>
<i>Fact.non parv. - frss d'immos</i>	495 000	

**ANNEXE 3**  
**Comptes Sociaux et rapport du commissaire aux comptes pour l'exercice 2020**



**KPMG SA**  
51 rue de Saint Cyr  
69009 Lyon

# *NH TherAguix S.A.*

*Rapport du commissaire aux comptes sur les  
comptes annuels*

Exercice clos le 31 décembre 2020  
NH TherAguix S.A.  
29 Chemin du Vieux Chêne 38240 MEYLAN

KPMG SA  
société française membre du réseau  
KPMG constitué de cabinets  
indépendants adhérents de KPMG  
International Limited, une société de  
droit anglais ("private company limited  
by guarantee").

SA  
Société de commissariat aux comptes  
Siège social : Tour EQHO  
2 Avenue Gambetta  
CS 60055  
92066 Paris La Défense Cedex  
775726417 RCS NANTERRE



**KPMG SA**  
51 rue de Saint Cyr  
69009 Lyon

## **NH TherAguix S.A.**

29 Chemin du Vieux Chêne 38240 MEYLAN

### **Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels**

Exercice clos le 31 décembre 2020

À l'assemblée générale de la société NH TherAguix S.A.,

#### **Opinion**

En exécution de la mission qui nous a été confiée par l'assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société NH TherAguix S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2020, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

#### **Fondement de l'opinion**

##### ***Référentiel d'audit***

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie "Responsabilités du commissaire aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels" du présent rapport.

##### ***Indépendance***

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le code de commerce et par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes, sur la période du 1er janvier 2020 à la date d'émission de notre rapport.

### **Justification des appréciations**

La crise mondiale liée à la pandémie de COVID-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes de cet exercice. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

C'est dans ce contexte complexe et évolutif que, en application des dispositions des articles L.823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous vous informons que les appréciations les plus importantes auxquelles nous avons procédé, selon notre jugement professionnel, ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués et sur la présentation d'ensemble des comptes, notamment pour ce qui concerne les brevets et droits similaires.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

### **Vérifications spécifiques**

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires.

### ***Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires***

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnées à l'article D.441-6 du code de commerce.

### ***Rapport sur le gouvernement d'entreprise***

Nous attestons de l'existence, dans le rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise, des informations requises par l'article L.225-37-4 du code de commerce.

### ***Autres informations***

### **Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels**

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

## **Responsabilités du commissaire aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels**

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;



**NH TherAguix S.A.**  
*Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels*  
31 décembre 2020

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Lyon, le 12 mai 2021

KPMG SA

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Stéphane Devin', written over a faint, light blue rectangular stamp.

Stéphane Devin

Associé



# Bilan Actif

Etat exprimé en euros

		31/12/2020			31/12/2019
		Brut	Amort. et Dépréc.	Net	Net
Capital souscrit non appelé (I)					
ACTIF IMMOBILISE	<b>IMMOBILISATIONS INCORPORELLES</b>				
	Frais d'établissement				
	Frais de développement				
	Concessions brevets droits similaires	1 366 100	251 267	1 114 833	764 705
	Fonds commercial (1)				
	Autres immobilisations incorporelles				
	Avances et acomptes				
	<b>IMMOBILISATIONS CORPORELLES</b>				
	Terrains				
	Constructions				
	Installations techniques, mat. et outillage indus.	57 752	19 301	38 451	50 001
	Autres immobilisations corporelles	14 128	5 268	8 859	3 127
	Immobilisations en cours				
	Avances et acomptes				
<b>IMMOBILISATIONS FINANCIERES (2)</b>					
Participations évaluées selon mise en équival.					
Autres participations					
Créances rattachées à des participations					
Autres titres immobilisés	15		15	15	
Prêts					
Autres immobilisations financières	55 250		55 250	55 250	
	<b>TOTAL (II)</b>	<b>1 493 245</b>	<b>275 837</b>	<b>1 217 408</b>	<b>873 099</b>
ACTIF CIRCULANT	<b>STOCKS ET EN-COURS</b>				
	Matières premières, approvisionnements				
	En-cours de production de biens				
	En-cours de production de services				
	Produits intermédiaires et finis				
	Marchandises				
	<b>Avances et Acomptes versés sur commandes</b>	88 000		88 000	70 280
<b>CREANCES (3)</b>					
Créances clients et comptes rattachés	7 000		7 000	3 500	
Autres créances	1 561 961		1 561 961	1 321 313	
Capital souscrit appelé, non versé					
<b>VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT</b>					
<b>DISPONIBILITES</b>	5 186 922		5 186 922	2 945 085	
COMPTES DE REGULARISATION	Charges constatées d'avance	283 398		283 398	32 168
	<b>TOTAL (III)</b>	<b>7 127 281</b>		<b>7 127 281</b>	<b>4 372 346</b>
	Frais d'émission d'emprunt à étaler (IV)				
Primes de remboursement des obligations (V)					
Ecart de conversion actif (VI)				17	
	<b>TOTAL ACTIF (I à VI)</b>	<b>8 620 526</b>	<b>275 837</b>	<b>8 344 689</b>	<b>5 245 461</b>

(1) dont droit au bail

(2) dont immobilisations financières à moins d'un an

(3) dont créances à plus d'un an

# Bilan Passif

Etat exprimé en euros

31/12/2020

31/12/2019

		31/12/2020	31/12/2019
<b>Capitaux Propres</b>	Capital social ou individuel	208 770	173 459
	Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	5 043 919	4 183 484
	Ecarts de réévaluation		
	<b>RESERVES</b>		
	Réserve légale		
	Réserves statutaires ou contractuelles		
	Réserves réglementées		
	Autres réserves		
	Report à nouveau		
	<b>Résultat de l'exercice</b>	<b>(3 955 292)</b>	<b>(3 156 602)</b>
Subventions d'investissement			
Provisions réglementées			
	<b>Total des capitaux propres</b>	<b>1 297 397</b>	<b>1 200 341</b>
<b>Autres fonds propres</b>	Produits des émissions de titres participatifs		
	Avances conditionnées	905 000	292 500
	<b>Total des autres fonds propres</b>	<b>905 000</b>	<b>292 500</b>
<b>Provisions</b>	Provisions pour risques		17
	Provisions pour charges		
	<b>Total des provisions</b>		<b>17</b>
<b>DETTES (1)</b>	<b>DETTES FINANCIERES</b>		
	Emprunts obligataires convertibles		
	Autres emprunts obligataires		
	Emprunts dettes auprès des établissements de crédit (2)	2 181 368	97 474
	Emprunts et dettes financières divers	1 241 411	1 105 980
	Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
	<b>DETTES D'EXPLOITATION</b>		
	Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 478 416	1 920 320
	Dettes fiscales et sociales	383 931	133 830
	<b>DETTES DIVERSES</b>		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	853 800	495 000	
Autres dettes			
Produits constatés d'avance (1)			
	<b>Total des dettes</b>	<b>6 138 926</b>	<b>3 752 604</b>
	Ecarts de conversion passif	3 366	
	<b>TOTAL PASSIF</b>	<b>8 344 689</b>	<b>5 245 461</b>
	Résultat de l'exercice exprimé en centimes	(3 955 291,61)	(3 156 602,34)
(1)	Dettes et produits constatés d'avance à moins d'un an	4 040 637	2 645 209
(2)	Dont concours bancaires courants, et soldes créditeurs de banques et CCP	1 088	1 112

# Compte de Résultat 1/2

Etat exprimé en euros

31/12/2020

31/12/2019

		France	Exportation	12 mois	12 mois
<b>PRODUITS D'EXPLOITATION</b>	Ventes de marchandises				
	Production vendue (Biens)				42 746
	Production vendue (Services et Travaux)				
	<b>Montant net du chiffre d'affaires</b>				<b>42 746</b>
	Production stockée				
	Production immobilisée				
	Subventions d'exploitation			254 637	117 188
Reprises sur provisions et amortissements, transfert de charges			8 593	2 801	
Autres produits			1 093	189	
<b>Total des produits d'exploitation (1)</b>				<b>264 323</b>	<b>162 923</b>
<b>CHARGES D'EXPLOITATION</b>	Achats de marchandises				
	Variation de stock				
	Achats de matières et autres approvisionnements			34 092	92 483
	Variation de stock				
	Autres achats et charges externes			3 616 734	3 360 485
	Impôts, taxes et versements assimilés			11 743	8 596
	Salaires et traitements			1 012 796	455 719
	Charges sociales du personnel			326 219	145 771
	Cotisations personnelles de l'exploitant				
	Dotations aux amortissements :				
	- sur immobilisations			91 702	76 179
	- charges d'exploitation à répartir				
Dotations aux dépréciations :					
- sur immobilisations					
- sur actif circulant					
Dotations aux provisions					
Autres charges			42 088	32 576	
<b>Total des charges d'exploitation (2)</b>				<b>5 135 374</b>	<b>4 171 809</b>
<b>RESULTAT D'EXPLOITATION</b>				<b>(4 871 051)</b>	<b>(4 008 886)</b>

# Compte de Résultat 2/2

Etat exprimé en euros

31/12/2020

31/12/2019

RESULTAT D'EXPLOITATION		(4 871 051)	(4 008 886)
Opéra. comm.	Bénéfice attribué ou perte transférée Perte supportée ou bénéfice transféré		
PRODUITS FINANCIERS	De participations (3)		
	D'autres valeurs mobilières et créances d'actif immobilisé (3)		
	Autres intérêts et produits assimilés (3)	1 503	
	Reprises sur provisions et dépréciations et transferts de charges	17	
	Différences positives de change		
	Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement		
	<b>Total des produits financiers</b>	<b>1 520</b>	
CHARGES FINANCIERS	Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions		17
	Intérêts et charges assimilées (4)	61 225	12 058
	Différences négatives de change		
	Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement		
	<b>Total des charges financières</b>	<b>61 225</b>	<b>12 074</b>
<b>RESULTAT FINANCIER</b>		<b>(59 705)</b>	<b>(12 074)</b>
<b>RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS</b>		<b>(4 930 756)</b>	<b>(4 020 960)</b>
PRODUITS EXCEPTIONNELS	Sur opérations de gestion		41 252
	Sur opérations en capital		
	Reprises sur provisions et dépréciations et transferts de charges		
	<b>Total des produits exceptionnels</b>		<b>41 252</b>
CHARGES EXCEPTIONNELLES	Sur opérations de gestion		
	Sur opérations en capital		
	Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions		
	<b>Total des charges exceptionnelles</b>		
<b>RESULTAT EXCEPTIONNEL</b>			<b>41 252</b>
PARTICIPATION DES SALARIES IMPOTS SUR LES BENEFICES		(975 464)	(823 106)
<b>TOTAL DES PRODUITS</b>		<b>265 843</b>	<b>204 175</b>
<b>TOTAL DES CHARGES</b>		<b>4 221 135</b>	<b>3 360 778</b>
<b>RESULTAT DE L'EXERCICE</b>		<b>(3 955 292)</b>	<b>(3 156 602)</b>

- (1) dont produits afférents à des exercices antérieurs  
(2) dont charges afférentes à des exercices antérieurs  
(3) dont produits concernant les entreprises liées  
(4) dont intérêts concernant les entreprises liées

# Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Les comptes annuels de l'exercice ont été élaborés et présentés conformément aux règles générales applicables en la matière et dans le respect du principe de prudence.

Le bilan de l'exercice présente un total de **8 344 689** euros.

Le compte de résultat, présenté sous forme de liste, affiche un total **produits** de **265 843** euros et un total **charges** de **4 221 135** euros, dégageant ainsi une **perte** de **-3 955 292** euros.

L'exercice considéré, d'une durée de 12 mois débute le **01/01/2020** et se termine le **31/12/2020**.

La société a procédé à quatre recrutements permanents au cours de l'exercice 2020.

Son effectif moyen sur l'année 2020 s'établit à 9 équivalents temps plein (dirigeant exclus).

## Règles générales

Les comptes de l'exercice clos ont été élaborés et présentés conformément aux règles comptables dans le respect des principes prévus par les articles 121-1 et 121-5 et suivants du Plan Comptable Général 2014.

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du code de commerce, du décret comptable du 29 novembre 1983 ainsi que du règlement ANC 2017-01 du 5 mai 2017 relatif à la modification des annexes et du règlement ANC 2016-07 du 4 Novembre 2016 homologué en date du 26 Décembre 2017.

Les conventions comptables ont été appliquées avec sincérité dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base :

- continuité de l'exploitation,
- 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.

Aucun changement dans les méthodes d'évaluation et dans les méthodes de présentation n'a été apporté.

Les principales méthodes utilisées sont :

## Immobilisations incorporelles et corporelles

Les immobilisations corporelles et incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition pour les actifs acquis à titre onéreux, à leur valeur vénale pour les actifs acquis à titre gratuit et par voie d'échange, ou à leur coût de production.

La Société a apprécié à la date de clôture, en considérant les informations internes et externes à sa disposition, l'existence d'indices montrant que les actifs ont pu perdre notablement de la valeur.

La durée d'amortissement retenue par simplification est la durée d'usage pour les biens non décomposables à l'origine

Les amortissements sont calculés suivant le mode linéaire en fonction de la durée de vie prévue :

- |  |   |
|--|---|
| * Concessions, logiciels et brevets :  | Sur la durée de vie résiduelle des brevets associés |
| * Matériel et outillage :              | 3 à 4 ans   |
| * Matériel de bureau et informatique : | 3 à 4 ans   |

Les éléments non amortissables de l'actif immobilisé sont inscrits pour leur valeur brute constituée par le coût d'achat hors frais accessoires.

Les actifs corporels et incorporels sont soumis à un test de dépréciation chaque fois qu'il existe un indice

# Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

indiquant qu'un actif a pu perdre de sa valeur. Le test de dépréciation consiste à comparer la valeur comptable nette de l'actif, ou du groupe d'actifs, à sa valeur vénale. Une dépréciation est constatée à chaque fois que la valeur comptable d'un actif est supérieure à sa valeur vénale.

Lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur brute, une provision pour dépréciation est constituée du montant de la différence.

La société n'a pas relevé d'indice de perte de valeur sur ses immobilisations au 31 Décembre 2020.

## **Créances et dettes**

Les créances et les dettes ont été évaluées pour leur valeur nominale.

## **Disponibilités**

Les liquidités disponibles en banque ou en caisse ont été évaluées pour leur valeur.

## **Frais d'émission des emprunts**

Les frais d'émission des emprunts sont pris en compte immédiatement dans les charges de l'exercice.

## **Frais d'augmentation de capital imputé sur la prime d'émission**

La société a opté pour la méthode préférentielle qui consiste à imputer les frais d'augmentation de capital sur le compte de prime d'émission.

## **Produits et charges exceptionnels**

Les produits et charges exceptionnels tiennent compte des éléments qui ne sont pas liés à l'activité normale de l'entreprise.

## **Engagements de retraite**

La convention collective de l'entreprise prévoit des indemnités de fin de carrière. Il n'a pas été signé un accord particulier.

L'indemnité de départ à la retraite est déterminée en appliquant une méthode (méthode rétrospective prorata temporis) tenant compte des salaires projetés de fin de carrière, du taux de rotation du personnel, de l'espérance de vie et d'hypothèses d'actualisation des versements prévisibles.

La convention collective appliquée est celle de l'industrie de la pharmacie.

Les hypothèses actuarielles retenues sont les suivantes :

- Taux d'actualisation : 0.34 %
- Taux de croissance des salaires : 2 %
- Age de départ à la retraite : 65-67 ans
- Taux de rotation du personnel : Fort
- Table de taux de mortalité : Table INSEE 2019

Les engagements correspondants s'élèvent à 25 822,02€. Ils font l'objet d'une mention dans la présente annexe mais n'ont pas été constatés sous la forme de provision.

## **Faits caractéristiques de l'exercice**

### **Statut Jeune Entreprise Innovante**

La société a opté pour le statut de Jeune Entreprise Innovante et bénéficie à ce titre d'exonération de certaines cotisations sociales et taxes.

# Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

## **Crédit d'impôt recherche**

Au cours de l'exercice clos au 31/12/2020, la société a procédé à des opérations de recherche et de développement. Elle bénéficie à ce titre d'un crédit d'impôt dont le montant est évalué à 975 K€.

## **Impacts du COVID-19 sur les comptes annuels 2020**

Au cours de l'exercice 2020, le principal impact de l'épidémie de COVID-19 pour la société a été le ralentissement dans le rythme d'inclusion des patients pour les essais cliniques en cours.

Cet impact a été partiellement compensé, du point de vue de la trésorerie, par la souscription d'un Prêt Garanti par l'Etat, versé en fin d'année 2020.

La société a bénéficié du report des échéances de remboursement pendant 6 mois sur ses emprunts historiques (soit 69k€ de remboursements reportés). Les remboursements ont repris leur rythme normal à compter du dernier trimestre 2020.

Au cours des mois de mars, avril et mai 2020, la société a bénéficié des mesures de chômage partiel, pour une portion très limitée de sa masse salariale (14k€).

Elle a de plus sollicité le report de règlement de charges sociales à deux reprises au cours de l'exercice : au titre du premier confinement (105k€ - montant totalement remboursé à fin Août 2020) puis du deuxième confinement en Octobre 2020 (50k€ - montants totalement remboursés en Janvier 2021).

## **Subventions**

Au cours de l'exercice 2020, la Société bénéficie de deux subventions obtenues auprès de l'ANR et de la Région Auvergne Rhône Alpes, en lien avec ses activités de Recherche et Développement. Le montant maximal cumulé des aides accordées au titre de ces subventions s'élève à 449 K€ dont 70K€ ont déjà été perçus par la société au cours des exercices précédents. Un montant de 225K€ est enregistré en produits dans les comptes clôturés au 31/12/2020, dont 165K€ apparaissent en Produits à recevoir.

Ces subventions sont comptabilisées au compte de résultat, au prorata des dépenses comptabilisées sur l'exercice et relatives aux projets correspondants, dans le respect des critères d'éligibilité des dépenses, spécifiques à chaque subvention.

Parallèlement, la société bénéficie de 2 subventions accordées par l'ANRT et relatives au dispositif CIFRE pour l'emploi de deux jeunes doctorants sur l'année 2020. Les contrats ont une durée de 36 mois et donnent droit à une aide de 3.5K€ par trimestre et par doctorant.

## **Aides à la R&D**

La Société bénéficie d'aides à l'Innovation, obtenues auprès de la BPI sous forme d'avances remboursables, pour un montant total de 1,9 M€ dont 1 M€ déjà encaissé. Au cours de l'exercice 2020, la société a procédé à des remboursements au titre de ces aides pour un montant de 27,5 K€.

Elle bénéficie aussi de deux prêts Amorçage Investissement accordés par la BPI pour un montant total de 1.1M€. Au cours de l'exercice 2020, elle a procédé à des remboursements au titre de ces prêts pour un montant de 10,5 K€.

## **Emprunts bancaires**

Au cours de l'exercice 2020, la société a souscrit un emprunt bancaire auprès d'un pool constitué de quatre établissements de crédit pour un montant total de 2M€. Un premier versement de 1.5M€ a été effectué au cours de l'exercice 2020. Le solde est adossé au déblocage de la dernière tranche d'augmentation de capital votée lors de l'AG du 22 février 2019.

De plus, la société a bénéficié d'un Prêt Garanti par l'Etat d'un montant total de 900k€, versé au cours du dernier trimestre 2020.

Au cours de l'année 2020, la charge de remboursement au titre de l'ensemble des emprunts s'élève à 168 K€.

# Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

## **Concession de sous-licences de brevets et contrat de transfert et d'exploitation de savoir faire**

Le 13 juin 2016, la société a acquis auprès de la SATT de l'université de Lyon (Pulsalys) une licence d'exploitation de résultats relatifs à la conception et la fabrication de nanoparticules utilisées pour des applications en imagerie médicale et en thérapie. En contrepartie des droits accordés, le contrat prévoit une rémunération fixe de 513K€ et des redevances variables sur le chiffre d'affaires à compter de la date de mise sur le marché.

Par ailleurs, la Société a procédé en octobre 2017 à l'acquisition d'une licence exclusive d'exploitation du savoir-faire pour un montant de 425 K€ dont le paiement est échelonné en quatre versements annuels du 31 décembre 2018 au 31 décembre 2021. La cession des droits de sous licence est définitive sous réserve du paiement complet par la Société.

La totalité des redevances forfaitaires relatives à ces contrats est immobilisée pour un montant de 938K€, et amortie linéairement sur la durée de vie du brevet. En fin d'année 2020, le montant de redevances restant à régler s'élève à 313K€ HT et est inscrit en compte "408400 - Fournisseurs d'immobilisations-factures non parvenues.

## **Rachat de la quote-part des brevets détenue par le CNRS et l'Université Claude Bernard Lyon**

Le 29 octobre 2020, la Société a racheté au CNRS et à l'Université Claude Bernard Lyon, leur quote-part de copropriété concernant sept brevets déposés conjointement. A l'issue de cette acquisition, la Société devient seule propriétaire de trois brevets, et demeure co-propriétaire de quatre autres brevets. En contrepartie, la société a versé en 2020 un paiement fixe et unique de 399 K€. Ces brevets ont été reconnus à l'actif pour leur valeur d'acquisition. L'actif est amorti sur environ 12 ans, soit la durée restante de protection offerte par le dernier brevet.

## **Evolution du résultat d'exploitation**

L'évolution du résultat d'exploitation s'explique d'une part, par l'augmentation de la masse salariale au cours de l'exercice (+730k€) résultant des recrutements réalisés au cours de l'année, et d'autre part, par l'activité clinique dont, notamment, le lancement d'un nouvel essai clinique au Etats-Unis en fin d'année 2020.

## **Mouvements sur le capital et la prime d'émission**

Au 1er janvier 2020 le capital social de la société s'élève à 173 459 Euros, et se compose de 121 840 actions ordinaires O et 51 619 actions de préférence A, chacune d'une valeur nominale de 1 Euro.

## **Exercice des BSAPT<sub>2</sub>**

Lors de l'assemblée générale mixte du 22 février 2019, il a été décidé de procéder à une augmentation de capital d'un montant de 13M€, prime d'émission incluse, versée en trois tranches de 4M€ chacune. A ce titre, des bons de souscription dits BSAPT<sub>2</sub> et BSAPT<sub>3</sub> ont été émis, correspondant au versement des deuxième et troisième tranches de cette augmentation de capital.

En date du 24 mars 2020, le président de la société a constaté la réalisation d'une augmentation de capital d'un montant de 4M€, par émission de 35 311 actions de préférence A, suite à l'exercice des BSAPT<sub>2</sub>.

Au 31 décembre 2020, le capital de la société est donc composé de 121 840 actions ordinaires O et 86 930 actions de préférence A, chacune d'une valeur nominale de 1 Euro soit un montant total de 208 770 Euros. A chaque action A est attaché un bon de souscription d'action A « anti-dilutif ».

## **Emission de BCE et BSA**

Lors de l'assemblée Générale mixte du 22 février 2019 une délégation d'une durée de 18 mois a été accordée au Conseil d'Administration pour procéder à l'émission et l'attribution d'un maximum de 18 775



# Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

BCE/BSA. Le Conseil d'Administration a fait usage de cette délégation en date du 6 mai 2020, en procédant à l'émission et l'attribution de 17 837 BCE/BSA au bénéfice de salariés, fondateurs et administrateurs de la société.

