



Société anonyme au capital de 9 607 587,20 euros  
Siège social : Taissounières HB4 - 1681, route des Dolines  
Sophia Antipolis  
06560 Valbonne  
403 942 642 R.C.S. Grasse

## **ACTUALISATION DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE 2008**

La présente actualisation du document de référence a été déposée auprès de l'Autorité des marchés financiers le 17 novembre 2009, conformément à l'article 212-13 IV du Règlement général de l'Autorité des marchés financiers. Elle complète le document de référence de NicOx déposé auprès de l'Autorité des Marchés Financiers le 27 février 2009 sous le n° D.09-0085 (ci-après le « Document de Référence »). Le Document de Référence et son actualisation pourront être utilisés à l'appui d'une opération financière s'ils sont complétés par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers.

Des exemplaires du Document de Référence et de la présente actualisation sont disponibles auprès de NicOx S.A., 1681 route des Dolines, Taissounières HB4, BP 313 06560 Valbonne, sur le site internet de NicOx S.A. ([www.nicox.com](http://www.nicox.com)) et sur le site internet de l'Autorité des marchés financiers : [www.amf-france.org](http://www.amf-france.org)

## SOMMAIRE

<b>CHAPITRE 1. RESPONSABLE DE L'ACTUALISATION DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE.....</b>	<b>4</b>
1.1 RESPONSABLE DE L'ACTUALISATION DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE.....	4
1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DE L'ACTUALISATION DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE.....	4
<b>CHAPITRE 3. RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LA SOCIÉTÉ.....</b>	<b>5</b>
3.2 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LE CAPITAL.....	5
3.2.1 Acquisition par la Société de ses propres actions .....	5
3.2.3 Capital social à la date de la dernière déclaration des droits de vote (31 octobre 2009) .....	5
3.2.4 Tableau d'évolution du capital statutaire .....	6
3.2.5 Capital autorisé mais non émis .....	7
3.2.8 Capital potentiel.....	9
3.2.9 Pouvoirs du Conseil d'administration pour l'émission de valeurs mobilières dans le contexte d'une offre publique .....	13
3.3 RÉPARTITION ACTUELLE DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE .....	14
3.3.1 Actionnariat de la Société .....	14
3.3.2 Modifications dans la répartition du capital au cours des trois dernières années.....	15
3.4 MARCHÉ DES TITRES DE LA SOCIÉTÉ .....	17
<b>CHAPITRE 4. RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ACTIVITÉ DE NICOX.....</b>	<b>18</b>
4.1 PRÉSENTATION DE NICOX .....	18
4.1.2 Stratégie .....	19
4.1.3 Candidats-médicaments et projets de recherche .....	23
4.1.4 Programme de Recherche .....	44
4.1.5 Organisation de la Recherche et du Développement.....	45
4.1.7 Accords de Collaboration .....	45
4.1.8 Principe de l'utilisation de l'oxyde nitrique en thérapeutique.....	47
4.1.10 Concurrence .....	48
4.1.11 Propriété intellectuelle .....	49
4.2 FACTEURS DE RISQUES .....	49
4.2.1 Risques liés à la dépendance de la Société à l'égard du naproxinod .....	49
4.2.2 Risques commerciaux et développements cliniques .....	50
4.2.3 Risques liés aux contraintes réglementaires et à la lenteur des procédures d'approbation .....	51
4.2.4 Manque de capacités dans les domaines de la vente et du marketing.....	52
4.2.5 Incertitude relative aux prix des médicaments et aux régimes de remboursement, ainsi qu'en matière de réforme des régimes d'assurance maladie .....	53
4.2.6 Historique des pertes d'exploitation nettes ; pertes futures .....	53
4.2.7 Besoins futurs en capitaux et financements complémentaires incertains.....	54
4.2.8 Risques liés aux fabricants et dépendance à l'égard de fabricants tiers.....	54
4.2.9 Dépendance à l'égard des partenaires des accords de collaboration et des consultants externes.....	55
4.2.10 Protection incertaine procurée par les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle ; dépendance à l'égard des secrets commerciaux.....	56
4.2.11 Dépendance à l'égard du personnel qualifié .....	59
4.2.12 Risques environnementaux et industriels .....	60
4.2.13 Risques liés aux essais cliniques et précliniques.....	60
4.2.14 Risques liés aux nouveaux composés chimiques .....	61
4.2.15 Responsabilité du fait des produits et assurances.....	61
4.2.16 Opportunités de développement des activités commerciales par le biais d'acquisitions .....	62
4.2.17 NicOx pourrait ne pas parvenir à gérer la croissance qu'elle pourrait connaître .....	62
4.2.18 Concurrence et évolution technologique rapide .....	62
4.2.19 La Société n'a jamais versé de dividendes .....	63
4.2.20 Fluctuations des revenus et des taux de change .....	63
4.3 PROCEDURES EN COURS .....	63
4.4 PERSONNEL.....	64
4.4.1 Effectifs .....	64
4.7 PRINCIPAUX EVENEMENTS MARQUANTS DEPUIS LE 1 <sup>ER</sup> JANVIER 2009 .....	64

<b>CHAPITRE 5. PATRIMOINE - SITUATION FINANCIÈRE – RÉSULTATS.....</b>	<b>67</b>
<b>5.2 COMMENTAIRES DES DIRIGEANTS SUR LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DU GROUPE POUR LA PÉRIODE DE 9 MOIS SE TERMINANT LE 30 SEPTEMBRE 2009 .....</b>	<b>67</b>
<b>5.2.1 Présentation Générale .....</b>	<b>67</b>
<b>5.2.2 Résultats Opérationnels .....</b>	<b>68</b>
<b>5.2.3 Trésorerie et ressources en capitaux .....</b>	<b>70</b>
<b>5.3 PRÉSENTATION DES COMPTES CONSOLIDÉS POUR LA PÉRIODE DE NEUF MOIS SE TERMINANT LE 30 SEPTEMBRE 2009 .....</b>	<b>71</b>
<b>5.3.1 Présentation des comptes consolidés .....</b>	<b>71</b>
<b>Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes au 30 septembre 2009 .....</b>	<b>100</b>
<b>CHAPITRE 6. GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE .....</b>	<b>102</b>
<b>6.7 OPERATIONS AVEC DES APPARENTES.....</b>	<b>102</b>
<b>6.7.1 Conventions visées à l'article L. 225-38 du Code de commerce.....</b>	<b>102</b>
<b>6.14 OPERATIONS REALISEES PAR LES DIRIGEANTS ET LEURS PROCHES SUR LES TITRES DE LA SOCIETE .....</b>	<b>102</b>
<b>TABLE DE CONCORDANCE .....</b>	<b>104</b>

## **CHAPITRE 1. RESPONSABLE DE L'ACTUALISATION DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE**

### **1.1 RESPONSABLE DE L'ACTUALISATION DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE**

M. Michele Garufi, Président du Conseil d'administration et Président Directeur Général de NicOx S.A.

### **1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DE L'ACTUALISATION DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE**

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

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

Le rapport d'examen limité des Commissaires aux Comptes sur les comptes intermédiaires consolidés résumés relatifs à la période du 1<sup>er</sup> janvier au 30 septembre 2009, inclus dans la présente actualisation, comporte une observation attirant l'attention sur les notes 3 et 8 de l'annexe qui exposent les estimations et jugements comptables retenus par la direction au titre des actifs incorporels.

Le Président Directeur Général

Michele Garufi

## **CHAPITRE 3. RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LA SOCIÉTÉ**

### **3.2 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LE CAPITAL**

#### **3.2.1 Acquisition par la Société de ses propres actions**

L'Assemblée générale ordinaire du 17 juin 2009 a autorisé le Conseil d'administration à procéder à un programme de rachat d'actions NicOx, conformément aux articles L. 225-209 et suivant du Code de commerce et conformément aux dispositions applicables du Règlement européen n°2273/2003 du 22 décembre 2003 et du Règlement général de l'AMF, dans les limites de 5% du capital social et d'un montant maximal de € 2 000 000.

Les actions pourront être acquises dans le cadre de ce programme de rachat d'actions dans un but d'animation du marché ou de liquidité de l'action NicOx par l'intervention d'un prestataire d'investissement au travers d'un contrat de liquidité, la conservation et la remise ultérieure d'actions à titre de paiement ou d'échange, notamment dans le cadre d'opérations de croissance externe, l'attribution d'actions aux salariés ou aux mandataires sociaux de la Société ou de son Groupe, notamment au titre de l'attribution d'actions gratuites, de la participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise, du régime des options d'achat d'actions ou par le biais d'un plan d'épargne d'entreprise, la remise d'actions lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital de NicOx, l'annulation d'actions sous réserve qu'une résolution soit soumise à cet effet à l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires ou enfin la mise en œuvre de toute pratique de marché qui viendrait à être autorisée par la loi ou l'AMF.

A la date de la présente actualisation, ce programme de rachat n'a pas été mis en œuvre.

#### **3.2.3 Capital social à la date de la dernière déclaration des droits de vote (31 octobre 2009)**

Au 31 octobre 2009 :

Nombre d'actions ordinaires : 48 040 060

Valeur nominale de chaque action ordinaire : € 0,2

Montant du capital émis : € 9 608 012 euros

### 3.2.4 Tableau d'évolution du capital statutaire

Date	Opération	Nombre BSA/ options / actions gratuites	Nombre d'actions émises/annulées	Montant nominal de l'augmentation/réduction de capital (en euros)	Prime globale d'émission/de fusion	Montants successifs du capital (en euros)	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions (en euros)
28/07/2009 (AGE 22/05/2007)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	198 900	198 900	39 780	(39 780)	9 528 079	47 640 395	0,20
20/10/2009 (AGE 28/05/1999 ; AGE 05/06/2002 ; AGE 01/06/2005)	Augmentation de capital par exercices de bons et d'options de souscription d'actions	40 000 BSA 260 946 options	397 541	79 508,20	1 221 322,72	9 607 587,20	48 037 936	0,20

Le tableau ci-dessus ne fait état que de l'évolution statutaire du capital social telle que constatée par le Conseil d'administration. Il peut exister un différentiel avec le capital réel en fonction, notamment des exercices d'options de souscription d'actions, de bons de souscription d'action et d'émission d'actions à la suite de la livraison d'actions gratuites.

### **3.2.5 Capital autorisé mais non émis**

Le tableau ci-après présente de façon synthétique les délégations consenties au Conseil d'administration par l'assemblée générale des actionnaires en vigueur à la date de la présente actualisation :

**Délégations accordées par l'Assemblée générale au Conseil d'administration  
dans le domaine des augmentations de capital en cours de validité**

<b>Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 17 juin 2009</b>	<b>Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)</b>	<b>Durée de la délégation</b>	<b>Utilisation de la délégation au cours de la période considérée</b>
1. Emission de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec maintien du DPS des actionnaires	5 000 000 <sup>(2)</sup>	26 mois <sup>(1)</sup>	non utilisée
2. Emission de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec suppression du DPS des actionnaires et par offre au public	1 800 000 <sup>(2) (4)</sup>	26 mois <sup>(1)</sup>	non utilisée
3. Augmentation du nombre de titres à émettre pour les émissions avec ou sans DPS décidées en vertu des résolutions 1. et 2. ci-dessus	15% de l'émission initiale <sup>(2)</sup>	26 mois <sup>(1)</sup>	non utilisée
4. Augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes	1 800 000 <sup>(2)</sup>	26 mois <sup>(1)</sup>	non utilisée
5. Augmentation de capital pour rémunérer des apports en nature constitués de titres de capital ou valeurs mobilières donnant accès au capital	10% du capital social	26 mois <sup>(1)</sup>	non utilisée
6. Emission de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec suppression du DPS des actionnaires au profit d'une catégorie d'investisseurs (investisseurs qualifiés)	1 800 000 <sup>(2)</sup>	18 mois <sup>(1)</sup>	non utilisée
7. Augmentation de capital au profit des adhérents à un plan d'épargne	60 000 <sup>(2)</sup>	26 mois <sup>(1)</sup>	non utilisée
8. Attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions aux salariés et mandataires sociaux	100 000	38 mois	non utilisée
9. Attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre aux salariés et mandataires sociaux	200 000 <sup>(5)</sup>	26 mois <sup>(1)</sup>	Attribution de 13 360 actions gratuites
10. Emission de bons (article L.233-32 et L.233-33 du Code du commerce) en cas d'offre publique	9 488 299 <sup>(3)</sup>	18 mois <sup>(1)</sup>	non utilisée

<sup>(1)</sup> A compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire.

<sup>(2)</sup> Dans la limite du plafond nominal global de € 5 000 000.

<sup>(3)</sup> Ce plafond s'ajoute au plafond nominal global de € 5 000 000.

<sup>(4)</sup> Possibilité, dans la limite de 10% du capital par an, de fixer un prix d'émission selon les pratiques de marché (sans pouvoir être inférieur à la moyenne pondérée des cours de l'action des 5 séances de bourse précédant la fixation du prix éventuellement diminuée d'une décote maximale de 10 %).

<sup>(5)</sup> Dans la limite de 10% du capital.



### 3.2.8 Capital potentiel

#### *Bons de souscriptions d'actions*

Il existe, au 30 septembre 2009, 680 000 bons de souscription d'actions (« BSA ») émis en vertu de cinq autorisations permettant de souscrire au total, après ajustement conformément aux prescriptions légales à la suite de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription intervenue le 16 février 2007, 695 883,40 actions nouvelles de 0,2 euro de valeur nominale, représentant environ 1,45 % du capital de NicOx S.A. sur la base du nombre d'actions existantes au 31 octobre 2009, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 223-16 du Règlement général de l'AMF). Aucun salarié de la Société ou de ses filiales n'est titulaire de BSA.

<b>Date de l'autorisation</b>	<b>Juin 2005</b>	<b>Juin 2005</b>	<b>Juin 2006</b>	<b>Mai 2007</b>	<b>Mai 2008</b>	<b>Juin 2009</b>
Bénéficiaires	Certains administrateurs, experts et consultants	Consultant en matière de communication financière	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique
Date de souscription	juin 2005	décembre 2005	juin 2006	mai 2007	mai 2008	juillet 2009
Nombre de BSA souscrits	130 000	5 000	150 000	140 000	140 000	140 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l'exercice	2 juin 2005	31 mai 2006	1 <sup>er</sup> juin 2006	23 mai 2007	29 mai 2008	28 juillet 2009
Date d'expiration	1 <sup>er</sup> juin 2010	14 décembre 2010	31 mai 2011	22 mai 2012	28 mai 2013	27 juillet 2014
Nombre d'actions par BSA <sup>(1)</sup>	1,06109	1,06109	1,06109	1	1	1
Prix d'exercice par bon (en euros)	4,08	3,53	11,75	21,30	11,54	8,97
BSA exercés	10 000	5 000	10 000	-	-	-
BSA en circulation	120 000	-	140 000	140 000	140 000	140 000
Actions à émettre <sup>(1)</sup>	<u>127 330,80</u>	<u>-</u>	<u>148 552,60</u>	<u>140 000</u>	<u>140 000</u>	<u>140 000</u>

- (1) En tenant compte de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007, et après ajustement conformément aux prescriptions légales. Aucune fraction d'action ne pouvant être émise, les rompus seront traités conformément aux dispositions prévues par l'article R. 228-94 du Code de commerce.

#### *Options de souscription d'actions*

Le nombre d'actions susceptibles d'être émises au titre de l'exercice des 1 146 173 options de souscription d'action en circulation au 30 septembre 2009 s'élève à 1 196 902.

Un actionnaire qui détiendrait 1% du capital au 31 octobre 2009, détiendrait après cette émission potentielle de 1 196 902 actions nouvelles environ 0,98% du capital et des droits de vote sur la base du nombre d'actions existantes au 31 octobre 2009, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 223-16 du Règlement général de l'AMF).

Le tableau suivant présente une synthèse des options de souscription d'actions en circulation au 30 septembre 2009 :

### INFORMATION SUR LES OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS

Autorisation par l'Assemblée Générale	Date du Conseil d'administration attribuant les options	Nombre d'options allouées par le Conseil	Prix de souscription par option	Options de souscription d'actions en circulation	Nombre d'actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux	Nombre d'actions pouvant être souscrites par les onze premiers attributaires salariés	Point de départ d'exercice des options	Date d'expiration	Modalités d'exercice	Nombre d'actions souscrites	Options de souscription d'actions annulées ou expirées	Nombre d'actions pouvant être souscrites après ajustement <sup>(4)</sup>
05/06/2002	19/10/2004	84 700 <sup>(1)</sup>	3,60	46 000		48 812	19/10/2007	18/10/2010	<sup>(3)</sup>	34 704	6 000	48 812
	20/12/2004	16 900 <sup>(1)</sup>	3,63	2 029			20/12/2007	19/12/2010	<sup>(3)</sup>	14 194	1 500	2 154
	06/04/2005	207 000 <sup>(1)</sup>	4,08	125 681	42 444	53 057	06/04/2008	05/04/2011	<sup>(3)</sup>	71 445	14 000	133 365
	02/06/2005	227 500 <sup>(1)</sup>	4,10	188 000	84 888	103 990	02/06/2008	01/06/2011	<sup>(3)</sup>	3 184	36 500	199 489
01/06/2005	02/06/2005	186 500 <sup>(1)</sup>	4,10	68 459		15 917	02/06/2008	01/06/2011	<sup>(3)</sup>	114 651	10 000	72 653
	05/07/2005	156 000 <sup>(1)</sup>	3,93	48 304		51 258	05/07/2008	04/07/2011	<sup>(3)</sup>	14 000	94 500	51 258
	13/10/2005	24 200 <sup>(1)</sup>	4,07	24 200			13/10/2008	12/10/2011	<sup>(3)</sup>	-	-	25 682
	15/12/2005	15 000 <sup>(1)</sup>	3,53	15 000		15 917	15/12/2008	14/12/2011	<sup>(3)</sup>	-	-	15 917
	30/01/2006	311 000 <sup>(1)</sup>	3,49	237 100	56 769	93 911	30/01/2009	29/01/2012	<sup>(3)</sup>	18 463	56 500	251 611
	25/07/2006	36 600 <sup>(1)</sup>	9,98	35 400		14 325	25/07/2009	24/07/2012	<sup>(3)</sup>	-	1 200	37 568
	25/10/2006	52 000 <sup>(1)</sup>	11,44	39 100		17 509	25/10/2009	24/10/2012	<sup>(3)</sup>	-	12 900	41 493
	29/03/2007	51 700	17,44	51 700			29/03/2010	28/03/2013	<sup>(3)</sup>	-	-	51 700
	23/05/2007	94 600	20,63	86 400		25 000	23/05/2010	22/05/2013	<sup>(3)</sup>	-	8 200	86 400
	27/07/2007	15 000	18,14	10 500			27/07/2010	26/07/2013	<sup>(3)</sup>	-	4 500	10 500
01/06/2006	26/10/2007	61 500	16,62	49 500			26/10/2010	25/10/2013	<sup>(3)</sup>	-	12 000	49 500
	18/12/2007	18 000	12,26	18 000			18/12/2010	17/12/2013	<sup>(3)</sup>	-	-	18 000
	23/01/2008	68 800	10,66	65 100		5 600	23/01/2011	22/01/2014	<sup>(3)</sup>	-	3 700	65 100
	03/04/2008	8 100	9,37	5 400			03/04/2011	02/04/2014	<sup>(3)</sup>	-	2 700	5 400
	29/05/2008	15 000	11,70	15 000			29/05/2011	28/05/2014	<sup>(3)</sup>	-	-	15 000
	25/07/2008	15 300	8,76	15 300			25/07/2011	24/07/2014	<sup>(3)</sup>	-	-	15 300
		<b>1 665 400</b>			<b>1 146 173</b>	<b>184 101</b>	<b>445 296</b>				<b>270 641</b>	<b>264 200</b>

(1) Une option permet de souscrire 1,06109 action. Aucune fraction d'action ne pouvant être émise, les rompus seront traités conformément à la réglementation applicable.

(3) souscription.

(4) Suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007, et après ajustement conformément aux prescriptions légales.

La Société n'a émis aucune option d'achat d'actions.

Du 30 septembre 2009 au 15 novembre 2009, aucune option de souscription d'actions n'a été attribuée.

### Actions gratuites

Au 30 septembre 2009, 805 400 actions gratuites attribuées par la Société en vertu de l'autorisation du 22 mai 2007 et 13 360 actions gratuites attribuées par la Société en vertu de l'autorisation du 17 juin 2009 étaient en circulation. Il est précisé que le Conseil a décidé deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Ainsi, pour certaines attributions représentant 373 160 actions gratuites, la période d'acquisition est fixée à deux ans suivie d'une période de conservation de deux ans alors que pour d'autres attributions représentant 445 600 actions gratuites, la période d'acquisition est fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation. S'agissant du Président Directeur Général, pour lequel la période d'acquisition est fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation, le Conseil d'administration a décidé que 10% des 127 500 actions gratuites qui lui ont été attribuées au 30 septembre 2009 devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

Date d'attribution	Nombre d'actions gratuites attribuées	Nombre d'actions gratuites annulées	Nombre d'actions gratuites en circulation	Actions acquises	Date d'acquisition	Date de fin de la période de conservation	Autorisation
23 mai 2007	189 900	41 000	0	148 900	23 mai 2009	23 mai 2011	22 mai 2007
23 mai 2007	155 900	2 700	153 200	0	23 mai 2011	N/A	22 mai 2007
27 juillet 2007	50 000	0	0	50 000	27 juillet 2009	27 juillet 2011	22 mai 2007
18 décembre 2007	15 000	0	15 000	0	18 décembre 2009	18 décembre 2011	22 mai 2007
23 janvier 2008	162 800	33 700	129 100	0	23 janvier 2010	23 janvier 2012	22 mai 2007
23 janvier 2008	105 000	1 500	103 500	0	23 janvier 2012	N/A	22 mai 2007
29 mai 2008	12 000	0	12 000	0	29 mai 2012	N/A	22 mai 2007
25 juillet 2008	14 000	0	14 000	0	25 juillet 2010	25 juillet 2012	22 mai 2007
25 juillet 2008	7 000	0	7 000	0	25 juillet 2012	N/A	22 mai 2007
21 octobre 2008	5 800	0	5 800	0	21 octobre 2010	21 octobre 2012	22 mai 2007
21 octobre 2008	1 800	0	1 800	0	21 octobre 2012	N/A	22 mai 2007
22 janvier 2009	223 500	18 600	204 900	0	22 janvier 2011	22 janvier 2013	22 mai 2007
22 janvier 2009	147 500	2 000	145 500	0	22 janvier 2013	N/A	22 mai 2007
2 avril 2009	13 600	0	13 600	0	2 avril 2013	N/A	22 mai 2007
28 juillet 2009	4 360	0	4 360	0	28 juillet 2011	28 juillet 2013	17 juin 2009
28 juillet 2009	9 000	0	9 000	0	28 juillet 2013	N/A	17 juin 2009
Total	1 117 160	99 500	818 760	198 900			

Du 30 septembre 2009 au 15 novembre 2009, aucune action gratuite n'a été attribuée.

À titre indicatif, au 30 septembre 2009, (i) si les autorisations en vigueur étaient utilisées par le Conseil d'administration, (ii) si la totalité des actions ainsi attribuées étaient définitivement acquises, il en résulterait l'émission d'un total de 1 805 400 actions se décomposant comme suit :

- (i) 818 760 actions au titre des attributions déjà effectuées, et toujours en circulation ;

- (ii) 986 640 actions au titre des actions gratuites restant à attribuer dans le cadre de l'autorisation du 17 juin 2009.

Un actionnaire qui détiendrait 1% du capital sur la base du nombre d'actions existantes au 31 octobre 2009, date de la plus récente déclaration des droits de vote, détiendrait après cette émission potentielle de 1 805 400 actions nouvelles environ 0,96% du capital et des droits de vote sur la base du nombre d'actions existantes au 31 octobre 2009, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 223-16 du Règlement général de l'AMF).

Au 30 septembre 2009, le nombre total d'actions susceptibles d'être émises par exercice des bons de souscription émis, des options de souscription attribuées et non exercées, et des actions gratuites attribuées et non définitivement acquises, soit 2 711 545 actions de 0,2 euro de nominal chacune, représente environ 5,64% du capital de NicOx S.A. sur la base du nombre d'actions existantes au 31 octobre 2009, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 223-16 du Règlement général de l'AMF).

### **3.2.9 Pouvoirs du Conseil d'administration pour l'émission de valeurs mobilières dans le contexte d'une offre publique**

L'Assemblée Générale extraordinaire du 17 juin 2009 a voté une délégation au Conseil d'administration, d'une durée de dix-huit mois (voir tableau des délégations en cours de validité accordées par l'Assemblée générale au Conseil d'administration dans le domaine des augmentations de capital ci-dessus) qui autorise le Conseil d'administration, dans le cadre d'une offre publique « hostile » sur les titres NicOx, à mettre en œuvre des moyens de défense et d'être en mesure de négocier certaines conditions de ladite offre.

Cette délégation permet au Conseil de procéder à l'émission à titre gratuit à tous les actionnaires de la Société de bons de souscription d'actions (article L.233-32 et L.233-33 du Code de commerce) permettant de souscrire, à des conditions préférentielles, à une ou plusieurs actions de la Société en cas d'offre publique visant la Société.

### 3.3 RÉPARTITION ACTUELLE DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE

#### 3.3.1 Actionnariat de la Société

A la connaissance de la Société, l'actionnariat se répartit comme suit au 31 octobre 2009 :

Nom	Au 31 octobre 2009		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Oppenheimer Funds	2 294 831	4,78	4,78
Pfizer Overseas Pharmaceuticals	1 350 000	2,81	2,81
Bellevue Asset Management AG	1 000 000	2,08	2,08
Blom Bank (Switzerland)	948 044	1,98	1,98
Norges Bank investment Management (Norway)	747 600	1,56	1,56
UBS Zurich	620 190	1,29	1,29
Crédit Suisse Asset Management (Switzerland)	350 000	0,73	0,73
Oddo Asset Management S.A.	317 400	0,66	0,66
Fortis Bank NV/SA	279 899	0,58	0,58
AXA Investment Managers (Paris)	240 500	0,50	0,50
Société Générale Bank & Trust	224 400	0,47	0,47
Pictet & Cie	230 893	0,48	0,48
Crédit Agricole (Suisse) S.A.	213 200	0,44	0,44
HSBC Private Bank (Luxembourg) S.A.	202 300	0,42	0,42
Michele Garufi (Président Directeur Général NicOx SA)	761 057	1,58	1,58
Elizabeth Robinson (Président de NicOx Research Institute Srl) <sup>(1)</sup>	520 302	1,08	1,08
Public autres	37 739 444	78,56	78,56
Auto-détenues	-	-	-
<b>Total</b>	<b>48 040 060<sup>(2)</sup></b>	<b>100</b>	<b>100</b>

(1) Elizabeth Robinson, co-fondateur de la Société, est Président de NicOx Research Institute Srl depuis janvier 2006.

(2) Nombre d'actions existantes au 31 octobre 2009, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 223-16 du Règlement général de l'AMF).

Au 31 octobre 2009, les organes d'administration et de direction générale (7 personnes) de la Société détiennent 797 167 actions, soit 1,66% du capital et des droits de vote sur la base du nombre d'actions existantes au 31 octobre 2009, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 223-16 du Règlement général de l'AMF).

La Société n'est pas en mesure de communiquer le nombre approximatif de ses actionnaires et ne connaît pas le nombre d'actions détenues par les salariés du Groupe.

Il est précisé que la Société ne détient pas d'actions auto-détenues.

### **3.3.2 Modifications dans la répartition du capital au cours des trois dernières années**

#### 3.3.2.4 Exercice de bons de souscription d'actions

Du 1<sup>er</sup> janvier au 30 septembre 2009, 40 000 bons ont été exercés, ce qui a généré l'émission de 42 442 actions nouvelles représentant une augmentation de capital d'un montant nominal de 8 488,40 euros.

#### 3.3.2.5 Exercice d'options de souscription d'actions

Du 1<sup>er</sup> janvier au 30 septembre 2009, 285 599 options de souscription d'actions ont été levées, ce qui a généré l'émission de 303 083 actions nouvelles représentant une augmentation de capital d'un montant nominal de 60 616,60 euros.

#### 3.3.2.6 Evolution de l'actionnariat

Sur la base des informations dont dispose la Société, l'évolution de l'actionnariat de la Société est la suivante :

	Au 31 décembre 2008			Au 31 octobre 2009		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Oppenheimer Funds	2 355 667	4,96	4,96	2 294 831	4,78	4,78
Pfizer Overseas Pharmaceuticals	1 350 135	2,84	2,84	1 350 000	2,81	2,81
AQR Capital Management <sup>(1)</sup>	926 513	1,95	1,95	-	-	-
Group Healthcap	576 600	1,21	1,21	-	-	-
Baker Brothers Investments	1 034 737	2,18	2,18	-	-	-
QVT Fund LLP	1 818 181	3,83	3,83	-	-	-
Bellevue Asset Management AG	-	-	-	1 000 000	2,08	2,08
Blom Bank (Switzerland)	-	-	-	948 044	1,98	1,98
Norges Bank investment Management (Norway)	-	-	-	747 600	1,56	1,56
UBS Zurich	-	-	-	620 190	1,29	1,29
Crédit Suisse Asset Management (Switzerland)	-	-	-	350 000	0,73	0,73
Oddo Asset Management S.A.	-	-	-	317 400	0,66	0,66
Fortis Bank NV/SA	-	-	-	279 899	0,58	0,58
AXA Investment Managers (Paris)	-	-	-	240 500	0,50	0,50
Société Générale Bank & Trust	-	-	-	224 400	0,47	0,47
Pictet & Cie	-	-	-	230 893	0,48	0,48
Crédit Agricole (Suisse) S.A.	-	-	-	213 200	0,44	0,44
HSBC Private Bank (Luxembourg) S.A.	-	-	-	202 300	0,42	0,42
Michele Garufi (PDG de NicOx SA)	734 529	1,55	1,55	761 057	1,58	1,58
Elizabeth Robinson (Président de NicOx Srl)	600 302	1,26	1,26	520 302	1,08	1,08
Auto-détenues	-	-	-	-	-	-
Public	38 094 386	80,21	80,21	37 739 444	78,56	78,56
<b>Total</b>	<b>47 491 050</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>48 040 060</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

(1) Soit 100 546 actions détenues par AQR Global Stock Selection Master Account, L.P., 164 154 actions détenues par AQR Global Stock Selection HV Master Account LTD et 661 813 actions détenues par Managed Accounts.

La Société n'a pas connaissance d'autres actionnaires détenant plus de 2% du capital ou des droits de vote.



### 3.4 MARCHÉ DES TITRES DE LA SOCIÉTÉ

Le tableau suivant retrace les évolutions des cours et le volume des transactions de l'action de la Société sur le marché Euronext Paris (Compartiment B), depuis janvier 2009.

Mois	Cours de l'action (en euros)			Volume des transactions en nombre de titres
	Plus bas	Plus haut	Cours moyen	
Janvier 2009	7,15	9,14	8,125	9 776 606
Février 2009	7,73	10,17	8,873	8 585 959
Mars 2009	7,26	9,98	8,124	5 881 376
Avril 2009	8,61	9,74	9,059	5 409 486
Mai 2009	8,63	9,90	9,273	4 866 469
Juin 2009	8,50	10,90	9,36	7 709 266
Juillet 2009	8,50	9,56	8,934	3 110 489
Août 2009	8,40	9,57	8,897	4 581 294
Septembre 2009	8,70	10,15	9,250	9 244 106
Octobre 2009	7,29	9,05	7,84	5 772 342

Source : Euronext Paris

## CHAPITRE 4. RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ACTIVITÉ DE NICOX

### 4.1 PRESENTATION DE NICOX

NicOx est une société pharmaceutique dédiée à la recherche, au développement et à la future commercialisation de candidats-médicaments dans les domaines des maladies inflammatoires, cardiométaboliques et ophtalmologiques.

NicOx dispose de la plate-forme de recherche et développement la plus avancée dans le domaine des Nouvelles Entités Chimiques (NEC) libérant de l'oxyde nitrique. La Société a développé un large portefeuille équilibré de produits comprenant son composé phare, le naproxcinod, un candidat-médicament pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose ayant terminé avec succès trois études cliniques pivotales de phase 3, pour lequel un dossier de *New Drug Application* (NDA) a été soumis à la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine. Ce portefeuille contient également le NCX 116, un candidat-médicament pour le traitement du glaucome préparé à entrer en phase 3, et le NCX 6560, un candidat-médicament ayant le potentiel d'être développé comme un nouveau traitement pour réduire davantage le risque d'événement indésirable cardiaque majeur (*major adverse cardiac event*, MACE) chez les patients souffrant de cardiopathie coronaire (*Coronary Heart Disease*, CHD), et pour lequel une étude de phase 1b, première étude chez l'homme, a été complétée. Le portefeuille de NicOx contient en outre deux programmes cliniques et un programme pré-clinique développés avec des partenaires, et le programme de recherche de la Société inclut également des composés nouveaux pour le traitement de la douleur, de l'inflammation, des maladies cardiométaboliques et de la rétinopathie diabétique.

Le candidat-médicament le plus avancé de NicOx est le naproxcinod, le premier composé d'une nouvelle classe d'agents anti-inflammatoires dénommés CINODs (*Cyclooxygenase-Inhibiting Nitric Oxide Donators* : Inhibiteurs de Cyclooxygénase Donneur d'Oxyde Nitrique). Le naproxcinod a terminé avec succès trois études cliniques pivotales de phase 3 pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose. Outre le dossier de NDA soumis à la FDA américaine le 24 septembre 2009, la soumission d'un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) auprès des autorités européennes est prévue avant la fin de l'année 2009. Le naproxcinod est le premier médicament anti-inflammatoire développé pour potentiellement répondre au risque d'augmentation de la pression artérielle associée à l'utilisation d'Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (« AINS ») chez les patients souffrant d'arthrose. La moitié environ des patients souffrant d'arthrose sont également hypertendus, et les traitements de long terme utilisant des AINS traditionnels et des inhibiteurs de la COX-2 peuvent conduire à l'apparition d'une nouvelle hypertension ou à l'aggravation d'une hypertension préexistante. NicOx estime que le naproxcinod jouera un rôle important en tant que nouvelle thérapie médicamenteuse pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose, en particulier du fait qu'il serait moins susceptible d'augmenter la pression artérielle, à la différence des thérapies médicamenteuses standards.

Outre le naproxcinod, NicOx développe deux candidats-médicaments en interne et trois programmes avec des partenaires :

- Le NCX 116 (précédemment appelé PF-03187207), un candidat-médicament pour le traitement du glaucome. NicOx a recouvré de Pfizer Inc. (« Pfizer ») l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du NCX 116 en août 2009 et évalue les opportunités pour son avancement en phase 3, notamment au travers de partenariats possibles avec des tiers.

- Le NCX 6560, un candidat-médicament qui a le potentiel d'être développé comme un nouveau traitement pour réduire davantage le risque d'évènement indésirable cardiaque majeur (*major adverse cardiac event*, MACE) chez les patients souffrant de cardiopathie coronaire (*Coronary Heart Disease*, CHD), avec lequel a été conduite une étude de phase 1b, première étude chez l'homme, qui a été achevée en novembre 2009.
- Des agents antihypertenseurs donneurs d'oxyde nitrique, qui sont en phase 1 de développement clinique, en partenariat avec Merck & Co., Inc. (« Merck »).
- Le TPI 1020, pour lequel une étude de phase 2a a été finalisée pour le traitement de la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) avec TOPIGEN Pharmaceuticals Inc. (« Topigen »).
- Le NCX 1047, qui est en développement préclinique en partenariat avec Ferrer Grupo Internacional SA (« Ferrer ») dans le domaine de la dermatologie.

#### **4.1.2 Stratégie**

NicOx vise à optimiser sa plateforme de recherche et développement de pointe et son expertise dans le développement de NEC libérant de l'oxyde nitrique, pour devenir une société pharmaceutique spécialiste pleinement intégrée, disposant d'équipes de vente ciblant des médecins spécialistes aux Etats-Unis, ainsi que de programmes de recherche et développement internes novateurs. Les éléments clés de la stratégie de NicOx sont les suivants :

##### ***S'assurer une part significative de la valeur économique du naproxcinod en jouant un rôle direct dans sa commercialisation***

NicOx a concentré sa stratégie commerciale en vue de maximiser la valeur économique et stratégique du naproxcinod. Afin de tirer parti de la taille du marché américain, la Société va chercher à conclure un partenariat avec une société pharmaceutique pour la promotion et le marketing du naproxcinod auprès des médecins généralistes, en conservant des droits conjoints pour la promotion auprès des prescripteurs spécialistes. NicOx va préparer la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis en mettant en place une force de vente dédiée aux prescripteurs spécialistes. La Société cherchera à optimiser le coût de sa force de vente dédiée via des accords d'acquisition ou de licences pour des produits générant des synergies. En Europe, NicOx cherchera, pour lancer le naproxcinod sur les principaux marchés pharmaceutiques, à conclure des contrats de licences avec des sociétés disposant d'une solide force de vente à destination des généralistes et de références solides dans la commercialisation de produits. La Société a l'intention d'optimiser les ventes globales du naproxcinod en concluant des accords de licence avec des partenaires locaux pour le marketing et la vente du naproxcinod au Japon et dans le reste du monde.

##### ***Accroître la diffusion des données cliniques relatives au naproxcinod par certains canaux***

A la suite de l'achèvement réussi du programme clinique de phase 3 du naproxcinod, la Société a récemment soumis un dossier de NDA auprès de la FDA américaine et prévoit de soumettre un dossier de MAA en Europe d'ici la fin de l'année 2009. En conséquence, NicOx prévoit actuellement que le lancement commercial du naproxcinod devrait intervenir après 2010. La Société entend continuer à investir pour assurer la pleine réussite du lancement du naproxcinod.

A cette fin, au cours des deux dernières années, NicOx a significativement amélioré la diffusion des données cliniques du naproxcinod au sein de la communauté scientifique et médicale, grâce à de nombreuses publications et présentations dans des conférences scientifiques majeures. NicOx a l'intention de continuer à promouvoir des échanges scientifiques au sujet des données cliniques du naproxcinod entre les leaders d'opinions clés (*Key Opinion Leaders*) tels que rhumatologues, chirurgiens orthopédiques, experts de la douleur et de l'hypertension et médecins généralistes.

#### ***Maîtriser la chaîne d'approvisionnement relative au naproxcinod***

NicOx a l'intention d'optimiser la chaîne d'approvisionnement existante en augmentant les capacités et le débit de production du naproxcinod et en mettant en place les stocks nécessaires en vue du lancement. La Société a déjà conclu un accord avec DSM pour la production commerciale et l'approvisionnement du naproxcinod, ainsi qu'un accord avec Capsugel pour la production commerciale de gélules de naproxcinod.

#### ***Avancer le développement du portefeuille de produits dans les domaines de l'ophtalmologie et des maladies cardiométaboliques***

La Société estime que le NCX 116, le premier analogue de la prostaglandine donneur d'oxyde nitrique développé pour le traitement du glaucome, pourrait avoir un important potentiel commercial. Même si elles n'ont pas atteint le critère d'évaluation principal, deux études de phase 2 achevées en 2008 ont démontré une réduction de la pression intraoculaire potentiellement plus importante et plus durable par rapport au médicament leader sur le marché pour le traitement du glaucome. En outre, NicOx a recouvré de Pfizer, en août 2009, l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du NCX 116 précédemment licencié, et peut également accéder à certaines données du Xalatan® appartenant à Pfizer. En conséquence, la Société évalue les opportunités pour l'avancement du NCX 116 en phase 3, de préférence avec un partenaire stratégique.

NicOx se concentre sur le développement de produits pour les maladies cardiométaboliques. S'agissant du NCX 6560, un candidat-médicament qui a le potentiel d'être développé comme un nouveau traitement pour réduire davantage le risque d'évènement indésirable cardiaque majeur (*major adverse cardiac event*, MACE) chez les patients souffrant de cardiopathie coronaire (*Coronary Heart Disease*, CHD), une étude de phase 1b, première étude chez l'homme, a été récemment achevée. Par ailleurs, la Société a conclu un partenariat avec Merck pour le développement agents antihypertenseurs donneurs d'oxyde nitrique.

#### ***Continuer le programme novateur de recherche et développement afin de développer un large portefeuille de candidats-médicaments***

NicOx dispose d'un portefeuille de produits, comprenant d'autres composés se trouvant à diverses étapes de recherche et de développement dans les domaines de la douleur et de l'inflammation, des maladies cardiométaboliques et de l'ophtalmologie, qu'elle entend continuer à renforcer à travers une activité focalisée de recherche et développement.

## Principaux atouts

NicOx estime que ses principaux atouts sont :

- ***Le naproxcinod, un candidat-médicament anti-inflammatoire présentant un mécanisme d'action novateur, pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose.***

Le naproxcinod, candidat-médicament le plus avancé de NicOx, est le premier composé d'une nouvelle classe d'agents anti-inflammatoires dénommés CINODs. NicOx développe le naproxcinod en tant qu'agent anti-inflammatoire pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose. Des études cliniques ont montré de façon cohérente que le naproxcinod présentait un profil favorable de pression artérielle, qui consisterait en une diminution du risque d'augmentation de la pression artérielle, risque généralement associé aux AINS traditionnels et aux inhibiteurs de la COX-2. De plus, il est intéressant de noter que plus de 50% des patients arthrosiques souffrent également d'hypertension. Au regard de la capacité du naproxcinod à répondre à un important besoin non satisfait sur le marché, la Société estime que le naproxcinod pourrait potentiellement devenir l'un des médicaments de référence pour le soulagement des signes et des symptômes de l'arthrose.

- ***Leadership dans le développement des médicaments donneurs d'oxyde nitrique.***

NicOx considère que sa plate-forme de recherche et développement dans le domaine des composés donneurs d'oxyde nitrique offre un avantage concurrentiel important pour la découverte et le développement de nouveaux candidats-médicaments à profil novateur et différencié. La Société se concentre sur le développement de thérapies innovantes qui s'adressent à des maladies courantes pour lesquelles la libération d'oxyde nitrique pourrait apporter des effets bénéfiques clairs. En outre, NicOx a encore consolidé en 2009 sa position de premier plan dans le domaine de la libération d'oxyde nitrique en rachetant le portefeuille non-licencié de brevets de Nitromed couvrant des composés donneurs d'oxyde nitrique, qui comprend un grand nombre de nouveaux brevets présentant des applications potentielles dans les domaines des maladies inflammatoires, cardiométaboliques et ophtalmologiques.

- ***Une gamme de candidats-médicaments large et équilibrée.***

Outre le naproxcinod, le portefeuille de produits de NicOx comprend plusieurs nouvelles entités chimiques pour le traitement de maladies répandues, à des stades de développement variés : le NCX 116 (précédemment appelé PF-03187207), un candidat-médicament pour le traitement du glaucome, pour lequel deux études de phase 2 ont été achevées ; le NCX 6560, un candidat-médicament, qui a le potentiel d'être développé comme un nouveau traitement pour réduire davantage le risque d'évènement indésirable cardiaque majeur (*major adverse cardiac event*, MACE) chez les patients souffrant de cardiopathie coronaire (*Coronary Heart Disease*, CHD), pour lequel une étude de phase 1b, première étude chez l'homme, a été achevée ; des composés donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement de l'hypertension, avec un programme de phase 1 en cours ; le TPI 1020, un candidat-médicament ciblant les maladies respiratoires ; et le NCX 1047, développé dans le domaine de la dermatologie, actuellement au stade préclinique.

- ***Réalisation de progrès significatifs depuis janvier 2007 en vue de la commercialisation réussie du naproxcinod***

Depuis janvier 2007, NicOx a :

- achevé avec succès trois études cliniques pivotales de phase 3 pour le naproxcinod, et soumis le 24 septembre 2009 un dossier de NDA auprès de la FDA américaine. La Société prévoit de soumettre un dossier de MAA auprès de l'EMEA avant la fin de l'année 2009 ;
- fait progresser, grâce à de nombreuses publications et présentations dans des conférences scientifiques majeures, la sensibilisation des médecins aux problématiques relatives à la pression artérielle chez les patients souffrant d'arthrose et utilisant des AINS traditionnels existants et des inhibiteurs de la COX-2, en tant que problème potentiel de santé publique ;
- fait progresser significativement la connaissance des données cliniques relatives au naproxcinod au sein de la communauté scientifique et médicale, grâce à de nombreuses publications et lors de présentations dans des conférences scientifiques majeures, notamment en ce qui concerne son effet sur la pression artérielle ;
- mis en place le cœur de son équipe commerciale pour la commercialisation du naproxcinod et conclu un accord avec Royal DSM N.V. (DSM) pour la production commerciale et l'approvisionnement du principe actif du naproxcinod, ainsi qu'un accord avec Capsugel pour la production commerciale de gélules de naproxcinod ;
- vu l'achèvement de deux études de phase 2 pour le NCX 116 par Pfizer, qui ont montré une amélioration par rapport au composé de référence mais n'ont pas atteint leur critère d'évaluation principal, bien que certains critères d'évaluation secondaires aient atteint une importance statistique, montrant de potentiels avantages cliniques. NicOx évalue les opportunités pour avancer le NCX 116 en phase 3 de développement clinique ; et
- achevé une étude de phase 1b, première étude chez l'homme, dite de preuve de principe pour le NCX 6560.

- ***Une équipe de direction possédant une expérience reconnue***

L'équipe de direction de NicOx possède une grande expérience dans le domaine de la recherche, du développement clinique, des autorisations réglementaires, des finances, du *business development*, des affaires commerciales et du marketing acquise lors de précédentes fonctions au sein de diverses sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques de premier plan telles que Eli Lilly, Schering-Plough, Novartis et Sanofi-Aventis.

- ***Des partenariats avec des leaders de l'industrie***

NicOx a conclu des partenariats avec des leaders de l'industrie pour le développement de trois importants programmes de recherche et développement. Le partenariat avec Merck porte sur le développement de nouveaux médicaments antihypertenseurs utilisant la plateforme de recherche et développement de la Société. L'accord couvre la recherche et développement relative à de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement de

l'hypertension. NicOx a également conclu un accord avec Ferrer pour le développement du NCX 1047 dans le domaine de la dermatologie et avec Topigen pour le développement du TPI 1020 pour le traitement de maladies respiratoires.

#### 4.1.3 Candidats-médicaments et projets de recherche

Le tableau ci-dessous rassemble les différents produits en développement et les projets de recherche de NicOx. Ceux-ci sont décrits plus en détails ci-après.

Produit	Indication/ Domaine thérapeutique	Stade de développement	Prochaines étapes	Droits commerciaux (mondiaux sauf indication spécifique)
<b>Naproxinod</b>	Signes et symptômes de l'arthrose	Phase 3 finalisée Dossier de NDA soumis à la FDA en septembre 2009	Soumission d'un dossier de demande d'AMM auprès de l'EMEA au 4 <sup>ème</sup> trimestre 2009.	NicOx
<b>NCX 116 (précédemment PF-03187207)</b>	Glaucome	Deux études de phase 2 finalisées	Evaluation des opportunités pour avancer le NCX 116 en phase 3, dont des partenariats possibles avec des tiers	NicOx
<b>NCX 6560</b>	Réduction des événements indésirables cardiaques majeurs chez les patients souffrant de cardiopathie coronaire	Phase 1 terminée	Entrée en phase 2	NicOx
<b>Non divulgué</b>	Hypertension	Phase 1 Développement par Merck & Co., Inc.	Sélection d'un candidat pour les études de phase 2	Merck & Co., Inc. <sup>(1)</sup>
<b>TPI 1020</b>	Troubles respiratoires	Phase 2	Examen de potentielles opportunités dans d'autres indications respiratoires <sup>(2)</sup>	Topigen <sup>(3)</sup>
<b>NCX 1047</b>	Dermatologie	Préclinique Développement par Ferrer	Entrée en phase 1	Ferrer <sup>(4)</sup>
<b>Non divulgué</b>	Rétinopathie diabétique	Recherche	Non divulgué	NicOx
<b>Non divulgué</b>	Inflammation Douleur	Recherche	Non divulgué	NicOx

(1) Mondiaux, NicOx détenant des droits de co-promotion aux Etats-Unis et dans certains des principaux pays de l'Union Européenne, moyennant une rémunération en fonction du nombre de visites rendues auprès de médecins spécialistes tels que les cardiologues.

(2) Le TPI 1020 a terminé en décembre 2008 une étude de phase 2a dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive, laquelle n'a pas démontré l'activité différenciée nécessaire à la poursuite de son développement dans cette pathologie. Topigen et NicOx examinent de potentielles opportunités pour ce composé dans d'autres indications respiratoires.

(3) Etats-Unis, Canada et Mexique, avec une option pour l'obtention des droits pour le reste du monde.

(4) Ferrer détient des droits partagés pour l'Union Européenne et des droits exclusifs pour l'Amérique Latine, une partie de l'Afrique (en ce compris le Maroc, l'Algérie et l'Egypte), et dispose d'une option pour obtenir l'exclusivité des droits de commercialisation pour les Etats-Unis. NicOx conserve l'intégralité des droits de commercialisation pour l'Asie, ainsi que des droits partagés pour l'Union Européenne et l'Association Européenne de Libre Echange.

Le portefeuille de produits en développement de NicOx inclut également le NCX 1510, composé donneur d'oxyde nitrique développé sous forme de nébulisation nasale pour le traitement de la rhinite allergique avec Orexo AB. Ce partenariat n'ayant pas produit de développements significatifs, NicOx et Orexo AB évaluent les alternatives pour y mettre fin.

### ***Naproxcinod***

Le naproxcinod est le premier composé de la classe des CINODs (voir ci-dessous) pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose. Les CINODs sont de nouveaux candidats-médicaments brevetés, ayant la propriété de se cliver dans le corps humain pour libérer deux groupes actifs à la complémentarité pharmacologique, un AINS traditionnel (non sélectif), inhibiteur de la cyclooxygénase, et un groupement donneur d'oxyde nitrique. D'autres CINODs ont été synthétisés par NicOx, mais leur développement est moins avancé que celui du naproxcinod. L'appellation générique du naproxcinod reflète son approche innovante de type multi-ligand, qui lui permet de combiner une activité anti-inflammatoire (le médicament existant utilisé comme structure de base étant le naproxène) avec les effets bénéfiques potentiels au niveau cardiovasculaire et gastro-intestinal de l'oxyde nitrique. En juin 2006, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a accepté le nom de naproxcinod comme appellation internationale générique de ce médicament précédemment désigné par la dénomination HCT 3012.

### *Descriptif de la pathologie et du marché*

L'arthrose est une inflammation d'une ou plusieurs articulations qui se traduit par des douleurs, une inflammation et une gêne dans les mouvements. Il s'agit d'une pathologie courante chez les individus à partir de 55 ans, causée par la dégradation du cartilage à l'intérieur de l'articulation. Selon un rapport de Business Insight<sup>1</sup>, il est estimé que 76,9 millions de personnes souffraient d'arthrose en 2008 dans les sept plus grands marchés mondiaux (Etats-Unis, Japon, Royaume-Uni, Allemagne, Italie, France et Espagne), dont 37,2 millions aux Etats-Unis. Les désagréments causés par l'arthrose étant directement corrélés à l'âge, la maladie s'aggrave avec le vieillissement du patient. La progression de l'arthrose dans la population est également liée à l'augmentation du nombre d'individus obèses puisque le poids anormal de ces personnes exerce des pressions plus fortes sur leurs articulations. En outre, l'arthrose, ainsi qu'un certain nombre d'états inflammatoires chroniques, sont souvent associés à l'hypertension<sup>2</sup>.

Les AINS sont les médicaments les plus couramment utilisés pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose. Leur mode d'action est basé sur la suppression de l'activité de la cyclooxygénase<sup>3</sup>, l'une des enzymes clés dans la synthèse des prostaglandines, importantes entités chimiques impliquées dans la réponse inflammatoire et qui contribuent à la douleur et à l'inflammation. Or il existe deux types de cyclooxygénase dans le corps humain :

- COX-1, présente à tout moment dans de nombreux tissus, dont l'estomac,
- COX-2 qui semble être produite au niveau des sites inflammatoires. La COX-2 jouerait aussi un rôle dans le fonctionnement de nombreux tissus, principalement au niveau du rein.

---

<sup>1</sup> Business Insights Ltd **2009**, *The pain management market outlook to 2014*.

<sup>2</sup> MattsonJack study dated May 2009, based on data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006, National Institute of Health

<sup>3</sup> Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. *Cyclooxygenases 1 and 2*. Ann Rev Pharmacol Toxicol **1998**, 38: 97-120



Les AINS suppriment l'activité de la cyclooxygénase, ce qui induit une diminution du taux de prostaglandine dans les tissus, et par conséquent réduit l'inflammation et les symptômes douloureux associés. Les AINS traditionnels (non-sélectifs) inhibent à la fois la COX-1 et la COX-2. Ils ont des effets cliniques bien documentés sur la douleur chronique, aiguë, et constituent le principal traitement des douleurs musculo-squelettiques<sup>4</sup>. Ils sont couramment utilisés lorsque la douleur est associée à un processus inflammatoire, comme dans le cas de l'arthrose ou de l'arthrite rhumatoïde. Bien que tous les AINS soient généralement considérés comme ayant une efficacité équivalente, le profil d'effets secondaires de ces médicaments est sous-optimal en cas d'utilisation prolongée et peut être à l'origine d'une insuffisance rénale, d'ulcères et d'hémorragies post-opératoires prolongées. Dans l'ensemble, les AINS présentent un risque d'élévation de la pression artérielle et peuvent entraîner une diminution de l'effet des médicaments contre l'hypertension<sup>5,6</sup>.

L'introduction dans les années 90 des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ou coxibs, visait à réduire l'incidence des ulcères gastroduodénaux ainsi que les complications associées aux ulcères, par rapport aux AINS traditionnels<sup>7</sup>. Cela pouvait représenter une amélioration du profil de sécurité gastrique. Cependant, une augmentation significative du risque cardiovasculaire associé à l'utilisation des inhibiteurs de la COX-2 et de tous les AINS existants a été démontrée<sup>8</sup>. Il s'est donc avéré important d'identifier de nouvelles options thérapeutiques plus sûres pour soulager les signes et symptômes de l'arthrose. Chez des patients présentant des risques de complications cardiovasculaires, une augmentation de la pression artérielle et un risque de thrombose (ce dernier relatif aux inhibiteurs de la COX-2)<sup>9</sup> constituent un problème majeur. Plusieurs analyses ont démontré qu'une élévation, même faible, de la pression artérielle contribue à une hausse des incidents cardiovasculaires et de la mortalité<sup>5,10,11,12,13,14</sup>. Il est intéressant de noter que plus de 50% des patients arthrosiques souffrent d'hypertension<sup>2</sup>. Certains patients dont l'hypertension est contrôlée à l'aide d'une thérapie antihypertensive adéquate peuvent voir leur hypertension augmenter suite à la prise d'AINS, et ce malgré la poursuite de leur traitement antihypertenseur. En outre, l'utilisation des AINS est également associée à des poussées d'hypertension chez des patients qui, au préalable, avaient une pression artérielle normale. Par ailleurs, même si ces complications sont moins fréquentes que les

<sup>4</sup> Burke A, Smyth E, FitzGerald GA. *Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout*. Chapter 26. In: Goodman & Gilman's *The Pharmacological basis of therapeutics*. 11th edition. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2006.

<sup>5</sup> Armstrong EP and Malone DC. *The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure, with an emphasis on newer agents*. Clin Ther. **2003**, 25(1): 1-18

<sup>6</sup> White WB. *Cardiovascular effects of the cyclooxygenase inhibitors*. Hypertension **2007**, 49: 408-418

<sup>7</sup> Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Bosi Ferraz M, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ. *Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis*. N Engl J Med. **2000**, 343(21): 1520-8

<sup>8</sup> Mukherjee, D, Nissen, SE, Topol, EJ. *Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors*. JAMA **2001**, 286(8): 954-959

<sup>9</sup> Cleland, LG, James, MJ, Stamp, LK, Penglis, PS. *COX-2 Inhibition and thrombotic tendency: a need for surveillance*. MJA **2001**, 175: 214-217

<sup>10</sup> Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. *A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure*. Arch Intern Med. **1993**, 153(4): 477-484

<sup>11</sup> Chrischilles EA, Wallace RB. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure in an elderly population*. J Gerontol. **1993**, 48(3): M91-96

<sup>12</sup> Johnson AG, Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly: a community-based cross-sectional study*. Br J Clin Pharmacol. **1993**, 35(5): 455-459

<sup>13</sup> Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. *Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis*. Ann Intern Med. **1994**, 121(4): 289-300

<sup>14</sup> Grover SA, Coupal L, Zowall H. *Treating osteoarthritis with cyclooxygenase-2-specific inhibitors: what are the benefits of avoiding blood pressure destabilization?* Hypertension. **2005**, 45(1): 92-97

complications cardiovasculaires ou gastro-intestinales, les AINS peuvent également entraîner des néphropathies graves, surtout chez des patients souffrant de déficience rénale<sup>15</sup>.

Les inquiétudes concernant les effets secondaires cardiovasculaires potentiels des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, dont l'augmentation du risque d'apparition d'accidents thrombotiques graves, ont atteint leur apogée en septembre 2004, lorsque Merck a annoncé le retrait volontaire, au niveau mondial, de son inhibiteur de la COX-2, le rofécoxib (Vioxx®)<sup>16,17,18</sup>. Les retraits du rofécoxib<sup>19</sup> (Vioxx®, ventes estimées à 2,5 milliards de dollars US en 2003) et du valdécoxib<sup>20</sup> (Bextra®, ventes estimées à 1,3 milliard de dollars US en 2004) ont entraîné une baisse brutale de la part de marché des coxibs, tout comme l'ajout à la demande de la FDA<sup>21</sup> de mises en garde pour tous les AINS quant aux risques cardiovasculaires et d'élévation de la pression artérielle et l'augmentation subséquente de l'utilisation d'AINS non sélectifs. Les ventes mondiales d'AINS ont totalisé 9,3 milliards de dollars US en 2007 et 5 milliards de dollars US au cours du premier semestre 2008. Business Insight estime qu'elles s'élèveront à 12,2 milliards de dollars US en 2014<sup>1</sup>. En 2007, l'autorisation de mise sur le marché de l'Arcoxia et du Prexige, tous deux inhibiteurs de la COX-2, a été refusée par la FDA<sup>22,23</sup> et le Celebrex® est aujourd'hui le seul produit de la famille des inhibiteurs de la COX-2 commercialisé et faisant l'objet d'une promotion commerciale aux Etats-Unis. Entre avril 2008 et mars 2009, le Celebrex® a atteint des ventes de 1,8 milliards de dollars US pour 13% des prescriptions<sup>24</sup>.

En conséquence des problèmes de sécurité d'emploi posés par les AINS traditionnels et les inhibiteurs de la COX-2, des recommandations récentes de l'OARSI<sup>25</sup> (*Osteo-Arthritis Research Society International*), de l'EULAR<sup>26</sup> (*European League Against Rheumatism*) et de l'EMA<sup>27</sup> (*European Medicines Agency*) préconisent une utilisation des AINS la plus limitée possible tant en

<sup>15</sup> Bennett WM, Henrich WL, Stoff JS, *The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Summary and recommendations*, Am. J. Kidney Disease 1996, 28(1), Suppl. 1: S56-S62.

<sup>16</sup> <http://www.merck.com/newsroom/vioxx/>

<sup>17</sup> Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanan A, Konstam MA, Baron JA. *Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial*. N Engl J Med. **2005**, 352(11): 1092-1102

<sup>18</sup> Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zauber A, Hawk E, Bertagnolli M. *Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention*. N Engl J Med. **2005**, 352 (11): 1071-1080

<sup>19</sup> *Annual Report 2004*, Merck

<sup>20</sup> *Annual Report 2004*, Pfizer Pharmacia

<sup>21</sup> Medication Guide for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) approuvé par la FDA, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM135935.pdf>

<sup>22</sup> Merck : Communiqué de presse du 27 avril 2007

<sup>23</sup> Novartis : Communiqué de presse du 27 septembre 2007

<sup>24</sup> Etude IMS Health sur une période de 12 mois entre avril 2008 et mars 2009

<sup>25</sup> Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. *OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines*. Osteoarthritis Cartilage **2008**, 16(2): 137-62

<sup>26</sup> Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther K-P, Hauselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Jordan K, Kaklamanis P, Leeb B, Lequesne M, Lohmander S, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Swoboda B, Varatojo R, Verbruggen G, Zimmermann-Gorska I, Dougados M, *EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)*, Ann Rheum Dis **2005**, 64:669-681

<sup>27</sup> *Opinion of the committee for medicinal products for human use pursuant to article 5(3) of regulation (EC) No 726/2004, for non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)*, EMA/CHMP/410051/2006

termes de dosage que de durée de traitement. Cependant, ni ces recommandations, ni d'autres recommandations internationalement reconnues en matière d'arthrose, ne donnent d'indications spécifiques en vue de réduire le risque d'élévation ou de déstabilisation de la pression artérielle lié à l'emploi d'AINS, laissant ainsi les fournisseurs de soins sans option valable face à cette problématique. La demande d'un nouveau traitement médicamenteux qui n'aurait pas d'effet néfaste sur la pression artérielle est donc particulièrement forte chez les patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires coexistants, tels que l'hypertension, c'est-à-dire plus de la moitié des patients atteints d'arthrose<sup>2</sup>. Ceci est confirmé par une récente étude de marché commandée par la Société et conduite auprès de 425 prescripteurs d'AINS dans les domaines de la médecine générale, de la rhumatologie et de l'orthopédie. Cette étude quantitative, dotée d'une puissance statistique au niveau national (US 115), a montré une sensibilité croissante des médecins au problème de l'hypertension et des thérapies utilisant des AINS, et a confirmé l'existence d'une vaste opportunité commerciale et d'une forte demande potentielle pour le naproxinod.

- D'après cette étude, 85% des patients souffrant d'hypertension qui suivent une thérapie utilisant des AINS sont traités pour l'hypertension.
- 64% des médecins (85% des rhumatologues) américains ont indiqué avoir constaté des augmentations de la pression artérielle, qu'ils pensaient être dues aux AINS.
- 78% des médecins ont indiqué apporter une attention particulière à la pression artérielle de leurs patients hypertendus, en particulier pour déceler un effet potentiel des AINS. En fait, une majorité des médecins a même admis surveiller les patients proches de l'hypertension afin de détecter de possibles interférences des AINS avec la pression artérielle.
- L'étude a révélé que les médecins disposent de peu d'options lorsqu'ils avaient à faire face à des cas de pression artérielle élevée due à l'utilisation d'AINS.
- 55% des médecins indiquent avoir suspendu les thérapies employant des AINS pour les patients hypertendus, en se basant sur leur inquiétude relative à l'augmentation ou la déstabilisation induites de la pression artérielle.
- S'il a été établi qu'une augmentation de la pression artérielle a été causée par des AINS, 82% des médecins américains ont choisi de modifier le cours du traitement, soit en interrompant l'utilisation d'AINS, soit en essayant de modifier le dosage du médicament utilisé pour la pression artérielle.

Au regard de ces éléments et de l'évaluation des leaders d'opinion clefs (KOLs, *Key Opinions Leaders*), NicOx estime que le naproxinod pourrait potentiellement devenir l'un des médicaments de référence pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose.

La Société estime, sur la base d'une consultation reçue par son Conseil d'administration, que le naproxinod sera protégé par brevet jusqu'en 2019. Elle ne peut toutefois garantir qu'elle obtiendra l'extension pour 5 ans du brevet, dont l'échéance initiale est 2014.

### Valeur thérapeutique

En conséquence des effets secondaires des AINS traditionnels et des inhibiteurs de la COX-2 mentionnés précédemment, des efforts conséquents ont été consacrés au développement d'anti-inflammatoires afin d'améliorer leur profil de tolérabilité<sup>28,29,30,31</sup>, notamment les CINODs<sup>32</sup>. La position de la Société concernant le développement du naproxcinod, son principal composé CINOD, repose sur le fait que le naproxcinod :

- soulage les signes et symptômes de l'arthrose de façon comparable à celle des AINS existants les plus performants, et ce en raison de la libération d'un AINS, le naproxène ;
- par la libération prolongée de l'oxyde nitrique, le naproxcinod semble présenter un risque d'augmentation de la pression artérielle significativement moins élevé que les AINS traditionnels et les inhibiteurs de la COX-2 existants. Les AINS, dont le naproxène, ont tendance à faire augmenter la pression artérielle systolique, en particulier chez les patients hypertendus ;
- stimule des agents protecteurs du système gastro-intestinal du fait de la libération d'oxyde nitrique. Il est donc attendu que la tolérabilité gastro-intestinale et le profil de sécurité d'emploi du naproxcinod soient meilleurs par comparaison avec les AINS non-sélectifs.

### Stade de développement

Le naproxcinod a terminé en 2008 le programme de développement clinique prévu. Ce programme visait à obtenir une autorisation de mise sur le marché du naproxcinod aux Etats-Unis puis en Europe et comprend trois études pivotales de phase 3, les études 301, 302 et 303. En outre, la Société a conduit une analyse de données des études 301, 302 et 303, dénommée étude 304. Les premiers résultats des études cliniques sont décrits ci-après.

- *Résultats de l'étude 301 de phase 3*

La première étude clinique de phase 3 sur l'efficacité menée chez des patients souffrant d'arthrose du genou a été initiée aux Etats-Unis en décembre 2005 et ses premiers résultats positifs ont été annoncés en octobre 2006. Il s'agissait d'une étude de 13 semaines en double aveugle, contre placebo et naproxène, avec trois critères d'évaluation principaux standards utilisés pour évaluer l'efficacité du produit.

918 patients ont été recrutés dans 120 centres d'essais cliniques aux Etats-Unis pour l'étude 301, et celle-ci a fourni des résultats positifs. Les deux dosages de naproxcinod (750 mg et 375 mg

---

<sup>28</sup> Wallace JL, Reuter B, Cicala C, McKnight W, Grisham M, Cirino G. *A diclofenac derivative without ulcerogenic properties*. Eur J Pharmacol. **1994**, 257: 249-55

<sup>29</sup> Wallace JL, Reuter B, Cicala C, McKnight W, Grisham MB, Cirino G. *Novel nonsteroidal anti-inflammatory drug derivatives with markedly reduced ulcerogenic properties in the rat*. Gastroenterology **1994**, 107: 173-9

<sup>30</sup> Davies NM, Røseth AG, Appleyard CB, McKnight W, del Soldato P, Calignano A, Cirino G and Wallace JL. *NO-naproxen vs. naproxen: ulcerogenic, analgesic and anti-inflammatory effects*. Aliment Pharmacol Ther **1997**, 11: 69-79

<sup>31</sup> Del Soldato P, Sorrentino R, Pinto A. *NO-aspirins: a class of new anti-inflammatory and antithrombotic agents*. TIPS **1999**, 20: 319-23

<sup>32</sup> Berenbaum, F. *New horizons and perspectives in the treatment of osteoarthritis*. Arthritis Research & Therapy **2008**, 10(Suppl.2): S1

administrés deux fois par jour = *bid*) se sont révélés, de manière statistiquement hautement significative ( $p < 0,001$ ), plus efficaces que le placebo sur les trois critères d'évaluation principaux de l'étude. Ceux-ci ont été mesurés en termes de variation moyenne entre les valeurs de référence et celles à la 13<sup>ème</sup> semaine des scores suivants :

- douleur sur l'échelle de WOMAC™
- fonction physique sur l'échelle de WOMAC™,
- évaluation générale de l'état de la maladie par le patient.

L'échelle de WOMAC™ (*Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index*) est un index standard de l'arthrose du genou et de la hanche, qui évalue les trois dimensions de la douleur, de l'invalidité et de la raideur des articulations à l'aide d'un ensemble de 24 questions.

**Efficacité :** Le naproxcinod s'est révélé être supérieur au placebo sur les trois critères d'évaluation principaux portant sur l'efficacité. Cette comparaison est requise par les recommandations de la FDA pour démontrer l'efficacité de nouveaux médicaments dans le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose.

**Sécurité d'emploi :** Le naproxcinod a montré un bon profil de sécurité d'emploi puisque 46,7% et 40,8% des patients ayant reçu respectivement 750 mg et 375 mg *bid* de naproxcinod ont présenté au moins un effet indésirable, par comparaison avec 56,4% des patients ayant reçu du naproxène et 38,7% des patients ayant reçu du placebo. 17% et 12,9% des patients ayant reçu respectivement 750 mg et 375 mg *bid* de naproxcinod ont présenté au moins un effet indésirable gastro-intestinal. Dans les groupes ayant reçu du naproxène et du placebo *bid*, ces pourcentages étaient respectivement de 23,6% et 12,2%. Peu d'effets indésirables graves ont été notifiés, et ils étaient répartis de manière homogène entre les groupes de traitement. Ces résultats ont été présentés au congrès de l'American College of Rheumatology (ACR) en novembre 2007.

**Pression artérielle :** Lors de cette étude, la pression artérielle des patients a été mesurée par OBPM (*office blood pressure measurement*) lors de chaque visite. Des analyses prédéfinies de la différence entre la pression artérielle de référence et les mesures obtenues aux 2<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup> et 13<sup>ème</sup> semaines ont montré une réduction de la pression artérielle systolique et diastolique pour les deux dosages de naproxcinod (750 mg *bid* et 375 mg *bid*) par rapport au naproxène 500 mg *bid*. A la 13<sup>ème</sup> semaine, le naproxcinod a montré, en termes de variations moyennes de la pression artérielle systolique par rapport aux valeurs de base et comparées au naproxène, une différence de -2,89 mmHg ( $p < 0,05$ ) avec la dose de 750 mg *bid* et de -1,82 mmHg ( $p = 0,12$ ) avec la dose de 375 mg *bid*. En termes de variations moyennes de la pression artérielle diastolique par rapport aux valeurs de la base et comparées au naproxène, le naproxcinod a montré une différence de -1,79 mmHg ( $p < 0,05$ ) avec la dose de 750 mg *bid* et de -1,55 mmHg ( $p < 0,05$ ) avec la dose de 375 mg *bid*. Lors de la mesure effectuée à la 13<sup>ème</sup> semaine, un plus grand nombre de patients ayant reçu du naproxcinod a montré une diminution de la pression artérielle par rapport aux patients ayant reçu du placebo et du naproxène. Ces résultats ont été présentés au congrès de l'EULAR (*European League Against Rheumatism*) en juin 2008.

Des résultats additionnels de pression artérielle ont été présentés en mars 2009 au congrès annuel de l'American College of Cardiology (ACC) à Orlando (Floride) et en mai 2009 au congrès scientifique annuel de l'American Society of Hypertension (ASH) à San Francisco (Californie), par le Professeur William B. White, de l'University of Connecticut School of Medicine à Farmington. Ces analyses ont également été publiées dans le numéro de septembre 2009 de l'American Journal of

*Cardiology*<sup>33</sup>. Elles comprenaient des évaluations détaillées des variations de la pression artérielle systolique (PAS) par rapport aux valeurs de base dans l'ensemble de la population et dans des sous-groupes de patients hypertendus, ainsi que des courbes de modélisation statistique décrivant la probabilité de développer une PAS  $\geq 140$  mmHg chez des patients qui avaient une PAS normale au début de l'étude. Les présentations et la publication s'intéressaient en particulier aux données de PAS du naproxcinod dans un sous-groupe important de patients hypertendus prenant des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA).

L'objectif de ces analyses de l'étude 301 de phase 3 était d'évaluer l'impact du naproxcinod 750 mg bid et 375 mg bid, de même que celui du naproxène 500 mg bid, un AINS traditionnel couramment utilisé, et du placebo sur la PAS de patients atteints d'arthrose du genou.

Il a été démontré que les AINS traditionnels et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 déstabilisent le contrôle de la pression artérielle systolique chez les patients prenant des inhibiteurs du SRA, avec des augmentations de 3 à 8 mmHg décrites dans la littérature. Les inhibiteurs du SRA comprennent un certain nombre de classes d'antihypertenseurs ciblant le système rénine-angiotensine : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) et les inhibiteurs directs de la rénine (IDR). En 2007, ces médicaments représentaient dans leur ensemble plus de 50% des ventes d'antihypertenseurs dans les sept principaux marchés pharmaceutiques<sup>34</sup>.

Chez les patients présentant une hypertension contrôlée qui étaient traités avec des inhibiteurs du SRA, le naproxcinod 750 mg bid a montré une réduction moyenne de la PAS par rapport aux valeurs de base de 5,0 mmHg à la 13ème semaine, alors que le naproxène 500 mg bid a montré une augmentation de 1,5 mmHg, résultant en une différence statistiquement significative de 6,5 mmHg en faveur du naproxcinod ( $p < 0,02$ , analyse *post hoc*). De même, la réduction de la PAS par rapport aux valeurs de base était de 2,7 mmHg dans le groupe naproxcinod 375 mg et 4,6 mmHg dans le groupe placebo.

Le Dr. White a également publié des histogrammes qui analysent les variations de la PAS chez les patients individuels par catégories, par rapport aux valeurs de base. Ceux-ci montraient la proportion de patients présentant une augmentation ou une diminution de la PAS comprise entre 0 et 10 mmHg, entre 10 et 20 mmHg et de plus de 20 mmHg, pour chaque groupe de traitement, dans l'ensemble de la population et dans des sous-groupes de patients hypertendus. Dans la population hypertendue, 23,3% des patients traités avec le naproxène ont vu leur PAS augmenter de 10 mmHg ou plus sur les 13 semaines de l'étude. Le pourcentage de patients hypertendus présentant une augmentation de PAS  $\geq 10$  mmHg s'est révélé significativement plus faible dans le groupe naproxcinod 750 mg (11,5%,  $p < 0,04$  vs. naproxène, analyse *post hoc*). Cette proportion était de 16,0% pour la dose 375 mg et de 15,3% dans le groupe placebo.

De plus, des courbes de modélisation statistique ont été présentées. Celles-ci décrivent la probabilité pour les différents traitements de conduire à une PAS  $\geq 140$  mmHg chez des patients présentant une PAS normale ou limite (PAS  $< 140$  mmHg) au début de l'étude. Ces courbes ont montré que la probabilité de déstabilisation était plus faible pour les deux doses de naproxcinod.

---

<sup>33</sup> White WB, Schnitzer T, Fleming R, Duquesroix B, Beekman M. Effects of the Cyclooxygenase Inhibiting Nitric Oxide Donator Naproxcinod Versus Naproxen on Systemic Blood Pressure in Patients with Osteoarthritis, *American Journal of Cardiology*, 2009, 104(6), 840-845.

<sup>34</sup> Datamonitor **2008**, *Forecast Insight: Antihypertensives*

**Extension d'étude de 52 semaines :** L'étude 301 a été suivie d'une extension d'une année relative à la sécurité d'emploi, menée dans 92 centres cliniques aux Etats-Unis, et dans laquelle les 500 premiers patients éligibles souffrant d'arthrose du genou et ayant terminé l'étude 301 ont été recrutés. Le principal objectif de l'extension de l'étude 301 était d'évaluer la sécurité d'emploi à long terme du naproxcinod, avec une attention particulière sur la pression artérielle. La sécurité d'emploi du traitement par le naproxcinod n'a pas posé de problème pendant l'extension de l'étude 301 et les résultats ont révélé une bonne sécurité d'emploi générale sur le long terme pour les deux dosages. Les données de l'extension ont montré que dans l'ensemble les pressions artérielles moyennes systolique et diastolique mesurées à la 52<sup>ème</sup> semaine étaient similaires aux valeurs moyennes mesurées chez les patients au début de l'extension de l'étude, suggérant que le naproxcinod 750 mg et 375 mg *bid* n'augmentent pas la pression artérielle au cours du temps. Un objectif secondaire de l'étude portait sur l'évaluation de l'efficacité, mesurée grâce à l'échelle d'évaluation générale de la maladie par le patient, laquelle a montré que l'efficacité s'était prolongée jusqu'à 52 semaines pour chacun des dosages du naproxcinod.

- *Résultats de l'étude 302 de phase 3*

Dans l'étude 302, finalisée en septembre 2008, 1020 patients souffrant d'arthrose du genou depuis au moins 3 mois ont été recrutés dans 150 centres cliniques aux Etats-Unis. L'étude 302 était un essai clinique de 53 semaines, en double-aveugle, dans lequel les patients ont été randomisés dans l'un des groupes de traitement suivants :

- Naproxcinod 375 mg *bid* (52 semaines)
- Naproxcinod 750 mg *bid* (52 semaines)
- Naproxène 500 mg *bid* (52 semaines)
- Placebo *bid* au cours des 13 premières semaines. Après ces 13 semaines, les patients ayant reçu le placebo ont été randomisés pour recevoir soit du naproxcinod 375 mg *bid* soit du naproxcinod 750 mg *bid* pendant le reste de l'étude (soit 39 semaines).

Des résultats de l'étude 302 ont été présentés en juin 2009 au congrès de l'European League Against Rheumatism (EULAR) puis en septembre 2009 au Congrès Mondial sur l'Arthrose 2009 (congrès annuel de l'Osteoarthritis Research Society International – OARSI).

**Efficacité :** A la 13<sup>ème</sup> semaine, les deux dosages de naproxcinod (750 mg *bid* et 375 mg *bid*) ont été comparés au placebo sur trois critères d'évaluation principaux standards, identiques à ceux utilisés dans l'étude 301 (douleur sur l'échelle de WOMAC<sup>TM</sup>, fonction physique sur l'échelle de WOMAC<sup>TM</sup> et évaluation générale par le patient de l'état de sa maladie). Les deux dosages de naproxcinod se sont révélés, de manière hautement significative statistiquement, plus efficaces que le placebo sur ces trois critères d'évaluation principaux ( $p < 0,001$ ).

La comparaison de l'efficacité du naproxcinod à celle du naproxène à la 26<sup>ème</sup> semaine était un critère d'évaluation secondaire de l'essai. Aux 13<sup>ème</sup> et 26<sup>ème</sup> semaines, le naproxcinod 750 mg *bid* a aisément atteint le critère d'évaluation secondaire de non-infériorité statistique par rapport au naproxène 500 mg *bid*, en termes de variation moyenne par rapport aux valeurs de base des scores de douleur et de fonction physique sur l'échelle de WOMAC<sup>TM</sup>. Bien qu'elle n'ait pas été prédéfinie comme critère d'évaluation secondaire de l'étude, une analyse post hoc a montré que le naproxcinod

375 mg bid était également statistiquement non-inférieur au naproxène 500 mg bid sur ces deux paramètres à la 26<sup>ème</sup> semaine.

**Sécurité d'emploi :** La sécurité d'emploi du traitement par le naproxcinod n'a pas posé de problème pendant les 26 premières semaines. Tous les groupes de traitement actifs se sont révélés similaires au placebo, en termes de pourcentage de patients présentant au moins un effet indésirable à la 13<sup>ème</sup> semaine. A la 26<sup>ème</sup> semaine, le pourcentage de patients présentant au moins un effet indésirable était similaire pour tous les médicaments de l'étude. Un faible nombre d'effets indésirables graves, répartis de manière égale entre les groupes de traitements, a été relevé.

L'étude 302 a été suivie d'une extension de 26 semaines, qui a confirmé la sécurité d'emploi et la tolérabilité des deux dosages du naproxcinod après 52 semaines de traitement.

Des résultats détaillés d'efficacité, de sécurité d'emploi et de tolérabilité à 26 semaines, issus de la deuxième étude pivotale de phase 3 du naproxcinod (l'étude 302), ont été présentés en octobre 2009, au congrès scientifique annuel de l'*American College of Rheumatology* (ACR) et de l'*Association of Rheumatology Health Professionals* (ARHP) à Philadelphie, Pennsylvanie

- *Résultats de l'étude 303 de phase 3*

La troisième et dernière étude de phase 3 pour le naproxcinod, menée chez des patients souffrant d'arthrose de la hanche, a été initiée en juin 2007 aux Etats-Unis et en Europe et le recrutement a été finalisé en mai 2007. Les résultats sur l'efficacité du naproxcinod ont été annoncés en novembre 2008. Il s'agissait d'une étude de 13 semaines menée en double-aveugle, contre placebo et naproxène, menée chez 810 patients souffrant d'arthrose de la hanche, qui avaient été recrutés dans 120 centres cliniques aux Etats-Unis, au Canada et en Europe. Les patients éligibles souffraient d'une arthrose primaire de la hanche diagnostiquée depuis au moins trois mois et ont été randomisés sur une base 2:2:1 pour recevoir respectivement

- Du naproxcinod 750 mg *bid*
- Du placebo *bid*
- Du naproxène 500 mg *bid*.

**Efficacité :** A la 13<sup>ème</sup> semaine, le naproxcinod 750 mg *bid* a été comparé au placebo sur les trois critères d'évaluation principaux standards utilisés pour les études 301 et 302. Les résultats ont démontré que le naproxcinod était supérieur au placebo de manière hautement significative statistiquement ( $p < 0,001$ ) sur ces trois critères d'évaluation principaux. Aucune comparaison statistique n'a été effectuée entre le naproxène 500 mg *bid* et les deux autres groupes de traitement sur les critères d'efficacité, étant donné la randomisation 2:2:1 de l'étude, mais les données numériques montrent que le naproxcinod 750 mg *bid* s'est comporté de manière similaire au naproxène 500 mg *bid* sur ces scores d'efficacité.



**Sécurité d'emploi :** Le naproxcinod 750 mg *bid* a montré une bonne sécurité d'emploi générale et une bonne tolérabilité dans l'étude 303. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un effet indésirable gastro-intestinal était le même pour le placebo et pour le naproxcinod 750 mg *bid*, à savoir 15,5% contre 19,2% pour le naproxène 500 mg *bid*. Dans l'ensemble, le pourcentage de patients ayant présenté au moins un effet indésirable était plus faible pour le naproxcinod 750 mg *bid* que pour le naproxène 500 mg *bid*. Pas un seul effet indésirable cardiovasculaire ou gastro-intestinal grave n'a été relevé dans le groupe naproxcinod pendant les 13 semaines de l'étude 303, contrairement aux groupes placebo et naproxène 500 mg *bid*.

- *Résultat de l'analyse de l'ensemble des données de pression artérielle de phase 3 (étude 304)*

Suite à la finalisation de la troisième et dernière étude de phase 3 sur le naproxcinod, une analyse prédéfinie de l'ensemble des données OBPM recueillies chez 2734 patients souffrant d'arthrose dans les études pivotales 301, 302 et 303 a été effectuée. L'objectif de cette analyse était d'évaluer le profil du naproxcinod 375 mg *bid* et 750 mg *bid* sur la pression artérielle jusqu'à la 13<sup>ème</sup> semaine incluse, dans une large population arthrosique, par rapport au placebo et au naproxène 500 mg *bid*.

Les mesures de pression artérielle en cabinet ont été prises au cours des études de phase 3 par un professionnel de santé au début du traitement et aux 2<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup> et 13<sup>ème</sup> semaines, en utilisant une technique et un équipement standards (*i.e.* un sphygmomanomètre). Ces données OBPM ont été rassemblées et analysées selon un plan statistique conçu *a priori*, qui prédéfinissait le calcul d'intervalles de confiance (ICs) à 95% et les méthodes statistiques employées pour faire ces comparaisons. Le calcul des valeurs de p n'était pas prédéfini, mais celles-ci ont été incluses dans le communiqué de presse du 17 décembre 2008 et reprises ci-dessous à des fins illustratives.

**Profil de pression artérielle du naproxcinod par rapport au naproxène :** Les résultats ont montré que le naproxcinod 750 mg *bid* a réduit la PAS de 2,2 mmHg ( $p < 0,001$ ) et la PAD de 1,2 mmHg ( $p < 0,001$ ) par rapport au naproxène 500 mg *bid*, en termes de variation moyenne entre la valeur de base et la moyenne des 2<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup> et 13<sup>ème</sup> semaines. Le naproxcinod 375 mg *bid* a réduit la PAS de 1,2 mmHg ( $p < 0,05$ ) et la PAD de 0,8 mmHg ( $p < 0,05$ ) par rapport au naproxène, en termes de variation moyenne entre la valeur de base et la moyenne des 2<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup> et 13<sup>ème</sup> semaines.

**Analyse par catégories :** Sur l'ensemble des 13 semaines, la proportion de patients dont la PAS a augmenté de 5 mmHg ou plus était plus élevée pour le naproxène 500 mg *bid* que pour le naproxcinod 750 mg *bid* ( $p < 0,001$ ), le naproxcinod 375 mg *bid* ( $p = 0,013$ ) et le placebo ( $p < 0,001$ ).

**Profil de pression artérielle du naproxcinod par rapport au placebo :** Les deux doses de naproxcinod ont montré un profil de pression artérielle similaire au placebo, comme l'indiquent les ICs à 95%. Au contraire, le naproxène 500 mg *bid* a augmenté la PAS de 2,0 mmHg ( $p < 0,001$ ) par rapport au placebo en termes de variation moyenne entre la valeur de base et la moyenne sur les 2<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup> et 13<sup>ème</sup> semaines.

D'autres analyses sont en cours et NicOx prévoit de donner des détails supplémentaires sur les résultats lors de conférences médicales de premier plan et dans des journaux scientifiques à comité de lecture au cours de l'année 2010.

- *Etudes utilisant la technique de Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA)*

Deux études supplémentaires de phase 1 ont été planifiées chez des patients arthrosiques présentant une hypertension contrôlée, les études 111 et 112. Ces essais cliniques ont été conçus pour évaluer le profil de pression artérielle sur 24 heures du naproxcinod chez 417 patients au total, par comparaison à l'ibuprofène et au naproxène, en utilisant la technique de Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA). Cette technique implique l'utilisation d'un appareil portatif permettant la mesure et l'enregistrement de la pression artérielle du sujet de manière autonome sur une période de 24 heures, à intervalles fréquents. Ces études MAPA avaient pour objectif de fournir des données complémentaires au programme de phase 3, dans lequel des mesures de pression artérielle en cabinet (OBPM) ont été effectuées lors des visites des patients aux centres de traitement.

### **Résultats de l'étude MAPA 111**

Les premiers résultats positifs de la première de ces études MAPA, l'étude 111, ont été annoncés en novembre 2008. Dans cette étude, 118 patients arthrosiques présentant une hypertension contrôlée ont été randomisés pour recevoir du naproxcinod ou du naproxène, avec des doses croissantes toutes les trois semaines. L'essai comprenait trois doses de naproxcinod (375 mg *bid*, 750 mg *bid* et une dose suprathérapeutique de 1125 mg *bid*), qui ont été comparées au naproxène (250, 500 and 750 mg *bid*). Des mesures de pression artérielle sur 24 heures ont été effectuées au début du traitement et à la fin de chaque période de traitement de trois semaines (*i.e.* à la fin des 3<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> semaines), à l'aide d'un appareil MAPA validé par la FDA.

L'objectif principal de l'étude était de caractériser le profil de pression artérielle sur 24 heures des trois doses de naproxcinod par rapport au naproxène, en utilisant la technique MAPA après chaque dose. Les résultats ont montré que, pour les patients traités par le naproxcinod, la PAS moyenne des 24 heures était réduite par rapport aux valeurs de base suite à chaque augmentation de dose (*i.e.* aux 3<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> semaines). De même, une augmentation par rapport aux valeurs de base a systématiquement été observée dans le groupe naproxène. La plus forte différence entre les traitements a été observée pour la dose de 750 mg *bid* de naproxcinod comparée à la dose de 500 mg *bid* de naproxène. En termes de l'effet global du traitement, mesuré comme la moyenne sur les 3<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> semaines, le naproxène a augmenté la PAS de 1,5 mmHg par rapport à la valeur de base, alors que le naproxcinod l'a réduite de 2,3 mmHg, d'où une différence entre les deux traitements de 3,8 mmHg ( $p=0,011$ ) en faveur du naproxcinod.

Les courbes de PAS sur 24 heures ont montré que les deux doses thérapeutiques de naproxcinod (375 et 750 mg *bid*) présentaient à toutes les heures des PAS moyennes plus petites que les deux doses correspondantes de naproxène (250 et 500 mg *bid*), confirmant le profil de pression artérielle favorable du naproxcinod dans le groupe délicat des patients souffrant d'hypertension artérielle contrôlée.

Les trois doses de naproxcinod ont montré une bonne sécurité d'emploi générale et une bonne tolérabilité. Dans le groupe naproxcinod, 32 patients (54,2%) ont présenté un ou plusieurs effets indésirables, contre 38 patients (64,4%) dans le groupe naproxène. Aucun effet indésirable grave n'a été observé dans le groupe naproxcinod.

Les résultats de l'étude 111 ont été présentés en juin 2009 à l'European Meeting on Hypertension (congrès annuel de l'European Society of Hypertension, ESH) à Milan (Italie), par le Professeur Raymond Townsend, de l'Hôpital de l'Université de Pennsylvanie (Philadelphie).

## Résultats de l'étude MAPA 112

Dans l'étude de pharmacologie clinique 112, 299 patients souffrant d'arthrose et d'hypertension artérielle contrôlée ont été randomisés pour recevoir du naproxcinod 375 mg *bid*, du naproxcinod 750 mg *bid*, du naproxène 250 mg *bid*, du naproxène 500 mg *bid* ou de l'ibuprofène 600 mg *tid* (trois fois par jour) pendant 13 semaines (groupes parallèles). L'étude n'était pas conçue pour montrer une différence statistiquement significative entre les groupes de traitements. Elle avait plutôt pour objectif d'étudier le profil de pression artérielle des deux doses de naproxcinod, par comparaison avec les deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) les plus utilisés.

Les mesures de pression artérielle sur 24 heures ont été effectuées au début du traitement et à la 13<sup>ème</sup> semaine, à l'aide d'un appareil MAPA validé. Le paramètre principal était la PAS moyenne des 24 heures mesurée par MAPA à la 13<sup>ème</sup> semaine. Par rapport au naproxène 500 mg *bid*, le naproxcinod 750 mg *bid* a réduit la PAS de 2,7 mmHg et la PAD de 1,4 mmHg, en termes de variation moyenne par rapport aux valeurs de base à la 13<sup>ème</sup> semaine dans la population des patients ayant effectué les deux mesures MAPA (au début du traitement et à la 13<sup>ème</sup> semaine). Le naproxcinod 375 mg *bid* a réduit la PAS de 1,1 mmHg et la PAD de 0,8 mmHg par rapport au naproxène 250 mg *bid*.

Le naproxcinod 750 mg *bid* a montré une réduction de 3,8 mmHg de la PAS et de 0,7 mmHg de la PAD par rapport à l'ibuprofène 600 mg *tid*, en termes de variation moyenne par rapport aux valeurs de base à la 13<sup>ème</sup> semaine. Le naproxcinod 375 mg *bid* a montré une réduction de la PAS de 4,2 mmHg et une réduction de la PAD de 1,7 mmHg par rapport à l'ibuprofène 600 mg *tid*.

Le pourcentage le plus faible de patients ayant présenté au moins un effet indésirable a été observé dans le groupe naproxcinod 375 mg *bid*. Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été reporté durant l'étude. Beaucoup plus de patients ont mis fin à leur traitement à cause d'un effet indésirable dans le groupe ibuprofène, par rapport aux autres médicaments à l'étude.

Les résultats de l'étude 112 ont complété un tableau détaillé du profil de pression artérielle sur 24 heures du naproxcinod, confirmant en particulier les données issues de l'étude 111. En effet, l'étude 112 a évalué des doses correspondantes de naproxcinod et de naproxène dans des groupes parallèles, alors que l'étude 111 a évalué des doses croissantes de naproxcinod et de naproxène.

Des analyses complémentaires des études 111 et 112 feront l'objet de présentations lors de conférences médicales de premier plan et dans des journaux scientifiques à comité de lecture en 2010.

## Résultats d'une étude MAPA pilote (étude 104)

Les données issues des études 111 et 112 s'ajoutent aux résultats obtenus dans une étude MAPA pilote sur le naproxcinod de 2 semaines, menée chez des volontaires hypertendus, par comparaison avec le naproxène (étude 104). Ces résultats ont été présentés dans le cadre du congrès de l'*American Heart Association* (AHA) en novembre 2008. L'étude a montré une différenciation encourageante au niveau des courbes de pression artérielle sur 24 heures du naproxcinod, par rapport au naproxène. Une analyse supplémentaire *post hoc*, qui a été acceptée par la commission scientifique de l'*American Heart Association*, a comparé dans les deux groupes (*i.e.* naproxcinod vs. naproxène) la pression artérielle systolique (PAS) moyenne des 24 heures, mesurée à la fin des 2 semaines de traitement actif par la technique MAPA. La PAS moyenne des 24 heures a montré une différence de 2,4 mmHg (erreur standard 0,87 mmHg) en faveur du naproxcinod par rapport au naproxène ( $p=0,007$ ) après 2 semaines de traitement. Il est intéressant de noter que pour les mesures diurnes (dans les 8 heures suivant la dose du matin), la PAS moyenne des 8 heures a montré une différence de

4,4 mmHg (erreur standard 0,98 mmHg) en faveur du naproxcinod par rapport au naproxène ( $p < 0,0001$ ) après 2 semaines de traitement. Le nombre d'effets indésirables au cours des deux périodes de traitement était faible.

Les données approfondies de pression artérielle obtenues dans ces trois études MAPA suggèrent un effet de la libération d'oxyde nitrique sur la pression artérielle.

- *Résultats des études cliniques de phase 2*

Dans le cadre d'études de phase 2 impliquant plus de 2 700 patients, le naproxcinod a démontré une efficacité similaire à l'AINS conventionnel naproxène et à l'inhibiteur sélectif de la COX-2 rofécoxib. Ces résultats ont également indiqué que le naproxcinod possède un profil de sécurité d'emploi et de tolérabilité gastro-intestinale amélioré par comparaison avec le naproxène. Les conclusions de l'étude OASIS de phase 2 sur la pression artérielle ont été particulièrement intéressantes car le rofécoxib et, dans une moindre mesure, le naproxène, ont entraîné une élévation de la pression artérielle systolique<sup>35</sup>, un effet particulièrement manifeste chez les patients hypertendus au bout de 6 semaines de traitement. En revanche, le naproxcinod a démontré un abaissement de la pression artérielle systolique par rapport au placebo. Les différences de pression artérielle systolique entre les groupes traités avec le naproxcinod et avec le rofécoxib ont également été statistiquement significatives.<sup>36</sup>

En ce qui concerne les effets secondaires gastro-intestinaux, ils ont été testés au cours d'études spécifiques de phase 1 et phase 2. Après 12 jours de traitement sur des sujets volontaires sains, des réductions significatives des atteintes gastro-intestinales ont été observées. Des mesures endoscopiques ont montré une réduction de 65% des érosions et lésions entre le naproxcinod 375 mg bid et le naproxène 250 mg bid d'une part, et entre le naproxcinod 750 mg bid et le naproxène 500 mg bid d'autre part<sup>37</sup>.

Les résultats de l'étude de phase 2 ZEST, une deuxième étude clinique effectuée avec le naproxcinod et un inhibiteur de COX-2, ont été publiés dans le numéro de juin 2009 du Journal of Rheumatology<sup>38</sup>. Les objectifs de cet essai clinique de six semaines étaient d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de trois doses de naproxcinod (750 mg qd, 750 mg bid et 1125 mg bid) et d'une dose de l'inhibiteur de COX-2 rofécoxib (25 mg qd) par rapport au placebo chez 543 patients. Le naproxcinod 750 mg bid, le naproxcinod 1125 mg bid et le rofécoxib 25 mg qd se sont révélés supérieurs au placebo de manière hautement statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ) en termes de réduction du score de douleur sur l'échelle de WOMAC™ (moyenne des 4<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> semaines), par rapport aux valeurs de base. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre ces trois groupes de traitement.

---

<sup>35</sup> Schnitzer TJ, Kivitz AJ, Lipetz RS, Sanders N, Hee A. *Comparison of the COX-Inhibiting Nitric Oxide Donator AZD3582 and Rofecoxib in Treating the Signs and Symptoms of Osteoarthritis of the Knee.* Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) **2005**, 53(6): 827-837

<sup>36</sup> Schnitzer T, Ballabio M, Bonizzoni E, AZD3582, a CINOD, differs significantly from Rofecoxib in having a Neutral Effect on Blood Pressure in Patients with Osteoarthritis: Results of a randomized controlled trial, Presented at ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, San Antonio, Texas, USA, 16-21 October 2004.

<sup>37</sup> Wilder-Smith CH, Jonzon B, Fornstedt-Wallin B, Hedman A, Karlsson P. *Dose-effect comparisons of the CINOD AZD3582 and naproxen on upper gastrointestinal tract mucosal injury in healthy subjects.* Scand J Gastroenterol. **2006**, 41: 264-273

<sup>38</sup> Karlsson J, Pivodic A, Aguirre D, Schnitzer TJ. *Efficacy, Safety, and Tolerability of the Cyclooxygenase-Inhibiting Nitric Oxide Donator Naproxcinod in Treating Osteoarthritis of the Hip or Knee,* Journal of Rheumatology **2009**, 36(6), 1290-1297.

La sécurité d'emploi générale, qui comprend la pression artérielle, a également été examinée. Dans cette étude, le naproxcinod n'a pas montré d'augmentation de la pression artérielle systolique (PAS) moyenne par rapport aux valeurs de base à la 6<sup>ème</sup> semaine, et la variation n'était pas statistiquement différente du placebo. Au contraire, l'inhibiteur de COX-2 rofécoxib a augmenté la PAS par rapport au placebo.

Dans le cadre du programme de phase 2, une étude gastroscopique de 6 semaines portant sur des patients atteints d'arthrose, appelée STAR, a montré une réduction de 30% du nombre de patients ayant au moins un ulcère sous l'effet de naproxcinod 750 mg bid en comparaison avec le naproxène 500 mg bid (p=0,066, critère d'évaluation principal). Des résultats statistiquement très significatifs ont été obtenus pour les critères d'évaluation secondaires, notamment en ce qui concerne le taux cumulatif des ulcères et érosions. Des changements concernant les ulcères, érosions et autres symptômes gastro-intestinaux ont également été constatés<sup>39</sup>.

- *Enregistrement réglementaire et commercialisation*

En novembre 2006, s'agissant de l'éventuelle exigence de fourniture de données de sécurité d'emploi à long terme nécessaires pour le dépôt d'un dossier de NDA pour le naproxcinod, la FDA a indiqué que, sur la base des informations alors disponibles, une étude clinique de grande ampleur portant sur les effets cardiovasculaires ne serait pas exigée au moment de la soumission du dossier de NDA pour le naproxcinod.

Sur la base de l'ensemble de ses discussions avec la FDA, NicOx estime que son plan de dépôt de demande d'autorisation pour le naproxcinod est adéquat pour satisfaire aux exigences réglementaires actuellement en vigueur aux Etats-Unis dans le but de démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi du naproxcinod dans le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose, étant rappelé que NicOx a soumis un dossier de NDA auprès de la FDA le 24 septembre 2009.

NicOx prévoit également de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le naproxcinod auprès de l'EMA avant la fin de l'année 2009. NicOx a reçu l'avis scientifique du Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use*) de l'EMA sur son programme clinique de phase 3 pour le naproxcinod. De même que la FDA, le CHMP n'a pas exigé d'étude sur la sécurité cardiovasculaire à long terme. Le CHMP a par ailleurs émis des commentaires sur un certain nombre de points précis relatifs à l'évaluation de l'efficacité du naproxcinod lors des études de phase 3. Les commentaires du CHMP ont souligné l'importance d'une évaluation de la pression artérielle.

- *Fabrication commerciale et chaîne d'approvisionnement pour le naproxcinod*

En novembre 2008, NicOx a signé un accord avec la société de chimie fine DSM pour la production commerciale et l'approvisionnement du principe actif du naproxcinod (*active pharmaceutical ingredient*, API). Cet accord non-exclusif vise à assurer l'approvisionnement commercial du naproxcinod en quantité nécessaire afin de garantir le succès de son lancement commercial. Selon cet accord, les premières livraisons des lots commerciaux en quantités importantes démarreront au quatrième trimestre 2009.

---

<sup>39</sup> Lohmander LS, McKeith D, Svensson O, Malmena's M, Bolin L, Kalla A, Genti G, Szechinski J, Ramos-Remus C. *A randomized placebo controlled, comparative trial of the gastrointestinal safety and efficacy of AZD3582 versus naproxen in osteoarthritis*. Ann Rheum Dis. **2005**, 64: 449-456.

En septembre 2008, NicOx a annoncé la signature d'un accord exclusif avec Capsugel, le leader de la fabrication de gélules, pour la production commerciale et l'approvisionnement mondial de gélules de naproxinod. Cet accord vise à assurer l'approvisionnement de gélules de naproxinod en quantité nécessaire pour garantir le succès de son lancement commercial.

### ***NCX 116 (Précédemment appelé PF-03187207)***

NCX 116 est un analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique développé pour le traitement du glaucome.

#### *Présentation de la maladie et du marché*

Le glaucome regroupe des pathologies oculaires pouvant entraîner une perte de la vision périphérique, voire évoluer vers une cécité totale. Selon une étude publiée en 2006, 60 millions de personnes seraient atteintes de glaucome dans le monde en 2010, ce qui entraînerait une cécité bilatérale chez 8,4 millions d'entre elles<sup>40</sup> Le latanoprost (Xalatan®) est un produit breveté par Pfizer, tête de série dans les ventes mondiales pour le traitement du glaucome, avec près de 1,7 milliard de dollars US de parts de marché en 2008.

#### *Valeur thérapeutique*

Le glaucome est fréquemment lié à une pression intraoculaire (PIO, pression à l'intérieur de l'œil) anormalement élevée, due à l'obstruction ou au mauvais fonctionnement des systèmes de drainage de l'œil. Une PIO anormalement élevée ne provoque pas de symptômes en soi mais elle peut néanmoins entraîner une perte d'acuité visuelle. Des médicaments sont utilisés pour diminuer la PIO et ainsi empêcher toute perte d'acuité visuelle supplémentaire, particulièrement en augmentant le drainage du fluide intraoculaire en relaxant certains muscles de l'œil. Des études précliniques ont suggéré que NCX 116 a le potentiel de présenter une capacité accrue à diminuer une PIO élevée par rapport à des agents déjà commercialisés.

#### *Stade de développement*

En mars 2007, la première d'une série d'études cliniques prévues pour le NCX 116 a été initiée aux Etats-Unis, à la suite de l'approbation par la FDA aux Etats-Unis du dossier d'Investigational New Drug (IND). Ces études ont été conduites par Pfizer, qui détenait alors les droits de développement et de commercialisation du composé.

En 2008, NicOx a annoncé les résultats de deux études de détermination de dose de phase 2 conduite avec le NCX 116 chez des patients souffrant de glaucome, la première aux Etats-Unis et la seconde au Japon. Ces études ont été conçues pour comparer la sécurité d'emploi et l'efficacité de plusieurs dosages de NCX 116 par rapport au Xalatan®. Un total de 327 patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire y ont été recrutés.

Dans l'étude américaine, la plus forte dose de NCX 116, comparée au Xalatan® 0,005%, a systématiquement démontré une meilleure réduction de la PIO ; et ce, à chaque visite et aux différents points de mesures dans le temps, suggérant un effet bénéfique de la libération d'oxyde nitrique. Sur le critère d'évaluation principal au 28<sup>ème</sup> jour, le NCX 116 a montré une amélioration de 12% par rapport au Xalatan® 0,005%, qui ne s'est pas révélée statistiquement significative. Cependant, un avantage

---

<sup>40</sup> Quigley HA, Broman AT, *The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020*, Br J Ophthalmol **2006**, 90:262-267.

statistiquement significatif par rapport au Xalatan® 0,005% a été observé sur un certain nombre de critères d'évaluation secondaires ( $p < 0,05$ ).

Dans l'étude japonaise, les deux dosages les plus élevés de NCX 116 ont montré une amélioration par rapport au Xalatan® 0,005% allant jusqu'à 11%, en termes de réduction de la pression intraoculaire (PIO) diurne par rapport aux valeurs de base, mais le critère principal de l'étude au 28<sup>ème</sup> jour n'a pas été atteint.

Dans les deux études, japonaise et américaine, le NCX 116 a montré une réduction de la PIO, 20 h après administration, supérieure de 20% à celle observée avec le Xalatan® 0,005%. Celle-ci s'est révélée statistiquement significative dans l'étude américaine, suggérant un effet de diminution de la PIO plus durable. La sécurité d'emploi et la tolérabilité du NCX 116 ont semblé satisfaisantes, les effets indésirables étant légers.

En mai 2009, quatre posters scientifiques sur le NCX 116 pour le glaucome ont été présentés au congrès annuel de l'Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), la plus importante conférence sur la recherche en ophtalmologie.

En août 2009, NicOx a annoncé la signature d'un accord avec Pfizer pour réacquérir l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du NCX 116 précédemment licencié. Ce nouvel accord comprend le droit pour NicOx de sous-licencier ce composé, ainsi que la totalité des données actuelles et des informations de développement. Dans le cadre de cet accord, NicOx peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan® appartenant à Pfizer et les utiliser, et peut faire référence aux dossiers réglementaires du Xalatan®, ce qui pourrait s'avérer important pour les potentiels développements futurs et dépôts réglementaires du NCX 116.

## **NCX 6560**

### *Présentation de la maladie et du marché*

Les statines, ou inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, constituent la classe de médicaments la plus utilisée pour réduire les taux de cholestérol anormalement élevés et prévenir les événements indésirables cardiaques majeurs, et sont les médicaments les plus vendus dans le monde, avec des ventes mondiales s'élevant à plus de \$18 milliards<sup>41</sup> en 2007, les ventes du produit leader sur le marché, Lipitor® (atorvastatin), représentant à elles seules \$12,7 milliards. Le NCX 6560 est un inhibiteur de la HMG-CoA réductase donneur d'oxyde nitrique innovant, qui a le potentiel d'être développé comme un nouveau traitement pour réduire davantage le risque d'évènement indésirable cardiaque majeur (*major adverse cardiac event*, MACE) chez les patients souffrant de cardiopathie coronaire (*Coronary Heart Disease*, CHD). La cardiopathie coronaire (CHD) est un rétrécissement des vaisseaux sanguins alimentant le cœur en sang et en oxygène, habituellement causé par l'athérosclérose, et représente la principale cause de décès aux Etats-Unis.

### *Valeur thérapeutique*

Les statines sont les médicaments les plus efficaces pour réduire les taux de cholestérol anormalement élevés. Cependant, il existe un net besoin pour de nouvelles options de traitement capables de réduire davantage les événements indésirables cardiaques majeurs et la mortalité. En plus de la réduction du cholestérol, il a été démontré que les statines ont certains effets bénéfiques

---

<sup>41</sup> Datamonitor **2008**, *Forecast Insight: Dyslipidemia, Genericization and negative trial data drive market shrinkage.*

additionnels, considérés comme dérivant de leur tendance à accroître la biosynthèse de l'oxyde nitrique. Une libération d'oxyde nitrique anormalement faible de la part des vaisseaux sanguins jouerait un rôle important dans les processus clefs qui sous-tendent les troubles cardiovasculaires les plus courants, tels que le dysfonctionnement endothélial, l'athérosclérose et la thrombose. Le NCX 6560 est une NEC, une atorvastatine libérant de l'oxyde nitrique conçue pour apporter des effets bénéfiques accrus et élargis.<sup>42</sup>

### *Stade de développement*

En novembre 2009, NicOx a annoncé qu'une étude de phase 1b pour le NCX 6560, première étude chez l'homme, contre placebo et Lipitor®, a atteint ses objectifs principaux et secondaires. Les premiers résultats ont démontré une très bonne sécurité d'emploi et une très bonne tolérabilité pour toutes les doses de NCX 6560 évaluées, de même que le profil de réduction du cholestérol attendu.

Les objectifs de cette première étude chez l'homme, étude preuve-de-principe en trois parties et en double-aveugle, étaient d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolérabilité et les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique de doses uniques et répétées de NCX 6560. Dans la première partie de l'étude, 40 volontaires sains de sexe masculin ont reçu une dose unique de NCX 6560 ou de placebo. Dans la deuxième partie, 48 volontaires de sexe masculin présentant des taux élevés de LDL-cholestérol (*Low Density Lipoprotein* : lipoprotéines de basse densité) ont reçu du NCX 6560 (doses croissantes répétées), de l'atorvastatine (une des doses commercialisées) ou du placebo une fois par jour pendant 14 jours.

L'étude a atteint ses objectifs principaux, les résultats démontrant un très bon profil de sécurité d'emploi et de tolérabilité, la plus forte dose de NCX 6560 évaluée montrant un profil de sécurité d'emploi similaire à la dose commercialisée d'atorvastatine. La plus forte dose de NCX 6560 dans cette étude correspond à une dose d'atorvastatine beaucoup plus importante que les doses commercialisées. Les objectifs secondaires ont également été atteints, les doses uniques et répétées montrant un profil pharmacocinétique favorable.

L'évaluation préliminaire de la réduction du cholestérol chez des sujets présentant un taux de LDL élevé au début de l'étude, qui constituait l'objectif exploratoire le plus important, a montré une activité marquée pour le NCX 6560, avec une réduction dose-dépendante du taux de LDL. La plus forte dose évaluée a permis d'atteindre une réduction de 60% environ après seulement deux semaines de traitement.

Les 10 volontaires sains de sexe masculin ayant reçu, dans la première partie de l'étude, la plus forte dose de NCX 6560 tolérée ont été recrutés dans la troisième partie. Les volontaires sont restés dans le même groupe de traitement (NCX 6560 ou placebo) mais la dose a été administrée suite à un petit-déjeuner riche en matières grasses. Il est intéressant de noter qu'aucune interaction apparente avec l'alimentation (*food effect*) n'a été observée pour le NCX 6560.

Cette première étude chez l'homme de phase 1b fait suite à des résultats précliniques prometteurs, qui avaient suggéré que le NCX 6560 pourrait inhiber plusieurs étapes dans le développement des troubles cardiovasculaires. Le NCX 6560 a montré une activité antiplaquettaire et anti-inflammatoire supérieure ainsi qu'une amélioration de la fonction endothéliale dans différents modèles *in vivo* bien établis, par rapport à l'atorvastatine.

---

<sup>42</sup> Jain MK, Ridker PM, *Anti-Inflammatory Effects of Statins: Clinical Evidence and Basic Mechanisms. Nature Reviews: Drug Discovery* **2005**, 4: 977-987.



## ***Développement d'agents antihypertenseurs donneurs d'oxyde nitrique avec un potentiel d'activité améliorée***

### *Présentation de la maladie et du marché*

L'hypertension (ou pression artérielle élevée) est l'une des maladies chroniques les plus courantes. Elle peut survenir relativement tôt au cours de la vie et conduire à d'autres troubles cardiovasculaires si elle n'est pas traitée efficacement. L'hypertension est définie comme une pression artérielle systolique (pression maximale dans les artères lorsque le cœur se contracte) de 140 mmHg ou plus et/ou une pression artérielle diastolique (pression minimale mesurée entre les battements cardiaques) de 90 mmHg ou plus chez des sujets qui ne prennent pas de médication antihypertensive. Il est estimé que près de 192 millions de personnes souffrent d'hypertension dans les sept principaux marchés, et ce chiffre pourrait atteindre 212 millions en 2015<sup>43</sup>. La prévalence de l'hypertension augmente significativement avec l'âge et, malgré cette importante prévalence, de nombreuses personnes présentant une hypertension ne sont pas diagnostiquées. Des changements de mode de vie peuvent aider au contrôle de la pression artérielle (perte de poids, exercice, régime...). En 2008, les ventes d'antihypertenseurs ont atteint environ 35,7 milliards de dollars US dans les sept marchés principaux (Etats-Unis, Japon, France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni)<sup>44</sup>. Ce marché est dominé par trois principales classes de médicaments : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les inhibiteurs des canaux calciques et les antagonistes de l'angiotensine mais également les bêtabloquants, les diurétiques, les vasodilatateurs ou les inhibiteurs de la rénine. Ces derniers offrent peu d'amélioration quant à leur efficacité antihypertensive et diffèrent essentiellement de part leur profil de sécurité d'emploi et de tolérabilité.

### *Valeur thérapeutique clinique*

Des études cliniques de grande ampleur ont depuis longtemps démontré qu'une hypertension non contrôlée augmente de manière significative les risques d'insuffisance cardiaque, d'infarctus, d'attaque cérébrale et d'insuffisance rénale. Malgré le caractère indiscutable de cette donnée, les traitements demeurent insuffisants et il est estimé que moins de la moitié des patients sous traitement antihypertenseur ont une pression artérielle contrôlée. Le recours à une combinaison d'au moins deux médicaments est souvent nécessaire pour atteindre la pression artérielle cible des patients, ce qui montre la persistance du besoin de traitements plus efficaces.

Des résultats expérimentaux suggèrent que l'oxyde nitrique endothélial, libéré à partir de la paroi interne des vaisseaux sanguins, joue un rôle important dans le contrôle de la pression artérielle. De plus, il semble interagir avec le système rénine-angiotensine, et l'équilibre entre ces deux systèmes de signalisation semble important dans le contrôle de la tonicité vasculaire ainsi que dans le fonctionnement du rein.

Des recommandations des sociétés scientifiques soulignent le fait que des besoins thérapeutiques en termes de contrôle de la pression artérielle demeurent insatisfaits. De nouveaux traitements efficaces devraient permettre un contrôle de la pression artérielle sur une plus large population menant à une diminution significative des accidents graves tels l'infarctus du myocarde, l'attaque cardiaque ou l'insuffisance rénale. Dans cette optique, de nouveaux antihypertenseurs possédant un groupement donneur d'oxyde nitrique ont été synthétisés et caractérisés. L'un de ces prototypes, un dérivé de l'enalapril donneur d'oxyde nitrique, le NCX 899, a montré une activité

<sup>43</sup> Datamonitor **2005**, *Stakeholder Insight: Hypertension Multiple layers of therapy cover all eventualities.*

<sup>44</sup> Datamonitor **2009**, *Commercial Insight: Antihypertensives New fixed dose combinations unable to stem the tide of patent expiries.*

supérieure à celle du médicament de référence dans des modèles d'insuffisance cardiaque. Ainsi, la libération d'oxyde nitrique, combinée avec les mécanismes spécifiques des agents antihypertenseurs sélectionnés, pourrait apporter une valeur ajoutée afin de cibler les maladies cardiovasculaires.

### *Stade de développement*

Merck conduit un programme ayant pour objectif la sélection d'un candidat-médicament donneur d'oxyde nitrique qui serait avancé en phase 2 de développement clinique. Ce programme inclut différents composés, qui sont évalués dans le cadre d'études cliniques sur des sujets sains ou atteints d'hypertension faible à modérée.

Une série d'essais cliniques a été initiée en 2007 chez des volontaires sains, suite à la revue d'un dossier d'*Investigational New Drug* (IND) par la FDA aux Etats-Unis. Le premier de ces essais était une étude de détermination de dose de phase 1, dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolérabilité et la pharmacocinétique de doses orales uniques du candidat-médicament.

En mai 2008, NicOx a annoncé l'initiation d'une étude clinique chez des patients atteints d'hypertension faible à modérée.

Des résultats précliniques sur le prototype d'antihypertenseur donneur d'oxyde nitrique ont été présentés à l'*American Heart Association* (AHA) lors des *Scientific Sessions* en novembre 2006 à Chicago. Ces résultats suggèrent que la technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique de NicOx peut avoir le potentiel d'améliorer l'activité de diminution de la pression artérielle des agents antihypertenseurs. L'enalapril, un agent antihypertenseur courant et des doses équimolaires de NCX 899, un dérivé de l'enalapril donneur d'oxyde nitrique, ont été étudiés sur des rats âgés spontanément hypertendus, un modèle valide de l'hypertension. NicOx et Merck considèrent le NCX 899 comme un prototype permettant de démontrer l'activité améliorée des agents antihypertenseurs donneurs d'oxyde nitrique. Comparé à l'enalapril, le NCX 899 a montré, de façon statistiquement significative, une meilleure réduction de la pression artérielle systolique mesurée au 7<sup>ème</sup> jour entre deux et six heures après administration ( $p < 0,05$ ). L'activité de réduction de la pression artérielle du NCX 899 s'est prolongée tout au long des sept jours d'administration, démontrant ainsi que la libération d'oxyde nitrique par le NCX 899 n'a pas induit d'effet de tolérance.

### **TPI 1020**

Le TPI 1020 (précédemment appelé NCX 1020) est une nouvelle entité chimique donnée en licence par NicOx à son partenaire Topigen pour les troubles respiratoires. Les résultats d'une étude de phase 2a sur le TPI 1020, conduite chez 62 patients souffrant de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) ont été annoncés en décembre 2008.

Le premier objectif principal de l'étude de phase 2a était la sécurité d'emploi et la tolérabilité du TPI 1020 (administré par inhalation) chez des patients souffrant de BPCO. L'essai a atteint son principal objectif portant sur la sécurité d'emploi, avec 33,3% de patients sous TPI 1020 présentant au moins un effet indésirable, par comparaison avec 50,0% sous budésonide et 12,5% sous placebo. Pas un seul effet indésirable grave n'a été observé dans le groupe TPI 1020, au contraire du groupe budésonide.

Le second objectif principal était l'effet du TPI 1020 sur le taux de neutrophiles présents dans les expectorations par rapport au budésonide, un corticostéroïde conventionnel couramment utilisé dans les troubles respiratoires. Les neutrophiles sont des cellules inflammatoires directement impliquées dans la pathologie de la BPCO. Le TPI 1020 a montré une réduction numérique du taux de

neutrophiles dans les expectorations des voies respiratoires entre le début du traitement et le 42<sup>ème</sup> jour, par comparaison avec le budésonide qui l'a augmenté. Cette différence ne s'est pas révélée statistiquement significative ( $p=0,095$ ). Une tendance similaire montrant une réduction du nombre de neutrophiles présents dans les expectorations avait été observée dans une étude de phase 2a précédente, portant sur la sécurité d'emploi et menée chez des fumeurs asthmatiques.

Compte tenu des résultats de cette étude en termes d'efficacité, Topigen et NicOx ont décidé de ne pas poursuivre le développement du TPI 1020 dans la BPCO et examen de potentielles opportunités pour ce composé dans d'autres indications thérapeutiques respiratoires.

## **NCX 1047**

### *Présentation de la maladie et du marché*

La dermatite atopique est une maladie inflammatoire chronique de la peau, qui survient principalement chez les enfants mais parfois chez certains adultes, et qui se manifeste par crises. Elle est souvent associée à un taux sérique élevé d'IgE et une sensibilité accrue aux rhinites allergiques et à l'asthme. Elle se manifeste par des éruptions pruriteuses, localisées ou étendues. Elle est connue sous le nom d'eczéma du nourrisson chez les jeunes enfants. Entre 10 et 20 pour cent de la population mondiale développe des dermatites atopiques, faisant de cette maladie le type d'eczéma le plus répandu. Il a été estimé que l'ensemble des marchés les plus importants représenterait environ 49 millions de sujets en 2013.

### *Valeur thérapeutique*

Les corticostéroïdes ont été le traitement le plus fréquemment prescrit pour la dermatite atopique pendant de nombreuses années, et constituent généralement la référence à laquelle les autres thérapies sont comparées. Les corticostéroïdes sont souvent associés à des effets secondaires locaux, comme un affinement de la peau, lequel peut être sévères dans certains cas (atrophie dermique).

### *Stade de développement*

Dans le cadre de la collaboration avec Ferrer, le NCX 1047 a été sélectionné parmi plusieurs composés ayant présenté une efficacité supérieure sur un certain nombre de paramètres inflammatoires par rapport à une dose équivalente d'un composé actuellement sur le marché. Ferrer gèrera et financera tout le développement du NCX 1047 jusqu'à son enregistrement, sous la supervision d'un comité de développement conjoint entre NicOx et Ferrer. NicOx et Ferrer conduisent actuellement les activités nécessaires de développement préclinique en vue d'avancer le NCX 1047 en phase de développement clinique.

En octobre 2007, NicOx a présenté des résultats cliniques et précliniques prometteurs au 21<sup>ème</sup> Congrès Mondial de Dermatologie à Buenos Aires, en Argentine. Cette présentation incluait les résultats d'une étude de phase 1 montrant que le NCX 1022 (un composé prototype appartenant à la même classe thérapeutique que le NCX 1047) pourrait présenter une sécurité d'emploi et une tolérabilité améliorées. Ceux-ci ont montré que l'application du NCX 1022 sous forme de pommade n'induisait pas de blanchiment cutané. En effet, une différence statistiquement significative sur le blanchiment cutané a été notée entre l'effet du NCX 1022 et ceux obtenus avec trois produits couramment utilisés ( $p<0,001$ ). L'activité du NCX 1022 sur les symptômes cliniques tels que l'érythème, la desquamation et le prurit s'était précédemment révélée significativement supérieure au placebo ( $p<0,05$ ). De plus, la tolérabilité dermatologique s'est révélée excellente et comparable à celle observée avec le placebo.

Parallèlement, NicOx et Ferrer ont présenté conjointement à ce congrès une série de résultats précliniques obtenus sur un nouvel agent anti-inflammatoire donneur d'oxyde nitrique très puissant, lequel a fait preuve d'une activité anti-inflammatoire plus large par rapport à certains traitements couramment utilisés dans les maladies de la peau. Ces résultats ont été obtenus à partir de modèles précliniques de pathologies cutanées validés grâce aux mesures de marqueurs biologiques sélectionnés et impliqués dans les voies de signalisation de l'inflammation (à savoir des médiateurs pro-inflammatoires tels que PGE2, cytokines et TNF-alpha).

#### **4.1.4 Programme de Recherche**

NicOx a développé des médicaments donneurs d'oxyde nitrique brevetés dans un large éventail de domaines thérapeutiques. La Société concentre ses activités de recherche dans les domaines de la douleur et de l'inflammation, de l'ophtalmologie et des maladies cardiométaboliques en :

- identifiant de nouveaux candidats-médicaments pour lesquels les bénéfices de l'oxyde nitrique pourraient apporter une valeur ajoutée thérapeutique et commerciale significative ;
- ciblant de nouvelles classes thérapeutiques pour lesquelles la libération d'oxyde nitrique pourrait permettre d'améliorer le profil des principaux composés, que ce soit sur le plan de l'efficacité, de la tolérabilité ou de la sécurité d'emploi ;
- concevant des candidats-médicaments dont le profil satisferait aux exigences réglementaires et commerciales, tout en renforçant les applications thérapeutiques potentielles et la propriété intellectuelle.

Les projets de recherche les plus importants comprennent :

- ***Un renforcement de l'efficacité et de la sécurité dans la douleur aiguë et chronique.***

Différents travaux de recherche ont clairement démontré l'intérêt de la libération d'oxyde nitrique pour améliorer les propriétés anti-inflammatoires de classes de produits très largement utilisés. Afin de poursuivre l'exploration dans cette voie, de nouveaux agents anti-inflammatoires donneurs d'oxyde nitrique ont été caractérisés dans plusieurs modèles de maladies.

- ***Des médicaments expérimentaux innovants pour le traitement de pathologies oculaires.***

NicOx a recouvré, dans le cadre du nouvel accord conclu avec Pfizer en août 2009, les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement potentiel de la rétinopathie diabétique et du glaucome. La rétinopathie diabétique est une détérioration de la rétine causée par le diabète qui provoque chaque année 12 000 à 24 000 nouveaux cas de cécité aux Etats-Unis, représentant ainsi la cause principale de cécité chez les adultes de 20 à 74 ans. Il est avéré que l'oxyde nitrique joue un rôle important dans le maintien de la pression intraoculaire, qui constitue le principal facteur de risque.

NicOx détermine actuellement les opportunités de continuer les recherches sur ces composés ou d'octroyer des licences des droits qu'elle détient sur lesdits composés.

#### 4.1.5 Organisation de la Recherche et du Développement

La part externalisée des travaux de recherche et de développement représentait 32,52% des dépenses globales de recherche et de développement de la Société au 30 septembre 2009.

Un résumé des dépenses de recherche et développement de la Société de la période allant de l'exercice 2007 jusqu'au 30 septembre 2009 est présenté ci-dessous :

	<b>R&amp;D (en milliers d'euros)</b>	<b>Pourcentage des dépenses opérationnelles</b>
<b>2007</b>	50 429	82%
<b>2008</b>	75 031	87%
<b>2009 (jusqu'au 30 septembre 2009)</b>	33 154	73%

#### 4.1.7 Accords de Collaboration

##### *Merck & Co., Inc.*

En mars 2006, NicOx a signé un accord de licence, de développement et de commercialisation accordant à Merck & Co., Inc. (« Merck ») les droits exclusifs pour le développement et la commercialisation de nouveaux médicaments antihypertenseurs utilisant sa technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique. L'accord comprend des dérivés donneurs d'oxyde nitrique de plusieurs classes majeures d'agents antihypertenseurs utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle, des complications dues à l'hypertension, et d'autres pathologies cardiovasculaires et apparentées. Dans le cadre de cet accord, Merck conduit un programme ayant pour objectif la sélection d'un candidat-médicament donneur d'oxyde nitrique qui serait avancé en phase 2 de développement clinique. Ce programme inclut différents composés, qui sont évalués dans le cadre d'études cliniques impliquant des sujets sains ou atteints d'hypertension artérielle faible à modérée.

Selon les termes de l'accord, la Société a reçu un paiement initial de 9,2 millions d'euros. Puis, en janvier 2007, NicOx a reçu de Merck le premier paiement d'étape de 5 millions d'euros prévu par l'accord, lié à l'initiation des études toxicologiques dans le respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) sur le premier candidat au développement sélectionné par les deux sociétés. Suite à la revue par la FDA aux Etats-Unis d'un dossier d'IND exploratoire pour ce candidat-médicament, Merck a initié en juillet 2007 la première d'une série d'études cliniques planifiées sur ce premier candidat-médicament, générant un second paiement d'étape de 5 millions d'euros à NicOx.

NicOx pourrait recevoir d'autres paiements échelonnés pour un montant total maximum de 269 millions d'euros. La Société a la possibilité, dans certaines circonstances, de co-promouvoir des produits résultant de cet accord auprès de cardiologues, d'autres spécialistes médicaux ou professionnels de la santé, aux Etats-Unis et dans certains des principaux pays européens. Merck paiera des redevances d'un montant conforme aux pratiques de l'industrie sur les ventes des produits résultant de sa collaboration avec la Société. Merck financera et gèrera les activités potentielles de développement préclinique et clinique dans le cadre de l'accord. Merck a le droit de mettre fin à l'accord discrétionnairement, sous réserve d'un préavis écrit de 90 jours.

### ***TOPIGEN Pharmaceuticals Inc.***

En octobre 2005, le Groupe a signé avec TOPIGEN Pharmaceuticals Inc. un accord de licence et de développement pour le TPI 1020. Selon les termes de l'accord, Topigen a acquis les droits de développement et de commercialisation du TPI 1020 pour les Etats Unis, le Canada et le Mexique et l'option d'obtenir la licence des droits pour le reste du monde. NicOx a reçu un paiement initial de 2 millions d'euros de Topigen.

En décembre 2008, à la suite des résultats d'une étude de phase 2a, Topigen et NicOx ont décidé de ne pas poursuivre le développement du TPI 1020 dans la BPCO (voir § 4.1.2. Candidats-médicaments et projets de recherche). Les deux sociétés examinent actuellement de potentielles opportunités pour ce composé dans d'autres indications thérapeutiques.

### ***Ferrer Grupo Internacional SA***

En avril 2004, NicOx a signé avec Ferrer Grupo Internacional S.A. un accord de licence et de développement, portant sur la recherche, le développement et la commercialisation de nouveaux agents anti-inflammatoires donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement d'une série de pathologies cutanées. NicOx recevra des paiements d'étape basés sur la réalisation d'objectifs commerciaux et recevra également des redevances sur les ventes de produits couverts par l'accord. Ferrer est responsable des futures activités de développement, ainsi que de leur financement. En septembre 2005, NicOx et Ferrer ont conclu un amendement à leur accord, en vertu duquel NicOx accorde à Ferrer une option pour obtenir les droits exclusifs pour le développement et la commercialisation de tout produit issu de leur collaboration aux Etats-Unis. Ferrer peut exercer cette option au début des études de phase 2. En contrepartie, NicOx pourrait recevoir des paiements d'étape, des paiements liés à des objectifs commerciaux et des redevances en plus des paiements stipulés dans le contrat initial. Si Ferrer décide de sous-licencier ses droits de commercialisation pour les Etats-Unis, NicOx recevra 50% de tous les paiements perçus par Ferrer du sous-licencié, y compris des paiements d'étape, des paiements liés à des objectifs commerciaux et des redevances. Selon l'accord amendé, Ferrer possède les droits de commercialisation co-exclusifs pour l'UE (y compris l'Association Européenne de Libre-Echange, AELE) et les droits de commercialisation exclusifs pour l'Amérique Latine, certains pays d'Afrique (y compris le Maroc, l'Algérie et l'Egypte), ainsi que l'option pour obtenir les droits de commercialisation exclusifs pour les Etats-Unis. NicOx conserve tous les droits de commercialisation pour l'Asie, ainsi que les droits de co-commercialisation directe pour l'UE et l'AELE. Cet accord n'a généré aucun revenu à ce jour.

NicOx était responsable de la synthèse des composés et coordonne conjointement avec Ferrer le développement préclinique. Dans le cadre de cette collaboration, NicOx et Ferrer ont sélectionné en mai 2006 un candidat au développement, le NCX 1047 (voir § 4.1.3. Candidats-médicaments et projets de recherche). Ferrer conduira et financera l'ensemble du développement. Toutes les activités de recherche et de développement seront sous la responsabilité d'un Comité de développement paritaire.

### ***Autres Partenariats***

En août 2009, NicOx et Pfizer ont conclu un nouveau contrat, mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et mars 2006. Selon les termes du nouveau contrat et compte tenu du processus de réévaluation stratégique annoncé par Pfizer, NicOx a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du NCX 116 (PF-03187207) (dont le droit de sous-licencier), ainsi que la totalité des données actuelles et des informations de développement. Dans le cadre de cet accord, NicOx peut également accéder à certaines informations de développement du

Xalatan® appartenant à Pfizer et les utiliser, et peut faire référence aux dossiers réglementaires du Xalatan®, ce qui pourrait s'avérer important pour le développement potentiel et le dépôt réglementaire du NCX 116. Pfizer fournira également un support technique temporaire pour soutenir la transition vers tout programme clinique futur lié à ce candidat-médicament. En contrepartie, NicOx a accepté de verser à Pfizer deux paiements d'étapes non divulgués (le premier étant lié à l'approbation aux Etats-Unis, en Europe et au Japon, et le second à l'atteinte de niveaux de ventes prédéfinis), de même que des redevances sur les ventes futures. NicOx a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

En novembre 2007, au travers de sa fusion avec Biolipox AB<sup>45</sup>, Orexo AB a acquis les droits relatifs au NCX 1510, un candidat-médicament donneur d'oxyde nitrique développé pour le traitement des rhinites allergiques. La phase 2a de développement clinique d'une formulation sous forme de spray nasal de ce composé utilisant la technologie du NLA d'Orexo AB a été finalisée. Ce partenariat n'ayant pas produit de développements significatifs, NicOx et Orexo AB évaluent les alternatives pour y mettre fin.

#### **4.1.8 Principe de l'utilisation de l'oxyde nitrique en thérapeutique**

L'oxyde nitrique est une petite molécule réactive, de formule chimique NO, qui agit à la fois comme messenger chimique intra- et intercellulaire. Un nombre croissant de travaux scientifiques ont démontré que l'oxyde nitrique jouait un rôle central dans de nombreux mécanismes du corps humain. NicOx a choisi d'exploiter trois domaines dans lesquels la libération de l'oxyde nitrique pourrait avoir les propriétés les plus intéressantes pour le développement de nouveaux médicaments, et ce dans les indications thérapeutiques principales de la Société :

- ***Le maintien du bon fonctionnement des vaisseaux sanguins.*** Dans le corps, l'oxyde nitrique joue un rôle central en maintenant le bon fonctionnement des vaisseaux sanguins. En effet, l'endothélium vasculaire (la couche de cellules qui tapissent la paroi interne des vaisseaux) produit de l'oxyde nitrique, ce qui permet de contrôler la circulation sanguine. Lorsque l'oxyde nitrique n'est pas libéré de manière satisfaisante, les cellules endothéliales, et par conséquent les organes, peuvent être endommagés. Certaines maladies ou médicaments peuvent empêcher le bon fonctionnement de l'endothélium en interférant avec la libération de l'oxyde nitrique et en inhibant la dilatation des vaisseaux sanguins. Or un dysfonctionnement de l'endothélium est un facteur que l'on retrouve dans de nombreuses maladies et désordres du sujet âgé. De récentes découvertes expérimentales suggèrent en effet que les patients chez lesquels l'endothélium ne fonctionne pas correctement ont un risque accru de développer des maladies telles qu'hypertension, athérosclérose, crise cardiaque, désordres métaboliques dont le diabète et ses complications, attaque cérébrale, maladie d'Alzheimer et cancer.
- ***La réduction de l'inflammation.*** L'oxyde nitrique interagit avec de nombreux mécanismes signalétiques intercellulaires et de médiateurs chimiques impliqués dans le processus inflammatoire. Lorsqu'il est délivré de manière contrôlée, en quantité limitée, il peut ainsi réduire l'inflammation du tissu. L'oxyde nitrique endothélial joue donc un rôle central dans la régulation de la réponse inflammatoire, elle-même impliquée dans le processus de l'athérosclérose et d'un certain nombre d'états pathologiques, notamment dans les domaines cardiométaboliques et de la douleur.

---

<sup>45</sup> Orexo, communiqué de presse du 23 novembre 2007

- **Prévention des troubles ophtalmologiques.** Il existe des preuves expérimentales indiquant que l'oxyde nitrique pourrait jouer un rôle dans le contrôle de la pression intraoculaire par le biais de mécanismes spécifiques, y compris la relaxation des muscles ciliaires et d'autres structures qui permettent l'évacuation des fluides hors de l'œil.
- **La prévention et la cicatrisation des lésions du tractus gastro-intestinal.** L'oxyde nitrique intervient également dans de nombreux mécanismes biochimiques et physiologiques qui jouent un rôle clé dans la prévention ou la cicatrisation des lésions du tractus gastro-intestinal. L'oxyde nitrique stimule la sécrétion de mucus par la membrane qui borde l'estomac et l'intestin. Il aide aussi à réguler la pression sanguine dans les vaisseaux capillaires qui nourrissent les parois et la membrane du tractus gastro-intestinal ainsi qu'à réduire l'adhésion des leucocytes.

#### 4.1.10 Concurrence

NicOx intervient dans un domaine compétitif et qui évolue très rapidement. Il est en concurrence sur les principaux marchés pharmaceutiques avec des thérapies bien établies mais également avec des traitements de nouvelle génération.

Concernant le produit principal de NicOx pour le premier marché cible de l'arthrose, le naproxénolone sera en concurrence avec les AINS traditionnels et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, les opioïdes faibles, le paracétamol (acétaminophène) et les combinaisons de ces médicaments. En particulier, le naproxénolone sera en concurrence sur le segment de marché des AINS traditionnels et des inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Les retraits du rofecoxib (Vioxx®, ventes estimées à \$2,7 milliards en 2004) et du valdecoxib (Bextra®, ventes estimées à \$1,3 milliards en 2004) ont conduit à une augmentation de l'utilisation des AINS traditionnels non-sélectifs. En 2007, Arcoxia® et Prexige®, tous deux inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ont reçu de la part de la FDA un refus d'autorisation de mise sur le marché. Le Celebrex® reste ainsi le seul produit commercialisé et faisant l'objet d'une promotion commerciale aux États-Unis, où les parts de marché des médicaments sous ordonnance prescrits pour l'arthrose sont approximativement réparties comme suit : Celebrex® (13%), méloxicam (13%), ibuprofène (31%), diclofénac (8%), naproxène (19%) et autres AINS (16%), sur la période entre avril 2008 et mars 2009 (source : IMS & IMS/Midas).

De plus, NicOx pourrait avoir à faire face à la concurrence d'autres sociétés pharmaceutiques ou biotechnologiques déjà actives ou se lançant dans le domaine de la libération d'oxyde nitrique. À la connaissance de NicOx, il existe trois sociétés pharmaceutiques travaillant dans le domaine des médicaments donneurs d'oxyde nitrique :

- Lacer (Espagne) développe entre autres le LA419, un composé donneur d'oxyde nitrique pour le traitement des troubles cardiovasculaires ischémiques, actuellement en phase 2.
- Novokin (Canada) en est aux premiers stades de développement préclinique de certains dérivés d'AINS ayant des propriétés de libération d'oxyde nitrique.
- Renopharm Ltd. (Israël) développe des dérivés donneurs d'oxyde nitrique de produits naturels.

Par ailleurs, à la connaissance du Groupe, au moins trois sociétés ont axé leur activité de recherche et de développement de médicaments autour des implications thérapeutiques de l'oxyde



nitrique : Medinox, Inc. (Etats-Unis), N30 Pharma (Etats-Unis) et Vasopharm Biotech GmbH (Allemagne). Cette liste n'est pas exhaustive car il existe dans le domaine des biotechnologies de nombreuses sociétés de petite taille.

De plus, la recherche menée dans l'industrie pharmaceutique et dans les instituts privés et publics va continuer à générer de nouvelles thérapies. Il est également possible que d'autres sociétés développent avec succès des produits plus sûrs, plus efficaces ou moins chers que ceux de NicOx. De tels concurrents pourraient s'avérer plus efficaces que NicOx en termes de production et de commercialisation de médicaments.

#### **4.1.11 Propriété intellectuelle**

Le portefeuille de brevets du Groupe comprend plus de 700 brevets délivrés et plus de 500 demandes de brevets au 30 septembre 2009. Aux Etats Unis, le portefeuille de brevets de NicOx comprend au moins 75 brevets délivrés et au moins 60 demandes de brevets. Au moins 30 brevets européens ont été délivrés par l'Office Européen des Brevets (OEB) et ont été validés dans les principaux pays européens. Au moins 40 demandes de brevets européens sont en cours d'examen auprès de l'OEB.

En avril 2009, NicOx a acquis le portefeuille de brevets non-licencié de Nitromed couvrant des composés donneurs d'oxyde nitrique. Ce portefeuille comprend un grand nombre de nouveaux brevets présentant des applications potentielles dans les domaines principaux de NicOx, les maladies inflammatoires, cardiométaboliques et ophtalmologiques, étant précisé que NicOx n'acquiert aucun droit relatif au BiDil (dinitrate d'isosorbide/chlorhydrate d'hydralazine).

Les dépenses liées aux brevets de la Société se sont élevées à environ 982 000 euros en 2008 et à environ 6 574 000 euros pour la période de neuf mois se terminant le 30 septembre 2009. Cette augmentation substantielle s'expliquant par l'acquisition du portefeuille de brevets de Nitromed.

## **4.2 FACTEURS DE RISQUES**

Les renseignements concernant ce chapitre sont décrits dans le Document de Référence. Ces renseignements restent exacts à la date du présent document, et sont mis à jour par les informations ci-dessous :

### **4.2.1 Risques liés à la dépendance de la Société à l'égard du naproxcinod**

NicOx estime que sa capacité à générer un chiffre d'affaires stable avec ses ventes dans un futur proche dépendra de la réussite du développement et de la commercialisation du naproxcinod. NicOx a concentré la majorité de ses ressources, et concentre actuellement quasiment toutes ses ressources, sur le développement du naproxcinod. Il ne peut être garanti que le naproxcinod rencontrera un succès commercial. Le succès commercial du naproxcinod dépendra de plusieurs facteurs (aucun de ces facteurs ne pouvant être garanti par la Société), notamment :

- l'approbation du dossier de NDA déposé auprès de la FDA en septembre 2009, y compris pour la notice réglementaire (*label*) demandée,
- le dépôt et l'approbation d'une MAA auprès de l'EMEA,
- le maintien et le développement de capacités de production commerciales avec des tiers, le succès du lancement des ventes commerciales et de la distribution et

- l'adoption du naproxcinod par la communauté médicale.

Si la FDA ou l'EMA accordent une autorisation pour le naproxcinod, elles peuvent imposer des restrictions sur l'utilisation ou la vente du produit et pourrait imposer à NicOx de conduire des essais supplémentaires postérieurement à la vente. De telles restrictions peuvent limiter le marché potentiel pour le naproxcinod et toute obligation d'effectuer des essais supplémentaires augmenterait les dépenses, retarderait le lancement du naproxcinod et réduirait potentiellement le chiffre d'affaires. Si NicOx ne parvient pas à commercialiser avec succès le naproxcinod, son produit-candidat phare, ou connaît des retards ou limitations significatives dans ladite commercialisation, cela pourrait avoir un effet négatif sur ses activités et la Société pourrait devoir réduire ou cesser ses activités.

Les autres facteurs de risque décrits dans la présente actualisation ainsi que dans le Document de Référence auront également un effet sur l'acceptation par le marché et la réussite commerciale générale du naproxcinod.

#### **4.2.2 Risques commerciaux et développements cliniques**

À la date du présent document, NicOx n'a pas achevé le développement ni mis sur le marché de nouveaux médicaments intégrant ses composés donneurs d'oxyde nitrique. La Société possède une expérience limitée dans le domaine du déroulement et de la gestion des essais cliniques de la phase 3 et ne possède aucune expérience en matière de processus de soumission de dossiers réglementaire finaux ou en matière de commercialisation de nouvelles entités chimiques dans l'environnement réglementaire actuel (y compris en ce qui concerne la publicité et la promotion).

Le développement et la commercialisation de médicaments comportant un groupement donneur d'oxyde nitrique exposent NicOx à plusieurs risques, notamment :

- ses produits peuvent être inefficaces, ne pas être sûrs, ou peuvent ne pas recevoir les autorisations réglementaires nécessaires ;
- ses produits peuvent être difficiles à produire à l'échelle requise pour atteindre les objectifs commerciaux de la Société, ou même à l'échelle nécessaire à la réalisation d'un essai clinique, et il pourrait s'avérer difficile d'atteindre des standards de qualité acceptables ;
- ses produits peuvent ne pas être rentables ;
- la Société peut ne pas obtenir les autorisations réglementaires requises pour la commercialisation de ses produits dans les délais nécessaires, ou ne pas les obtenir du tout ;
- des produits de la Société pourraient ne pas être acceptés par la communauté médicale ;
- la date de commercialisation prévue de ses produits peut être retardée ;
- la Société peut ne pas trouver de partenaire commercial pour la commercialisation des produits ;

- ses produits peuvent ne pas être commercialisables en raison de droits détenus par des tierces parties ; et
- ces tierces parties peuvent commercialiser des produits similaires ou d'une qualité supérieure.

Si une partie importante des activités de développement de NicOx n'est pas achevée de manière satisfaisante, les autorisations réglementaires requises ne peuvent être obtenues ou que les produits autorisés ne connaissent pas de succès commercial, les activités commerciales, la situation financière et le résultat d'exploitation de la Société peuvent en être affectés.

Une fois l'autorisation de mise sur le marché accordée pour un produit, les effets défavorables, qu'ils soient connus ou nouveaux, doivent en permanence être rapportés aux autorités réglementaires, et l'utilisation généralisée de tout médicament par la population est moins bien contrôlée que lors de la mise en place d'essais cliniques particulièrement surveillés durant la période préalable à l'autorisation. De plus, une fois l'autorisation de mise sur le marché accordée pour un produit, des tiers peuvent librement produire de nouvelles données relatives à ce produit et rendre ces données publiques, au travers de publications scientifiques ou autrement, sans aucun contrôle par le fabricant de ce produit.

Si la Société ou des tiers (y compris ses partenaires ou les autorités réglementaires) identifient des effets secondaires précédemment inconnus pour un produit de la Société, ou pour un produit perçu comme étant similaire à un produit de la Société, ou si un effet secondaire connu devient une source d'inquiétude plus sérieuse ou plus fréquente au regard de nouvelles données ou d'autres développements, ou si des problèmes de fabrication surviennent, les ventes du produit concerné pourraient baisser significativement et les autorisations réglementaires pour ce produit pourraient être restreintes ou retirées.

#### **4.2.3 Risques liés aux contraintes réglementaires et à la lenteur des procédures d'approbation**

Les délais et coûts nécessaires en vue d'obtenir des approbations réglementaires et de répondre à des modifications des exigences réglementaires pourraient impacter négativement la capacité de la Société à développer et distribuer ses produits et à générer des revenus à partir de ces produits.

NicOx ne peut garantir qu'elle obtiendra les autorisations réglementaires nécessaires pour la commercialisation de ses candidats-médicaments. Les candidats-médicaments sont soumis à des réglementations rigoureuses et étendues, et la réglementation applicable est incertaine et peut être modifiée. L'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), l'EMA, la FDA et des organisations comparables dans d'autres pays imposent des contraintes réglementaires, notamment pour la recherche et le développement, les essais qualité (notamment CMC), la sécurité, l'innocuité, l'efficacité, l'enregistrement, le marketing, la fabrication et la commercialisation des produits thérapeutiques. Afin d'obtenir l'autorisation réglementaire d'un produit, la Société doit soumettre des données non cliniques et cliniques approfondies, pour chaque indication, et doit démontrer l'innocuité, l'efficacité et la qualité du produit. La procédure réglementaire peut prendre plusieurs années et nécessite des ressources financières importantes. Le produit peut faire l'objet de réexamens ultérieurs. L'agrément obtenu pour un candidat-médicament peut être retiré à une date ultérieure.

Le processus réglementaire peut, quelles que soient les étapes, donner lieu à des retards ou des rejets, en raison de l'impossibilité de démontrer la conformité des études cliniques avec les exigences des autorités réglementaires en matière de sécurité, d'efficacité ou de qualité, ou de l'incapacité du

produit à satisfaire lesdites exigences. Un candidat-médicament ne peut être commercialisé dans un pays ou une juridiction avant d'avoir été approuvé par l'autorité réglementaire compétente. Une fois approuvés, les médicaments, ainsi que leurs fabricants sont soumis à un examen continu et permanent, et la découverte de problèmes inconnus précédemment au titre de ces produits, ou l'incapacité de se conformer aux exigences de fabrication et de contrôle de la qualité pourraient entraîner des restrictions dans la distribution, la vente ou l'utilisation de ces produits, voire leur retrait du marché. De plus, les autorités réglementaires ont généralement le pouvoir, lorsqu'elles approuvent un produit, d'imposer des limitations significatives sur le produit sous la forme d'avertissements, précautions d'emploi et contre-indications, restrictions à l'usage indiqué, conditions d'utilisation, étiquetage, publicité, promotion, commercialisation, distribution et/ou production, qui peuvent impacter négativement la rentabilité d'un médicament. L'AFSSAPS, l'EMA, la FDA et les organes réglementaires similaires peuvent également à tout moment mettre en place de nouveaux standards, ou modifier leur interprétation et leur mise en œuvre des standards et exigences existants pour la fabrication, le packaging ou les essais de produits. Si la Société n'est pas en mesure de s'y conformer, elle pourrait faire l'objet de poursuites réglementaires ou civiles, ou être amenée à payer des amendes.

De plus, compte tenu de la disparité des réglementations et des procédures qui varient d'un pays à l'autre, il est impossible de garantir que la Société obtiendra les autorisations dans un délai raisonnable dans chaque pays concerné. Des retards ou des refus peuvent résulter de modifications réglementaires intervenant au cours du développement du produit ou de la procédure d'examen réglementaire. Les dispositions réglementaires peuvent :

- refuser ou retarder le commencement des essais cliniques et la commercialisation des produits potentiels de la Société ;
- limiter l'utilisation de produits potentiels à certaines indications ;
- imposer des contraintes financières sur les activités de la Société ; ou
- imposer de nouvelles contraintes plus rigoureuses ou suspendre l'enregistrement des produits ou exiger l'arrêt des essais cliniques si des résultats défavorables ont été obtenus lors de tests effectués par d'autres chercheurs dans le domaine d'activité de la Société.

Dans le cadre de ses travaux de recherche, NicOx est, ou peut être, soumise à des réglementations en matière de normes de sécurité, de pratiques de laboratoire et de fabrication, d'utilisation expérimentale des animaux et d'utilisation et de destruction de substances dangereuses. En cas de non-respect de la réglementation applicable, la Société peut être soumise à des sanctions pouvant prendre la forme d'une suspension temporaire ou permanente des opérations, d'un retrait du produit, de restrictions sur la commercialisation du produit et d'amendes civiles et pénales.

#### **4.2.4 Manque de capacités dans les domaines de la vente et du marketing**

Actuellement, NicOx ne dispose pas de capacité en matière de vente ou distribution, et ses ressources en matière de marketing sont limitées. La Société peut décider de conclure des accords avec des tiers dans le but de commercialiser et de vendre certains de ses produits. La Société peut ne pas être en mesure de conclure des accords de vente et de marketing avec des tiers dans des conditions acceptables, ou même ne pas être en mesure de conclure quelque accord que ce soit. Si la Société conclut des accords de vente et de marketing avec d'autres sociétés, ses revenus éventuels dépendront des conditions de ces accords et des efforts de ces sociétés dans le marketing et la promotion des produits de la Société. NicOx peut choisir de commercialiser certains de ses produits directement à

travers sa propre force de vente et de marketing. Pour ce faire, la Société devra développer une force de vente et de marketing et mettre en place des capacités de distribution, ce qui pourrait s'avérer long et coûteux et pourrait en outre retarder le lancement des produits de la Société. Si la Société choisit de commercialiser directement l'un quelconque de ses produits, mais qu'elle n'est pas en mesure de développer avec succès une force de vente et de marketing, ses activités, y compris le lancement commercial du naproxcinod, ses résultats et sa condition financière en seront négativement affectés.

#### **4.2.5 Incertitude relative aux prix des médicaments et aux régimes de remboursement, ainsi qu'en matière de réforme des régimes d'assurance maladie**

La capacité de NicOx à obtenir des prix commercialement viables pour ses produits dépend de plusieurs facteurs, dont le profil de son produit par rapport aux produits de ses concurrents, le prix de produits concurrents, l'existence de produits génériques et la zone d'endémie de la pathologie ciblée par produit. La Société ne peut garantir que ses produits obtiendront des prix permettant une commercialisation rentable.

En outre, le succès commercial et l'acceptation des produits de la Société dépendent en partie de l'accord des autorités de réglementation chargées des assurances-maladie, des compagnies d'assurance privées et autres organismes similaires en matière de prix des produits et de taux de remboursement. Les gouvernements et les tiers-payants tentent souvent de contrôler les dépenses de santé en limitant et en refusant la couverture de nouveaux produits. À la connaissance de la Société, il n'existe aucun précédent pour les composés donneurs d'oxyde nitrique de la Société en matière de remboursement ou de prix à cette date. La Société ne peut garantir que cette dernière, ses partenaires ou ses concessionnaires obtiendront un taux de remboursement ou un prix suffisant pour les produits de la Société, et la viabilité commerciale de ces produits sur le marché peut, par conséquent, en être affectée.

De plus, dans certains marchés européens et d'autres marchés, le prix et le choix des ordonnances sont contrôlés par le gouvernement. L'introduction de contrôles plus stricts en matière de prix des produits pharmaceutiques peut avoir un impact négatif sur les activités de la Société, soit directement sur les produits qu'elle est susceptible de vendre, soit indirectement sur le montant des commissions que la Société pourrait obtenir en vertu de ses partenariats et accords de licence.

#### **4.2.6 Historique des pertes d'exploitation nettes ; pertes futures**

NicOx a enregistré des pertes d'exploitation nettes depuis le début de ses activités en 1996 et son déficit cumulé s'élève à 257,5 millions d'euros au 30 septembre 2009. Ces pertes d'exploitation résultaient principalement d'investissements importants dans ses programmes de recherche, ses études précliniques et ses essais cliniques. Les pertes nettes pour l'exercice clos le 31 décembre 2008 et pour la période de neuf mois se terminant le 30 septembre 2009 s'élevaient respectivement à 73,9 millions d'euros et 39,9 millions d'euros. La Société estime que ses charges opérationnelles resteront significatives du fait de la préparation de la commercialisation du naproxcinod, des activités de recherche et développement, des activités précliniques et cliniques, ainsi que des activités administratives et liées aux brevets. La Société n'a pas perçu de revenus tirés de la vente de produits dans la mesure où elle n'a pas encore commercialisé de candidats-médicaments. De plus, les paiements qu'elle a reçus de partenaires stratégiques dans le cadre d'accords de collaboration ne suffisent pas à couvrir ses charges opérationnelles.

NicOx ne peut garantir qu'elle deviendra rentable. La Société prévoit qu'elle ne pourra être rentable qu'après l'autorisation de mise sur le marché du naproxcinod, son principal candidat-

médicament, qui n'est pas prévue avant 2011 au plus tôt, et la rentabilité pourrait n'intervenir que plusieurs années après l'autorisation de mise sur le marché.

Au 30 septembre 2009, la Société a procédé à l'analyse de son risque de liquidité et estime disposer d'une trésorerie suffisante pour maintenir ses activités jusqu'à la fin de 2010. La Société étudie différentes hypothèses de financement complémentaires avant cette échéance.

#### **4.2.7 Besoins futurs en capitaux et financements complémentaires incertains**

Actuellement, les activités de NicOx ne génèrent pas de capitaux suffisants pour financer ses opérations. Les besoins en capitaux de la Société vont continuer à augmenter au fur et à mesure que ses investissements dans des candidats-médicaments existants et futurs augmenteront. La Société pourrait avoir besoin de lever des fonds supplémentaires importants en raison de nombreux facteurs, tels que :

- le coût de fabrication et de commercialisation des produits ;
- les délais et les coûts élevés liés au développement des candidats-médicaments, ainsi que l'obtention des autorisations réglementaires ;
- l'incertitude relative à la capacité de la Société à établir, maintenir et honorer les futurs accords de collaboration ;
- les progrès et l'ampleur des programmes de développement des candidats-médicaments ou l'acquisition de technologies ou d'autres activités ;
- les coûts liés aux brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- les coûts liés aux développements technologiques et du marché, à la conclusion et au maintien des accords de collaboration.

NicOx ne peut garantir que ses besoins futurs en capitaux seront satisfaits, ni que des financements complémentaires seront disponibles dans des conditions acceptables. Si la Société se trouvait dans l'incapacité d'obtenir les financements nécessaires, elle pourrait être contrainte de retarder, réduire ou supprimer les dépenses liées à certains programmes de recherche et de développement, de rechercher des financements à travers des accords avec des entités avec lesquelles la Société souhaite conclure des accords de collaboration, d'accorder des licences pour le développement et la production de candidats-médicaments qu'elle aurait préféré développer ou produire elle-même, ce qui aurait pour conséquence de réduire la valeur que la Société pourrait retirer à terme de ses produits. De plus, en cas de financement par de nouvelles augmentations de capital, les actionnaires seraient exposés à une dilution de leur participation.

#### **4.2.8 Risques liés aux fabricants et dépendance à l'égard de fabricants tiers**

La stratégie de la Société consistant à devenir une société pharmaceutique de spécialité pleinement intégrée n'inclut pas, à ce jour, la fabrication des composés. La Société dépend de tiers pour la fabrication des composés liés à ses programmes de développement clinique, ainsi que pour la future commercialisation de tout autre composé dont la Société aura besoin en grandes quantités, si sa stratégie de maximisation de la valeur commerciale de ses produits est couronnée de succès. La Société dépend actuellement d'un fournisseur pour la fabrication du naproxénod en quantités industrielles. La Société ne dispose ni de l'infrastructure, ni de l'expérience requises pour fabriquer

des produits destinés aux essais cliniques à grande échelle ou dans des quantités industrielles et les fabricants eux-mêmes décident souvent s'il faut mettre en place une capacité de fabrication suffisante seulement lorsque les perspectives de commercialisation d'un composé deviennent plus certaines. La Société ne peut garantir que les produits développés par elle ou ses licenciés seront fabriqués dans des quantités industrielles à des prix acceptables et dans les délais requis. Le procédé de fabrication de ces produits est complexe et nécessite une expertise en matière de production qui implique des processus chimiques complexes et dangereux que seules quelques sociétés maîtrisent. En cas de limitation ou de rupture de production de ces composés, la Société pourrait être contrainte de retarder le développement clinique ou la commercialisation de ses produits. Ceci peut également amener la Société à choisir entre procéder à des investissements dans sa propre fabrication de composés ou de réaliser d'autres investissements en vue de garantir une capacité de production suffisante.

De plus, la fabrication de médicaments doit se conformer aux bonnes pratiques de fabrication, ce qui est complexe, long et onéreux, ainsi qu'à d'autres réglementations, autorisations et normes obligatoires. Les fabricants peuvent se voir soumis à des inspections préalables à l'approbation par la FDA et d'autres autorités de régulation avant d'obtenir les autorisations de mises sur le marché. Même après l'approbation des produits, les installations des fabricants avec lesquels la Société est en relation restent sujettes à des inspections périodiques de la FDA et d'autres autorités de régulation. La Société ne peut garantir que de telles inspections ne donneraient pas lieu à des problématiques de conformité susceptibles d'empêcher ou de retarder l'autorisation de mise sur le marché, d'impacter négativement la capacité de la Société à conserver l'autorisation du produit ou sa distribution, ou susceptibles d'obliger la Société à employer des ressources supplémentaires, financières ou non. De plus, les fabricants de la Société doivent adhérer à des réglementations sévères établissant les bonnes pratiques de fabrication pour les produits pharmaceutiques. Ces réglementations requièrent, entre autres, que les produits de la Société soient facturés et les archives maintenues avec précaution en termes de fabrication, tests et contrôle de la qualité. L'activité de la Société serait négativement impactée si ses fabricants ne se conformaient pas à ces exigences.

En outre, la capacité de la Société à développer et à fournir des produits dans des délais et conditions concurrentiels peut être affectée de manière significative si, par exemple, la Société ne peut maintenir des relations avec les fabricants disposant des installations et de la compétence requises, si des différends contractuels surviennent ou si d'autres événements viennent faire obstacle à la fabrication.

#### **4.2.9 Dépendance à l'égard des partenaires des accords de collaboration et des consultants externes**

Pour commercialiser des produits intégrant la technologie liée à la libération de l'oxyde nitrique, NicOx doit conclure et maintenir des accords de collaboration avec d'autres sociétés pharmaceutiques qui prennent généralement en charge les essais cliniques à un stade avancé, ainsi que la fabrication et la commercialisation des produits. La Société ne peut garantir qu'elle sera en mesure de maintenir ces accords de collaboration en vigueur, de conclure de nouveaux accords dans le futur à des conditions acceptables, ni que ces accords produiront les résultats espérés.

Lorsque la Société conclut un accord de collaboration, elle court le risque que son partenaire mette fin unilatéralement à l'accord ou décide de ne pas commercialiser le produit, et ce même s'il pense que ce produit pourrait être un succès. Si les partenaires actuels décidaient de mettre fin aux accords en place, ou au développement des composés sélectionnés, la Société devrait alors soit poursuivre le développement de ces produits elle-même, soit rechercher de nouveaux partenaires. Ainsi, en août 2009, Pfizer a mis fin à l'accord de commercialisation et de développement du NCX 116. Une telle situation augmenterait les besoins de la Société en capitaux et pourrait la forcer à

réduire ses activités de développement dans d'autres domaines. La résiliation ou la non-reconduction d'un accord de collaboration peut également provoquer un impact négatif sur l'image de la Société et sur le cours de l'action de la Société.

Si des conflits avec des partenaires surviennent, ceux-ci peuvent agir dans leurs propres intérêts, qui pourraient être opposés à ceux de la Société. Des conflits sont survenus ou pourraient survenir avec des partenaires passés, actuels ou futurs de la Société en raison de litiges liés aux paiements que la Société pense être dus au titre d'un accord de collaboration ; de désaccords sur la propriété intellectuelle, du refus de la part d'un partenaire de tenir la Société informée de l'avancement de ses activités de développement et de commercialisation, ou de permettre de porter ces activités à la connaissance du public, du retard d'un partenaire dans ses efforts de développement et de commercialisation s'agissant des candidats-médicaments de la Société, ou de la cessation ou du non-renouvellement de la collaboration. En outre, les partenaires de la Société pourraient chercher à concurrencer. Même si la Société cherche à négocier des clauses de non-concurrence dans ses accords de collaboration, ces clauses peuvent ne pas lui apporter une protection suffisante.

NicOx dépend également de consultants scientifiques externes (tels que des chercheurs universitaires et des organismes de recherche clinique) dans certains domaines particulièrement pertinents pour le plan de développement de ses futurs produits. Les accords de la Société avec de tels organismes comportent généralement des clauses de limitation de responsabilité au bénéfice de l'organisme, de sorte que la Société ne serait pas en mesure d'obtenir la réparation de l'entier préjudice qu'elle est susceptible de subir en cas de défaillance de cet organisme réalisant les essais cliniques. La concurrence en matière d'accès à ces sous-traitants est élevée, et la Société ne peut garantir qu'elle sera en mesure de maintenir ses relations actuelles dans des conditions acceptables sur le plan commercial. En général, les cocontractants externes peuvent résilier leur contrat à tout moment. En outre, l'engagement des sous-traitants vis-à-vis des activités de recherche et de développement de la Société peut être limité.

#### **4.2.10 Protection incertaine procurée par les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle ; dépendance à l'égard des secrets commerciaux**

Le succès de NicOx dépend de sa capacité à obtenir, maintenir et protéger ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Si le ou les brevets relatifs à un composé ou un produit en développement venaient à être annulés ou déclarés inopposables, le développement et la commercialisation de ce composé ou produit seraient directement affectés ou interrompus. Dans le secteur pharmaceutique au sein duquel la Société exerce ses activités, la législation relative aux brevets varie d'un pays à l'autre, est en constante évolution et est entourée d'une grande incertitude. Par conséquent, NicOx ne peut garantir :

- qu'elle développera de nouvelles inventions brevetables, ou que ses brevets permettront de développer des produits ayant une rentabilité commerciale ;
- que les brevets déposés seront délivrés ;
- si ces brevets sont délivrés, qu'ils ne seront pas contestés, annulés ou déclarés inopposables ;
- que des tiers n'initient pas des manœuvres qui leur permettent de développer des produits qui n'entrent pas dans le champ de protection de ses brevets ; ou



- que ses produits ne contreferaient pas, ou ne seraient pas accusés de contrefaire, des brevets ou autres droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers.

#### *Violation des brevets et autres droits de propriété intellectuelle de NicOx*

NicOx sera en mesure de protéger ses droits de propriété intellectuelle contre une utilisation par des tiers uniquement si ces droits de propriété intellectuelle sont protégés par des brevets et marques valables et opposables ou s'ils sont suffisamment protégés en tant que secrets commerciaux. La protection conférée en pratique par un brevet varie selon les produits, les pays concernés et dépend de nombreux facteurs tels que la nature du brevet, l'étendue de sa protection, la possibilité d'extensions réglementaires, l'existence de voies de recours légales dans un pays déterminé, et la validité et l'opposabilité des brevets.

#### *Portée, validité et opposabilité des brevets*

Bien que NicOx possède de nombreux brevets, la délivrance d'un brevet ne garantit ni sa validité ni son opposabilité et pourrait ne pas nous offrir de protection exclusive ou d'avantage concurrentiel contre des concurrents disposant de produits similaires. NicOx essaie de protéger sa position exclusive en déposant des demandes de brevet aux Etats-Unis et à l'étranger, en relation avec son importante technologie exclusive, ses inventions et ses améliorations. Les demandes en cours de la Société, celles qu'elle pourrait déposer dans le futur ou celles dont elles pourraient obtenir une licence d'un tiers pourraient ne pas déboucher sur la délivrance de brevets. Pour s'assurer d'une exclusivité la plus longue possible, la Société entend solliciter l'extension de certains de ses brevets pour une durée pouvant atteindre 5 ans. Elle ne peut toutefois garantir que de telles extensions seront obtenues et la non-obtention de ces extensions est susceptible de nuire aux produits concernés.

L'appréciation de la situation des sociétés biopharmaceutiques au regard des brevets soulève des questions juridiques, administratives et factuelles complexes et de ce fait, la délivrance, l'étendue, la validité et l'opposabilité des brevets ne peut être prévue avec certitude. Les brevets, dans la mesure où ils seraient délivrés, pourraient être remis en cause, invalidés, contrefaits ou rendus inopposables. Les brevets ou demandes de brevets déposés aux Etats-Unis pourraient faire l'objet de procédures de contestation, les brevets déposés aux Etats-Unis pourraient faire l'objet de procédures de réexamen ou de nouvelle délivrance auprès du U.S. *Patent and Trademark Office*, ou PTO, et les brevets accordés en dehors des Etats-Unis pourraient faire l'objet d'oppositions ou de procédures similaires auprès des organes compétents. Les demandes de brevets en Europe et aux Etats-Unis ne sont généralement pas publiées avant un délai de 18 mois à compter de la date des demandes de priorité et, aux Etats-Unis, certaines demandes ne sont pas publiées avant la délivrance du brevet. En outre, aux Etats-Unis, la priorité d'un brevet dépend de la date de conception de l'invention, à la différence d'autres pays où la priorité de base est accordée à celui qui a déposé la demande de brevet le premier. Par conséquent, NicOx ne peut être certaine que des tiers ne sont pas les premiers à avoir conçu l'invention couverte par ses brevets américains ainsi que par ses demandes de brevets en cours et cette règle leur donnerait un droit de priorité sur NicOx en cas de contestation. Ces procédures pourraient entraîner la perte du brevet, le rejet de la demande de brevet, ou la perte ou la réduction de l'étendue d'une ou plusieurs des revendications du brevet ou de la demande de brevet. De plus, de telles procédures de contestation, de réexamen ou de nouvelle délivrance pourraient s'avérer coûteuses. Tout brevet détenu par la Société ou pour lequel elle bénéficie de l'octroi d'une licence par un tiers pourrait donc ne procurer aucune protection vis-à-vis de ses concurrents. Enfin, une décision défavorable dans le cadre d'une procédure en contestation pourrait permettre à un tiers de recevoir les droits liés au brevet que NicOx cherchait à obtenir, ce qui pourrait en conséquence altérer sa capacité à commercialiser un produit potentiel qui faisait l'objet de cette demande de brevet.

### *Contentieux et défense des droits liés aux brevets*

Il existe un grand nombre de litiges au sein de l'industrie biopharmaceutique en matière de brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Des concurrents de NicOx peuvent ou pourraient contrefaire ses brevets ou tenter de les contourner. La Société peut se voir contrainte de recourir à des actions judiciaires afin de faire valoir ses brevets, protéger ses secrets commerciaux ou pour déterminer le domaine et la validité des droits exclusifs de tiers. De plus, la capacité de la Société à faire valoir ses droits découlant de brevets dépend de sa capacité à détecter les contrefaçons. Il est difficile de détecter les contrefacteurs qui ne font pas de publicité relative aux composés utilisés dans leurs produits. En outre, il pourrait s'avérer difficile ou impossible de détecter une contrefaçon dans les produits ou les produits potentiels d'un concurrent. Tout contentieux pour faire valoir ou défendre les droits de la Société découlant de brevets, même si les droits de la Société devaient prévaloir, pourrait s'avérer coûteux en moyens et en temps, et détournerait l'attention des équipes dirigeantes et du personnel clé de la conduite des affaires de la Société.

### *Violations possibles des brevets de tiers*

La capacité de commercialisation des candidats-médicaments de la Société dépend de sa capacité à développer, fabriquer, commercialiser et vendre ses candidats-médicaments sans enfreindre les droits exclusifs de tiers. Cependant, d'autres sociétés jouent un rôle actif dans le domaine des médicaments libérant de l'oxyde nitrique et ont également obtenu des brevets ou déposé des demandes de brevets dans ce domaine. Des tiers pourraient également arguer de la contrefaçon par NicOx de leurs brevets ou autres droits de propriété intellectuelle au regard de la technologie utilisée dans ses candidats-médicaments. Si une action judiciaire est intentée à ce titre contre la Société, il ne peut être garanti que la Société obtienne gain de cause, ni qu'elle soit en mesure d'obtenir, à des conditions acceptables, toute licence nécessaire pour commercialiser ses produits donneurs d'oxyde nitrique. De plus, même si NicOx a mené des recherches d'antériorité afin de déterminer si ses produits candidats contreviennent à des brevets détenus par des tiers, elle ne peut être certaine que tous les brevets pertinents ont été identifiés, en raison de l'incertitude inhérente à ce type de recherches. En outre, la Société anticipe que de nombreuses demandes de brevets sont actuellement en cours ou pourraient être déposées dans le futur pour des produits liés de façon générale à ses candidats-médicaments, y compris de nombreuses demandes de brevet qui restent confidentielles après le dépôt de la demande. En raison de ces facteurs, la Société ne peut être certaine que ses candidats-médicaments ne contreviennent pas aux droits issus de brevets détenus par des tiers.

Des tiers pourraient introduire une ou plusieurs actions en contestation à l'encontre de la Société. Les contentieux liés aux brevets peuvent donner lieu à des questions factuelles et juridiques complexes, et l'issue en est incertaine. Toute demande portant sur des contrefaçons de brevet dont l'issue serait défavorable à NicOx pourrait l'obliger à verser des dommages et intérêts significatifs à raison de l'utilisation passée de la propriété intellectuelle concernée ainsi qu'à payer des royalties futures dans la mesure où elle serait dans l'obligation de bénéficier d'une licence. Si un procès en contrefaçon de brevet était intenté contre la Société, elle pourrait être contrainte d'arrêter ou de retarder le développement, la fabrication ou la vente de produits potentiels qui seraient réputés enfreindre la propriété intellectuelle d'un tiers, à moins que ledit tiers n'octroie à NicOx un droit d'utilisation de sa propriété intellectuelle, et la Société pourrait être amenée à verser des dommages et intérêts. Dans de tels cas, la Société pourrait être contrainte d'obtenir des licences d'utilisation des brevets ou des droits exclusifs de tiers afin de continuer à commercialiser ses produits. Cependant la Société pourrait ne pas être en mesure d'obtenir de telles licences à des conditions acceptables, ou même de les obtenir. Même si NicOx était en mesure d'obtenir des droits relatifs à la propriété intellectuelle de tiers, ces droits pourraient ne pas être exclusifs, conférant ainsi à ses concurrents un accès à la même propriété intellectuelle, et toute licence pourrait être accordée en contrepartie du

versement de royalties. En conséquence des demandes de tiers, la Société pourrait être forcée de modifier ou renommer ses produits afin d'éviter la contrefaçon de droits de propriété intellectuelle de tiers, ce qui pourrait soit s'avérer impossible, soit se révéler coûteux en moyens et en temps. Enfin, la Société pourrait ne pas être en mesure de commercialiser certains de ses candidats-médicaments ou pourrait devoir interrompre le développement de produits-candidats, ou cesser de conduire certaines de ses activités en raison de demandes portant sur des contrefaçons de brevet ou en raison de l'incapacité de la Société à obtenir des licences pour les technologies qui lui sont essentielles.

### *Marques*

NicOx est exposée à certains risques liés aux marques. NicOx a déposé des demandes dans de nombreux pays en vue de faire enregistrer plusieurs marques, dont la marque « NicOx ». Ces demandes de dépôt de marques peuvent ne pas aboutir à un enregistrement. La Société peut se voir interdire l'utilisation du nom de marque pour laquelle une demande est en cours. Par exemple, la Société a conclu en 2007 un accord de coexistence avec Aerocrine AB aux termes duquel la marque « NicOx » ne peut être utilisée seule pour désigner des biens ou des services. Certaines des demandes d'enregistrement de marque déposée par la Société rencontrent des oppositions. Il n'existe aucune garantie que la Société soit en mesure de résoudre ces litiges liés aux marques de commerce et litiges du même type à l'avenir. Il y a eu des précédents dans l'industrie pharmaceutique où des marques enregistrées ont été rejetées par des autorités de santé telles que la FDA.

### *Salariés, consultants et sous-traitants*

NicOx s'appuie également sur sa technologie, ses procédés, son savoir-faire et ses données confidentielles non brevetées qu'elle protège par des accords de confidentialité conclus avec ses employés, ses consultants et certains sous-traitants. La Société ne peut garantir que ces accords seront respectés, que la Société disposera de recours suffisants en cas de divulgation, ni que ces données confidentielles ne seront pas portées à la connaissance de tiers de toute autre manière ou développées indépendamment par des concurrents.

NicOx conclut régulièrement des accords avec des chercheurs travaillant dans le milieu universitaire ou avec d'autres entités publiques ou privées et, dans de tels cas, la Société a mis en place des accords de confidentialité et des accords liés à la propriété intellectuelle avec ces entités. Cependant, la Société ne peut garantir que ces entités ne revendiqueront pas des droits de propriété intellectuelle en ce qui concerne les résultats des tests conduits par leurs chercheurs, ni qu'elles accorderont des licences concernant ces droits à la Société à des conditions acceptables. La Société aurait alors à souffrir d'un impact négatif significatif sur son activité, sa situation financière et son résultat d'exploitation.

#### **4.2.11 Dépendance à l'égard du personnel qualifié**

Le succès de la Société dépend d'un certain nombre de dirigeants et scientifiques clés, notamment les membres du Comité de direction. Le départ de l'une quelconque de ces personnes pourrait nuire à la réalisation de ses objectifs. Par ailleurs, la croissance continue de la Société dans des domaines qui requièrent de nouvelles compétences notamment en matière commerciale, de fabrication, et d'approbations réglementaires nécessitera le recrutement de personnel scientifique et d'encadrement supplémentaire. La concurrence pour le recrutement des dirigeants et du personnel qualifié est très importante dans le domaine d'activité du Groupe. Le Groupe propose par conséquent des rémunérations attractives à ses dirigeants et scientifiques clés, lesquelles comportent notamment des options de souscription d'actions, des actions gratuites et/ou des indemnités de rupture de contrat

de travail. Cependant, le Groupe ne peut garantir qu'il sera en mesure d'attirer et de retenir ce personnel qualifié, ce qui pourrait l'empêcher d'atteindre ses objectifs.

#### **4.2.12 Risques environnementaux et industriels**

Les activités de recherche et de développement de NicOx impliquent le stockage, l'utilisation et l'élimination de produits dangereux, biologiques et radioactifs (cf. paragraphe 4.5 du Document de Référence). Bien que ses activités soient contrôlées et qu'elles n'impliquent que de faibles quantités de produits dangereux, elles constituent un risque de contamination pour l'environnement. À ce jour, ces activités sont concentrées en Italie, dans le centre de recherche de Milan, et le Groupe a pris les mesures nécessaires pour prévenir tout risque de contamination. Le Groupe dépend de sociétés spécialisées dans les domaines de la conformité et de la sécurité environnementales pour former ses employés de laboratoire. En ce qui concerne les produits chimiques et biologiques, le Groupe utilise les services d'une société externe pour récupérer et détruire ces substances conformément à une procédure spécifique ayant été communiquée à tous les employés de son centre de recherche de Milan. S'agissant des produits radioactifs, la Société emploie également les services d'un expert qualifié qui est chargé du suivi des quantités stockées et utilisées, de leur traçabilité, ainsi que du suivi sanitaire des employés en contact avec ces substances. Le Groupe est soumis aux lois et réglementations françaises et italiennes relatives au stockage, à l'utilisation et à l'élimination de produits dangereux, biologiques et radioactifs. Même si le Groupe pense que ses activités et procédures sont en conformité avec les normes juridiques et réglementaires, le risque de contamination ou de blessure accidentelle lié au stockage, à l'utilisation et à l'élimination de ces produits dangereux ne peut être totalement éliminé. NicOx pourrait, par conséquent, être tenue pour responsable pour des montants supérieurs à ceux couverts par sa police d'assurance. La réalisation d'un tel risque peut avoir un impact négatif significatif sur la situation financière et le résultat d'exploitation du Groupe.

#### **4.2.13 Risques liés aux essais cliniques et précliniques**

La responsabilité de NicOx pourrait être engagée vis-à-vis des patients participant aux études cliniques dans l'hypothèse où ils souffriraient d'effets secondaires liés à l'administration de ses composés alors même que les prescriptions prévues aux protocoles ont été respectées. Toutefois, ce risque est limité par la souscription de polices d'assurance portant sur la conduite d'études cliniques.

Pour toute obtention d'autorisation réglementaire nécessaire pour la commercialisation d'un produit, NicOx doit réaliser des essais non-cliniques et cliniques pour démontrer son innocuité et son efficacité. Les essais cliniques sont coûteux et peuvent durer des années avant qu'ils ne soient achevés. En outre, il ne peut être garanti que NicOx ou ses partenaires obtiendront les autorisations requises pour procéder à des essais complémentaires sur les candidats-médicaments actuellement en cours de recherche ou de développement clinique, ni pour procéder à des essais complémentaires sur ses autres candidats-médicaments actuellement en cours de recherche ou de développement préclinique. De plus, il ne peut être garanti que les essais cliniques autorisés seront réalisés par NicOx ou ses partenaires dans les délais prévus ou qu'ils pourront l'être sans ressources ou connaissances importantes supplémentaires.

La réalisation des essais cliniques dépend de différents facteurs, tels que l'indication, la taille de la population affectée, la nature des protocoles cliniques suivis, la proximité entre les patients et les sites des essais cliniques, les critères d'éligibilité aux essais, la concurrence d'autres sociétés pharmaceutiques pour le recrutement de patients pour mener les essais cliniques, la disponibilité de quantités suffisantes d'un composé de qualité appropriée, la capacité à conclure des accords avec des sous-traitants appropriés (et l'exécution par ceux-ci de leurs engagements contractuels), ainsi que la conformité aux normes réglementaires.

Il est fréquent que des résultats cliniques favorables des études précliniques et des essais cliniques préliminaires ne soient pas confirmés lors d'essais cliniques ultérieurs. En outre, les essais cliniques peuvent produire des données de sécurité et d'efficacité d'un produit insuffisantes pour l'obtention d'une autorisation réglementaire. De nombreuses sociétés pharmaceutiques ont subi d'importants revers lors d'essais cliniques à un stade avancé, ou lors de la procédure d'autorisation réglementaire, même après des résultats prometteurs. NicOx, ses collaborateurs ou les autorités réglementaires peuvent suspendre ou mettre fin à des essais cliniques s'ils considèrent que les sujets participant aux essais sont exposés à des risques de santé inacceptables, ou si NicOx subit des retards dans le recrutement de patients. Les produits potentiels peuvent ne pas avoir les effets recherchés ou peuvent présenter des effets indésirables empêchant l'obtention des autorisations réglementaires ou limitant leur commercialisation. Même après l'obtention des autorisations requises, un produit peut être retiré du marché s'il se révèle dangereux ou s'il ne produit pas l'effet escompté, tel que cela fut le cas pour certains inhibiteurs de la COX-2. L'incapacité de NicOx à réaliser des essais cliniques avec succès ou à obtenir une autorisation réglementaire pour ses candidats-médicaments pourrait avoir un effet significatif défavorable sur son activité.

#### **4.2.14 Risques liés aux nouveaux composés chimiques**

Chaque molécule synthétisée par NicOx par le biais de l'implantation d'une structure de libération d'oxyde nitrique dans un médicament conventionnel au moyen d'un pont chimique est une nouvelle entité chimique dont le profil chimique et pharmacologique diffère de celui du médicament conventionnel. Chaque nouvelle entité chimique doit faire l'objet d'études ou de tests approfondis afin que ses propriétés chimiques et pharmacologiques puissent être étudiées et explorées en détail. Par conséquent, il ne peut être garanti que ces composés s'avèrent posséder chez les patients les mêmes propriétés chimiques et pharmacologiques que celles ayant été démontrées par les études de laboratoire, ni que ces composés n'interagiront de manière imprévisible et toxique avec les fonctions biologiques de l'homme.

#### **4.2.15 Responsabilité du fait des produits et assurances**

La vente de produits et l'utilisation de candidats-médicaments dans des essais cliniques exposera la Société à des actions en responsabilité. Aux Etats-Unis, l'autorisation d'un produit par la FDA peut n'offrir qu'une protection limitée, voire inexistante, à l'égard des actions en responsabilité fondées sur le droit des Etats fédérés (la préemption fédérale ne pouvant être invoquée), les obligations pesant sur la Société pouvant elles-mêmes varier d'un Etat fédéré à l'autre. Si la Société ne peut se défendre avec succès contre des actions en responsabilité, en ce compris sa responsabilité dans le cadre d'essais cliniques de ses candidats-médicaments ou de la future vente commerciale de ses candidats-médicaments, sa responsabilité pourrait être engagée de manière significative, elle pourrait être forcée de limiter la commercialisation de ses candidats-médicaments ou pourrait connaître une baisse de la demande pour ses produits.

La Société estime qu'elle a obtenu une couverture d'assurance raisonnablement adéquate en matière d'essais cliniques de ses candidats-médicaments, mais elle n'a pas encore obtenu de couverture d'assurance s'agissant de la responsabilité du fait des produits pour la vente commerciale du naproxcinod ou d'un autre candidat-médicament. La Société pourrait ne pas être en mesure d'obtenir la couverture d'assurance additionnelle qui pourrait être adéquate pour couvrir les risques de responsabilité du fait des produits qui pourraient survenir si un futur candidat-médicament reçoit une autorisation de mise sur le marché, et elle pourrait ne pas être en mesure d'obtenir ou de maintenir cette couverture à un coût raisonnable.

Quels que soient les fondements ou l'issue éventuelle, des actions en responsabilité pourraient résulter en une baisse de la demande pour un produit, une atteinte à la réputation de la Société, un retrait des volontaires dans des essais cliniques, et une perte de chiffre d'affaires.

Ainsi, que la Société soit ou non assurée, une action en responsabilité pourrait engendrer des pertes significatives.

#### **4.2.16 Opportunités de développement des activités commerciales par le biais d'acquisitions**

NicOx ne s'est jusqu'à présent pas développée par le biais d'acquisitions, et ne possède aucune expérience en matière d'intégration d'entités acquises dans le cadre de sa stratégie visant à la convertir en une société pharmaceutique de spécialité. La Société peut envisager une future acquisition d'actifs ou de sociétés qui, selon elle, lui permettrait d'accroître ses opérations actuelles ou d'acquérir des technologies complémentaires. L'impact que toute acquisition future est susceptible d'avoir sur les activités de la Société dépend de la capacité de cette dernière à intégrer les actifs ou sociétés acquis, et ce en dépit des difficultés inhérentes à la différence de culture, à la gestion du personnel et à la compatibilité du matériel et des technologies de l'information. L'échec de l'intégration des actifs ou sociétés acquis par la Société aurait un impact négatif sur ses activités commerciales, sa situation financière et son résultat d'exploitation.

#### **4.2.17 NicOx pourrait ne pas parvenir à gérer la croissance qu'elle pourrait connaître**

La réussite de NicOx dans le futur dépendra de la croissance de ses activités et de l'efficacité de la gestion de cette croissance, qui fera peser des contraintes significatives sur ses équipes dirigeantes ainsi que sur ses ressources administratives, opérationnelles et financières. Pour gérer cette croissance, NicOx doit agrandir ses locaux, développer ses systèmes opérationnels, financiers et de gestion, et recruter et entraîner du personnel qualifié supplémentaire. Si NicOx n'était pas en mesure de gérer efficacement sa croissance, ses activités en seraient affectées.

#### **4.2.18 Concurrence et évolution technologique rapide**

Les marchés sur lesquels intervient NicOx sont très concurrentiels et connaissent une évolution rapide. La Société est en concurrence avec des laboratoires pharmaceutiques plus importants ayant des programmes de développement dans ces mêmes indications, et qui ont une plus grande expérience en matière de développement et de commercialisation de produits pharmaceutiques. En outre, ces sociétés disposent de ressources financières et humaines nettement supérieures à celles de la Société. NicOx est également en concurrence avec d'autres sociétés biotechnologiques ayant développé une technologie de libération de l'oxyde nitrique. Par conséquent, la Société ne peut garantir que ses candidats-médicaments :

- obtiendront les autorisations réglementaires nécessaires et atteindront les marchés visés plus rapidement que ses concurrents ;
- pourront faire face à la concurrence de produits existants ou futurs plus sûrs, plus efficaces ou moins onéreux ;
- s'adapteront assez rapidement aux nouvelles technologies et aux progrès scientifiques ; et
- seront acceptés et choisis par les centres médicaux, les médecins ou les patients en remplacement des traitements existants.

Il est probable que de nouveaux développements vont se poursuivre dans l'industrie pharmaceutique et dans les instituts de recherche publics et privés. Outre le développement de produits plus sûrs, plus efficaces et moins onéreux que ceux développés par NicOx, ses concurrents peuvent fabriquer et commercialiser leurs produits dans de meilleures conditions. De plus, les développements technologiques rapides des concurrents pourraient rendre les candidats-médicaments de NicOx ou ses éventuels produits obsolètes avant qu'elle ait pu rentabiliser les frais de recherche, de développement et de commercialisation engagés pour l'un quelconque des candidats-médicaments ou produits.

#### **4.2.19 La Société n'a jamais versé de dividendes**

NicOx n'a jamais versé de dividendes. La Société ne prévoit actuellement pas de verser des dividendes ni de procéder à des distributions lors des deux prochains exercices au moins.

#### **4.2.20 Fluctuations des revenus et des taux de change**

Dans le passé, les revenus de NicOx ont varié, et il est probable qu'ils continuent à le faire dans un futur proche en raison du fait que ces revenus proviennent principalement – et devraient continuer de provenir au cours des quelques années à venir – de paiements liés à la conclusion d'accords de collaboration et à la réalisation d'objectifs de développement par des laboratoires pharmaceutiques en vertu des modalités des accords de collaboration en vigueur. Les sources de revenus de NicOx peuvent varier de manière très significative d'une période à une autre. En outre, la date de réception des fonds (le cas échéant) provenant des accords de collaboration est incertaine. Par conséquent, NicOx pense que les comparaisons de revenus d'une période à une autre ne sont pas un indicateur de sa performance financière future.

Bien que les fluctuations du taux de change de l'euro par rapport au dollar US n'aient pas eu d'impact important sur la situation financière ou sur le résultat d'exploitation de la Société par le passé, NicOx peut à l'avenir être exposée à des risques importants liés aux fluctuations du taux de change entre l'euro et le dollar US. Si NicOx n'est pas en mesure de gérer ses risques de taux de change en utilisant des techniques de couverture ou des transactions sur instruments dérivés, les pertes liées aux variations du taux de change pourraient avoir un impact négatif important sur sa situation financière et son résultat d'exploitation.

### **4.3 PROCEDURES EN COURS**

Il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu, depuis l'enregistrement du document de référence, des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société et du Groupe.

Le 13 novembre 2009, la Société a reçu un courrier émanant du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche lui notifiant le début d'un contrôle diligenté par la Direction Générale des Impôts portant sur les créances de crédit d'impôt recherche qu'elle avait déclarées au titre des années 2005, 2006, 2007 et 2008 et qui lui ont été intégralement remboursées en 2009 pour un montant total de 8,9 millions d'euros. La Société estime que les créances qui lui ont été remboursées ont été calculées et déclarées en conformité avec la réglementation applicable et que ce contrôle ne devrait pas entraîner de remise en cause des créances pour un montant significatif.

A la suite de la rupture du contrat de fourniture de quantités commerciales de naproxinod avec Archimica, Archimica a adressé à la Société des courriers comportant des demandes financières.

Le litige avec Archimica a fait l'objet d'une transaction en date du 17 juillet 2009 dans le cadre de laquelle Archimica a versé € 300 000 à NicOx.

A la suite de la rupture du contrat de fourniture de quantités commerciales de naproxinod avec Dipharma, Dipharma a adressé à la Société des courriers comportant des demandes financières portant principalement sur une violation alléguée du contrat liée aux autres contrats de fourniture de naproxinod conclus par la Société. La Société estime ces demandes sans fondement.

#### 4.4 PERSONNEL

##### 4.4.1 Effectifs

La répartition des effectifs du Groupe NicOx est présentée ci-dessous :

	<b>Au 30 septembre 2009</b>
Recherche et Développement .....	92
Autres services .....	42
<b>Total .....</b>	<b>134</b>

Au 30 septembre 2009, le Groupe emploie 134 personnes (124 personnes en contrat à durée indéterminée et 10 personnes en contrat à durée déterminée et 132 personnes à plein temps et deux à temps partiel), (71 en France dont 2 à temps partiel, 47 en Italie et 16 aux Etats-Unis), dont 92 personnes en recherche et développement et 42 personnes à la Direction et dans les services administratifs et commerciaux. Au 30 septembre 2009, le Groupe a recruté 11 personnes, et il y a eu 10 départs (dont 5 fins de contrats à durée déterminée, 4 démissions et 1 licenciement).

#### 4.7 PRINCIPAUX EVENEMENTS MARQUANTS DEPUIS LE 1<sup>er</sup> JANVIER 2009

Les principaux événements marquants depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2009 sont indiqués ci-après :

- **Atteinte des objectifs principaux et secondaires du NCX 6560 dans la première étude chez l'homme.** Une étude de phase 1b pour le NCX 6560, première étude chez l'homme, contre placebo et Lipitor® (atorvastatin), a atteint ses objectifs principaux et secondaires. Les premiers résultats ont démontré une très bonne sécurité d'emploi et une très bonne tolérabilité pour toutes les doses de NCX 6560 évaluées, de même que le profil de réduction du cholestérol attendu. Le NCX 6560 est un inhibiteur de la HMG-CoA réductase donneur d'oxyde nitrique innovant, qui a le potentiel d'être développé comme un nouveau traitement pour réduire davantage le risque d'évènement indésirable cardiaque majeur (*major adverse cardiac event*, MACE) chez les patients souffrant de cardiopathie coronaire (*Coronary Heart Disease*, CHD).
- **Soumission en septembre 2009 d'un dossier de NDA pour le naproxinod auprès de la FDA américaine, demandant l'approbation pour l'indication « soulagement des signes et symptômes de l'arthrose ».** Le dossier de NDA comprend les données de trois larges études pivotales de phase 3, qui ont toutes atteint leurs critères d'évaluation principaux d'efficacité. NicOx prévoit de soumettre un dossier de demande d'AMM pour le naproxinod auprès de l'EMEA au quatrième trimestre 2009.



- Publication d'un important article scientifique dans le numéro de septembre 2009 de l'*American Journal of Cardiology*, qui décrit en détail les résultats de pression artérielle recueillis dans l'étude 301 de phase 3 du naproxcinod. Le profil de pression artérielle différencié du naproxcinod 750 mg *bid* et du naproxcinod 375 mg *bid*, par comparaison avec le placebo et le naproxène 500 mg *bid* sur la pression artérielle systolique (PAS) de patients souffrant d'arthrose du genou, est présenté dans cet article.
- Trois présentations scientifiques au Congrès Mondial sur l'Arthrose 2009 (OARSI – congrès annuel de l'*Osteoarthritis Research Society International*), portant sur des résultats d'efficacité du naproxcinod issus de l'étude 302 finalisée en 2008 et sur des résultats précliniques obtenus avec deux autres CINODs.
- **Réacquisition en août 2009 de l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du NCX 116** (précédemment appelé PF-03187207) de la part de Pfizer, qui a terminé deux études de phase 2 chez des patients souffrant de glaucome à angle ouvert et d'hypertension oculaire. Le NCX 116 est un analogue donneur d'oxyde nitrique de la prostaglandine F2 alpha, qui a terminé en 2008 deux études de phase 2 aux Etats-Unis et au Japon, chez des patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Dans le cadre de cet accord, Pfizer a également accordé à NicOx le droit d'accéder à certaines données du Xalatan® (latanoprost) lui appartenant et de les utiliser. NicOx a également recouvré les droits d'un certain nombre de composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement potentiel de la rétinopathie diabétique et du glaucome. En mai 2009, des résultats précliniques et cliniques du NCX 116 ont été coprésentés, par NicOx et Pfizer, au congrès annuel de l'Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), un congrès d'ophtalmologie majeur.
- **Acquisition des brevets de Nitromed portant sur la libération d'oxyde nitrique.** L'achat du portefeuille non-licencié de brevets de Nitromed, annoncé fin avril 2009, a consolidé la position de premier plan de NicOx dans le domaine de la libération d'oxyde nitrique. Selon les termes de l'accord, NicOx a versé à Nitromed €2,0 millions à la signature et versera €4,0 millions supplémentaires, une fois certains critères commerciaux à venir remplis par NicOx. Cette acquisition comprend un grand nombre de nouveaux brevets présentant des applications potentielles dans les domaines principaux de NicOx, les maladies inflammatoires, cardiométaboliques et ophtalmologiques. Toutefois, compte tenu des incertitudes liées aux ressources financières mobilisables pour ces actifs dans le futur, et de ce fait, la difficulté d'en estimer les avantages économiques futurs, la Société a décidé de déprécier intégralement ces actifs à hauteur de €5,7 millions correspondant à la valeur d'acquisition actualisée du portefeuille de brevets de Nitromed. La valeur de ces actifs fera l'objet d'un suivi. Tout élément permettant de réévaluer leurs avantages économiques futurs sera pris en compte le cas échéant.
- NicOx a annoncé en mars 2009 l'initiation du développement clinique du NCX 6560, un nouveau composé donneur d'oxyde nitrique qui pourrait représenter une approche thérapeutique globale pour la réduction du risque cardiovasculaire. La première étude chez l'homme recrute à la fois des volontaires sains de sexe masculin et d'autres présentant un taux de cholestérol anormalement élevé. Elle compare le NCX 6560 au placebo et à l'atorvastatine (Lipitor®), avec une évaluation préliminaire de l'activité,

de la sécurité d'emploi et de la tolérabilité. Les premiers résultats de cette étude sont attendus au quatrième trimestre 2009.

A travers la libération prolongée d'oxyde nitrique, le NCX 6560 a le potentiel d'inhiber plusieurs étapes du développement de l'athérosclérose et pourrait, par conséquent, être développé pour des indications thérapeutiques cardiovasculaires allant au-delà de la baisse du cholestérol. Au premier trimestre, le NCX 6560 a été identifié comme l'un des cinq candidats-médicaments les plus prometteurs entrant en essais cliniques de phase 1, selon le rapport Pharma Matters « The Ones to Watch » de Thomson Reuters qui est basé sur les données stratégiques et les estimations de Thomson Pharma®.

- **Collaboration en cours avec Merck & Co. Inc. pour développer de nouveaux agents antihypertenseurs donneurs d'oxyde nitrique.** Merck évalue actuellement un certain nombre d'agents antihypertenseurs donneurs d'oxyde nitrique dans une série d'études cliniques chez des volontaires souffrant d'hypertension faible à modérée. Merck prévoit de terminer ce programme avant la sélection potentielle d'un composé à avancer en phase 2. Ces composés sont couverts par l'accord exclusif mondial de mars 2006 entre Merck et NicOx.

## **CHAPITRE 5. PATRIMOINE - SITUATION FINANCIÈRE – RÉSULTATS**

### **5.2 COMMENTAIRES DES DIRIGEANTS SUR LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DU GROUPE POUR LA PÉRIODE DE 9 MOIS SE TERMINANT LE 30 SEPTEMBRE 2009**

#### **5.2.1 Présentation Générale**

Constituée en février 1996, NicOx est une société pharmaceutique dédiée à la recherche, au développement et à la future commercialisation de médicaments en cours de développement. Ses résultats financiers historiques reflètent principalement des dépenses de recherche et de développement et des revenus limités provenant de ses accords de partenariat avec des sociétés pharmaceutiques.

Lors de son introduction en bourse sur le Marché réglementé d'Euronext Paris en novembre 1999, la société NicOx a levé 33,2 millions d'euros. En mai 2001, elle a levé un montant brut de 59,3 millions d'euros au travers d'une nouvelle augmentation de capital par appel au marché. En septembre 2004 et mai 2006, la Société a levé, respectivement, 26 et 45,5 millions d'euros bruts au travers de deux levées de fonds. En juin 2006, la Société a reçu 15 millions d'euros de l'augmentation de capital réservée à Pfizer, alors partenaire de la Société dans le cadre d'un accord de collaboration. La Société a procédé en février 2007 à une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription d'un montant de 129,7 millions d'euros bruts. Ces apports de fonds ont fourni des ressources significatives pour accélérer le développement des produits, notamment du composé naproxcinod, et ont permis à la Société de consolider son infrastructure de recherche et développement. Avec 66,8 millions d'euros de trésorerie, d'équivalents trésorerie et d'instruments financiers au 30 septembre 2009, la Société entend poursuivre sa croissance avec l'objectif de devenir une société pharmaceutique orientée produits dédiée à la recherche, au développement et à la future commercialisation de médicaments en cours de développement dans les domaines des maladies inflammatoires, cardiométaboliques et ophtalmologiques, et ayant la capacité de s'autofinancer.

La stratégie de NicOx repose largement sur la conclusion d'accords de collaboration pour la recherche et le développement et sur l'externalisation de certaines ses activités. La Société dépend de tiers fabricants pour la production de ses composés. Les dirigeants estiment que cette stratégie permet un contrôle efficace et flexible des coûts. La stratégie actuelle de la Société pour la commercialisation du naproxcinod prévoit la mise en place d'une force de vente dédiée aux Etats-Unis en vue de compléter un partenariat avec un tiers qui se focaliserait sur les médecins généralistes. La mise en œuvre de cette stratégie pourrait augmenter significativement les dépenses de la Société liées aux ventes et au marketing.

A ce jour, le chiffre d'affaires de NicOx a été réalisé grâce aux accords de collaboration avec des sociétés pharmaceutiques et aux services de recherche et développement fournis dans le cadre de ces accords. Les redevances des concessions de licences sont immédiatement comptabilisées en revenus à la signature de l'accord à condition que les montants ne puissent pas être remboursés et que la Société n'ait pas d'engagement futur de développement. Les revenus provenant d'accords de collaboration sont d'abord comptabilisés comme produits constatés d'avance et sont répartis sur la durée estimée de l'implication de la Société dans le développement futur, laquelle est régulièrement réévaluée pour prendre en considération l'évolution du développement et les services restant à fournir. A ce jour, la Société n'a pas eu à faire d'ajustement significatif de ces montants.

Dans la mesure où les dépenses de la Société sont actuellement principalement fonction de ses activités de recherche et développement et compte tenu du fait que les revenus générés par ses accords

de collaboration dans les prochaines années peuvent fluctuer significativement, les résultats opérationnels pour une période donnée peuvent ne pas être comparables à ceux d'une autre période. De plus, les résultats des exercices précédents ne sont pas nécessairement représentatifs des résultats futurs du Groupe.

### **5.2.2 Résultats Opérationnels**

Pour les périodes de neuf mois se terminant les 30 septembre 2009 et 2008.

#### **Chiffre d'affaires**

Le chiffre d'affaires de NicOx s'élève à €1,1 million au 30 septembre 2009 contre €2,9 millions au 30 septembre 2008.

Au cours des neuf premiers mois de 2009, NicOx a uniquement reconnu en chiffre d'affaires les montants suivants :

- €0,1 million correspondant au paiement initial de €5,0 millions par Pfizer au titre d'une redevance pour l'accès exclusif à la technologie suite à la signature en mars 2006 d'un contrat accordant à Pfizer le droit d'application de la technologie brevetée de NicOx à un programme de recherche de nouveaux médicaments dans le domaine de l'ophtalmologie
- €1,0 million correspondant au financement de la recherche dans le cadre du contrat signé avec Pfizer en mars 2006 référencé ci-dessus

Ces montants initialement comptabilisés en produits constatés d'avance ont été étalés sur les périodes d'implication active de NicOx dans le programme de recherche prévues selon les termes du contrat avec Pfizer. L'intégralité du chiffre d'affaires relatif à ce contrat a été comptabilisée. En août 2009, il a été mis fin, d'un commun accord avec Pfizer, à l'accord de mars 2006.

#### **Charges opérationnelles**

Au 30 septembre 2009, les charges opérationnelles s'établissent à €45,7 millions contre €60,4 millions au 30 septembre 2008 et se répartissent pour 72,6 % en dépenses de recherche et développement et pour 27,4 % en frais administratifs et commerciaux pour les neuf premiers mois de 2009 contre respectivement 86 % et 14 % pour les neuf premiers mois de 2008.

Les frais de recherche et de développement totalisent €33,2 millions pour la période de neuf mois se terminant au 30 septembre 2009 contre €52,0 millions pour la période de neuf mois se terminant au 30 septembre 2008 (dont €0,1 million affecté au coût des ventes en 2009 et €0,6 million en 2008). Les frais de recherche et de développement incluent une provision pour dépréciation d'actifs incorporels pour un montant de €5,7 millions. Cette provision correspond intégralement à la valeur d'acquisition actualisée du portefeuille de brevets de Nitromed. Ces actifs ont été achetés avec un objectif essentiellement défensif afin de conférer à NicOx une position prééminente sur le plan mondial en termes de propriété intellectuelle sur la technologie de libération de l'oxyde nitrique. Toutefois, compte-tenu des incertitudes liées aux ressources financières mobilisables pour ces actifs dans le futur, et de ce fait, la difficulté d'en estimer les avantages économiques futurs, la Société a décidé de déprécier intégralement ces actifs. La valeur de ces actifs fera l'objet d'un suivi. Tout élément permettant de réévaluer leurs avantages économiques futurs sera pris en compte le cas échéant. En excluant l'impact de cette provision, les frais de recherche et développement baissent de

€24,5 millions au cours de la période de neuf mois se terminant au 30 septembre 2009 par rapport à la même période en 2008. Cette baisse significative des frais de recherche et développement résulte principalement de la réduction des coûts relatifs au développement clinique du naproxcinod. Les coûts des ventes correspondent aux coûts encourus par NicOx dans le cadre des prestations de recherche afférentes au contrat signé avec Pfizer. NicOx employait 92 personnes en recherche et développement au 30 septembre 2009, contre 98 salariés au 30 septembre 2008.

Les frais administratifs et commerciaux totalisent €12,6 millions pour la période de neuf mois se terminant au 30 septembre 2009 contre €8,4 millions pour la même période en 2008. Les frais généraux et administratifs sont de €5,1 millions au cours des neuf premiers mois de 2009 contre €5,3 millions au cours des neuf premiers mois de 2008 et incluent les dépenses de personnel administratif, financier ainsi que les rétributions et frais afférents aux mandataires sociaux, y compris les attributions d'options de souscription d'actions, d'actions gratuites et de bons de souscription d'actions. Les frais commerciaux et de *corporate development* ont atteint €7,5 millions au 30 septembre 2009 contre €3,1 millions pour la même période en 2008 et correspondent aux dépenses de la Société relatives aux activités d'analyse de marché pour le naproxcinod, de *business development* et de communication. Cette augmentation des frais commerciaux et de *corporate development* provient principalement des activités liées à la préparation de la commercialisation du naproxcinod. NicOx employait 42 personnes au sein de ses services généraux, administratifs et commerciaux au 30 septembre 2009, contre 37 salariés à la même date en 2008.

### **Autres produits**

Au cours de la période de neuf mois se terminant au 30 septembre 2009, les autres produits s'établissent à €3,2 millions, contre €3,3 millions pour la même période en 2008. Les autres produits correspondent principalement aux subventions d'exploitations provenant du crédit d'impôt recherche en France et pour la première fois en Italie.

### **Résultat opérationnel**

La perte opérationnelle est de €41,3 millions pour les neuf premiers mois de 2009 contre €54,2 millions pour la même période en 2008. Cette baisse de la perte opérationnelle provient de la diminution, au cours des neuf premiers mois de 2009, des frais de développement engagés par la Société suite à la finalisation du développement clinique de phase 3 du naproxcinod à la fin de l'année 2008.

### **Autres résultats**

Les produits financiers nets s'établissent à €1,5 million pour la période de neuf mois se terminant au 30 septembre 2009 contre €4,6 millions au 30 septembre 2008 et résultent essentiellement de la rémunération des placements de trésorerie et des instruments financiers de la Société.

La charge d'impôt sur le résultat comptabilisée par la Société au cours des neuf premiers mois de 2009 concerne ses filiales et s'élève à €0,1 million, contre €0,2 million au cours de la même période en 2008.

### **Total de la perte globale de la période**

Le total de la perte globale s'établit à €39,9 millions au 30 septembre 2009 contre €49,7 millions au 30 septembre 2008. Malgré l'augmentation des frais commerciaux, la diminution du total

de la perte globale au cours des neuf premiers mois de 2009 correspond à la réduction des frais de développement suite à la finalisation du développement clinique de phase 3 du naproxcinod à la fin de l'année 2008.

NicOx estime que sa principale source potentielle de revenus pour les années à venir devrait provenir de l'éventuelle future commercialisation du naproxcinod. Dans l'attente de cette éventuelle commercialisation, les revenus de la Société devraient provenir des paiements d'étape dans le cadre des accords de collaboration avec ses partenaires pharmaceutiques.

### **5.2.3 Trésorerie et ressources en capitaux**

Les besoins financiers de NicOx ont été satisfaits jusqu'au 30 septembre 2009 au travers de placements privés d'actions antérieurs à son introduction en bourse en novembre 1999, de paiements reçus dans le cadre d'accords de collaboration conclus avec des partenaires pharmaceutiques, d'offres au public d'actions à l'occasion de son introduction en bourse, d'appels au marché en mai 2001 et février 2007, de placements privés en septembre 2004 et mai 2006, d'une augmentation de capital réservée à une société du groupe Pfizer en juin 2006, d'exercice d'options et de bons de souscription d'actions et de remboursements au titre du crédit d'impôt recherche.

Depuis sa constitution en février 1996, NicOx a ainsi reçu, jusqu'au 30 septembre 2009, un montant brut global de 320 millions d'euros provenant d'augmentations de capital.

La Société a également reçu un montant total de remboursement au titre du crédit d'impôt recherche s'élevant à 13,3 millions d'euros.

NicOx a également reçu un montant global de 55,1 millions d'euros provenant de paiements perçus dans le cadre d'accords de collaboration.

La Société enregistre des pertes nettes depuis sa création et son déficit cumulé s'élève à 257,5 millions d'euros au 30 septembre 2009.

Les dettes engagées par la Société sont principalement des dettes opérationnelles à court terme. Au 30 septembre 2009, ses dettes courantes sont de €14,9 millions, incluant €11,3 millions au titre de dettes payables aux fournisseurs et consultants externes, €2,1 millions au titre des rémunérations des salariés, €1,3 million au titre des taxes et impôts dus et €0,2 million au titre des autres dettes.

Les autres actifs courants totalisent €7,9 millions au 30 septembre 2009 contre €3,3 millions au 31 décembre 2008. Ils correspondent aux avances payées à DSM, le fournisseur du principe actif du naproxcinod, pour permettre la constitution prévue d'un stock de pré-commercialisation du naproxcinod.

Les instruments financiers courants et non courants, la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société sont de €66,8 millions au 30 septembre 2009, contre €104,7 millions au 31 décembre 2008 et €124,8 millions au 30 septembre 2008.

La Société anticipe que ses frais de recherche et développement seront inférieurs en 2009 par rapport à 2008, suite à la finalisation du programme clinique de phase 3 du naproxcinod en 2008. NicOx a pour objectif stratégique de devenir une société pharmaceutique spécialisée. Les frais relatifs à la préparation de la commercialisation du naproxcinod devraient augmenter au cours des prochains

exercices, en raison du lancement commercial prévu pour le naproxcinod. D'une manière générale, les dépenses opérationnelles devraient diminuer en 2009 par rapport à 2008.

Malgré l'augmentation des dépenses relatives à la préparation de la commercialisation du naproxcinod, la consommation par la Société de trésorerie, d'équivalents de trésorerie et d'instruments financiers devrait diminuer sensiblement en 2009 du fait de la réduction des frais de développement, suite à la finalisation du programme clinique de phase 3 du naproxcinod en 2008. Au 30 septembre 2009, la Société a procédé à l'analyse de son risque de liquidité et estime disposer d'une trésorerie suffisante pour maintenir ses activités jusqu'à la fin de 2010. La Société étudie différentes hypothèses de financement complémentaires avant cette échéance.

### 5.3 PRÉSENTATION DES COMPTES CONSOLIDÉS POUR LA PÉRIODE DE NEUF MOIS SE TERMINANT LE 30 SEPTEMBRE 2009

#### 5.3.1 Présentation des comptes consolidés

#### ETAT CONSOLIDE RESUME DU RESULTAT GLOBAL

	Notes	Période de 9 mois prenant fin au 30 septembre	
		2009	2008 Retraité*
(en milliers d'€ à l'exception des données par action)			
<b>Chiffre d'affaires.....</b>	<b>5.1</b>	<b>1 119</b>	<b>2 943</b>
Coût des ventes.....	5.2	(75)	(620)
Frais de recherche et développement.....	5.2	(33 079)	(51 348)
Frais administratifs et commerciaux.....	5.3	(12 558)	(8 434)
Autres produits.....	9	3 244	3 267
<b>Perte opérationnelle.....</b>		<b>(41 349)</b>	<b>(54 192)</b>
Produits financiers nets.....	5.4	1 513	4 649
<b>Perte avant impôts sur le résultat.....</b>		<b>(39 836)</b>	<b>(49 543)</b>
Charge d'impôt sur le résultat.....	6	(108)	(198)
<b>Perte nette de la période.....</b>		<b>(39 944)</b>	<b>(49 741)</b>
Ecarts de conversion sur opérations étrangères.....		(3)	(8)
<b>Autres éléments du résultat global de la période, nets d'impôts.....</b>		<b>(3)</b>	<b>(8)</b>
<b>Total du résultat global de la période, net d'impôts.....</b>		<b>(39 947)</b>	<b>(49 749)</b>
Revenant :			
- Aux actionnaires de la société.....		(39 947)	(49 749)
- Aux intérêts minoritaires.....		-	-
<b>Résultat de la période par action et dilué: résultat revenant aux actionnaires de la société.....</b>	<b>7</b>	<b>(0,84)</b>	<b>(1,05)</b>

\*conformément à IAS 1R

## ETAT CONSOLIDE RESUME DE SITUATION FINANCIERE

	Notes	Au 30 septembre 2009	Au 31 décembre 2008
(en milliers d'€)			
<b>ACTIF</b>			
<b>Actif non courant</b>			
Immobilisations corporelles .....		3 224	3 429
Immobilisations incorporelles .....	8	886	835
Instruments financiers .....	11	-	4 858
Subventions publiques à recevoir.....	9	2 162	-
Actifs financiers.....	13	199	201
Impôts différés.....		18	21
<b>Total actif non courant.....</b>		<b>6 489</b>	<b>9 344</b>
<b>Actif courant</b>			
Actifs financiers.....	13	-	396
Clients .....		-	6
Subventions publiques à recevoir.....	9	837	9 004
Autres actifs courants .....	10	7 896	3 310
Charges constatées d'avance.....		953	1 716
Instruments financiers courants.....	11	-	9 912
Trésorerie et équivalents de trésorerie .....	12	66 835	89 931
<b>Total actif courant .....</b>		<b>76 521</b>	<b>114 275</b>
<b>TOTAL ACTIF.....</b>		<b>83 010</b>	<b>123 619</b>
<b>PASSIF</b>			
<b>Capitaux propres et réserves revenant aux actionnaires de la société</b>			
Capital apporté.....	14.1, 14.2	9 607	9 498
Autres réserves .....	14.3, 14.4, 14.5, 14.6, 14.7	58 073	92 571
Intérêts minoritaires.....		-	-
<b>Total des capitaux propres .....</b>		<b>67 680</b>	<b>102 069</b>
<b>Passifs non courants</b>			
Provisions pour autres passifs .....	16	340	175
Impôts différés.....		125	127
Location financement .....		7	13
<b>Total des passifs non courants.....</b>		<b>472</b>	<b>315</b>
<b>Passifs courants</b>			
Location financement.....		7	6
Dettes fournisseurs .....		11 271	16 232
Produits constatés d'avance .....	17	-	1 119
Impôt exigible.....		-	-
Dettes fiscales et sociales .....		3 345	3 568
Autres passifs.....		235	310
<b>Total des passifs courants .....</b>		<b>14 858</b>	<b>21 235</b>
<b>TOTAL du PASSIF et des Capitaux propres.....</b>		<b>83 010</b>	<b>123 619</b>



## ETAT CONSOLIDE RESUME DES FLUX DE TRESORERIE

	Notes	Période de 9 mois prenant fin au 30 septembre	
		2009	2008
(en milliers d'€)			
<b>Perte nette (*)</b>		(39 944)	(49 742)
Plus ou moins value de cession d'actifs.....		-	10
Amortissement des immobilisations incorporelles.....		5 982	148
Amortissement des immobilisations corporelles.....		613	514
Variation des provisions.....	16	(384)	703
Impôts différés.....		-	-
<b>Trésorerie provenant des activités opérationnelles.....</b>		<b>(33 733)</b>	<b>(48 367)</b>
Créances clients.....		6	2 222
Dettes fournisseurs.....		(8 706)	4 268
Autres.....		(4 665)	(156)
Produits constatés d'avance.....		(1 119)	57
Charges constatées d'avance.....		736	(316)
Subventions publiques.....	9	5 786	(3 072)
<b>Variation du besoin en fonds de roulement.....</b>		<b>(7 962)</b>	<b>3 003</b>
Réévaluation à la juste valeur des immobilisations.....		266	-
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions.....		4 362	4 557
(Gains) et pertes latents liés aux variations de juste valeur des instruments financiers.....	5.4	(217)	134
Effet de l'actualisation des créances et des dettes.....		11	(13)
(Plus) et moins values réalisées sur instruments financiers.....	5.4	12	(220)
Intérêts sur prêt (abandon).....		201	-
Prêts (abandon).....	5.4	443	-
<b>Autres opérations non monétaires.....</b>		<b>5 078</b>	<b>4 458</b>
<b>Flux de trésorerie net lié aux activités opérationnelles.....</b>		<b>(36 617)</b>	<b>(40 906)</b>
Acquisition d'immobilisations corporelles.....		(417)	(1 333)
Acquisition d'immobilisations incorporelles.....		(2 317)	(467)
Prêts et avances consentis.....		100	(6 000)
Intérêts reçus.....		-	(143)
Résultat net d'(acquisitions) et cessions d'instruments financiers.....		14 975	10 000
<b>Besoin de trésorerie (investissement).....</b>		<b>12 341</b>	<b>2 057</b>
Cession d'immobilisations corporelles.....		(1)	30
Cession d'immobilisations incorporelles.....		(1)	(3)
<b>Ressources liées aux investissements.....</b>		<b>(2)</b>	<b>27</b>
<b>Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement.....</b>		<b>12 337</b>	<b>2 084</b>
Produits d'émission d'actions.....		1 194	625
Remboursements d'emprunts.....		(5)	(8)
Augmentation (diminution) d'autres dettes financières non courantes.....		-	1
(Rachat) et revente d'actions propres.....		-	100
<b>Flux de trésorerie net lié aux activités de financement.....</b>		<b>1 189</b>	<b>718</b>
Ecarts de conversion.....		(5)	6
<b>Augmentation (diminution) nette de la trésorerie et équivalent de trésorerie.....</b>	12	<b>(23 096)</b>	<b>(38 098)</b>
Trésorerie et équivalents de trésorerie au 1 <sup>er</sup> janvier.....		89 931	105 345

Trésorerie et équivalents de trésorerie au 30 septembre.....	66 835	143 443
<b>Variation de trésorerie.....</b>	<b>(23 096)</b>	<b>(38 098)</b>
<sup>(*)</sup> dont impôt (payé) / reçu	(108)	(198)
<sup>(*)</sup> dont produit de cession équivalents de trésorerie	631	4 871

## ETAT CONSOLIDE RESUME DES VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES

	Capital apporté		Revenant aux actionnaires de la Société						Total des capitaux propres
	Actions ordinaires		Primes d'émission	Actions propres	Paiements en actions	Réserves et résultat consolidé	Gains et pertes comptabilisés directement en capitaux propres	Intérêts minoritaires	
Nombre	Montant								
(en milliers d'€, à l'exception des nombres d'actions)									
Au 1er janvier 2008 .....	47 286 968	9 457	291 811	(138)	8 518	(140 435)	1	-	169 214
<b>Total du résultat global de la période, nets d'impôts.....</b>	-	-	-	-	-	(49 741)	(8)	-	(49 749)
Emission d'actions ordinaires par voie d'offre publique.....	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Emission d'actions ordinaires par exercice d'instruments de capitaux propres .....	154 527	31	594	-	(99)	-	-	-	526
Actions propres .....	-	-	-	138	-	(38)	-	-	100
Paiement en actions.....	-	-	99	-	4 557	-	-	-	4 656
Au 30 septembre 2008 .....	47 441 495	9 488	292 504	-	12 976	(190 214)	(7)	-	124 747
Au 1 <sup>er</sup> janvier 2009 .....	47 492 112	9 498	292 657	-	14 273	(214 360)	1	-	102 069
<b>Total du résultat global de la période, nets d'impôts.....</b>	-	-	-	-	-	(39 944)	(3)	-	(39 947)
Emission d'actions ordinaires par voie d'offre publique.....	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Emission d'actions ordinaires par exercice d'instruments de capitaux propres .....	544 425	109	1 085	-	(4 574)	-	-	-	(3 380)
Actions propres .....	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Paiement en actions.....	-	-	4 574	-	4 364	-	-	-	8 938
Au 30 septembre 2009 .....	48 036 537	9 607	298 316	-	14 063	(254 304)	(2)	-	67 680

## NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES RESUMES IFRS

### 1. Nature de l'activité

NicOx S.A. (« la Société ») est une société anonyme de droit français, soumise à l'ensemble des textes régissant les sociétés commerciales en France, et en particulier aux dispositions du code de commerce. NicOx S.A. a été créée en février 1996, ses actions sont admises aux négociations sur le marché d'Euronext Paris depuis le 3 novembre 1999. La Société a son siège social en France au 1681, route des Dolines 06906 Sophia Antipolis.

Le Groupe NicOx est un groupe biopharmaceutique, axé sur la recherche, le développement et la future commercialisation de médicaments à l'étude dans les domaines des maladies cardiométaboliques et inflammatoires. Le Groupe cherche à commercialiser ses produits par l'intermédiaire d'accords de partenariat et de co-développement, dans lesquels il entend conserver des droits commerciaux concernant des produits de spécialité.

Le Conseil d'administration a arrêté les états financiers consolidés résumés au 30 septembre 2009, le 20 Octobre 2009.

### 2. Principes Comptables

#### 2.1. Principes de préparation des états financiers

Les états financiers consolidés résumés couvrent les périodes de 9 mois arrêtées au 30 septembre 2009 et au 30 septembre 2008. Ils ont été établis en conformité avec le principe de continuité d'exploitation, NicOx estimant actuellement disposer d'une trésorerie suffisante pour maintenir ses activités et ainsi assurer une continuité d'exploitation jusqu'au 30 Septembre 2010. Certains scénarios pour optimiser le lancement du naproxcinod nécessiteraient plus d'investissements et des ressources additionnelles.

Les comptes consolidés résumés de NicOx S.A. et de toutes ses filiales (« le Groupe ») ont été établis selon le principe du coût historique, à l'exception des actifs et passifs financiers à la juste valeur par résultat et des actifs financiers disponibles à la vente. Les états financiers consolidés résumés sont présentés en euro et toutes les valeurs sont arrondies au millier le plus proche (€ 000) sauf indication contraire.

La préparation des états financiers conformément aux IFRS nécessite de retenir certaines estimations comptables déterminantes. La direction est également amenée à exercer son jugement lors de l'application des méthodes comptables du Groupe. Les domaines pour lesquels les enjeux sont les plus élevés en terme de jugement ou de complexité ou ceux pour lesquels les hypothèses et les estimations sont significatives en regard des états financiers consolidés résumés sont exposés à la Note 3.

Les comptes consolidés résumés de NicOx S.A. et de toutes ses filiales ("Le Groupe") sont établis conformément au référentiel IFRS de l'IASB tel qu'adopté dans l'Union européenne au 30 septembre 2009. Ce référentiel est disponible sur le site :

[http://ec.europa.eu/internal\\_market/accounting/ias\\_fr.htm#adopted-commission](http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias_fr.htm#adopted-commission).

Les comptes consolidés résumés au 30 septembre 2009 sont établis selon les principes de la

norme IAS 34 « information financière intermédiaire » et les règles et méthodes comptables sont identiques à celles appliquées dans les comptes consolidés arrêtés au 31 décembre 2008 et figurant dans le document de référence enregistré à l'AMF sous le numéro D.09-0085.

Les normes, amendements et interprétations suivantes ont été endossés par l'Union européenne et sont d'application obligatoire au 30 septembre 2009 :

- IFRS 8, Segments opérationnels (applicable aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2009). Actuellement, le Groupe opère sur un seul secteur opérationnel, la conduite de recherche et développement sur des produits pharmaceutiques en vue de leur commercialisation future. Au niveau géographique, la majeure partie des actifs et de la perte opérationnelle sur les exercices présentés est localisée en France, à l'exception des immobilisations corporelles, en particulier le matériel de laboratoire, situées majoritairement en Italie. Par conséquent la norme IFRS 8 n'impacte pas la présentation des états financiers du Groupe.
- IAS 1 révisée, *Présentation des états financiers* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2009). Les comptes consolidés résumés de NicOx S.A. sont présentés conformément à la norme IAS 1 Présentation des États Financiers (révisée en 2003). IAS 1 Présentation des États Financiers a été révisée en Septembre 2007 (IAS 1R) et est applicable pour les exercices ouverts à compter ou après le 1er janvier 2009. La version précédente d'IAS 1 utilisait les références "bilan consolidé" et "compte de résultat consolidé" pour identifier deux états financiers faisant partie des comptes annuels. La norme révisée prévoit d'utiliser les références "état de situation financière consolidée" et "état du résultat global consolidé". Le Groupe NicOx a décidé de modifier les intitulés et d'utiliser la nouvelle terminologie proposée par IAS 1R. Cette norme prévoit également qu'une entité présente toutes les variations de capitaux propres intervenues avec les propriétaires et toutes les autres variations de capitaux propres soit dans un état unique de résultat global ou dans deux états séparés de résultat et résultat global. La norme précédente prévoyait que les autres éléments du résultat global soient présentés dans le tableau de variation des capitaux propres. Le Groupe a opté pour la présentation d'un état unique de résultat global consolidé. Au 30 septembre 2009, les écarts de change résultant de la conversion des états financiers d'une entité étrangère sont les seuls éléments composant les autres éléments du résultat global.
- IAS 23, Coûts d'emprunts (applicable aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2009). Le Groupe n'ayant pas recours aux emprunts, cette norme ne s'applique pas aux activités du Groupe.
- IAS 32 & IAS 1 amendées, *Instruments financiers remboursables au gré du porteur et obligations à la suite d'une liquidation* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2009). Le Groupe n'ayant pas souscrit d'instruments financiers correspondants aux critères définis par la norme pour être classés en capitaux propres, cet amendement ne s'applique pas.
- IFRS 2 amendée, *conditions d'acquisition et annulation* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2009). Cet amendement n'impacte pas la présentation des états financiers du Groupe en l'état des transactions effectuées.
- Amendements aux IFRS (mai 2008), (applicable au 1<sup>er</sup> janvier 2009 – sauf IFRS 5, applicable au 1er juillet 2009). La direction applique les amendements aux IFRS depuis le 1er Janvier 2009 pour la présentation de ces états financiers et estime ne pas être impactée par l'amendement à IFRS 5 en l'état des transactions effectuées.

- IFRIC 11, *Actions propres et transactions intragroupe* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2009). Cette interprétation ne s'applique pas au Groupe en l'état actuel des transactions effectuées.
- IFRIC 13, *Programmes de fidélité des clients* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2009). Le Groupe n'ayant pas recours à des programmes de fidélité clients, cette interprétation ne s'applique pas aux activités du Groupe.
- IFRIC 14 - IAS 19, *Le plafonnement de l'actif au titre des régimes à prestations définies, les exigences de financement minimal et leur interaction* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2009). Cette interprétation n'a pas d'impact sur les états financiers de NicOx.
- IFRS 1 & IAS 27, *Coût d'acquisition d'une participation dans une filiale, une entité contrôlée conjointement ou une entreprise associée* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2009). En l'état actuel des transactions effectuées, la direction estime que le Groupe n'est pas concerné par cet amendement.

Les normes, amendements et interprétations suivantes ont été endossés par l'Union européenne, et n'ont pas été adoptés par anticipation au 30 septembre 2009 :

- IFRIC 12, *Accord de concession de services* (applicable aux exercices ouverts à compter du 29 mars 2009). En l'état actuel des transactions effectuées, la direction estime ne pas être concernée par l'application de cette interprétation.
- IFRIC 15, *Accords pour la construction d'un bien immobilier*, est applicable aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> Janvier 2010, compte tenu de la nature des activités du Groupe, cette interprétation ne lui est pas applicable.
- IFRIC 16, *Couvertures d'un investissement net dans une activité à l'étranger* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2009). Le Groupe n'ayant pas recours à des instruments de couverture pour couvrir un risque de conversion de ses activités à l'étranger, la direction estime que le Groupe n'est pas concerné par cette interprétation.

Les normes, amendements et interprétations suivantes ont été endossés par l'Union européenne mais ne peuvent pas être adoptés par anticipation, en raison de leur caractère contradictoire au référentiel actuel.

- IAS 27, *Etats financiers consolidés et individuels* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er juillet 2009). La direction estime ne pas être concernée par l'application de cette norme.
- IFRS 3 R, *Regroupements d'entreprises* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> Juillet 2009). En l'état actuel des transactions effectuées, la direction estime ne pas être concernée par l'application de cette norme.
- IFRS 5 amendée (mai 2008), *Actifs non courants détenus en vue de la vente et activités abandonnées* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2009). En l'état actuel des transactions effectuées, la direction estime ne pas être concernée par l'application de cet amendement.

- IAS 39 amendée, *Instruments financiers : comptabilisation et évaluation - Eléments couverts éligibles* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2009). En l'état des transactions effectuées, cet amendement ne s'applique pas au Groupe.

Les normes, amendements et interprétations suivantes ont été publiés par l'IASB mais n'ont pas été endossés par l'Union européenne et n'ont pas été adoptés par anticipation au 30 septembre 2009 :

- IFRS 7 amendée, *Amélioration des informations à fournir sur les instruments financiers*, est applicable aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2009. En l'état de transactions effectuées, cet amendement ne s'appliquera pas au Groupe.
- IFRIC 9 & IAS 39 amendées, *Réexamen des dérivés incorporés et Instruments financiers : comptabilisation et évaluation* (applicable aux exercices clos à compter du 30 juin 2009) - En l'état actuel des transactions effectuées, la direction estime ne pas être concernée par l'application de cet amendement.
- IFRIC 17, *Distributions en nature aux actionnaires* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2009). La direction évalue actuellement les impacts de cette interprétation sur les états financiers du Groupe.
- IFRIC 18, *Transfert d'actifs des clients*, (applicable aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2009). En l'état de transactions effectuées, cette interprétation ne s'applique pas au Groupe.
- Amendements aux IFRS (*avril 2009*), (applicable aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2010) - La direction évalue actuellement les impacts de ces amendements sur la présentation des états financiers du Groupe.
- IFRS 2 amendée, *Group Cash-settled Share-based Payment Transactions* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2010). La direction évalue actuellement les impacts de cet amendement sur les états financiers du Groupe.
- IAS 32 amendée, *Classification of Rights Issues* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> février 2010). La direction évalue actuellement les impacts de cet amendement sur les états financiers du Groupe.

### **3. Estimations et jugements comptables déterminants**

La préparation des états financiers du Groupe requiert le recours du management à des jugements, estimations et hypothèses qui ont un impact sur les montants comptabilisés dans les états financiers en qualité d'actifs et de passifs, de produits et de charges, ainsi que sur les informations communiquées sur les passifs éventuels. Cependant, le dénouement des opérations sous-jacentes à ces estimations et hypothèses pourraient résulter, en raison de l'incertitude attachée à ces dernières, en un ajustement significatif des montants comptabilisés au cours d'une période subséquente.

Les estimations et les jugements, qui sont continuellement mis à jour, sont fondés sur les informations historiques et sur d'autres facteurs, notamment les anticipations d'événements futurs jugés raisonnables au vu des circonstances.

### *Valorisation des options de souscription, d'achat d'actions et actions gratuites consenties au personnel*

L'évaluation de la juste valeur des options de souscription ou d'achat d'actions et des actions gratuites consenties par le Groupe est effectuée sur la base de modèles actuariels. Ces modèles d'évaluation requièrent l'utilisation par le Groupe de certaines hypothèses de calcul telles que la volatilité attendue du titre, le taux de rotation du personnel, la date de maturité moyenne d'exercice des options et la probabilité de réalisation des objectifs Société pour les actions gratuites attribuées (cf. note 15.3).

### *Frais de recherche et développement*

A ce jour, l'intégralité des frais de développement engagés par le Groupe a été comptabilisée en charge, les critères d'activation n'étant pas remplis. Selon la Direction, les critères « faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement, démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif et disponibilité de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet » sont les principaux critères qui ne sont pas satisfaits à ce jour par l'ensemble des candidats-médicaments développés par le Groupe.

### *Actifs incorporels*

Le 23 Avril 2009, NicOx s'est porté acquéreur du portefeuille de brevets non-licenciés de Nitromed couvrant des composés donneurs d'oxyde nitrique pour un montant de € 2 000 000 à compléter dans le futur par un autre versement de € 4 000 000 en fonction de la réalisation par NicOx de certains critères déconnectés de l'utilisation du portfolio de brevets acheté à la Société Nitromed. Le portfolio de brevets fait l'objet de 3 contrats distincts portant sur différentes familles de brevets. Un « *Non exclusive patent license agreement* », un « *Exclusive patent license agreement* », un « *Purchase and sale and license agreement* ».

Ces actifs ont été achetés avec un objectif essentiellement défensif afin de conférer à NicOx une position prééminente sur le plan mondial en termes de propriété intellectuelle sur la technologie de libération de l'oxyde. Toutefois, compte tenu des incertitudes liées aux ressources financières mobilisables pour ces actifs dans le futur, et de ce fait, la difficulté d'en estimer les avantages économiques futurs, la direction a décidé de déprécier intégralement ces actifs. La valeur de ces actifs fera l'objet d'un suivi. Tout élément permettant de réévaluer leurs avantages économiques futurs sera pris en compte le cas échéant.

## **4. Accords de recherche et développement**

Le chiffre d'affaires du Groupe est constitué exclusivement de revenus générés par des accords de licence et de développement. Les travaux de recherche et développement engagés dans le cadre de ces accords de licences et développement sont à un stade relativement précoce d'avancement. Les principales caractéristiques des accords de recherche et développement avec les partenaires pharmaceutiques du Groupe ayant généré du chiffre d'affaires au cours des neuf premiers mois des exercices 2009 et 2008 sont décrites ci-après.

Le composé le plus avancé du portefeuille de produits du Groupe est le naproxcinod. Ce composé a terminé fin 2008 avec succès un programme réglementaire de phase 3 pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose. Le 25 septembre 2009, la soumission d'un dossier de New Drug Application (NDA) auprès de la Food and Drug Administration américaine (FDA) a été effectuée.



Actuellement, le Groupe ne prévoit pas de commercialisation de l'un de ses candidats médicaments avant le début de l'année 2011 au plus tôt.

#### **4.1. Merck & Co, Inc.**

En août 2003, le Groupe avait initié une collaboration de recherche avec Merck & Co., Inc. (« Merck »), pour l'évaluation d'une sélection de molécules dont la propriété intellectuelle appartient à NicOx. Selon les termes du contrat, NicOx avait accordé à Merck une option exclusive de licence, pour une période de temps définie, portant sur tous les composés principaux identifiés au cours du programme de recherche. Merck a exercé cette option exclusive de négociation d'un accord de licence, développement et commercialisation durant le deuxième trimestre 2005. De plus, en novembre 2005, Merck et NicOx ont étendu l'accord de collaboration signé en août 2003, afin d'élargir le domaine d'investigation à un nouveau programme de recherche. Merck a effectué un paiement de USD 1 000 000 à NicOx au titre des travaux de sélection d'ores et déjà réalisés par le Groupe. Ce paiement a été intégralement reconnu en produits de recherche et développement en 2005.

Suite à l'achèvement réussi de la collaboration de recherche, NicOx et Merck ont signé en mars 2006 un nouvel accord majeur de collaboration pour le développement de nouveaux médicaments antihypertenseurs utilisant la technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique de NicOx. A la signature de cet accord, NicOx a reçu un paiement initial de € 9 200 000. Ce montant a été étalé d'un point de vue comptable sur la durée estimée d'implication du Groupe dans les développements futurs compte tenu des informations connues à la date de clôture. Au 30 septembre 2008, NicOx a comptabilisé un montant de € 565 000 en chiffre d'affaires correspondant au solde restant à étaler sur la période d'implication du Groupe. Au 30 septembre 2009, NicOx n'a pas comptabilisé de chiffre d'affaires correspondant à ce contrat.

En mai 2008, Merck a initié la première d'une série d'études cliniques planifiées chez des volontaires hypertendus visant à la sélection du ou des composés qui seront éventuellement retenus pour la phase 2. Ces études se poursuivent au 30 septembre 2009.

#### **4.2. Pfizer Inc.**

En août 2004, le Groupe a signé avec Pfizer Inc (« Pfizer »), un accord de recherche, option, développement et licence portant sur une sélection de composés donneurs d'oxyde nitrique brevetés par NicOx.

Selon les termes de l'accord, NicOx a accordé à Pfizer, dans le domaine de l'ophtalmologie, une option de licence mondiale et exclusive portant sur des composés donneurs d'oxyde nitrique en phase préliminaire de développement. Le Groupe a reçu à la signature un paiement initial non remboursable de € 1 000 000, puis un nouveau paiement non remboursable de € 1 000 000 en février 2005, six mois après la signature de l'accord. Ces deux paiements ont été enregistrés comptablement sur la durée d'implication du Groupe dans les travaux de recherche initiaux qui ont été réalisés entre 2004 et 2005. La phase de recherche durant laquelle divers composés donneurs d'oxyde nitrique ont été synthétisés et soumis à une large série de tests précliniques, s'est achevée au cours du dernier trimestre 2005. Plusieurs composés ont rempli, avec succès, un certain nombre de critères essentiels et ont démontré une efficacité supérieure par comparaison avec les composés de référence.

En novembre 2005, Pfizer a exercé l'option de licence prévue au contrat, et a sélectionné un composé principal candidat au développement. En contrepartie, le Groupe a reçu un paiement non remboursable de € 2 000 000 en décembre 2005 intégralement reconnus en chiffre d'affaires en 2005. En mars 2007, NicOx a annoncé que Pfizer a initié la première d'une série d'études cliniques de phase

2 sur un nouveau médicament expérimental (PF – 03187207) pour le traitement du glaucome. L'initiation de cet essai clinique a fait suite à l'approbation par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis du dossier d'Investigational New Drug (IND) pour ce médicament, laquelle a généré un paiement de € 1 000 000 intégralement reconnu en chiffre d'affaires au cours du premier semestre 2007. En janvier 2008, Pfizer a initié au Japon une deuxième étude clinique de phase 2 sur le composé PF – 03187207 visant à déterminer la dose sûre et efficace pour traiter les patients atteints de glaucome. En mai 2008, NicOx a annoncé les résultats de la première étude de phase 2 sur le composé PF – 03187207 menée aux Etats-Unis par Pfizer. En août 2008, NicOx a annoncé les résultats de la deuxième étude de phase 2 sur le composé PF – 03187207 menée en Asie par Pfizer. Suite aux résultats des études menées aux Etats-Unis et au Japon, Pfizer a décidé de ne pas lancer de programme de développement de phase 3 pour le composé PF – 03187207.

En mars 2006, NicOx et Pfizer ont conclu un nouvel accord majeur allouant à Pfizer un droit exclusif de faire usage de sa technologie de libération d'oxyde nitrique dans un programme de recherche de nouveaux médicaments portant sur l'entier domaine de l'ophtalmologie. En contrepartie de la signature de cet accord, Pfizer a effectué au cours du premier semestre 2006 un paiement initial de € 8 000 000 (€ 5 000 000 au titre d'une redevance pour l'accès exclusif à la technologie et € 3 000 000 au titre du financement de la recherche), NicOx devant recevoir € 3 000 000 au titre du financement de la recherche à chaque date anniversaire de l'accord, et ce pendant la durée du programme de recherche. Pfizer a également pris en juin 2006 une participation au capital de NicOx pour un montant de € 15 000 000. En mars 2007, un nouveau paiement de € 3 000 000 au titre du financement de la recherche a été versé. Le versement de la redevance de € 5 000 000 a été étalé à compter de mars 2006, sur la période d'implication active de la Société dans le programme de recherche et de développement prévue au contrat, laquelle durée a fait l'objet de révisions périodiques. Les paiements de € 3 000 000 au titre du financement de la recherche ont eux été étalés sur une période de 12 mois à compter de la date de facturation. En janvier 2008, NicOx a annoncé la signature de la prolongation de son accord de collaboration de mars 2006. Cette prolongation d'une année de la phase de recherche de l'accord s'est traduite en mars 2008 par le versement à NicOx de € 3 000 000 au titre du financement de la recherche. Les études de recherche ayant été achevées au cours des neuf premiers mois de 2009, NicOx a comptabilisé au 30 septembre 2009, l'intégralité du chiffre d'affaire à reconnaître pendant la durée du programme de recherche, soit un montant de € 1 119 000 contre € 2 378 000 au 30 septembre 2008.

En septembre 2008, NicOx et Pfizer ont convenu d'étendre de six mois supplémentaires leur collaboration au titre de la phase de recherche sans versement additionnel, portant de ce fait à novembre 2009, l'échéance à laquelle Pfizer disposait, d'une option d'obtention d'une licence exclusive mondiale pour développer et commercialiser les composés issus du programme de recherche dans le domaine de l'ophtalmologie.

En août 2009, NicOx et Pfizer ont décidé d'un commun accord de mettre fin à leur collaboration et NicOx a annoncé la signature d'un accord pour réacquérir l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du PF – 03187207 à l'issue de deux études de phase 2 chez des patients souffrant de glaucome à angle ouvert et d'hypertension oculaire. Dans le cadre de cet accord, Pfizer a accordé à NicOx le droit d'accéder à certaines données du Xalatan (latanaprost) lui appartenant et de les utiliser. En retour, NicOx a accepté de verser à Pfizer deux paiements d'étapes non divulgués (le premier étant lié à l'approbation aux Etats-Unis, en Europe et au Japon et le second à l'atteinte de niveaux de ventes prédéfinis), de même que des redevances sur les ventes futures. L'accord conclu avec Pfizer a annulé et remplacé les précédents accords d'août 2004 et mars 2006.

## 5 Produits et charges

### 5.1. Chiffre d'affaires

	Période de 9 mois prenant fin au 30 septembre	
	2009	2008
Généré dans le cadre des accords avec les sociétés :	(en milliers d'€)	
Merck.....	-	565
Pfizer .....	1 119	2 378
<b>Total chiffre d'affaires.....</b>	<b>1 119</b>	<b>2 943</b>

### 5.2. Frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement correspondent en majorité à des dépenses de développement de phase 3 du naproxinod, telles que les dépenses liées aux collaborations externes avec les organismes de recherche clinique et les fournisseurs impliqués dans la fabrication de ce composé. Les coûts des ventes correspondent principalement aux coûts encourus par le Groupe dans le cadre de prestations de recherche afférentes aux accords signés avec les sociétés Merck et Pfizer (cf. notes 4.1 et cf. notes 4.2)

	Période de 9 mois prenant fin au 30 septembre	
	2009	2008
Dépenses engagées <sup>(1) (2)</sup> .....	(33 154)	(51 968)
Dont part affectée au coût des ventes.....	(75)	(620)

(1) Les frais de recherche et développement incluent les charges relatives aux bons de souscription d'action, aux options de souscription d'actions et aux actions gratuites attribuées aux salariés de ces services, ainsi qu'à certains consultants. Ces charges se sont élevées à € 2 339 000 et à € 2 884 000 respectivement au 30 septembre 2009 et au 30 septembre 2008.

(2) Les frais de recherche et développement incluent une provision pour dépréciation d'actifs incorporels pour un montant de € 5 734 000. Cette provision fait suite à l'acquisition par NicOx d'un portefeuille de brevets à la société Nitromed le 23 avril 2009. (cf. Note 3 estimations et jugements comptables déterminants, « actifs incorporels »).

### 5.3. Frais administratifs et commerciaux

Les frais administratifs et commerciaux se sont élevés à € 12 558 000 au 30 septembre 2009, contre € 8 434 000 au 30 septembre 2008. Les frais administratifs correspondent principalement aux dépenses de personnel administratif, financier ainsi qu'aux rétributions et frais afférents aux mandataires sociaux. Les frais commerciaux correspondent, pour le moment, aux dépenses relatives aux activités d'analyse de marché pour le naproxinod, de « *business development* » et de communication du Groupe.

Les frais administratifs et commerciaux incluent également les charges relatives aux bons de souscription d'action, aux options de souscription d'actions et aux actions gratuites attribuées aux

salariés de ces services, ainsi qu'aux administrateurs et à certains consultants. Ces charges se sont élevées à € 2 023 000 et € 1 673 000 respectivement au 30 Septembre 2009 et au 30 septembre 2008.

#### 5.4. Produits financiers nets

Les revenus des placements de trésorerie réalisés par le Groupe constituent l'essentiel du résultat financier net des périodes de neuf mois se terminant les 30 septembre 2009 et 2008.

	<b>Période de 9 mois prenant fin au 30 septembre</b>	
	<b>2009</b>	<b>2008</b>
	(en milliers d'€)	
Variations de juste valeur des instruments financiers et équivalents de trésorerie .....	376	(609)
Produits de cessions des instruments financiers et équivalents de trésorerie .....	619	5 091
Effet de l'actualisation des créances et des dettes .....	(64)	13
Intérêts financiers versés au titre des contrats de location-financement.	1	-
Autres produits financiers et charges financières .....	581	154
<b>Total produits financiers nets .....</b>	<b>1 513</b>	<b>4 649</b>

#### 6. Impôts sur le résultat

La charge d'impôt aux 30 septembre 2009 et 2008 est principalement composée de :

	<b>Période de 9 mois prenant fin au 30 septembre</b>	
	<b>2009</b>	<b>2008</b>
	(en milliers d'€)	
Charge d'impôt exigible.....	(108)	(198)
Produit (charge) d'impôt différé .....	-	-
<b>Total de la charge d'impôt consolidée .....</b>	<b>(108)</b>	<b>(198)</b>

#### 7. Résultat par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net de la période attribuable aux actionnaires du Groupe par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de la période.

	<b>Période de 9 mois prenant fin au 30 septembre</b>	
	<b>2009</b>	<b>2008</b>
	<b>(en milliers d'€ à l'exception des données par actions)</b>	
Résultat net revenant aux actionnaires du Groupe.....	(39 944)	(49 741)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation .....	47 765 790	47 360 440
<b>Résultat de base par action (en €).....</b>	<b>(0.84)</b>	<b>(1.05)</b>

Le résultat dilué par action est calculé en divisant le résultat net de la période attribuable aux actionnaires du Groupe par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de la période ajusté des effets des options pouvant avoir un effet potentiellement dilutif. Au 30 septembre 2009 et 2008, les options de souscription d'actions, les bons de souscription d'actions et les actions gratuites n'ont pas d'effet dilutif.

	<b>Période de 9 mois prenant fin au 30 septembre</b>	
	<b>2009</b>	<b>2008</b>
	<b>(en milliers d'€ à l'exception des données par actions)</b>	
Résultat net revenant aux actionnaires du Groupe.....	(39 944)	(49 741)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation .....	47 765 790	47 360 440
Ajustement pour effet dilutif des options d'achat, des bons de souscription d'actions et des actions gratuites .....	-	-
<b>Résultat dilué par action (en €).....</b>	<b>(0.84)</b>	<b>(1.05)</b>

## 8. Actifs incorporels

	Brevets <sup>(1)</sup>	Logiciels	Total
(en milliers d'€)			
<b>Valeur comptable brute</b> .....			
Au 1 <sup>er</sup> janvier 2009 .....	-	1 181	1 181
Acquisition.....	5 734	290	6 024
Cessions, mises au rebus et reclassement .....	-	-	-
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimées en devises.....	-	-	-
<b>Au 30 septembre 2009</b> .....	<b>5 734</b>	<b>1 471</b>	<b>7 205</b>
Amortissements cumulés.....			
Au 1 <sup>er</sup> janvier 2009 .....	-	(346)	(346)
Dotations aux amortissements et dépréciation .....	(5 734)	(239)	(5 973)
Reprise d'amortissements sur cession et mise au rebus.....	-	-	-
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimées en devises.....	-	-	-
<b>Au 30 septembre 2009</b> .....	<b>(5 734)</b>	<b>(585)</b>	<b>(6 319)</b>
<b>Valeur nette comptable au 30 septembre 2009</b> .....	<b>-</b>	<b>886</b>	<b>886</b>

(1) Les actifs incorporels au 30 septembre 2009 incluent €5 734 000 d'acquisition de brevets à la société Nitromed. Ces actifs ont été intégralement dépréciés (cf. note 3 – actifs incorporels).

## 9. Subventions publiques à recevoir (Crédit d'Impôt Recherche)

Les subventions publiques à recevoir s'analysent comme suit :

Subventions publiques	Total
Au 1 <sup>er</sup> janvier 2009 .....	9 004
Dotations de la période.....	3 188
Remboursement / utilisations sur la période.....	9 193
<b>Au 30 septembre 2009</b> .....	<b>2 999</b>
Au 1 <sup>er</sup> janvier 2009 .....	9 004
Courant.....	9 004
Non courant .....	-
Au 30 septembre 2009.....	2 999
Courant.....	837
Non courant .....	2 162

Au cours du mois de décembre 2008 une disposition fiscale de la Loi de finance rectificative 2008 a été adoptée afin de permettre aux entreprises de demander le remboursement anticipé des crédits d'impôt recherche relatifs aux années 2005 à 2008. L'intégralité de la créance détenue sur l'état au titre de ces années a été classée en actif courant au 31 décembre 2008, NicOx prévoyant un remboursement en 2009. Au 30 septembre 2009, la créance détenue au 31 décembre 2008 relative aux exercices 2005 à 2008 a été intégralement remboursée.

Outre le crédit d'impôt recherche comptabilisé au titre des dépenses de recherche et développement éligibles sur NicOx S.A., le Groupe a comptabilisé pour la première fois au cours de la période, un crédit d'impôt recherche au titre de sa filiale italienne pour un montant de € 1 593 000 relatif aux exercices 2007, 2008, 2009. Ce crédit d'impôt fait suite à la loi financière 2007 qui prévoit pour les exercices 2007, 2008, 2009 un crédit d'impôt égal à 10% des coûts de R&D éligibles dans l'exercice où ils sont encourus. Ce pourcentage est porté à 40% pour les dépenses sous traitées auprès d'organismes publics. Ces crédits d'impôts sont compensables avec les taxes et charges sociales à payer dans l'année qui suit l'exercice au cours duquel ils sont comptabilisés dès le dépôt de sa liasse fiscale par la Société.

Conformément à l'amendement relatif à IAS 20 applicable à compter du 1er Janvier 2009, les subventions publiques comptabilisées sur la période ont été actualisées.

#### 10. Autres actifs courants

Les autres actifs courants correspondent principalement aux crédits de TVA et aux avances versées aux fournisseurs.

	Au 30 septembre 2009	Au 31 décembre 2008
	(en milliers d'€)	
Créances fiscales.....	944	1 725
Autres créances.....	6 952	1 585
<b>Total .....</b>	<b>7 896</b>	<b>3 310</b>

Les autres créances correspondent essentiellement à des acomptes versés à un fournisseur pour la production du principe actif du naproxcinod.

#### 11. Instruments financiers courants et non courants

Les instruments financiers courants et non courants du Groupe sont composés d'OPCVM valorisés à leur juste valeur par contrepartie en résultat, pour lesquels l'échéance conseillée est supérieure à trois mois et qui sont soumis à des risques de changements de valeurs avec des objectifs de performance annualisée supérieure à celle du marché monétaire représenté par l'indice EONIA.

	Au 30 septembre 2009	Au 31 décembre 2008
	(en milliers d'€)	
Instruments financiers non-courants .....	-	4 858
Instruments financiers courants.....	-	9 912
<b>Total des instruments financiers courants et non courants.....</b>	<b>-</b>	<b>14 770</b>

Compte tenu des incertitudes pesant sur les marchés financiers, la direction n'a pas souhaité renouveler ce type de placement au cours de la période.

## 12. Trésorerie et équivalents de trésorerie

La trésorerie et les équivalents de trésorerie du Groupe sont composés de disponibilités en banque et en caisse et de valeurs mobilières de placements principalement investis en bons de trésorerie d'état et des certificats de dépôts négociables valorisés à leur juste valeur, mobilisables à tout moment et qui ne sont pas soumis à des risques importants de changement de valeur.

	Au 30 septembre 2009	Au 31 décembre 2008
	(en milliers d'€)	
Disponibilités en banque et en caisse.....	4 131	3 052
Valeurs mobilières de placement .....	62 704	86 879
<b>Total de la trésorerie et des équivalents de trésorerie.....</b>	<b>66 835</b>	<b>89 931</b>

Il n'y a pas de divergence entre la rubrique trésorerie et équivalents de trésorerie au bilan et les éléments présentés dans le tableau des flux de trésorerie consolidé.

## 13. Actifs financiers courants et non courants

Les actifs financiers courants sont composés d'un prêt et d'intérêts sur ce prêt.

Le 12 février 2008, NicOx a accordé un prêt portant intérêt à taux fixe de 6% à la société Archimica dans le cadre du contrat de production et de fourniture du principe actif du naproxcinod signé avec cette société pour un montant de € 6 000 000 correspondants à \$ 8 755 000. Le 20 novembre 2008, NicOx a mis fin au contrat avec cette société à la suite de la signature d'un accord avec la société DSM. Conformément aux termes de résiliation prévus par l'accord avec la société Archimica, NicOx a renoncé à la somme de 5 000 000 € sur les € 6 000 000 versés à la société au titre du prêt. Cette charge a intégralement été comptabilisée en frais de recherche et développement sur l'exercice 2008. Au 31 décembre 2008, le montant du prêt portant intérêt s'élevait à la somme de



€ 944 000 intérêts inclus. Cette somme était nette des écarts de change réalisés. Au 31 décembre 2008, le Groupe a estimé qu'il existait un risque significatif de non recouvrement du prêt octroyé à cette société ainsi que des intérêts y afférents, NicOx a comptabilisé en conséquence une provision pour dépréciation d'un montant de € 548 000. Le litige avec Archimica a fait l'objet d'une transaction en date du 17 juillet 2009 aux termes de laquelle Archimica s'est engagée à verser € 300 000 à NicOx en deux versements, un premier versement de € 100 000 pour le 24 juillet 2009 et un second versement de € 200 000 pour le 15 octobre 2009. Cette transaction amiable a soldé l'ensemble des litiges entre les parties. Au 30 septembre 2009, l'ensemble des actifs et passifs relatifs à ce litige ont été apurés en conséquence et les € 200 000 restant à recevoir ont été comptabilisés en actifs courants.

Les actifs financiers courants s'analysent comme suit :

	<b>Au 30 septembre 2009</b>	<b>Au 31 décembre 2008</b>
	(en milliers d'€)	
Prêt et intérêts sur prêt.....	-	944
Provisions pour dépréciations .....	-	(548)
<b>Total des actifs financiers courants .....</b>	<b>-</b>	<b>396</b>

Les actifs financiers non courants s'analysent comme suit :

	<b>Au 30 septembre 2009</b>	<b>Au 31 décembre 2008</b>
	(en milliers d'€)	
Dépôts et cautionnements.....	199	201
<b>Total des actifs financiers non courants.....</b>	<b>199</b>	<b>201</b>

#### **14. Capital émis et réserves**

Au 30 septembre 2009, le capital social de NicOx S.A. est composé de 48 036 537 actions ordinaires de valeur nominale € 0,2, entièrement libérées.

##### **14.1. Autorisé**

	<b>Au 30 septembre 2009</b>	<b>Au 31 décembre 2008</b>
Actions ordinaires de € 0,2 chacune .....	48 036 537	47 492 112

#### 14.2. Actions ordinaires émises et entièrement libérées

	<b>En nombre d'actions</b>	<b>En milliers d'€</b>
Au 1 <sup>er</sup> janvier 2008 .....	47 286 968	9 457
Au 30 septembre 2008.....	47 441 495	9 488
Au 1 <sup>er</sup> janvier 2009 .....	47 492 112	9 498
Emissions d'actions par exercice d'instruments de capitaux propres au cours de la période.....	544 425	109
<b>Au 30 septembre 2009 .....</b>	<b>48 036 537</b>	<b>9 607</b>

#### 14.3. Actions propres

Du 1<sup>er</sup> janvier au 28 mai 2008, le Groupe détenait des actions NicOx dans le cadre d'un programme de rachat d'actions autorisé par l'Assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007, lequel programme permettait au Conseil d'administration d'acheter des actions NicOx dans les limites de 5% du capital social et d'un montant maximal de € 2 000 000. L'objectif principal de ce programme de rachat d'actions était la régularisation des cours de l'action NicOx, par intervention systématique en contre-tendance sur le marché. Il a été mis fin à ce programme de rachat d'action à effet du 29 mai 2008, l'assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008 n'ayant pas renouvelé l'autorisation.

Le 17 juin 2009, l'assemblée générale ordinaire a autorisé le conseil d'administration à acheter, selon les conditions prévues aux articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce, un nombre d'actions de la Société représentant jusqu'à 5% du capital de la Société d'un montant maximum de € 2 000 000. Au 30 septembre 2009, cette autorisation n'a pas été utilisée par le Conseil d'administration.

<b>Actions propres détenues</b>	<b>En nombre d'actions</b>	<b>Coût historique en milliers d'€</b>
Au 1 <sup>er</sup> janvier 2008 .....	13 144	138
Au 1 <sup>er</sup> janvier 2009 .....	-	-
<b>Au 30 septembre 2009 .....</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

#### 14.4. Options pouvant avoir un effet potentiellement dilutif

##### Options de souscription d'actions

Le Groupe a un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice de ses salariés et mandataires sociaux (voir note 15.1).

Au cours de la période, 285 599 options de souscription d'actions ont été exercées, il n'y a pas eu d'expiration et d'attribution d'options et 15 000 options ont été annulées. Le nombre total des

options de souscription d'actions en circulation attribuées par le Conseil d'administration à divers salariés et mandataires sociaux du Groupe s'élève à 1 146 173 options de souscription d'actions donnant droit de souscrire globalement 1 196 902 actions.

#### Bons de souscription d'actions

Le Conseil d'administration a émis, à plusieurs reprises, au bénéfice de certains administrateurs et consultants, des bons de souscription d'action autorisés par l'Assemblée générale des actionnaires (voir note 15.2)

Au cours de la période, 140 000 bons de souscription d'actions ont été attribués, 40 000 bons de souscription d'actions ont été exercés, aucun bon de souscription d'actions n'a été annulé et 680 000 bons de souscription d'actions sont en circulation, au titre desquels 695 885 actions nouvelles ordinaires seraient susceptibles d'être émises.

#### Actions gratuites

Le Groupe a mis en place au cours du premier semestre 2007 un plan d'attribution d'actions gratuites au bénéfice de certains salariés du Groupe (voir note 15.3).

Au cours de la période, 397 960 actions gratuites ont été attribuées, 61 000 actions gratuites ont été annulées suite au départ de certains salariés et 198 900 actions ont été livrées. Au 30 septembre 2009, le nombre total d'actions gratuites en circulation s'élève à 818 760.

### **14.5. Primes d'émission**

Ce poste enregistre les primes liées aux augmentations de capital et a évolué comme suit au cours de la période :

(en milliers d'euros)	<u>Primes d'émission</u>
Au 1 <sup>er</sup> janvier 2009 .....	292 657
Emission d'actions ordinaires par exercice d'instruments de capitaux propres .....	1 085
Paiements en actions.....	4 574
<b>Au 30 septembre 2009 .....</b>	<b><u>298 316</u></b>

### **14.6. Réserves et résultat consolidé**

Ce poste inclut le report à nouveau, le résultat de l'exercice, les résultats de cession des actions propres détenues par le Groupe et les réserves indisponibles. Le poste de réserves indisponibles a été constitué par prélèvement sur les primes liées au capital lors d'une opération de restructuration du capital de la Société en juin 2002 ayant pris la forme d'une élévation puis d'une réduction du nominal des actions par l'application d'un coefficient multiplicateur de 3 au nombre d'actions en circulation antérieurement à cette opération. Ces réserves sont destinées à être incorporées au capital lors de l'exercice des bons et options de souscription d'actions existants antérieurement à la restructuration du capital, pour refléter l'élévation de la valeur nominale. Les résultats de cession des actions propres sont inclus dans les résultats antérieurs non distribués à l'ouverture de la période.

	<b>Au 30 septembre 2009</b>	<b>Au 31 décembre 2008</b>
	<b>(en milliers d'euros)</b>	
Résultats antérieurs non distribués.....	(214 360)	(140 503)
Résultat de la période .....	(39 944)	(73 887)
Actions propres	-	(38)
Réserves indisponibles <sup>(1)</sup> .....	-	68
<b>Total réserves et résultat consolidé .....</b>	<b>(254 304)</b>	<b>(214 360)</b>

(1) Au cours de la période, le Groupe a annulé une réserve indisponible d'un montant de 68 000 € sur autorisation de l'assemblée générale extraordinaire du 17 juin 2009. Cette réserve avait été constituée par prélèvement sur les primes d'émission en juin 2002 à l'issue d'une restructuration du capital. Elle était destinée à être incorporée au capital lors de l'exercice des bons et options de souscription d'actions existants antérieurement à la restructuration du capital pour refléter l'élévation de la valeur nominale. Dans la mesure où plus aucun bon de souscription d'actions ou d'options de souscription d'actions antérieurs à 2002 n'est encore en circulation à ce jour, l'existence de cette réserve n'est plus justifiée.

#### **14.7. Ecarts de conversion**

La rubrique « autres réserves » est utilisée pour enregistrer les écarts de conversion provenant des écarts de change générés lors de la conversion des états financiers des filiales étrangères dans la monnaie fonctionnelle du Groupe. Les écarts de conversion s'élèvent à € (2 000) au 30 septembre 2009 contre € (7 000) au 30 septembre 2008.

#### **14.8. Paiement en actions**

Cette rubrique correspond aux rémunérations octroyées aux salariés et à certains non-salariés (consultants et membres du Conseil d'administration) sous la forme de transactions dont le paiement est indexé sur actions (options de souscription d'actions, bons de souscription d'actions et actions gratuites). Ces éléments sont décrits dans les notes 15.1, 15.2 et 15.3. Les paiements en actions s'élèvent à € 14 062 000 et € 12 976 000 respectivement aux 30 septembre 2009 et au 30 septembre 2008.

### **15. Paiements en actions**

#### **15.1. Options de souscription ou d'achat d'actions**

Le Groupe a mis en place un plan d'intéressement des salariés et des mandataires sociaux au capital prévoyant l'attribution d'options de souscription d'actions incessibles. Les options de souscription d'actions sont consenties au profit des bénéficiaires, à des dates différentes, par le Conseil d'administration sur autorisation de l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du Groupe.

Le prix de souscription des options donnant droit à des actions est déterminé le jour où les options sont attribuées par le Conseil d'administration, étant précisé que ce prix ne peut être inférieur, tant pour la souscription d'actions nouvelles que pour l'achat d'actions existantes, au plus élevé des prix minimum déterminés par les dispositions légales en vigueur dans chaque pays, ceci pour tenir compte des différences pouvant exister entre les réglementations fiscales et sociales des pays auxquels ces bénéficiaires peuvent être rattachés.

Les options consenties peuvent, sans distinction entre les bénéficiaires et en l'absence d'une décision dérogatoire du Conseil d'administration, être levées par les bénéficiaires, soit partiellement, soit en totalité, après l'expiration d'un délai de trois années suivant la date de leur attribution si à cette

date ils sont encore salariés ou mandataires sociaux du Groupe. En tout état de cause, les options devront être levées par les bénéficiaires dans un délai maximum de 6 années suivant la date de leur attribution. Le Conseil d'administration peut réduire ce délai pour les bénéficiaires résidents de pays dans lesquels une durée inférieure est prévue par la loi. Les actions du Groupe achetées ou souscrites par les bénéficiaires ne pourront pas être cédées avant l'expiration d'un délai de quatre années suivant la date d'attribution des options.

Au 30 septembre 2009, toutes les options ayant été valorisées ont été historiquement attribuées sur autorisation d'assemblées générales désormais expirées.

Le 17 juin 2009, l'Assemblée générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 500 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de € 0,2. Les options attribuées sous cette autorisation devront être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation est consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée.

Au 30 septembre 2009, aucune attribution d'options de souscription d'actions n'a été effectuée sur autorisation de cette Assemblée générale.

Conformément à la norme IFRS 2, les options et bons de souscription d'action ont fait l'objet d'une évaluation à la juste valeur des services reçus à la date d'attribution. Les résultats des évaluations ont été calculés avec la formule de Black et Scholes. Les tables de Turnover utilisées pour la valorisation des options de souscription d'action sont actualisées en fonction de l'historique du Groupe. Les dividendes sont considérés comme nuls pour les prochaines années du fait des anticipations du Groupe. Avant 2006, la volatilité long terme attendue a été déterminée sur la base de la moyenne des historiques de volatilité de NicOx et d'un échantillon de sociétés comparables, retraitée des pics de volatilité liés à des circonstances particulières de la vie du titre. Après 2006, la volatilité long terme attendue a été déterminée sur la base de la moyenne des historiques de volatilité de NicOx.

L'impact de la valorisation des options de souscription d'actions sur la composante « Paiements en actions » des capitaux propres et sur le résultat du Groupe s'élève respectivement à € 5 191 000 et € (1 047 000) au 30 septembre 2009 contre € 4 371 000 et € (1 125 000) au 30 septembre 2008.

## **15.2. Bons de souscription d'actions (BSA)**

L'impact de la valorisation des bons de souscription d'actions sur la composante « Paiement en actions » des capitaux propres et sur le résultat du Groupe s'élève respectivement à € 4 868 000 et à € (715 000) au 30 septembre 2009 contre € 4 233 000 et € (808 000) au 30 septembre 2008.

Les hypothèses retenues pour la valorisation des bons de souscription d'actions attribués au cours de la période sont les suivantes :

<u>Bons de souscription d'actions</u>	
Date d'attribution.....	28/07/2009
Juste valeur de l'action .....	5,11
Nombre d'actions attribuées.....	140 000

### **15.3. Actions gratuites**

L'Assemblée générale extraordinaire du 22 mai 2007 a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 26 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre de la Société. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et, le cas échéant, les critères d'attribution des actions.

Les attributions gratuites d'actions effectuées en vertu de cette autorisation ne peuvent excéder 1 500 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de € 0,2, étant précisé que le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme ne peut excéder € 300 000.

L'attribution des actions aux bénéficiaires ne devient définitive qu'au terme d'une période d'acquisition dont la durée ne peut être inférieure à deux ans. De plus, les bénéficiaires doivent conserver lesdites actions pendant une durée fixée par le Conseil d'administration. Nonobstant ce qui précède, l'Assemblée générale a autorisé le Conseil d'administration, dans la mesure où la période d'acquisition pour tout ou partie d'une ou de plusieurs attributions serait au minimum de quatre ans, à n'imposer aucune période de conservation pour les actions considérées.

Dans le cadre de cette autorisation, le Conseil d'administration a distingué deux catégories d'attributions en fonction du pays de résidence des bénéficiaires afin de tenir compte des différences de régimes social et fiscal applicables. S'agissant des attributions de catégorie A, la durée de la période d'acquisition a été fixée à deux ans à compter de la décision du Conseil suivie d'une période de conservation d'une durée de deux ans. Pour les attributions de catégorie B, la durée de la période d'acquisition a été fixée à quatre ans à compter de la décision du Conseil mais les actions ne seront ensuite soumises à aucune obligation de conservation.

Le 18 décembre 2007, le Conseil d'administration a décidé que l'acquisition définitive des actions gratuites attribuées à compter de 2008 serait conditionnée à l'accomplissement d'au moins 70% des objectifs de la Société pour l'année au cours de laquelle le Conseil décide l'attribution, ce qui implique que les bénéficiaires ne recevraient pas les actions gratuites à l'expiration de la période d'acquisition correspondante dans l'hypothèse où ce critère ne serait pas rempli à la fin de l'année considérée.

L'assemblée générale extraordinaire du 17 juin 2009 a autorisé le Conseil, pour une durée de 26 mois à attribuer aux salariés et mandataires sociaux Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre de la Société et a décidé de priver d'effet pour sa partie non utilisée l'autorisation ayant le même objet accordée par l'assemblée générale extraordinaire du 22 mai 2007. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et, le cas échéant, les critères d'attribution des actions.

Le conseil d'administration déterminera l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des actions, étant précisé que l'acquisition définitive des actions devra être soumise à des conditions de performance qui seront définies par le Conseil d'administration à la date d'attribution.

Les attributions gratuites d'actions effectuées en vertu de cette autorisation ne peuvent excéder 1 000 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de € 0,2, étant précisé que le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme ne peut excéder € 200 000.

L'attribution des actions aux bénéficiaires ne devient définitive qu'au terme d'une période d'acquisition dont la durée ne peut être inférieure à deux ans. De plus, les bénéficiaires doivent conserver lesdites actions pendant une durée fixée par le Conseil d'administration. Nonobstant ce qui précède, l'Assemblée générale a autorisé le Conseil d'administration, dans la mesure où la période d'acquisition pour tout ou partie d'une ou de plusieurs attributions serait au minimum de quatre ans, à n'imposer aucune période de conservation pour les actions considérées.

Les actions gratuites valorisées au 30 septembre 2009 ont toutes été attribuées sur autorisation des assemblées générales extraordinaire du 22 mai 2007 et du 17 juin 2009.

A la clôture de la période, toutes les actions gratuites valorisées qui ont été attribuées avant le 1<sup>er</sup> janvier 2009 sont définitivement acquises du fait de la réalisation à 100 % des objectifs de la Société au 31 décembre 2008. Les actions gratuites attribuées après le 1<sup>er</sup> Janvier 2009 ont été valorisées sur la base d'une hypothèse de réalisation des objectifs 2009 à 100%, la Société estimant probable la réalisation de ces objectifs.

Les hypothèses retenues pour la valorisation des actions gratuites attribuées au cours de la période sont les suivantes :

<u>Actions gratuites</u>			
Date d'attribution .....	22/01/2009	02/04/2009	28/07/2009
Juste valeur de l'action.....	8,56	9,20	8,76
Nombre d'actions attribuées .....	371 000	13 600	13 360

L'impact de la valorisation des actions gratuites sur la composante « Paiement en actions » des capitaux propres et sur le résultat du Groupe s'élève à € 4 004 000 et € (2 600 000) au 30 septembre 2009 contre € 4 371 000 et € (2 624 000) au 30 septembre 2008.

## 16. Provisions pour autres passifs

	Avantages postérieurs à l'emploi	Litiges	Total
(En milliers d'€)			
<b>Au 1<sup>er</sup> janvier 2009</b> .....	<b>175</b>	-	<b>175</b>
Dotations de l'exercice.....	165	-	165
Utilisations .....	-	-	-
Reprises de provisions devenues sans objet.....	-	-	-
<b>Au 30 septembre 2009</b> .....	<b>340</b>		<b>340</b>
Courant au 1 <sup>er</sup> janvier 2009 .....	-	-	-
Non courant au 1 <sup>er</sup> janvier 2009 .....	175	-	175
<b>Total</b> .....	<b>175</b>	-	<b>175</b>
Courant au 30 septembre 2009 .....	-	-	-
Non courant au 30 septembre 2009 .....	340	-	340
<b>Total</b> .....	<b>340</b>	-	<b>340</b>

## 17. Produits constatés d'avance

Il n'y a pas de produits constatés d'avance au 30 septembre 2009 contre € 1 119 000 au 31 décembre 2008. Au 31 décembre 2008, ils provenaient :

- du paiement de € 5 000 000 reçus de la société Pfizer au titre d'une redevance en rémunération des droits exclusifs pour l'utilisation de la technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique dans le domaine de l'ophtalmologie concédés en mars 2006 ;
- du paiement de € 3 000 000 reçus de la société Pfizer en mars 2008 au titre du financement de la recherche et étalés sur une période de dix huit mois à compter de la date de facturation ;

Ces montants initialement comptabilisés en produits constatés d'avance ont été étalés sur les périodes d'implication active de NicOx dans le programme de recherche prévues selon les termes du contrat avec Pfizer. Les travaux portant sur le programme de recherche étant terminés au 30 septembre 2009, le Groupe a reconnu intégralement en chiffres d'affaires le solde de produits constatés d'avance restant à étaler sur la période d'implication du Groupe.

Au 30 septembre 2009, les produits constatés d'avance s'analysent comme suit :

Co-contractant	Produits constatés d'avance au 31 décembre 2008	Versement de la période	Chiffre d'affaire reconnu au titre de la période	Produits constatés d'avance au 30 septembre 2009
	(en milliers d'€)			
Pfizer .....	1 119		1 119	-
<b>Total .....</b>	<b>1 119</b>		<b>1 119</b>	<b>-</b>

## 18. Dettes fournisseurs

Les dettes fournisseurs s'analysent comme suit :

	Au 30 septembre 2009	Au 31 décembre 2008
	(en milliers d'€)	
Dettes fournisseurs (1).....	11 271	16 232
<b>Total Dettes fournisseurs .....</b>	<b>11 271</b>	<b>16 232</b>

(1) au 30 septembre 2009, les dettes fournisseurs incluent un montant de € 3 797 000 actualisés à verser à la Société Nitromed en fonction de critères à remplir par NicOx dans le futur (cf. note 3 « Estimations et jugements comptables déterminants – Actifs incorporels »). Le Groupe ayant estimé probable la réalisation des critères à venir prévus par l'accord avec Nitromed, une provision pour facture non parvenue a été comptabilisée au 30 septembre 2009. L'actualisation de la somme à verser à Nitromed a été calculée sur la base de la date probable de réalisation de ces critères.



## **19. Passifs éventuels et Engagements, litiges**

Depuis juin 2005, le Groupe a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de la société NicOx S.A. à un actionnaire ou d'un changement de contrôle du Groupe se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50% du capital de la société NicOx S.A. et entraînant la rupture du contrat de travail de certains salariés, ceux-ci bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre dix huit et vingt quatre mois de salaire. Cette indemnité contractuelle est consentie à chaque bénéficiaire pour une durée limitée à deux années à compter de la date à laquelle le changement de majorité ou de contrôle du Groupe interviendrait. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 3 770 150 sur la base des salaires des bénéficiaires au 30 septembre 2009.

En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative du Groupe chaque bénéficiaire, à l'exclusion du PDG, recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre douze et vingt quatre mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 2 788 675 sur la base des salaires des bénéficiaires au 30 septembre 2009. Le salaire à prendre en considération pour le calcul des indemnités de rupture visées ci dessus est le douzième de la rémunération brute, toutes primes confondues, des douze derniers mois précédant la rupture du contrat. La rupture du contrat de travail pour faute grave ou lourde d'un bénéficiaire n'ouvre pas droit, pour ce dernier, au bénéfice des dispositions ci-dessus. En raison du caractère conditionnel de la réalisation de ces engagements, le Groupe n'a pas comptabilisé de provision à ce titre au 30 septembre 2009.

Par ailleurs, en avril 2008, le Conseil d'administration a autorisé un engagement au bénéfice de son Président Directeur Général prévoyant qu'en cas de révocation, sauf révocation pour faute grave, il aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la réalisation, au moment de sa révocation, de critères de performance préétablis arrêtés par le Conseil. Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération, tant fixe que variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation. Cette convention a été approuvée par l'Assemblée générale ordinaire de mai 2008. Dans l'éventualité où ce mandataire social serait révoqué en 2009, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 990 000 sur la base de la rémunération qui lui a été versée en 2008.

Suite à la rupture des contrats de fourniture de quantités commerciales de naproxcinod avec Dipharma, la société a adressé à NicOx des courriers comportant des demandes financières que la Société estime sans fondement.

## **20. Engagements hors bilan**

### **20.1 Engagements reçus**

Le Groupe bénéficie d'un certain nombre d'engagements de ses partenaires sur le paiement éventuel de redevances conditionné à la réalisation d'événements futurs, comme indiqué en note 4.

### **20.2 Engagements donnés**

Au 30 septembre 2009, les engagements hors bilan du Groupe sont les suivants :

Obligations contractuelles	Notes	Paiements dus par période (en milliers d'€)			
		Total	A moins d'un an	De un à cinq ans	A plus de cinq ans
Contrats de location simple .....		2 333	764	1 569	-
Contrats de sous-traitance et maintenance .....		1 574	1 300	274	-
Engagements de R&D .....	20.2.a	4 296	4 039	257	-
Engagements commerciaux.....	20.2.b	3 281	3 281		
<b>Total .....</b>		<b>11 484</b>	<b>9 384</b>	<b>2 100</b>	

Autres engagements commerciaux	Notes	Total (en milliers d'€)
Commissions sur contrats de R&D .....	20.2.a	9 136
Autres engagements de R&D .....	20.2.a	511
Contrats d'assistance à la recherche de partenaires .....		2 049
<b>Total .....</b>		<b>11 696</b>

En raison des incertitudes entourant les activités de recherche et développement, il est improbable que le Groupe soit amené à payer l'intégralité des engagements au titre des contrats de recherche et développement. Pour les mêmes raisons, les échéances de ces montants ne peuvent être raisonnablement estimées.

A la connaissance du Groupe, les engagements présentés dans les tableaux ci-dessus, et décrits dans les paragraphes suivants, représentent l'intégralité des engagements hors bilan significatifs du Groupe, ou qui pourraient le devenir dans le futur.

Les principales variations du poste engagements données au 30 septembre 2009 se répartissent comme suit :

#### *a. Engagements de Recherche et Développement*

Le Groupe conduit la majeure partie de ses activités de recherche et développement au travers de contrats avec des universités ou des centres de recherche et développement au niveau mondial. Certains de ces contrats sont pluriannuels, et comportent des conditions liées à l'obtention de rapports de la part des universités ou des centres de recherche et développement.

La diminution des engagements de recherche et développement au 30 septembre est principalement liée à la fin des études cliniques sur le naproxcinod.

#### *b. Engagements commerciaux*

En décembre 2008, NicOx a annoncé la signature d'un accord avec la société de chimie fine DSM pour la production du principe actif du naproxcinod. Cet accord a pour but d'assurer l'approvisionnement commercial nécessaire afin de garantir le succès du lancement du naproxcinod. Selon cet accord, NicOx prévoit que les premières livraisons en quantités significatives seront effectuées à partir du 4<sup>ème</sup> trimestre 2009. Au titre de cet accord, NicOx est engagé au 30 septembre 2009 à hauteur de € 3 281 000 à moins d'un an.

En totalité, les échéances annuelles minimales futures des engagements Commerciaux sont de

€ 3 281 000 à moins d'un an.

## 21. Relations avec les parties liées

Le montant global des rémunérations comptabilisées pour les administrateurs (7 personnes au 30 septembre 2009 et 2008) et les membres du comité de direction (6 personnes au 30 septembre 2009 contre 4 personnes au 30 septembre 2008) hors charges sociales et indemnités de rupture de contrat se répartit comme suit :

	Période de 9 mois prenant fin au 30 septembre	
	2009	2008
	(en milliers d'€)	
Avantages à court terme <sup>(1)</sup> .....	(1 370)	(1 385)
Avantages postérieurs à l'emploi .....	(128)	(114)
Autres avantages à long terme .....	(35)	11
Paiements en action .....	(1 856)	(1 857)
<b>Total</b> .....	<b>(3 389)</b>	<b>(3 345)</b>

(1) dont pour les 9 premiers mois de 2009 € 30 000 versés à un administrateur et pour les 9 premiers mois de 2008 € 60 000 versés à deux administrateurs au titre de contrats de consultants.

Il est précisé que les dispositions relatives d'une part à la rupture du contrat de travail de certains salariés de NicOx, en cas de changement de contrôle du Groupe ou en cas de rupture de leur contrat de travail à l'initiative de NicOx et d'autre part à la révocation de son Président Directeur Général décrites au paragraphe 19 ci-dessus s'appliquent à cinq personnes du Comité de Direction (quatre salariés et un mandataire social). Les montants que le Groupe serait susceptible de verser aux quatre bénéficiaires salariés dans les deux cas prévus s'élèveraient, respectivement à € 1 944 000 et € 1 458 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 30 septembre 2009. Par ailleurs, dans le cas où le bénéficiaire mandataire social serait révoqué en 2009, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 990 000 sur la base de la rémunération qui lui a été versée en 2008.

Au 30 septembre 2009, les options de souscription d'actions et les bons de souscription d'actions en circulation attribués à des mandataires sociaux et aux membres du Comité de direction se répartissent comme suit :

Nature des instruments de capitaux propres	Prix d'exercice en €	Nombre de BSA ou d'options	Nombre actions par option	Nombre d'actions à émettre	Date d'expiration
Options de souscription d'actions .....	3,60	25 000	1,06109	26 528	19/10/10
Options de souscription d'actions .....	4,08	68 000	1,06109	72 155	06/04/11
Options de souscription d'actions .....	4,10	116 000	1,06109	123 088	02/06/11
Options de souscription d'actions .....	3,49	83 500	1,06109	88 603	30/01/12
Actions gratuites .....	-	280 850	1	280 850	-
Bons de souscription d'actions .....	4,08	120 000	1,06109	127 331	01/06/10
Bons de souscription d'actions .....	11,54	120 000	1	120 000	28/05/13
Bons de souscription d'actions .....	11,75	120 000	1,06109	127 331	31/05/11
Bons de souscription d'actions .....	21,30	120 000	1	120 000	22/05/12
Bons de souscription d'actions .....	8.97	120 000	1	120 000	22/05/13

## Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes au 30 septembre 2009

**Deloitte & Associés**  
Les Docks Atrium 10.4  
10, place de la Joliette  
B.P.64529  
13567 Marseille Cedex 02  
S.A. au capital de 1.723.040€

Commissaire aux Comptes  
Membre de la compagnie  
régionale de Versailles

**ERNST & YOUNG Audit**  
408, avenue du Prado  
B.P. 116  
13267 Marseille Cedex 08  
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes  
Membre de la compagnie  
régionale de Versailles

### *Rapport d'examen limité des Commissaires aux Comptes sur les comptes intermédiaires consolidés résumés*

Monsieur le Président du Conseil d'Administration,

En notre qualité de Commissaires aux Comptes de la société NicOx S.A. et en réponse à votre demande, nous avons effectué un examen limité des comptes intermédiaires consolidés résumés relatifs à la période du 1<sup>er</sup> janvier 2009 au 30 septembre 2009, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous précisons que votre société établissant pour la première fois des comptes intermédiaires consolidés résumés pour la période du 1<sup>er</sup> janvier 2009 au 30 septembre 2009, les informations relatives à la période du 1<sup>er</sup> janvier au 30 septembre 2008 présentées à titre comparatif n'ont pas fait l'objet d'un audit ou d'un examen limité.

Ces comptes intermédiaires consolidés résumés ont été établis sous la responsabilité de votre Conseil d'Administration dans un contexte décrit dans la note 2.1 de l'annexe « principes comptables » et caractérisé par une difficulté certaine à appréhender les perspectives d'avenir qui prévalait déjà à la clôture de l'exercice clos le 31 décembre 2008. Il nous appartient, sur la base de notre examen limité, d'exprimer notre conclusion sur ces comptes intermédiaires consolidés résumés.

Nous avons effectué notre examen limité selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Un examen limité consiste essentiellement à s'entretenir avec les membres de la direction en charge des aspects comptables et financiers et à mettre en œuvre des procédures analytiques. Ces travaux sont moins étendus que ceux requis pour un audit effectué selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. En conséquence, l'assurance que les comptes intermédiaires consolidés résumés, pris dans leur ensemble, ne comportent pas d'anomalies significatives obtenue dans le cadre d'un examen limité est une assurance modérée, moins élevée que celle obtenue dans le cadre d'un audit.

Sur la base de notre examen limité, nous n'avons pas relevé d'anomalies significatives de nature à remettre en cause la conformité des comptes intermédiaires consolidés résumés avec la norme IAS34 – norme du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union Européenne relative à l'information financière intermédiaire.

Sans remettre en cause la conclusion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur les notes 3 et 8 de l'annexe qui exposent les estimations et jugements comptables déterminants retenus par la Direction au titre des actifs incorporels.

Ce rapport est régi par la loi française. Les juridictions françaises ont compétence exclusive pour connaître de tout litige, réclamation ou différend pouvant résulter de notre lettre de mission ou du présent rapport, ou de toute question s'y rapportant. Chaque partie renonce irrévocablement à ses droits de s'opposer à une action portée auprès de ces tribunaux, de prétendre que l'action a été intentée auprès d'un tribunal incompétent, ou que ces tribunaux n'ont pas compétence.

Marseille, le 3 novembre 2009

Deloitte & Associés

ERNST & YOUNG Audit

Hugues Desgranges

Jérôme Magnan

## **CHAPITRE 6. GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE**

### **6.7 OPERATIONS AVEC DES APPARENTES**

#### **6.7.1 Conventions visées à l'article L. 225-38 du Code de commerce**

Le 25 février 2009, il a été conclu un contrat de consultant pour un montant annuel de 30 000 euros avec l'un des administrateurs de la Société, Bengt Samuelsson, portant sur la préparation et la présidence d'un maximum de deux réunions annuelles du Comité scientifique de la Société. Ce contrat, auquel les deux parties peuvent mettre fin à tout moment moyennant un préavis d'un mois, a pour échéance le 28 février 2010, mais il se renouvellera tacitement jusqu'au 28 février 2011 si aucune des parties n'y met fin avant le 28 février 2010. Cette convention a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 25 février 2009 et notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 10 mars 2009. Elle sera soumise à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire qui sera appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

#### **6.14 Opérations réalisées par les dirigeants et leurs proches sur les titres de la Société**

En application de l'article L.621-18-2 du Code monétaire et financier, il a été procédé, sous la forme prescrite par les articles 222-14 et 222-15 du Règlement Général de l'Autorité des Marchés Financiers, à la déclaration des opérations réalisées par des dirigeants au cours de la période du 1<sup>er</sup> janvier au 31 octobre 2009, à savoir :

- Souscription de 10 611 actions par levée d'options de souscription d'actions par Ennio Ongini, Vice-Président de la Recherche, le 9 février 2009, pour un montant de 20 199,95 euros.
- Cession de 10 611 actions par Ennio Ongini, Vice-Président de la Recherche, le 9 février 2009, pour un montant de 103 913,52 euros.
- Souscription de 26 528 actions par levée d'options de souscription d'actions par Michele Garufi, Président Directeur Général, le 11 mars 2009, pour un montant de 50 500,03 euros.
- Souscription de 5 306 actions par levée d'options de souscription d'actions par Gavin Spencer, Vice-Président Business Development, le 7 août 2009, pour un montant de 20 500,26 euros.
- Cession de 5 306 actions par Gavin Spencer, Vice-Président Business Development, le 7 août 2009, pour un montant de 46 908,22 euros.
- Exercice de 10 000 bons de souscription d'actions par Jorgen Buus Lassen, administrateur, le 12 août 2009, pour un montant de 39 400 euros.
- Cession de 10 610 actions par Jorgen Buus Lassen, administrateur, le 12 août 2009, pour un montant de 91 882,60 euros.
- Souscription de 14 000 actions par levée d'options de souscription d'actions par Maarten Beekman, Vice-Président du développement clinique et des affaires médicales, le 18 août 2009, pour un montant de 51 851,52 euros.

- Cession de 14 000 actions par Maarten Beekman, Vice-Président du développement clinique et des affaires médicales, le 18 août 2009, pour un montant de 124 602,80 euros.
- Exercice de 10 000 bons de souscription d'actions par Bengt Samuelsson, administrateur, le 2 septembre 2009, pour un montant de 39 400 euros.
- Cession de 5 809 actions par Bengt Samuelsson, administrateur, le 2 septembre 2009, pour un montant de 51 467,74 euros.
- Cession de 4 801 actions par Bengt Samuelsson, administrateur, le 3 septembre 2009, pour un montant de 42 536,86 euros.

## TABLE DE CONCORDANCE

Afin de faciliter la lecture du présent document de référence, la table de concordance ci-après permet d'identifier les informations requises par le Règlement européen n° 809/2004 pris en application de la Directive 2003/71/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 novembre 2001 relative au prospectus.

<b>LEGISLATION EUROPEENNE</b>			
<b>1.</b>	<b>PERSONNES RESPONSABLES</b>	<b>DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages</b>	<b>ACTUALISATION DU DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages</b>
<b>1.1.</b>	Déclarer toutes les personnes responsables des informations contenues dans le document d'enregistrement et, le cas échéant, de certaines parties de celui-ci – auquel cas ces parties doivent être indiquées. Lorsque les personnes responsables sont des personnes physiques, y compris des membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance de l'émetteur, indiquer leur nom et leur fonction ; lorsqu'il s'agit de personnes morales, indiquer leur dénomination et leur siège statutaire.	Chapitre 1 et 2 – Sections 1.1 et 2.2 (page 6 et 8)	Chapitre 1 – Section 1.1 (page 4)
<b>1.2.</b>	Fournir une déclaration des personnes responsables du document d'enregistrement attestant que, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, les informations contenues dans le document d'enregistrement sont, à leur connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omissions de nature à en altérer la portée. Le cas échéant, fournir une déclaration des personnes responsables de certaines parties du document d'enregistrement attestant que, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, les informations contenues dans la partie du document d'enregistrement dont elles sont responsables sont, à leur connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.	Chapitre 1 – Section 1.2 (page 6)	Chapitre 1 – Section 1.2 (page 4)
<b>2.</b>	<b>CONTROLEURS LÉGAUX DES COMPTES</b>		
<b>2.1.</b>	Donner le nom et l'adresse des contrôleurs légaux des comptes de l'émetteur, pour la période couverte par les informations financières historiques (indiquer aussi l'appartenance à un organisme professionnel).	Chapitre 1 – Section 1.3 (page 7)	-
<b>2.2.</b>	Si des contrôleurs légaux ont démissionné, ont été écartés ou n'ont pas été re-désignés durant la période couverte par les informations financières historiques, divulguer les détails de cette information, s'ils sont importants.	N/A	N/A



<b>3.</b>	<b>INFORMATIONS FINANCIERES SÉLECTIONNÉES</b>		
<b>3.1.</b>	<p>Présenter les informations financières historiques sélectionnées pour l'émetteur, pour chaque exercice de la période couverte par ces informations financières historiques et pour toute période intermédiaire ultérieure, dans la même monnaie.</p> <p>Les informations financières historiques sélectionnées doivent contenir les informations-clés résumant la situation financière de l'émetteur.</p>	<p>Chapitre 2 – Section 2.1 (page 8) Chapitre 5 – Section 5.1 (page 91)</p>	-
<b>3.2.</b>	Si des informations financières ont été sélectionnées pour des périodes intermédiaires, des données comparatives couvrant la même période de l'exercice précédent doivent également être fournies ; la présentation des bilans de clôture suffit toutefois à remplir l'exigence d'informations bilanciels comparables.	N/A	N/A
<b>4.</b>	<b>FACTEURS DE RISQUE</b>		
	Mettre en évidence, dans une section intitulée « facteurs de risque », les facteurs de risque propres à l'émetteur ou à son secteur d'activité.	Chapitre 4 – Section 4.2 (page 71)	Chapitre 4 – Section 4.2 (pages 49 à 63)
<b>5.</b>	<b>INFORMATIONS CONCERNANT L'ÉMETTEUR</b>		
<b>5.1.</b>	<b><u>Histoire et évolution de la société</u></b>		
<b>5.1.1.</b>	Indiquer : la raison sociale et le nom commercial de l'émetteur ;	Chapitre 3 – Section 3.1.1 (page 9)	-
<b>5.1.2.</b>	Le lieu et le numéro d'enregistrement de l'émetteur ;	Chapitre 3 – Section 3.1.5 (page 9)	-
<b>5.1.3.</b>	la date de constitution et la durée de vie de l'émetteur, lorsqu'elle n'est pas indéterminée ;	Chapitre 3 – Section 3.1.3 (page 9)	-
<b>5.1.4.</b>	le siège social et la forme juridique de l'émetteur, la législation régissant ses activités, son pays d'origine, l'adresse et le numéro de téléphone de son siège statutaire (ou de son principal lieu d'activité, s'il est différent de son siège statutaire) ;	Chapitre 3 – Sections 3.1.1 et 3.1.2 (page 9)	-

<b>5.1.5.</b>	les événements importants dans le développement des activités de l'émetteur.	Chapitre 4 – Section 4.1 (page 36)	Chapitre 4 – Section 4.1 (page 18) et Section 4.7 (page 64)
<b>5.2.</b>	<b><u>Investissements</u></b>		
<b>5.2.1.</b>	Décrire les principaux investissements (y compris leur montant) réalisés par l'émetteur durant chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques, jusqu'à la date du document d'enregistrement ;	Chapitre 4 – Section 4.6 (page 86)	-
<b>5.2.2.</b>	décrire les principaux investissements de l'émetteur qui sont en cours, y compris la distribution géographique de ces investissements (sur le territoire national et à l'étranger) et leur méthode de financement (interne ou externe) ;	Chapitre 4 – Section 4.6 (page 86)	-
<b>5.2.3.</b>	fournir des renseignements concernant les principaux investissements que compte réaliser l'émetteur à l'avenir et pour lesquels ses organes de direction ont déjà pris des engagements fermes.	Chapitre 4 – Section 4.6 (page 86)	-
<b>6.</b>	<b>APERÇU DES ACTIVITÉS</b>		
<b>6.1.</b>	<b><u>Principales activités</u></b>		
<b>6.1.1.</b>	Décrire la nature des opérations effectuées par l'émetteur et ses principales activités – y compris les facteurs-clés y afférents –, en mentionnant les principales catégories de produits vendus et/ou de services fournis durant chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques ; et	Chapitre 4 – Sections 4.1 (page 36)	Chapitre 4 – Section 4.1 (page 18)
<b>6.1.2.</b>	mentionner tout nouveau produit et/ou service important lancé sur le marché et, dans la mesure où le développement de nouveaux produits ou services a fait l'objet de publicité, indiquer l'état de ce développement.	Chapitre 4 – Sections 4.1.1 à 4.1.5 (pages 36 à 56)	Chapitre 4 – Section 4.1.2 (page 19)
<b>6.2.</b>	<b><u>Principaux marchés</u></b>  Décrire les principaux marchés sur lesquels opère l'émetteur, en ventilant le montant total de ses revenus par type d'activité et par marché géographique, pour chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques.	Chapitre 4 – Section 4.1 (page 36)	Chapitre 4 – Section 4.1 (page 18)

<b>6.3.</b>	Lorsque les renseignements fournis conformément aux points 6.1 et 6.2 ont été influencés par des événements exceptionnels, en faire mention.	N/A	N/A
<b>6.4.</b>	Si les affaires ou la rentabilité de l'émetteur en sont sensiblement influencées, fournir des informations, sous une forme résumée, concernant le degré de dépendance de l'émetteur à l'égard de brevets ou de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication.	Chapitre 4 – Sections 4.1.8 (page 60), 4.1.11 (page 62)	Chapitre 4 – Section 4.1 (page 18)
<b>6.5.</b>	Indiquer les éléments sur lesquels est fondée toute déclaration de l'émetteur concernant sa position concurrentielle.	Chapitre 4 – Section 4.1.10 (page 61)	Chapitre 4 – Section 4.1.10 (page 48)
<b>7.</b>	<b>ORGANIGRAMME</b>		
<b>7.1.</b>	Si l'émetteur fait partie d'un groupe, décrire sommairement ce groupe et la place qu'y occupe l'émetteur.	Chapitre 3 – Section 3.3.5 (page 32)	-
<b>7.2.</b>	Dresser la liste des filiales importantes de l'émetteur, y compris leur nom, leur pays d'origine ou d'établissement ainsi que le pourcentage de capital et, s'il est différent, le pourcentage de droits de vote qui y sont détenus.	Chapitre 3 – Section 3.3.5 (page 32)	-
<b>8.</b>	<b>PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS</b>		
<b>8.1.</b>	Signaler toute immobilisation corporelle importante existant ou planifiée, y compris les propriétés immobilières louées, et toute charge majeure pesant dessus.	N/A	N/A
<b>8.2.</b>	Décrire toute question environnementale pouvant influencer l'utilisation, faite par l'émetteur, de ses immobilisations corporelles.	Chapitre 4 – Section 4.5 (page 84)	-
<b>9.</b>	<b>EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT</b>		
<b>9.1.</b>	<b><u>Situation financière</u></b>  Dans la mesure où ces informations ne figurent pas ailleurs dans le document d'enregistrement, décrire la situation financière de l'émetteur, l'évolution de cette situation financière et le résultat des opérations effectuées durant chaque exercice et période intermédiaire pour lesquels des informations financières historiques sont exigées, en indiquant les causes des changements importants survenus, d'un	Chapitre 5 – Sections 5.1 à 5.3 (pages 91 à 99)	Chapitre 5 – Sections 5.2 et 5.3 (pages 67 à 100)

	exercice à un autre, dans ces informations financières, dans la mesure nécessaire pour comprendre les affaires de l'émetteur dans leur ensemble.		
<b>9.2.</b>	<b><u>Résultat d'exploitation</u></b>		
<b>9.2.1.</b>	Mentionner les facteurs importants, y compris les événements inhabituels ou peu fréquents ou de nouveaux développements, influant sensiblement sur le revenu d'exploitation de l'émetteur, en indiquant la mesure dans laquelle celui-ci est affecté.	Chapitre 5 – Sections 5.1 à 5.3 (pages 91 à 99)	Chapitre 5 – Sections 5.2 et 5.3 (pages 67 à 100)
<b>9.2.2.</b>	Lorsque les états financiers font apparaître des changements importants du chiffre d'affaires net ou des produits nets, expliciter les raisons de ces changements.	Chapitre 5 – Sections 5.1 à 5.3 (pages 91 à 99)	Chapitre 5 – Sections 5.2 et 5.3 (pages 67 à 100)
<b>9.2.3.</b>	Mentionner toute stratégie ou tout facteur de nature gouvernementale, économique, budgétaire, monétaire ou politique ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sensiblement, de manière directe ou indirecte, sur les opérations de l'émetteur.	Chapitre 4 – Sections 4.2.6 (page 73)	Chapitre 4 – Section 4.2.5 (page 53)
<b>10.</b>	<b>TRÉSORERIE ET CAPITAUX</b>		
<b>10.1.</b>	Fournir des informations sur les capitaux de l'émetteur (à court terme et à long terme).	Chapitre 5 – Section 5.1 à 5.3 (pages 91 à 99)	Chapitre 5 – Section 5.2 (page 67)
<b>10.2.</b>	Indiquer la source et le montant des flux de trésorerie de l'émetteur et décrire ces flux de trésorerie.	Chapitre 5 – Section 5.1 à 5.3 (pages 91 à 99)	Chapitre 5 – Section 5.2 (page 67)
<b>10.3.</b>	Fournir : des informations sur les conditions d'emprunt et la structure de financement de l'émetteur ;	Chapitre 5 – Section 5.3 (page 99)	Chapitre 5 – Sections 5.2 et 5.3 (pages 67 à 100)
<b>10.4.</b>	des informations concernant toute restriction à l'utilisation des capitaux ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sensiblement, de manière directe ou indirecte, sur les opérations de l'émetteur ;	N/A	N/A
<b>10.5.</b>	des informations concernant les sources de financement attendues qui seront nécessaires pour honorer les engagements visés aux points 5.2.3 et 8.1.	Chapitre 4 – Sections 4.1.8 (page 60), 4.2.7 (page 73)	Chapitre 4 – Section 4.2.7 (page 54)

<b>11.</b>	<b>RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES</b>  Lorsque celles-ci sont importantes, fournir une description des politiques de recherche et développement appliquées par l'émetteur durant chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques, en indiquant le coût des activités de recherche et développement sponsorisées par l'émetteur.	Chapitre 4 – Sections 4.1.5 (page 56), 4.1.6 (page 57), 4.1.8 (page 60), 4.1.9 (page 61), 4.1.11 (page 62)	Chapitre 4 – Sections 4.1.4, 4.1.5 et 4.1.7 (pages 44 et 45)
<b>12.</b>	<b>INFORMATIONS SUR LES TENDANCES</b>		
<b>12.1.</b>	Indiquer les principales tendances ayant affecté la production, les ventes et les stocks, les coûts et les prix de vente depuis la fin du dernier exercice jusqu'à la date du document d'enregistrement.	Chapitre 5 – Section 5.2 (page 94)	Chapitre 5 – Section 5.2 (page 67)
<b>12.2.</b>	Signaler toute tendance connue, incertitude ou demande ou tout engagement ou événement raisonnablement susceptible d'influer sensiblement sur les perspectives de l'émetteur, au moins pour l'exercice en cours.	Chapitre 4 – Section 4.2 (page 71)	Chapitre 4 – Section 4.2 (page 49)
<b>13.</b>	<b>PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE</b>  Si l'émetteur choisit d'inclure une prévision ou une estimation du bénéfice dans le document d'enregistrement, celui-ci doit contenir les informations visées aux points <b>13.1</b> et <b>13.2</b> :		
<b>13.1.</b>	une déclaration énonçant les principales hypothèses sur lesquelles l'émetteur a fondé sa prévision ou son estimation.  Il convient d'opérer une distinction nette entre les hypothèses relatives à des facteurs que peuvent influencer les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance et les hypothèses relatives à des facteurs échappant totalement à leur influence. Ces hypothèses doivent, en outre, être aisément compréhensibles par les investisseurs, être spécifiques et précises et ne pas avoir trait à l'exactitude générale des estimations sous-tendant la prévision ;	N/A	N/A
<b>13.2.</b>	Un rapport élaboré par des comptables ou des contrôleurs légaux indépendants, stipulant que, de l'avis de ces comptables ou contrôleurs légaux indépendants, la prévision ou l'estimation du bénéfice a été adéquatement établie sur la base indiquée et que la base comptable utilisée aux fins de cette prévision	N/A	N/A

	ou estimation est conforme aux méthodes comptables appliquées par l'émetteur.		
<b>13.3.</b>	La prévision ou l'estimation du bénéfice doit être élaborée sur une base comparable aux informations financières historiques.	N/A	N/A
<b>13.4.</b>	Si une prévision du bénéfice a été incluse dans un prospectus qui est toujours pendant, fournir une déclaration indiquant si cette prévision est, ou non, encore valable à la date du document d'enregistrement et, le cas échéant, expliquant pourquoi elle ne l'est plus.	N/A	N/A
<b>14.</b>	<b>ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE</b>		
<b>14.1.</b>	<p>Donner le nom, l'adresse professionnelle et la fonction, dans la société émettrice, des personnes suivantes, en mentionnant les principales activités qu'elles exercent en dehors de cette société émettrice lorsque ces activités sont significatives par rapport à celle-ci :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance ;</li> <li>b) associés commandités, s'il s'agit d'une société en commandite par actions ;</li> <li>c) fondateurs, s'il s'agit d'une société fondée il y a moins de cinq ans ; et</li> <li>d) tout directeur général dont le nom peut être mentionné pour prouver que la société émettrice dispose de l'expertise et de l'expérience appropriées pour diriger ses propres affaires.</li> </ul> <p>Indiquer la nature de tout lien familial existant entre n'importe lesquelles de ces personnes. Pour toute personne membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance et pour toute personne visée aux points b) et d) du premier alinéa, fournir des informations détaillées sur son expertise et son expérience en matière de gestion ainsi que les informations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) nom de toutes les sociétés et sociétés en commandite au sein desquelles cette personne a été membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou associé commandité, à tout moment des cinq dernières années (indiquer également si elle a toujours, ou</li> </ul>	Chapitre 6 – Section 6.1 (page 196)	-

	<p>non, cette qualité). Il n'est pas nécessaire de dresser la liste de toutes les filiales de la société émettrice au sein desquelles la personne est aussi membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ;</p> <p>b) toute condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;</p> <p>c) détail de toute faillite, mise sous séquestre ou liquidation à laquelle une personne visée aux points a) et d) du premier alinéa et agissant en qualité de l'une quelconque des positions visées auxdits points a) et d) a été associée au cours des cinq dernières années au moins ;</p> <p>d) détail de toute incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée contre une telle personne par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés). Il est aussi indiqué si cette personne a déjà été empêchée par un tribunal d'agir en qualité 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 au moins.</p> <p>Si aucune information de la sorte ne doit être divulguée, une déclaration le précisant doit être faite.</p>		
<p><b>14.2.</b></p>	<p><b><u>Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale</u></b></p> <p>Les conflits d'intérêts potentiels entre les devoirs, à l'égard de l'émetteur, de l'une quelconque des personnes visées au point <b>14.1</b> et leurs intérêts privés et/ou d'autres devoirs doivent être clairement signalés. En l'absence de tels conflits d'intérêts, une déclaration le précisant doit être faite.</p> <p>Indiquer tout arrangement ou accord conclu avec les principaux actionnaires, des clients, des fournisseurs ou autres, en vertu duquel l'une quelconque des personnes visées au point <b>14.1</b> a été sélectionnée en tant que membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou en tant que membre de la direction générale.</p> <p>Donner le détail de toute restriction acceptée par les personnes visées au point <b>14.1</b> concernant la cession, dans un certain laps de temps, de leur participation</p>	<p>Chapitre 6 – Sections 6.1 (page 196) et 6.2 (page 219)</p>	<p>-</p>

	<p>dans le capital social de l'émetteur.</p>		
<b>15.</b>	<p><b>RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES</b></p> <p>Concernant l'intégralité du dernier exercice, indiquer, pour toute personne visée au point <b>14.1</b>, premier alinéa, a) et d) :</p>		
<b>15.1.</b>	<p>le montant de la rémunération versée (y compris de toute rémunération conditionnelle ou différée) et les avantages en nature octroyés par l'émetteur et ses filiales pour les services de tout type qui leur ont été fournis par cette personne.</p> <p>Cette information doit être fournie sur une base individuelle, à moins que des informations individualisées ne soient pas exigées dans le pays d'origine de l'émetteur ou soient autrement publiées par l'émetteur ;</p>	<p>Chapitre 6 – Sections 6.3 (page 221) et 6.5 (page 230)</p>	-
<b>15.2.</b>	<p>le montant total des sommes provisionnées ou constatées par ailleurs par l'émetteur ou ses filiales aux fins du versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages.</p>	<p>Chapitre 5 – Section 5.1 à 5.3 (pages 91 à 99) Chapitre 6 – Section 6.3.1.4 (page 225)</p>	-
<b>16.</b>	<p><b>FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION</b></p> <p>Pour le dernier exercice de l'émetteur, et sauf spécification contraire, fournir les informations suivantes concernant toute personne visée au point <b>14.1</b>, premier alinéa, a) :</p>		
<b>16.1.</b>	<p>La date d'expiration du mandat actuel de cette personne, le cas échéant, et la période durant laquelle elle est restée en fonction ;</p>	<p>Chapitre 6 – Section 6.1.1 (page 196)</p>	-
<b>16.2.</b>	<p>Des informations sur les contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à l'émetteur ou à l'une quelconque de ses filiales et prévoyant l'octroi d'avantages au terme d'un tel contrat, ou une déclaration négative appropriée ;</p>	<p>Chapitre 6 – Section 6.1.1 (page 196)</p>	-
<b>16.3.</b>	<p>Des informations sur le comité de l'audit et le comité de rémunération de l'émetteur, y compris le nom des membres de ces comités et un résumé du mandat en vertu duquel ils siègent.</p>	<p>Chapitre 6 – Section 6.2 (page 219)</p>	-



<b>16.4.</b>	Inclure également une déclaration indiquant si l'émetteur se conforme, ou non, au régime de gouvernement d'entreprise en vigueur dans son pays d'origine. Lorsque l'émetteur ne s'y conforme pas, la déclaration doit être assortie d'une explication.	Chapitre 6 – Section 6.2 (page 219)	-
<b>17.</b>	<b>SALARIÉS</b>		
<b>17.1.</b>	Indiquer soit le nombre de salariés à la fin de la période couverte par les informations financières historiques, soit leur nombre moyen durant chaque exercice de cette période, jusqu'à la date du document d'enregistrement (ainsi que les changements de ce nombre, s'ils sont importants) et, si possible, et si cette information est importante, la répartition des salariés par principal type d'activité et par site. Si l'émetteur emploie un grand nombre de travailleurs temporaires, indiquer également le nombre moyen de ces travailleurs temporaires durant l'exercice le plus récent.	Chapitre 4 – Section 4.4 (page 82)	Chapitre 4 – Sections 4.1.4, 4.1.5 et 4.1.7 (pages 44 et 45)
<b>17.2.</b>	Participations et stock options  Pour chacune des personnes visées au point <b>14.1</b> , premier alinéa, a) et d), fournir des informations, les plus récentes possibles, concernant la participation qu'elle détient dans le capital social de l'émetteur et toute option existant sur ses actions.	Chapitre 6 – Sections 6.3 (page 221), 6.4 (page 229), 6.5 (page 230), 6.9 (page 235) et 6.10 (page 241)	-
<b>17.3.</b>	Décrire tout accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur.	Chapitre 6 – Sections 6.4 (page 229), 6.5 (page 230), 6.9 (page 235), 6.10 (page 241) et 6.12 (page 243)	-
<b>18.</b>	<b>PRINCIPAUX ACTIONNAIRES</b>		
<b>18.1.</b>	Dans la mesure où cette information est connue de l'émetteur, donner le nom de toute personne non membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance qui détient, directement ou indirectement, un pourcentage du capital social ou des droits de vote de l'émetteur qui doit être notifié en vertu de la législation nationale applicable à celui-ci ainsi que le montant de la participation ainsi détenue, ou, en l'absence de telles personnes, fournir une déclaration négative appropriée.	Chapitre 3 – Sections 3.3.1 (page 27) et 3.3.2 (page 28)	Chapitre 3 – Sections 3.3.1 et 3.3.2 (pages 14 et 15)

<b>18.2.</b>	Indiquer si les principaux actionnaires de l'émetteur disposent de droits de vote différents, ou fournir une déclaration négative appropriée.	Chapitre 3 – Section 3.3.1 (page 27)	Chapitre 3 – Section 3.3.1 (page 14)
<b>18.3.</b>	Dans la mesure où ces informations sont connues de l'émetteur, indiquer si celui-ci est détenu ou contrôlé, directement ou indirectement, et par qui ; décrire la nature de ce contrôle et les mesures prises en vue d'assurer qu'il ne soit pas exercé de manière abusive.	Chapitre 3 – Section 3.3.3 (page 32)	-
<b>18.4.</b>	Décrire tout accord, connu de l'émetteur, dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner un changement de son contrôle.	Chapitre 3 – Section 3.3.3 (page 32)	-
<b>19.</b>	<p><b>OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTÉS</b></p> <p>Le détail des opérations avec des apparentés (qui, à cette fin, sont celles prévues dans les normes adoptées conformément au règlement (CE) n° 1606/2002) conclues par l'émetteur durant la période couverte par les informations financières historiques jusqu'à la date du document d'enregistrement, doit être divulgué en application de la norme pertinente adoptée conformément audit règlement, si celui-ci s'applique à l'émetteur.</p> <p>Si tel n'est pas le cas, les informations suivantes doivent être publiées :</p> <p>a) la nature et le montant de toutes les opérations qui – considérées isolément ou dans leur ensemble – sont importantes pour l'émetteur. Lorsque les opérations avec des apparentés n'ont pas été conclues aux conditions du marché, expliquer pourquoi. Dans le cas de prêts en cours, y compris des garanties de tout type, indiquer le montant de l'encours ;</p> <p>b) le montant ou le pourcentage pour lequel les opérations avec des apparentés entrent dans le chiffre d'affaires de l'émetteur.</p>	Chapitre 6 – Section 6.7 (page 231)	Chapitre 6 – Section 6.7 (page 102)
<b>20.</b>	<b>INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR</b>		
<b>20.1.</b>	<p><b><u>Informations financières historiques</u></b></p> <p>Fournir des informations financières historiques vérifiées pour les trois derniers exercices (ou pour toute période plus courte durant laquelle l'émetteur a été en activité) et le rapport d'audit établi à chaque</p>	Chapitre 2 – Sections 2.1 (page 8) Chapitre 5 – Sections 5.1 à 5.3 (pages 91 à 99)	-

	<p>exercice. Pour les émetteurs de la Communauté, ces informations financières doivent être établies conformément au règlement (CE) n° 1606/2002 ou, si celui-ci n'est pas applicable, aux normes comptables nationales d'un Etat membre. Pour les émetteurs des pays tiers, elles doivent être établies conformément aux normes comptables internationales adoptées en application de la procédure prévue à l'article 3 du règlement (CE) n° 1606/2002 ou aux normes comptables nationales d'un pays tiers équivalentes à ces normes. En l'absence d'équivalence, les informations financières doivent être présentées sous la forme d'états financiers retraités.</p> <p>Les informations financières historiques vérifiées pour les deux derniers exercices doivent être établies et présentées sous une forme compatible avec celle qui sera adoptée dans les prochains états financiers annuels que publiera l'émetteur, compte tenu des normes, des méthodes et de la législation comptables applicables auxdits états financiers annuels.</p> <p>Si l'émetteur opère dans son domaine actuel d'activité économique depuis moins d'un an, les informations financières historiques vérifiées pour cette période doivent être établies conformément aux normes applicables aux états financiers annuels en vertu du règlement (CE) n° 1606/2002 ou, si celui-ci n'est pas applicable, aux normes comptables nationales d'un Etat membre, si l'émetteur est un émetteur de la Communauté. Pour les émetteurs des pays tiers, elles doivent être établies conformément aux normes comptables internationales adoptées en application de la procédure prévue à l'article 3 du règlement (CE) n° 1606/2002 ou aux normes comptables nationales d'un pays tiers équivalentes à ces normes. Ces informations financières historiques doivent être vérifiées.</p> <p>Si elles sont établies conformément à des normes comptables nationales, les informations financières vérifiées exigées au titre de la présente rubrique doivent inclure au minimum :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) le bilan ;</li> <li>b) le compte de résultat ;</li> <li>c) un état indiquant toutes les variations des capitaux propres ou les variations des capitaux propres autres que celles résultant de transactions sur le capital avec les propriétaires et de distribution aux propriétaires ;</li> </ul>		
--	--	--	--

	<p>d) le tableau de financement ;</p> <p>e) les méthodes comptables et notes explicatives.</p> <p>Les informations financières historiques annuelles doivent faire l'objet d'une vérification indépendante ou d'une mention indiquant si, aux fins du document d'enregistrement, elles donnent une image fidèle, conformément aux normes d'audit applicables dans un Etat membre ou à une norme équivalente.</p>		
<b>20.2.</b>	<p><b><u>Informations financières pro forma</u></b></p> <p>En cas de modification significative des valeurs brutes, décrire la manière dont la transaction pourrait avoir influé sur l'actif, le passif et le résultat de l'émetteur, selon qu'elle aurait eu lieu au début de la période couverte ou à la date indiquée.</p> <p>Cette obligation sera normalement remplie par l'inclusion d'informations financières pro forma.</p> <p>Les informations financières pro forma doivent être présentées conformément à l'annexe II et inclure toutes les données qui y sont visées.</p> <p>Elles doivent être assorties d'un rapport élaboré par des comptables ou des contrôleurs légaux indépendants.</p>	N/A	N/A
<b>20.3.</b>	<p><b><u>Etats financiers</u></b></p> <p>Si l'émetteur établit ses états financiers annuels à la fois sur une base individuelle et consolidée, inclure au moins, dans le document d'enregistrement, les états financiers annuels consolidés.</p>	Chapitre 5 – Sections 5.3 (page 99)	-
<b>20.4.</b>	<p><b><u>Vérification des informations financières historiques annuelles</u></b></p>		
<b>20.4.1.</b>	<p>Fournir une déclaration attestant que les informations financières historiques ont été vérifiées. Si les contrôleurs légaux ont refusé d'établir un rapport d'audit sur les informations financières historiques, ou si ce rapport d'audit contient des réserves ou des mises en garde sur l'impossibilité d'exprimer une opinion, ce refus, ces réserves ou ces mises en garde doivent être intégralement reproduits et assortis d'une explication.</p>	Chapitre 2 – Sections 2.1 (page 8)	-

20.4.2.	Indiquer quelles autres informations contenues dans le document d'enregistrement ont été vérifiées par les contrôleurs légaux.	En annexe du document de référence Chapitre 5 – