

Facteurs de risque mis à jour et présentation de facteurs de risque additionnels en date du 5 mars 2015

La Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats ou sa capacité à réaliser ses objectifs et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs à l'exception de ceux figurant au chapitre 4 du Document de Référence 2013, de ceux exposés dans le rapport financier semestriel au 30 juin 2014 et de ceux figurant au chapitre 5 de la première actualisation du Document de Référence 2013 déposée auprès de l'Autorité des marchés financiers le 30 septembre 2014, tels que complétés et actualisés comme indiqué ci-dessous.

Risques liés à la consommation de trésorerie et aux potentiels besoins futurs en capitaux

A la date des présentes, la position de trésorerie de la Société est estimée à environ 23 millions d'euros. La Société anticipe des besoins importants en trésorerie compte tenu du rythme de consommation mensuel actuel et des besoins de financements liés notamment aux projets suivants :

- la soumission d'un dossier de New Drug Application (NDA) pour l'AC-170 auprès de la Food and Drug Administration (FDA) américaine par la filiale Acix Therapeutics Inc. acquise en octobre 2014 ;
- le programme de développement de Xailin Viral (collyre antiviral de Carragelose® acquis en septembre 2014) ; et,
- le programme de développement des médicaments ophtalmiques Azasite® et Bromsite™ en Europe, suite à l'accord de licence exclusif signé avec InSite en février 2015.

A la date des présentes, la trésorerie de la Société ne sera pas suffisante pour financer l'exploitation de la Société au cours des 12 prochains mois, compte tenu du rythme de consommation mensuel actuel et des besoins de financements liés aux projets présentés. Toutefois, le Conseil d'Administration considère que l'opération d'augmentation de capital réservée en cours, pour laquelle la Société bénéficie d'engagements de souscription représentant un produit net d'environ 25 millions d'euros, permettra à la Société, sous réserve du règlement effectif des souscriptions, de disposer des fonds nécessaires pour lui permettre d'assurer une continuité d'exploitation d'au moins 12 mois.

Depuis 2012, Nicox a acquis les droits de commercialisation de plusieurs produits ophtalmiques aux Etats-Unis¹ et dans les principaux marchés européens ainsi que deux filiales commerciales en Europe : Nicox Farma Srl (ex-Eupharmed) acquise en décembre 2013 et Doliage acquise en septembre 2014. Cette stratégie a permis de générer un chiffre d'affaires croissant. La progression du chiffre d'affaires devrait se poursuivre en 2015 et bénéficier de la commercialisation de nouveaux produits. Cependant, le Groupe estime que les ventes ne seront pas suffisantes pour lui permettre de devenir profitable à court terme. Compte tenu de la forte concurrence sur les marchés ophtalmiques que cible Nicox (voir la section 4.1.2 du Document de Référence 2013), il n'existe aucune garantie que Nicox puisse atteindre ses objectifs de vente et que l'activité commerciale en Europe devienne profitable. Si les ventes s'avéraient significativement inférieures aux prévisions, le Groupe pourrait être amené à mettre en place des mesures afin de préserver sa trésorerie, sous la forme d'une réduction de sa force de vente dans un ou plusieurs pays d'Europe ou en cessant les activités commerciales de ventes directes dans le ou les pays ayant la plus faible performance.

Nicox pourrait avoir besoin de lever des fonds supplémentaires en raison de nombreux facteurs, notamment le coût de développement ou d'enregistrement des nouveaux produits et leur déploiement commercial. Par conséquent, la Société pourrait être amenée à rechercher d'autres sources de financement :

- soit par voie d'augmentation de capital,
- soit sous forme de prêt,
- soit en signant des accords de partenariats stratégiques visant à générer de nouveaux revenus provenant de l'utilisation de ses licences et brevets, ou à partager les coûts d'exploitation.

Nicox ne peut garantir que ses besoins futurs en capitaux seront satisfaits, ni que des financements complémentaires seront disponibles dans des conditions acceptables. La non-réalisation de l'une ou plusieurs de ces mesures pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière et ses résultats, ainsi que son développement et ses perspectives. Si le Groupe se trouvait dans l'incapacité d'obtenir les financements nécessaires, il pourrait être contraint de retarder, réduire ou supprimer les dépenses liées à certains produits commercialisés ou certains projets en cours de développement, de rechercher des financements à travers des accords de collaboration, d'accorder des licences pour le développement ou la commercialisation de produits qu'il aurait préféré développer ou commercialiser lui-même, ce qui aurait pour conséquence de réduire la valeur que le Groupe pourrait retirer à terme de ces produits. De plus, en cas de financement par de nouvelles augmentations de capital, les actionnaires seraient exposés à une dilution de leur participation.

Risques liés au Vesneo™ (latanoprostène bunod), développé avec Bausch + Lomb

Le Vesneo™ (latanoprostène bunod, précédemment appelé BOL-303259-X, NCX 116 et PF-03187207) est un analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique développé pour le traitement potentiel du glaucome et de l'hypertension oculaire. Le latanoprostène bunod a été donné en licence en mars 2010 à Bausch + Lomb, une filiale du groupe Valeant.

Suite à des résultats de phase 3 positifs, Bausch + Lomb prévoit de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis (NDA, New Drug Application) au cours du deuxième trimestre 2015, et de lancer Vesneo™ aux Etats-Unis au cours du deuxième trimestre 2016, sous réserve d'approbation de la FDA.

Deux études ont également été initiées au Japon : JUPITER (phase 3) et KRONUS (phase 1). Il est attendu qu'une étude de confirmation d'efficacité soit demandée pour l'enregistrement du médicament au Japon.

La Société a identifié les principaux risques spécifiques au Vesneo™ ci-après.

Risques liés à la demande d'enregistrement du Vesneo™ aux Etats-Unis

Les principaux risques que Nicox a identifiés en lien avec la demande d'enregistrement du Vesneo™ aux Etats-Unis sont les suivants :

- Il existe un risque que Bausch + Lomb ne parvienne pas à déposer le dossier de NDA au cours du deuxième trimestre 2015 comme prévu. Si la date de dépôt de dossier du Vesneo™ venait à être retardée, cela entraînerait un report de la mise sur le marché éventuelle de ce médicament, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur la situation financière de Nicox.

¹ Il est rappelé que Nicox a cédé sa filiale commerciale américaine Nicox Inc. à Valeant en novembre 2014 (voir communiqué de presse Nicox en date du 17 novembre 2014).

- Comme pour toute demande d'enregistrement, il existe un risque que la FDA refuse l'approbation du Vesneo™, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur la situation financière et les perspectives de Nicox.
- Bausch + Lomb pourrait décider de mettre fin au développement du Vesneo™ et de ne pas procéder à l'enregistrement de la molécule aux Etats-Unis. Dans le cas où Bausch + Lomb déciderait de résilier l'accord avec Nicox, si Nicox n'était pas en mesure de développer ce médicament en interne ou de trouver un autre partenaire, son développement devrait être interrompu définitivement et cela pourrait avoir un effet négatif sur la situation financière et les perspectives de la Société.

Risques liés à l'option de co-promotion du Vesneo™ aux Etats-Unis

En août 2014, Nicox a informé Bausch + Lomb de sa décision d'exercer son option de co-promotion des produits contenant du latanoprostène bupololol aux Etats-Unis, dont Vesneo™. Si Nicox avait l'intention de promouvoir aux Etats-Unis un produit ophtalmique concurrent d'un produit de Bausch + Lomb, Nicox devrait l'en informer au minimum 12 mois avant la mise sur le marché de ce produit, et Bausch + Lomb aurait alors le droit de mettre fin à l'accord de co-promotion, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur le chiffre d'affaires du Groupe.

Il est précisé que l'AC-170, médicament développé par Nicox pour le traitement potentiel du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques, pourrait être considéré comme un concurrent d'un produit de Bausch + Lomb, qui commercialise des collyres à base d'antihistaminiques. Nicox devra donc informer Bausch + Lomb au minimum 12 mois avant la mise sur le marché prévue de l'AC-170, et Bausch + Lomb aurait alors le droit de mettre fin à l'accord de co-promotion concernant le Vesneo™.

Risques liés au potentiel commercial du Vesneo™ aux Etats-Unis

Dans l'hypothèse où le Vesneo™ serait approuvé puis commercialisé aux Etats-Unis, Nicox recevrait de Bausch + Lomb des redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 11% après déduction des paiements dus à Pfizer. Les redevances perçues par Nicox dépendraient des ventes enregistrées par Bausch + Lomb, lesquelles dépendraient du succès commercial du Vesneo™ aux Etats-Unis. Nicox ne peut garantir que le Vesneo™ rencontrera un succès commercial. Bausch + Lomb a indiqué estimer que les ventes de Vesneo™ pourraient atteindre environ \$500 millions aux Etats-Unis et environ \$1 milliard à l'échelle mondiale. Cependant, il existe un risque que Bausch + Lomb ait surestimé ce potentiel commercial et que les chiffres de ventes réels s'avèrent inférieurs aux prévisions.

- Les autorités réglementaires américaines pourraient imposer des restrictions sur l'utilisation ou la vente du Vesneo™, ces conditions pouvant limiter le marché potentiel, retarder le lancement et/ou réduire le niveau des ventes et la rentabilité du produit.
- Le succès commercial du Vesneo™ serait tributaire de plusieurs facteurs (aucun de ces facteurs ne pouvant être garanti par la Société), notamment :
 - o l'obtention par Bausch + Lomb d'une notice réglementaire ('label') contenant des mentions permettant de différencier Vesneo™ des autres médicaments pour le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire,
 - o l'obtention par Bausch + Lomb d'un remboursement du produit conforme aux attentes actuelles et d'un prix de vente permettant une commercialisation rentable,
 - o le maintien et le développement de capacités de production commerciales de Bausch + Lomb permettant des conditions de flexibilité des commandes suffisantes,
 - o l'acceptation de Vesneo™ par la communauté médicale, et, plus généralement,
 - o le succès du lancement et des ventes commerciales et de la distribution.

Risques spécifiques liés à l'AC-170

L'AC-170 est une nouvelle formulation de cétirizine développée pour le traitement potentiel du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. L'AC-170 a été développé par Acix Therapeutics, Inc., une filiale de Nicox depuis son acquisition en octobre 2014.

La Société a identifié les principaux risques spécifiques à l'AC-170 ci-après. Par ailleurs, il est rappelé que l'ensemble des « Risques liés à la stratégie et à l'activité de Nicox : la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments et de dispositifs médicaux » s'appliquent à l'AC-170 (voir la section 4.1.6 du Document de Référence 2013).

Risques liés à la demande d'enregistrement de l'AC-170 aux Etats-Unis

Lors d'une réunion préalable à la soumission d'un dossier de New Drug Application (NDA), sur la base des données cliniques d'efficacité et de sécurité d'emploi disponibles, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a recommandé la soumission d'un dossier de NDA. Cependant, il existe toujours un risque que des données cliniques supplémentaires soient nécessaires pour obtenir l'approbation du produit, et notamment pour répondre aux questions éventuelles que la FDA pourrait poser au cours du processus de revue réglementaire. De plus, dans l'hypothèse où la FDA approuverait l'AC-170, il n'existe aucune garantie que les données cliniques existantes permettent d'obtenir une notice réglementaire ('label') favorable, notamment dans les indications ou la posologie, permettant un positionnement favorable du produit auprès des professionnels de santé.

Il existe donc un risque que Nicox soit amenée à conduire une ou plusieurs études cliniques supplémentaires afin de renforcer le dossier clinique de l'AC-170 pour favoriser l'approbation du médicament et/ou pour enrichir la notice réglementaire. Ceci pourrait engendrer des coûts de développement supplémentaires pour le Groupe et des délais dans l'approbation et la mise sur le marché du produit.

Comme pour toute demande d'enregistrement, il existe un risque que la FDA refuse l'approbation du produit, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur la situation financière et les perspectives du Groupe.

Risques liés à la mise sur le marché de l'AC-170 en cas d'approbation potentielle

A ce jour, Nicox ne dispose d'aucune infrastructure commerciale aux Etats-Unis. Il est rappelé que Nicox disposait d'une infrastructure commerciale spécialisée dans les tests de diagnostic jusqu'en novembre 2014, date à laquelle sa filiale Nicox Inc. a été cédée à Valeant.

Dans l'hypothèse où l'AC-170 serait approuvé aux Etats-Unis, Nicox devrait envisager plusieurs options pour mettre ce médicament sur le marché :

- Nicox pourrait créer une nouvelle infrastructure commerciale américaine pour promouvoir directement l'AC-170. Ceci engendrerait des coûts importants et il n'existe aucune garantie que les ventes de l'AC-170 seront suffisantes pour couvrir le coût d'une telle infrastructure. La rentabilité de cette éventuelle infrastructure pourrait dépendre du portefeuille de produits dont dispose le Groupe au moment de sa mise en place. De plus, Nicox pourrait ne pas être en mesure d'établir une structure adéquate pour assurer le succès commercial de l'AC-170, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur le potentiel commercial de ce médicament et sur sa valorisation dans le portefeuille du Groupe.
- Nicox pourrait conclure un ou plusieurs accords de vente, de licence ou de distribution avec des tiers. Cependant, le Groupe pourrait ne pas être en mesure de conclure des accords à des conditions acceptables, voire ne pas être en mesure de conclure quelque accord que

ce soit. Si le Groupe décidait de conclure de tels accords avec des tiers, ses revenus éventuels dépendraient des conditions de ces accords et des performances de ces sociétés dans la promotion et la vente.