## Tableau récapitulatif des BSA au 31 décembre 2020

Type de Bons	31/12/2019					Mouvements sur 2020					31/12/2020					
	Emis	Attribués	Expirés	Convertis	Exercés	Emis	Attribués	Expirés	Convertis	Exercés	Emis	Attribués	Expirés	Convertis	Exercés	Solde
BSA (Ratchet)	32 440	32 440	- 5 970	- 15 350				- 11 120			32 440	32 440	- 17 090	- 15 350	-	-
BSA(2017)	500	500									500	500	-	-	-	500
BSAP (Ratchet)	36 269	36 269		15 350		35 311	35 311				71 580	71 580	-	15 350	-	86 930
BSAPT <sub>1</sub> (*)	44 140	44 140							- 44 140		44 140	44 140	-	-	- 44 140	-
BSAPT <sub>2</sub> (*)	44 140	44 140									44 140	44 140	-	-	-	44 140
BSA						2 440	2 440	- 2 440			2 440	2 440	- 2 440	-	-	-
BCE						15 397	15 397				15 397	15 397	-	-	-	15 397
<b>TOTAL</b>	<b>157 489</b>	<b>157 489</b>	<b>- 5 970</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>53 148</b>	<b>53 148</b>	<b>- 3 560</b>	<b>-</b>	<b>- 44 140</b>	<b>210 637</b>	<b>210 637</b>	<b>- 19 530</b>	<b>-</b>	<b>- 44 140</b>	<b>146 967</b>

(\*) ratio de conversion en Actions A de 0,8

BSA (ratchet), et BSA2017 convertissent en actions O

BSAP (ratchet), BSAPT<sub>2</sub> et BSAPT<sub>3</sub> convertissent en actions A

## Imputation des pertes reportées sur les primes d'émission

Sur proposition du Conseil d'Administration, l'Assemblée Générale Ordinaire Annuelle qui s'est tenue le 18 juin 2020, a décidé d'imputer la perte de l'exercice 2019 qui s'élève à 3 156 602 Euros sur le compte « Prime d'émission, de fusion, d'apport ».

Compte tenu de l'augmentation de capital réalisée en date du 24 mars 2020, par exercice des BSAPT<sub>2</sub> et des frais d'augmentation de capital (8,4k€) comptabilisés en déduction du compte « Prime d'émission, de fusion, d'apport », à l'issue de cette décision les comptes de Capitaux Propres de la société sont impactés comme décrit ci-dessous :

	Mouvements sur les capitaux propres - en Euros		
	Au 31/12/2019	Avant AGM du 18/06/2020	Au 31/12/2020
Capital	173 459 €	208 770 €	208 770 €
Prime d'émission, de fusion, d'apport	4 183 484 €	8 208 938 €	5 043 919 €
Report à nouveau		0 €	0 €
Résultat de l'exercice	(3 156 602) €	(3 156 602) €	(3 955 292) €
<b>Total des capitaux propres</b>	<b>1 200 341 €</b>	<b>5 261 106 €</b>	<b>1 297 397 €</b>

## Engagements hors bilan

Au titre du contrat de sous-licence conclu avec la société Pulsalys, la Société s'est engagée à verser une redevance variable calculée sur la base de son chiffre d'affaires, pour un montant au minimum égal à 20 K€ par an, et ce à compter de la date de mise sur le marché de son premier produit et au plus tard le 1<sup>er</sup> janvier 2025.

La société Chematech a octroyé en octobre 2017 une licence exclusive d'exploitation de la molécule DOTA-GA à la Société. En contrepartie de cette licence, la Société s'est engagée à reverser, à compter de la première autorisation de mise sur le marché obtenue, et jusqu'à expiration de la licence, des redevances sur les unités produites de DOTA-GA.

Le 13 juin 2016, la société a acquis auprès de la SATT de l'université de Lyon (Pulsalys) une licence d'exploitation de résultats relatifs à la conception et la fabrication de nanoparticules utilisées pour des applications en imagerie médicale et en thérapie. Ce contrat prévoit que les résultats communs issus de la collaboration entre les parties signataires seront détenus en copropriété, la Société devenant ainsi propriétaire de 70% de ces résultats. Dans les 30 mois suivant le dépôt de chaque brevet ou famille de brevet issus de ces résultats, la Société dispose d'une option de rachat des quotes-parts de propriété

## Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

détenues par les autres parties au contrat au titre de ces brevets. En octobre 2020, la Société a exercé pour la première fois une option sur sept brevets déposés conjointement pour 399 K€.

En mars 2020, la Société a signé un nouveau contrat de collaboration avec le Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble pour la réalisation de l'étude clinique de phase II NANORAD 2. Dans le cadre de ce contrat, la Société dispose pendant la durée de l'étude et pendant les trois années suivantes, d'une option d'utilisation exclusive des résultats cliniques issus de cette collaboration. En cas de levée d'option la Société s'engage à payer (i) une somme de 2 K€ par patient pour les données ou résultats cliniques qu'elle choisira d'utiliser ou exploiter, puis (ii) une somme de 2 K€ supplémentaires par patient, en cas de levée de fonds ou contrat de licence portant sur les données ou résultats cliniques en question et d'un montant minimum de 15 millions d'euros, puis (iii) une somme de 2K€ supplémentaires par patient, en cas de dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un candidat médicament, n'importe où dans le monde, présentant les données ou résultats cliniques issus de l'étude.

Lors de la souscription des différents emprunts, les organismes financeurs ont réclamé des garanties et cautions. Il s'agit principalement de nantissements du fonds de commerce et de garanties données par des tiers.

### Détail des engagements donnés et reçus sur les emprunts bancaires

Engagements Hors bilan - Financier	Engagements donnés	Engagements reçus
Nantissements du fonds de commerce		
CA - Nantissement du fonds de commerce - Emprunt 375K€	375 000,00	
Banque Populaire - Nantissement du fonds de commerce - Emprunt 375K€	375 000,00	
BNP - Nantissement du fonds de commerce - Emprunt 375K€	375 000,00	
Société Générale - Nantissement du fonds de commerce - Emprunt 200K€	200 000,00	
Société Générale - Nantissement du fonds de commerce - Emprunt 375K€	375 000,00	
<b>Total</b>	<b>1 700 000,00</b>	-
Cautions, Garanties		
CA - Garantie BPI France 40% - Emprunt 375K€		150 000,00
CA - Garantie de l'Etat Français 90% - Emprunt PGE 150K€		135 000,00
Banque Populaire - Garantie FEI Innov Plus 50% - Emprunt 375K€		187 500,00
Banque Populaire - Garantie de l'Etat Français 90% - Emprunt PGE 150K€		135 000,00
BNP - Garantie BPI France 40% - Emprunt 375K€		150 000,00
BNP - Garantie de l'Etat Français 90% - Emprunt PGE 150K€		135 000,00
Crédit Mutuel - Garantie de l'Etat Français 90% - Emprunt PGE 150K€		135 000,00
Société Générale - Garantie BPI France 50% - Emprunt 200K€		100 000,00
Société Générale - Garantie BPI France 40% - Emprunt 375K€		150 000,00
Société Générale - Garantie de l'Etat Français 90% - Emprunt PGE 150K€		135 000,00
BPI - Garantie Région Rhone Alpes PPA 40% - Emprunt 105K€		42 000,00
BPI - Garantie Fonds National de Garantie 30% - Emprunt 1M€		300 000,00
BPI - Garantie Fonds Européen d'Investissement (FEI) 50% - Emprunt 1M€		500 000,00
BPI - Garantie de l'Etat Français 90% - Emprunt PGE 150K€		135 000,00
<b>Total</b>	-	<b>2 389 500,00</b>

# Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

## **Evènements postérieurs à la date de clôture de l'exercice**

### **Horizon de liquidités et plan de financement**

La situation déficitaire de la société s'explique par le caractère innovant du produit et des méthodes développés, qui implique une phase amont de recherche, de développement et d'essais cliniques pendant laquelle la société n'encaisse aucun revenu associé.

Dans le cadre de la signature d'un avenant au pacte d'actionnaires, tous les actionnaires porteurs de BSAPT<sub>3</sub> se sont engagés à verser la troisième et dernière tranche de l'augmentation de capital votée lors de l'Assemblée Générale du 22 février 2019, d'un montant de 4M€ pour le 30 Avril 2021 au plus tard. Compte tenu de cette augmentation et sans aucun autre apport en capital, sur la base de la position de trésorerie actuelle et de ses prévisions de consommations lui permettant de mener à bien son programme de développement, la société positionne son horizon de liquidités à fin avril 2022.

### **Emission de BCE et BSA**

Lors de l'Assemblée Générale du 18 Juin 2020, une délégation d'une durée de 18 mois a été accordée au Conseil d'Administration pour procéder à l'émission et l'attribution d'un maximum de 9 283 BCE/BSA. Le Conseil d'Administration a fait usage de cette délégation en date du 8 Avril 2021, en procédant à l'émission de 9 283 BCE/BSA au bénéfice de salariés, fondateurs et administrateurs de la société.

## Immobilisations

Etat exprimé en euros

	Valeurs brutes début d'exercice	Mouvements de l'exercice				Valeurs brutes au 31/12/2020
		Augmentations		Diminutions		
		Réévaluations	Acquisitions	Virt p.à p.	Cessions	
<b>INCORPORELLES</b>						
Frais d'établissement et de développement						
Autres	938 700		427 400			1 366 100
<b>TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES</b>	<b>938 700</b>		<b>427 400</b>			<b>1 366 100</b>
<b>CORPORELLES</b>						
Terrains						
Constructions sur sol propre sur sol d'autrui instal. agencet aménagement						
Instal technique, matériel outillage industriels	57 752					57 752
Instal., agencement, aménagement divers						
Matériel de transport						
Matériel de bureau, mobilier	5 516		8 611			14 128
Emballages récupérables et divers						
Immobilisations corporelles en cours						
Avances et acomptes						
<b>TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES</b>	<b>63 268</b>		<b>8 611</b>			<b>71 880</b>
<b>FINANCIERES</b>						
Participations évaluées en équivalence						
Autres participations						
Autres titres immobilisés	15					15
Prêts et autres immobilisations financières	55 250					55 250
<b>TOTAL IMMOBILISATIONS FINANCIERES</b>	<b>55 265</b>					<b>55 265</b>
<b>TOTAL</b>	<b>1 057 233</b>		<b>436 011</b>			<b>1 493 245</b>

## Amortissements

Etat exprimé en euros		Amortissements début d'exercice	Mouvements de l'exercice		Amortissements au 31/12/2020
			Dotations	Diminutions	
<b>INCORPORELLES</b>	Frais d'établissement et de développement				
	Autres	173 995	77 272		251 267
	<b>TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES</b>	<b>173 995</b>	<b>77 272</b>		<b>251 267</b>
<b>CORPORELLES</b>	Terrains				
	Constructions sur sol propre sur sol d'autrui instal. agencement aménagement				
	Instal technique, matériel outillage industriels	7 751	11 550		19 301
	Autres Instal., agencement, aménagement divers				
	Matériel de transport Matériel de bureau, mobilier Emballages récupérables et divers	2 389	2 879		5 268
<b>TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES</b>	<b>10 140</b>	<b>14 430</b>		<b>24 569</b>	
<b>TOTAL</b>		<b>184 135</b>	<b>91 702</b>		<b>275 837</b>

### Ventilation des mouvements affectant la provision pour amortissements dérogatoires

	Ventilation des mouvements affectant la provision pour amortissements dérogatoires						Mouvement net des amortisse- ment à la fin de l'exercice
	Dotations			Reprises			
	Différentiel de durée et autre	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	Différentiel de durée et autre	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	
Frais d'établissement et de développement							
Autres immobilisations incorporelles							
<b>TOTAL IMMOB INCORPORELLES</b>							
Terrains							
Constructions sur sol propre sur sol d'autrui instal, agencement, aménag.							
Instal. technique matériel outillage industriels							
Instal générales Agenct aménagt divers							
Matériel de transport							
Matériel de bureau, informatique, mobilier							
Emballages récupérables, divers							
<b>TOTAL IMMOB CORPORELLES</b>							
Frais d'acquisition de titres de participation							
<b>TOTAL</b>							
<b>TOTAL GENERAL NON VENTILE</b>							

## Créances et Dettes

Etat exprimé en euros

		31/12/2020	1 an au plus	plus d'1 an
<b>CREANCES</b>	Créances rattachées à des participations			
	Prêts (1) (2)			
	Autres immobilisations financières	55 250		55 250
	Clients douteux ou litigieux			
	Autres créances clients	7 000	7 000	
	Créances représentatives des titres prêtés			
	Personnel et comptes rattachés			
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux	133	133	
	Impôts sur les bénéfices	975 464	975 464	
	Taxes sur la valeur ajoutée	416 780	416 780	
	Autres impôts, taxes versements assimilés			
	Divers	165 049	165 049	
	Groupe et associés (2)			
	Débiteurs divers	4 536	4 536	
	Charges constatées d'avances	283 398	283 398	
<b>TOTAL DES CREANCES</b>		<b>1 907 609</b>	<b>1 852 359</b>	<b>55 250</b>
(1) Prêts accordés en cours d'exercice				
(1) Remboursements obtenus en cours d'exercice				
(2) Prêts et avances consentis aux associés (personnes physiques)				

		31/12/2020	1 an au plus	1 à 5 ans	plus de 5 ans
<b>DETTES</b>	Emprunts obligataires convertibles (1)				
	Autres emprunts obligataires (1)				
	Emp. dettes ets de crédit à 1an max. à l'origine (1)	1 088	1 088		
	Emp. dettes ets de crédit à plus 1an à l'origine (1)	2 180 280	1 150 241	1 030 040	
	Emprunts et dettes financières divers (1) (2)	1 240 061	171 811	668 250	400 000
	Fournisseurs et comptes rattachés	1 478 416	1 478 416		
	Personnel et comptes rattachés	183 484	183 484		
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux	179 065	179 065		
	Impôts sur les bénéfices				
	Taxes sur la valeur ajoutée				
	Obligations cautionnées				
	Autres impôts, taxes et assimilés	21 383	21 383		
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	853 800	853 800		
	Groupe et associés (2)	1 350	1 350		
	Autres dettes				
Dettes représentatives de titres empruntés					
Produits constatés d'avance					
<b>TOTAL DES DETTES</b>		<b>6 138 926</b>	<b>4 040 637</b>	<b>1 698 290</b>	<b>400 000</b>
(1) Emprunts souscrits en cours d'exercice		2 400 000			
(1) Emprunts remboursés en cours d'exercice		178 301			
(2) Emprunts dettes associés (personnes physiques)					

## Charges constatées d'avance (avec détail)

Etat exprimé en euros	31/12/2020	31/12/2019	Variations	%
Charges constatées d'avance - EXPLOITATION	283 398	32 168	251 230	780,99
Charges constatées d'avance - FINANCIERES				
Charges constatées d'avance - EXCEPTIONNELLES				
<b>TOTAL</b>	<b>283 398</b>	<b>32 168</b>	<b>251 230</b>	<b>780,99</b>

Les charges constatées d'avance se composent de charges courantes administratives (abonnements, cotisations, assurances) et de frais de sous-traitance de recherche et développement. Au 31 décembre 2020, elles incluent notamment 255 K€ de charges constatées d'avance relatives au contrat conclu avec le Dana-Farber Cancer Institute dans le cadre du lancement de l'étude clinique Nano-SMART.

## Effectif moyen

	31/12/2020	Interne	Externe
<b>EFFECTIF MOYEN PAR CATEGORIE</b>			
Cadres & professions intellectuelles supérieures		11	
Professions intermédiaires			
Employés			
Ouvriers			
<b>TOTAL</b>		<b>11</b>	

Au cours de l'exercice 2020 l'effectif moyen a augmenté de 5 équivalents temps plein par rapport à l'exercice 2019. L'ensemble des effectifs de la Société sont localisés en France.



## Produits à recevoir

Etat exprimé en euros

31/12/2020

<b>Total des Produits à recevoir</b>		<b>170 887</b>
<b>Autres créances</b>		<b>170 887</b>
<i>IJSS</i>	<i>133</i>	
<i>Etat-Subventions à recevoir ANR 1</i>	<i>19 116</i>	
<i>Etat-Subventions à recevoir ANR 2</i>	<i>5 927</i>	
<i>Etat-Subventions à recevoir R&amp;D BOOSTER</i>	<i>140 006</i>	
<i>Produits à recevoir</i>	<i>4 536</i>	
<i>Intérêts courus sur CAT</i>	<i>1 169</i>	

# Charges à payer

Etat exprimé en euros

31/12/2020

<b>Total des Charges à payer</b>		<b>2 041 801</b>
<b>Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit</b>		<b>2 931</b>
<i>Int.courus / emp.ets crédit</i>	1 843	
<i>Agios à payer</i>	1 088	
<b>Emprunts et dettes financières divers</b>		<b>811</b>
<i>Intérêts courus / autres établissements</i>	811	
<b>Dettes fournisseurs et comptes rattachés</b>		<b>931 097</b>
<i>Factures non parvenues - Odicéo</i>	14 967	
<i>Factures non parvenues - Client</i>	916 131	
<b>Dettes fiscales et sociales</b>		<b>253 163</b>
<i>Provision cp</i>	35 909	
<i>Personnel-Ch.à payer-Pr.à rec.</i>	147 555	
<i>Provision ch/ cp</i>	9 910	
<i>Provision pour ch soc / primes</i>	49 429	
<i>Etat charges à payer</i>	10 359	
<b>Dettes fournisseurs d'immobilisation</b>		<b>853 800</b>
<i>Fact.non parv. - frss d'immos</i>	853 800	

**ANNEXE 4**  
**Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées**  
**relatif à l'exercice 2019**



**KPMG Audit**  
51 rue de Saint-Cyr  
CS 60409  
69338 Lyon Cedex 9  
France

Téléphone : +33 (0)4 37 64 76 00  
Télécopie : +33 (0)4 37 64 76 09  
Site internet : [www.kpmg.fr](http://www.kpmg.fr)

## NH TherAguix S.A.

### **Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées**

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice  
clos le 31 décembre 2019

NH TherAguix S.A.

29, chemin du Vieux Chêne Tarmac - 38240 MEYLAN

*Ce rapport contient 8 pages*

Référence : L202-247



**KPMG Audit**  
51 rue de Saint-Cyr  
CS 60409  
69338 Lyon Cedex 9  
France

Téléphone : +33 (0)4 37 64 76 00  
Télécopie : +33 (0)4 37 64 76 09  
Site internet : www.kpmg.fr

## **NH TherAguix S.A.**

Siège social : 29, chemin du Vieux Chêne Tarmac - 38240 MEYLAN  
Capital social : €208.770

### **Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées**

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019

A l'assemblée générale de la société NH TherAguix S.A.,

En notre qualité de commissaire aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été avisé ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R 225-31 du code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. 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 SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE**

---

#### **Convention autorisée et conclue au cours de l'exercice écoulé**

En application de l'article L. 225-40 du code de commerce, nous avons été avisés de la convention suivante conclue au cours de l'exercice écoulé qui a fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration.

**Accord de consultance avec la société KERVRANT BIOTECH S.A.S. :**

Personne concernée :

Hervé Brailly, Président du Conseil d'Administration de NH TherAguix S.A.

Nature et objet :

Accord de consultance avec la société KERVRANT BIOTECH S.A.S., signé le 3 mai 2019 avec Hervé Brailly son représentant pour une durée de 3 ans, à compter du 1<sup>er</sup> mars 2019.

Modalités :

En contrepartie de l'accord de consultance, la société NH TherAguix S.A. verse une rémunération fixée à 20.000 € HT par an, soit 5.000 € HT par trimestre.

**Convention non autorisée préalablement**

En application des articles L.225-42 et L. 823-12 du code de commerce, nous vous signalons que la convention suivante n'a pas fait l'objet d'une autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Il nous appartient de vous communiquer les circonstances en raison desquelles la procédure d'autorisation n'a pas été suivie.

**Accord de consultance avec la société ULTRACE DEVELOPMENT PARTNER S.A.S. :**

Personne concernée :

Yannick Plétan, membre du Conseil d'Administration de NH TherAguix S.A.

Nature et objet :

Accord de consultance avec la société ULTRACE DEVELOPMENT PARTNER S.A.S. signé le 1<sup>er</sup> juillet 2018 avec Yannick Plétan son représentant pour une durée de 12 mois à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2018.

Modalités :

En contrepartie de l'accord de consultance, la société NH TherAguix S.A. paie un honoraire fixe de 1.800 € HT par journée de travail avec une rémunération totale de 3.600€ HT pour un maximum de 2 jours de travail mensuellement.

Cette convention n'a pas été autorisée préalablement car la procédure d'autorisation préalable n'était pas applicable lors de sa signature (antérieure à la date de transformation en société anonyme). Nous vous précisons que, lors de sa réunion du 2 avril 2020, votre conseil

d'administration a décidé d'autoriser a posteriori cette convention, mais cette autorisation ne comporte pas les motifs justifiant de l'intérêt de la convention pour la société prévus par l'article L.225-38.

#### **CONVENTIONS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE**

---

#### **Conventions approuvées au cours d'exercices antérieurs**

##### ***a) Dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé***

En application de l'article R. 225-30 du code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

#### **Accord de cession de savoir-faire par la société NanoH au profit de NH TherAguix S.A.**

##### Personne concernée

Société NanoH, actionnaire de la société NH TherAguix S.A.

##### Nature et objet :

En exécution d'un accord signé le 20 octobre 2017, la société NanoH a cédé des savoir-faire notamment relatif à la thèse de Monsieur Alexandre Detappe.

##### Modalités :

En contrepartie de l'accord de cession de savoir-faire, la société NH TherAguix S.A. paie à titre forfaitaire et définitif la somme de 425.000 HT répartis comme suit :

- 125.000 € HT au 31 décembre 2018,
- 100.000 € HT au 31 décembre 2019,
- 100.000 € HT au 31 décembre 2020,
- 100.000 € HT au 31 décembre 2021

Cédric Louis, CEO de NanoH est par ailleurs actionnaire de la société depuis la création.

**Contrat de sous-licence de brevet entre la société NH TherAguix S.A. et la Société d'Accélération du Transfert de Technologies Lyon Saint-Etienne (PULSALYS)**

Personne concernée

Société d'Accélération du Transfert de Technologies Lyon Saint-Etienne (PULSALYS), actionnaire de la société NH TherAguix S.A.

Nature et objet :

En exécution d'un accord de sous-licence exclusive la société NH TherAguix S.A. exploite des brevets acquis suite à des résultats positifs à la conception et à la fabrication de nanoparticules utilisées pour des applications en imagerie médicale et en thérapie, notamment pour le traitement des cancers. Lesdits résultats ont fait l'objet de dépôt.

Modalités :

En contrepartie du contrat, NH TherAguix S.A. s'engage à verser à Pulsalys :

- 150.000€ à la date de signature
- 225.000€ pour le DOMAINE 1 dont :
  - o 50.000€ à la date de recrutement du 1<sup>er</sup> patient pour le premier essai clinique de phase I et au plus tard le 31/12/2017
  - o 75.000€ à la date de recrutement du 1<sup>er</sup> patient pour le premier essai clinique de phase II et au plus tard le 31/12/2019
  - o 100.000€ à la date de première preuve d'efficacité thérapeutique et au plus tard le 31/12/2021
- 112.500€ pour le DOMAINE 2 dont :
  - o 25.000€ à la date de recrutement du 1<sup>er</sup> patient pour le premier essai clinique de phase I
  - o 37.500€ à la date de recrutement du 1<sup>er</sup> patient pour le premier essai clinique de phase II
  - o 50.000€ à la date de première preuve d'efficacité thérapeutique

**Contrat Cadre de collaboration entre la société NH TherAguix S.A., la société Ezus Lyon, l'Université Claude Bernard 1 et le Centre National de la Recherche Scientifique**

Personne concernée

Ezus Lyon

Nature et objet :

En exécution d'un contrat de sous-licence exclusive signé le 19 avril 2016 sur les brevets conférés par la SATT PULSALYS, la société NH TherAguix S.A. et Ezus ont conclu un accord-cadre le 20 décembre 2016 afin de collaborer à la réalisation d'un programme de recherche. Cet accord a été modifié par 3 avenants signés respectivement les 18 mai 2018, 20 juin 2018 et 7 février 2019.



Modalités :

Le coût complet de l'Etude pour les organismes est de 180.000 € HT par an, réparti comme suit :

- Coût environné des personnels permanents : 120.000 €
- Surcoûts des dépenses de fonctionnement du Laboratoire : 60.000 €

En contrepartie des engagements pris par les Organismes dans le cadre de l'Etude, NH TherAguix S.A. s'engage à lui verser une contribution forfaitaire annuelle de 60.000 € HT au titre du contrat initial.

En contrepartie des engagements pris par les Organismes dans le cadre de l'Avenant 1, et en complément de la contribution forfaitaire versé dans le cadre du Contrat initial, NH TherAguix S.A. s'engage à lui verser une contribution forfaitaire complémentaire de 150.000 € HT payable selon un échéancier contractuel allant du 1<sup>er</sup> mars 2018 à la fin de l'étude.

En contrepartie des engagements pris par les Organismes dans le cadre de l'Avenant 3, et en complément de la contribution forfaitaire versé dans le cadre du Contrat initial et de l'Avenant 1, NH TherAguix S.A. s'engage à lui verser une contribution forfaitaire complémentaire pour les 3 années supplémentaires de 180.000 € HT par an soit 540.000€ HT au total payable selon un échéancier contractuel allant du 1<sup>er</sup> juin 2019 à la fin de l'étude.

**Accord de concours scientifique entre la société NH TherAguix S.A. et Messieurs François Lux et Olivier Tillement**

Personne concernée

Messieurs François Lux et Olivier Tillement, actionnaires de la société NH TherAguix S.A.

Nature et objet :

En exécution d'un contrat de sous-licence exclusive signé le 19 avril 2016 sur les brevets conférés par la SATT PULSALYS, la société NH TherAguix S.A. et Messieurs François Lux et Olivier Tillement ont signé un accord de concours scientifique le 23 septembre 2016. Messieurs François Lux et Olivier Tillement exercent une activité de conseil sous la forme d'expertise et de participation à des réunions auprès de la Société NH TherAguix S.A.

Modalités :

Les activités s'exercent à compter de la date d'effet de l'autorisation de concours scientifique émise par l'UCBL, pour une durée maximale de cinq ans renouvelable par décision expresse.

Dans le cadre de leur activité de conseil, Messieurs François Lux et Olivier Tillement consacrent à NH TherAguix 3 jours par mois sans excéder 20% de leur temps de travail au sein de leur établissement de rattachement.

Le montant des honoraires perçus par Messieurs François Lux et Olivier Tillement pour leurs activités de conseil s'élève à 3.000€ chacun par mois. Cette rémunération pourra être revue à la baisse en fonction du chiffre d'affaires réalisé par NH TherAguix S.A.

Le montant des rémunérations, auxquelles s'ajoutent, le cas échéant, les revenus tirés de la participation dont dispose l'agent, ne peut excéder le plafond fixé par décret n°2002-377 du 18 mars 2002 modifiant le décret n°99-1081 du 20 décembre 1999 fixant les plafonds de rémunération prévus aux articles L531-8 et suivants de code de la recherche.

Dans la limite du plafond défini ci-dessus, toute modification du complément de rémunération de Messieurs François Lux et Olivier Tillement, donnera lieu à l'établissement d'un avenant aux conventions initiales précisant le montant du complément de rémunération.

Il est précisé également :

- Que Messieurs Lux et Tillement sont en parallèle éligibles à des retours financiers en cas de rachat de quote-part de brevets ou de droits de licence par la société à travers les contrats Ezus et Pulsalys
- Qu'Olivier Tillement détient aussi 25% des actions de NanoH.

#### **Cession de droit avec le brevet Harvard :**

##### Personne concernée

Madame Géraldine Le Duc, actionnaire de la société NH TherAguix S.A.

##### Nature, objet et modalités :

Cette convention concerne deux cessions de droit en lien avec le brevet Harvard :

- Cession de droit à la société en tant que co-déposant pour le brevet Harvard pour Monsieur Alexandre Detappe, actionnaire de la Société, signé le 13 février 2019 avec NanoH et le 16 février 2019 avec Dana Farber (Harvard)
- Cession de droit à la société en tant que co-déposant pour le brevet Harvard pour Madame Géraldine Le Duc, mandataire social et actionnaire de de la Société, signée le 22 Novembre 2018 avec la société, et le 16 février 2019 avec Dana Farber (Harvard).

#### ***b) sans exécution au cours de l'exercice écoulé***

Par ailleurs, nous avons été informés de la poursuite des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, qui n'ont pas donné lieu à exécution au cours de l'exercice écoulé.

**Accord de licence concernant la molécule Dotaga entre la société NH TherAguix S.A. et la société Chematech S.A.S.**

Personne concernée

Société Chematech S.A.S., actionnaire de la société NH TherAguix S.A.

Nature et objet :

Chematech S.A.S. a consenti une licence de la molécule Dotaga à NH TherAguix S.A.

Modalités :

L'accord, qui entre en vigueur à compter de la signature de l'accord est consenti et accepté pour une durée de vingt (20) ans, pour expirer à la même date en 2038.

Les parties conviennent expressément qu'aucune redevance initiale n'est due par le Licencié au Concédant, à la conclusion du présent contrat.

Par ailleurs, aucune redevance ne sera due à Chematech S.A.S. pour la fabrication de Produits par NH TherAguix S.A. pour la réalisation des phases 2 et 3 (essais cliniques) et jusqu'à l'obtention de la première autorisation de mise sur le marché des Produits.

A compter de la première autorisation de mise sur le marché des Produits de NH TherAguix S.A., ce dernier versera à Chematech S.A.S. pendant toute la durée restante de la Licence, à titre de redevance proportionnelle d'exploitation, des redevances définies sur la base d'un prix en EUR/kg fonction des quantités de la Molécule produites par le Licencié ou son sous-traitant pour la fabrication des Produits du Licencié, pendant la durée de la Licence.

Aucune charge n'a été comptabilisée au titre de cet accord au cours de l'exercice 2019.

Lyon, le 2 juin 2020

KPMG Audit  
Département de KPMG S.A.



Devin Stephane  
Associé

**ANNEXE 5**  
**Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées**  
**relatif à l'exercice 2020**



**KPMG Audit**  
51 rue de Saint-Cyr  
CS 60409  
69338 Lyon Cedex 9  
France

Téléphone : +33 (0)4 37 64 76 00  
Télécopie : +33 (0)4 37 64 76 09  
Site internet : [www.kpmg.fr](http://www.kpmg.fr)

## NH TherAguix S.A.

### **Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées**

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le  
31 décembre 2020

NH TherAguix S.A.

29, chemin du Vieux Chêne Tarmac - 38240 MEYLAN

*Ce rapport contient 4 pages*

Référence : L212-115



**KPMG Audit**  
51 rue de Saint-Cyr  
CS 60409  
69338 Lyon Cedex 9  
France

Téléphone : +33 (0)4 37 64 76 00  
Télécopie : +33 (0)4 37 64 76 09  
Site internet : www.kpmg.fr

## **NH TherAguix S.A.**

Siège social : 29, chemin du Vieux Chêne Tarmac - 38240 MEYLAN  
Capital social : €.244.081

### **Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées**

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020

A l'assemblée générale de la société NH TherAguix S.A.,

En notre qualité de commissaire aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R 225-31 du code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. 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 SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE**

---

##### **Conventions autorisées et conclues au cours de l'exercice écoulé**

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention autorisée et conclue au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article R 225-30 du code de commerce.

### **Convention non autorisée préalablement**

En application des articles L.225-42 et L. 823-12 du code de commerce, nous vous signalons que la convention suivante n'a pas fait l'objet d'une autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Il nous appartient de vous communiquer les circonstances en raison desquelles la procédure d'autorisation n'a pas été suivie.

### **Accord de consultance avec la société ULTRACE DEVELOPMENT PARTNER S.A.S. :**

#### Personne concernée :

Yannick Plétan, membre du Conseil d'Administration de NH TherAguix S.A.

#### Nature et objet :

Prolongation de l'accord de consultance avec la société ULTRACE DEVELOPMENT PARTNER S.A.S. signé le 1er juillet 2018 avec Yannick Plétan son représentant pour une durée de 12 mois à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2018.

#### Modalités :

En contrepartie de l'accord de consultance, la société NH TherAguix S.A. paie un honoraire fixe de 1.800 € HT par journée de travail avec une rémunération totale de 3.600€ HT pour un maximum de 2 jours de travail mensuellement.

Le montant inscrit au compte de résultat pour l'exercice clos au 31 décembre 2020 est une charge de 19.617,95 euros.

Cette convention n'a pas été autorisée préalablement, la société ayant omis d'établir un avenant pour prolonger cette convention déjà existante.

### **CONVENTIONS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE**

En application de l'article R 225-30 du code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

**Accord de consultance avec la société KERVRANT BIOTECH S.A.S. :**

Personne concernée :

Hervé Brailly, Président du Conseil d'Administration de NH TherAguix S.A.

Nature et objet :

Accord de consultance avec la société KERVRANT BIOTECH S.A.S., signé le 3 mai 2019 avec Hervé Brailly son représentant pour une durée de 3 ans, à compter du 1<sup>er</sup> mars 2019.

Modalités :

En contrepartie de l'accord de consultance, la société NH TherAguix S.A. verse une rémunération fixée à 20.000 € HT par an, soit 5.000 € HT par trimestre.

Lyon, le 12 mai 2021

KPMG Audit  
Département de KPMG S.A.



Devin Stephane  
Associé



**ANNEXE 6**  
**Rapport spécial complémentaire du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées**



**KPMG Audit**  
51 rue de Saint-Cyr  
CS 60409  
69338 Lyon Cedex 9  
France

Téléphone : +33 (0)4 37 64 76 00  
Télécopie : +33 (0)4 37 64 76 09  
Site internet : [www.kpmg.fr](http://www.kpmg.fr)

# *NH THerAguix S.A.*

## *Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées*

Assemblée générale du 23 juin 2021  
NH THerAguix S.A.  
29, Chemin du Vieux Chêne Tarmac - 38240 Meylan  
*Ce rapport contient 4 pages*  
Référence : L212-207

KPMG S.A.,  
société française membre du réseau KPMG  
constitué de cabinets indépendants adhérents de  
KPMG International Cooperative, une entité de droit suisse.

Société anonyme d'expertise  
comptable et de commissariat  
aux comptes à directoire et  
conseil de surveillance.  
Inscrite au Tableau de l'Ordre  
à Paris sous le n° 14-30080101  
et à la Compagnie Régionale  
des Commissaires aux Comptes  
de Versailles.

Siège social :  
KPMG S.A.  
Tour Egho  
2 avenue Gambetta  
92066 Paris la Défense Cedex  
Capital : 5 497 100 €.  
Code APE 6920Z  
775 726 417 R.C.S. Nanterre  
TVA Union Européenne  
FR 77 775 726 417



**KPMG Audit**  
51 rue de Saint-Cyr  
CS 60409  
69338 Lyon Cedex 9  
France

Téléphone : +33 (0)4 37 64 76 00  
Télécopie : +33 (0)4 37 64 76 09  
Site internet : [www.kpmg.fr](http://www.kpmg.fr)

## **NH TherAguix S.A.**

Siège social : 29, Chemin du Vieux Chêne Tarmac - 38240 Meylan  
Capital social : €.244.081

### **Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées**

Assemblée générale du 23 juin 2021

A l'assemblée générale de la société NH TherAguix S.A.,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées non autorisées préalablement, établi en application de les articles L.225-42 et L.823-12 du code de commerce.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, ainsi que les circonstances en raison desquelles la procédure d'autorisation n'a pas été suivie, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

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 non autorisées préalablement**

En application des articles L.225-42 et L.823-12 du code de commerce, nous vous signalons que les conventions suivantes n'ont pas fait l'objet d'une autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Il nous appartient de vous communiquer les circonstances en raison desquelles la procédure d'autorisation n'a pas été suivie.

**Convention de prise en charge de frais de la société HOLA S.A.S.**

Personne concernée :

Géraldine Le Duc

Nature et objet

La présente convention a pour objet de définir les frais de constitution et de gestion de la société HOLA S.A.S. pris en charge par NH Theraguix S.A.

Modalités

La société NH TherAguix S.A. prendra à sa charge, sur présentation de justificatifs, sur la base de devis ou d'estimations approuvés préalablement par la société NH TherAguix S.A., et dans la limite d'un plafond annuel de €.10.000, les frais suivants (TVA incluse) nécessaires à la gestion de la société HOLA S.A.S., et notamment :

- Honoraires et frais du conseil juridique de la société HOLA S.A.S. ;
- Honoraires et frais du comptable chargé de l'établissement des comptes de la société HOLA S.A.S. ; et
- Honoraires et frais du commissaire aux comptes ; et
- Le cas échéant, frais et honoraires liés au traitement de la société HOLA S.A.S. dans le cadre d'une future opération sur le capital de la société NH TherAguix S.A.

La convention prendra effet rétroactivement à la date de création de la société HOLA S.A.S., soit le 30 novembre 2018, et s'appliquera ainsi à tous les frais de gestion supportés à compter de cette date et pour la durée de la société HOLA S.A.S.

La résiliation de cette convention pourra intervenir à tout moment et à l'initiative de l'une quelconque des parties à l'issue d'un préavis d'un mois après l'envoi d'une lettre recommandée avec avis de réception.

Les montants inscrits en charges au compte de résultat au titre de cette convention pour les exercices clos les 31 décembre 2020, 2019 et 2018 s'élèvent respectivement à €.7.988, €.3.361 et €.339.

Intérêt

Pour les besoins de la levée de fonds « Série A » de la Société effectué en février 2019, dans un souci de simplification de l'organisation de la prise des décisions collectives sollicité par les investisseurs et afin que les actionnaires minoritaires puissent être mieux représentés lors des assemblées générales de la Société, l'une des solutions proposées par les dirigeants de la Société était le regroupement des actionnaires minoritaires de la Société dans une holding. Cette solution leur a été présentée de façon collective par l'avocat de la Société. Afin de faciliter la mise en place de la Holding et in fine la levée de fonds, la Société a accepté de prendre à sa charge certains frais de gestion de la Holding, tel que prévu par la présente convention.

Cette convention n'a pas été autorisée préalablement par votre conseil d'administration par omission.

**Conclusion d'un avenant au contrat de prestations de services conclu entre la société Ultrace Development Partner S.A.S et NH Theraguix S.A.**

Personne concernée :

Yannick Plétan

Nature et objet :

Le présent Avenant a pour objet de proroger l'accord de consultance avec la société Ultrace Development Partner S.A.S signé le 1er juillet 2018 (« le Contrat ») en application de l'article 6.1 du Contrat. Les autres stipulations du Contrat restent inchangées.

Modalités :

Conformément à l'article 6.1 du Contrat, le Contrat est prorogé rétroactivement à compter du 1er juillet 2019 pour une durée de trois (3) années, soit jusqu'au 30 juin 2022.

Les montants inscrits en charges au compte de résultat au titre de cette convention pour les exercices clos les 31 décembre 2020 et 2019 s'élèvent respectivement à € 19.618 et € 37.093.

Intérêt

L'intérêt de cet avenant est de proroger la convention avec la société Ultrace Development Partner qui est spécialisée dans le développement de produits biopharmaceutiques ainsi qu'en matière d'organisation liée à ces activités.

Cette convention n'a pas été autorisée préalablement par votre conseil d'administration par omission.

Lyon, le 8 juin 2021

KPMG Audit  
Département de KPMG S.A.



Stéphane Devin  
Associé