

**LETTRE AUX ACTIONNAIRES DE NANOBOTIX S.A. ET NANOBOTIX CORP.**

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

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

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

À cette fin, notre stratégie d'entreprise consiste à développer trois plateformes nanotechnologiques de façon séquentielle : la première commercialisera NBTXR3 pour atteindre la viabilité financière et permettre ainsi l'avancement de la deuxième plate-forme, Curadigm, puis de la troisième plateforme, Oocuity. La plateforme Curadigm a rendu possible la découverte d'un « nanoprimer » conçu pour occuper temporairement les cellules hépatiques chargées d'éliminer les produits thérapeutiques de la circulation sanguine après une administration intraveineuse (IV). Ce mécanisme vise à préparer l'organisme pour augmenter la disponibilité de produits thérapeutiques dans le sang qui pourront ensuite traiter la maladie cible. Nous pensons que cette plateforme Curadigm nous offre des opportunités de partenariat et de collaboration intéressantes avec de nombreuses classes de médicaments, en particulier avec les thérapies à base d'ARN. La plateforme Oocuity, quant à elle,

visé à appliquer notre approche thérapeutique fondée sur la nanophysique à un autre domaine, qui représente depuis toujours un défi de taille pour l'industrie de la santé : les maladies neurologiques. Cette plateforme repose sur l'idée que les propriétés électriques des matériaux nanoparticulaires leur permettent d'interagir avec les réseaux neuronaux et de les influencer. Nous comptons sur l'ensemble de nos travaux sur ces trois plateformes, et sur la solide propriété intellectuelle qui les sous-tend, pour maintenir et étendre encore la place de Nanobiotix dans l'industrie biopharmaceutique sur le long terme.

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

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

### **Amener NBTXR3 sur le marché**

Notre accord de licence mondial avec Janssen et l'alliance qu'il nous a permis d'établir dessinent la feuille de route pour l'avenir de NBTXR3. Les objectifs à court terme de l'alliance sont d'obtenir l'enregistrement mondial de NBTXR3 pour le traitement des patients âgés et fragiles atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé (CETEC-LA) grâce à l'achèvement de l'étude pivot de Phase 3 en cours NANORAY-312, et de lancer une étude de Phase 2 évaluant NBTXR3 pour le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade III. Nous sommes en bonne voie : le versement initial de 30 millions de dollars à Nanobiotix, ainsi que l'investissement en capital de Johnson & Johnson Innovation - JJDC, Inc. (JJDC) à hauteur de 30 millions de dollars, et enfin le paiement d'étape de 20 millions de dollars pour les jalons opérationnels atteints dans NANORAY-312, ont été alloués à la réalisation de l'essai pivot en vue d'une soumission réglementaire en cas de résultats positifs à l'analyse intermédiaire. L'accord de licence comprend également la possibilité pour Janssen de développer cinq nouvelles indications à sa seule discrétion ainsi que la possibilité pour Nanobiotix d'en développer d'autres en accord avec Janssen.

Afin de garantir que nous sommes prêts à passer rapidement aux prochains stades de développement d'indications au-delà du CETEC-LA et du CPNPC de stade III, Nanobiotix continue de diriger un programme d'immunothérapie du cancer de Phase 1 aux États-Unis et de collaborer avec le MD Anderson Cancer Center de l'Université du Texas (MD Anderson) sur plusieurs études de stade précoce évaluant NBTXR3 seul et en

association avec d'autres agents thérapeutiques et modalités de traitement. Nous prévoyons de fournir, lors d'un congrès médical au premier semestre de cette année, une mise à jour de ce programme évaluant le potentiel de NBTXR3 activé par radiothérapie pour améliorer la réponse thérapeutique aux agents d'immunothérapie du cancer, tels que les inhibiteurs de checkpoints immunitaires. Si l'on ajoute à cela les études de Phase 1 et de Phase 2 en cours chez MD Anderson (notre évaluation de NBTXR3 dans le cancer du pancréas en particulier) et aux premières données positives que nous avons observées dans d'autres indications telles que le cancer du foie, nous considérons que Nanobiotix est bien positionné pour étendre rapidement le développement de NBTXR3 dans les années à venir.

### **Mettre en œuvre notre Alliance globale**

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

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

### **Maintenir la discipline financière**

En 2023, nous avons continué à faire face à des conditions macroéconomiques généralement défavorables dans le secteur de la biotechnologie. Les investisseurs sont restés réticents à déployer des capitaux face à la hausse de l'inflation et aux taux d'intérêt élevés, et les principaux indices qui suivent le secteur biotechnologique aux États-Unis et en Europe ont frôlé des plus bas historiques. Bien que nous ayons pour l'instant assisté en 2024 à un regain d'optimisme, alimenté au moins en partie par un potentiel changement de posture des

banques centrales et par des vents favorables dans les secteurs technologiques et biopharmaceutiques au sens large, ce revirement soudain ne sert qu'à illustrer davantage la volatilité et l'absence de prévisibilité inhérentes à notre industrie.

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

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

### **Révolutionner la santé**

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

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

Avec tous mes remerciements,

Laurent Lévy

Directeur Général et Président du Directoire de Nanobiotix