Risques liés au potentiel commercial de l'AC-170 aux Etats-Unis

Même dans l'hypothèse où l'AC-170 serait approuvé par la FDA puis mis sur le marché aux Etats-Unis, la Société ne peut garantir qu'il rencontrera un succès commercial:

- Les autorités réglementaires pourraient imposer des restrictions sur l'utilisation ou la vente de l'AC-170, ces conditions pouvant limiter le marché potentiel, retarder le lancement et/ou réduire le niveau des ventes et la rentabilité du produit.
- Le succès commercial de l'AC-170 serait tributaire de plusieurs facteurs (aucun de ces facteurs ne pouvant être garanti par la Société), notamment :
 - o l'obtention par Nicox d'un remboursement du produit conforme aux attentes actuelles et d'un prix de vente permettant une commercialisation rentable,
 - o le maintien et le développement de capacités de production commerciales permettant des conditions de flexibilité des commandes suffisantes,
 - o l'acceptation de l'AC-170 par la communauté médicale, et, plus généralement,
 - o le succès du lancement et des ventes commerciales et de la distribution.

Risques spécifiques liés à AzaSite et BromSite, pris en licence auprès d'InSite Vision

AzaSite® et BromSite™ sont deux médicaments pris en licence auprès d'InSite Vision en février 2015 pour l'Europe, le Moyen-Orient et l'Afrique. AzaSite® cible le traitement de la conjonctivite bactérienne. BromSite™ cible le traitement de l'inflammation et la prévention de la douleur après une chirurgie de la cataracte. Nicox prévoit de déposer des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) européennes pour ces deux produits d'ici le premier trimestre 2016, le premier lancement commercial étant attendu en fin d'année 2017.

La Société a identifié les principaux risques spécifiques à AzaSite et BromSite ci-après. Par ailleurs, il est rappelé que l'ensemble des "Risques liés à la stratégie et à l'activité de Nicox : la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments et de dispositifs médicaux" s'appliquent à AzaSite et BromSite (voir la section 4.1.6 du Document de Référence 2013).

Risques liés aux demandes d'enregistrement d'AzaSite et de BromSite en Europe

Il existe un risque que Nicox ne parvienne pas à déposer l'un et/ou l'autre des deux dossiers de demande d'AMM d'ici le premier trimestre 2016. En effet, les ressources de Nicox en termes de développement et d'affaires réglementaires sont limitées et il n'existe aucune garantie qu'elles seront suffisantes pour permettre la soumission de l'un et/ou l'autre des dossiers dans les délais prévus. Si Nicox reportait la date de dépôt de dossier pour AzaSite et/ou BromSite, cela entraînerait un report de la mise sur le marché de ce(s) médicament(s), ce qui pourrait avoir un effet négatif sur la situation financière du Groupe.

Par ailleurs, dans le cadre des dépôts de demandes d'AMM d'AzaSite et de BromSite, Nicox aura le droit d'utiliser les données du dossier d'enregistrement américain d'AzaSite®, lequel est déjà approuvé aux Etats-Unis, et les données obtenues dans les études conduites avec BromSite™. Si Nicox estime qu'aucune autre étude clinique ne devrait être requise avant le dépôt des dossiers de demande d'AMM, il ne peut être exclu que des données cliniques supplémentaires soient nécessaires pour obtenir l'approbation de l'un ou l'autre des produits, et notamment pour répondre aux questions éventuelles que les agences réglementaires européennes pourraient poser au cours du processus de revue. De plus, il n'existe aucune garantie que les données cliniques existantes permettent d'obtenir une notice réglementaire favorable permettant une différenciation par rapport aux médicaments existants dans ces indications.

Il existe donc un risque que Nicox soit amenée à conduire une ou plusieurs études cliniques supplémentaires afin de renforcer le dossier clinique d'AzaSite et/ou de BromSite pour favoriser leur approbation et/ou pour enrichir la notice réglementaire. Ceci pourrait engendrer des coûts de développement supplémentaires pour le Groupe et des délais dans l'approbation et la mise sur le marché du produit.

Comme pour toute demande d'enregistrement, il existe un risque que les autorités européennes refusent l'approbation d'AzaSite et/ou de BromSite, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur la situation financière du Groupe.

Risques liés au potentiel commercial d'AzaSite et de BromSite en cas d'approbation potentielle

Dans l'hypothèse où AzaSite et/ou BromSite seraient approuvés en Europe, ils seraient alors en concurrence avec de nombreux autres médicaments déjà disponibles dans leurs indications respectives. Leur succès commercial dépendra de plusieurs facteurs (aucun de ces facteurs ne pouvant être garanti par la Société), notamment :

- la compétence des équipes commerciales de Nicox ou de ses distributeurs, selon les territoires ;
- les conditions de prix et de remboursement ;
- le maintien et le développement de capacités de production commerciales avec des tiers ;
- l'adoption du médicament par la communauté médicale ; et
- la disponibilité des médicaments en pharmacies.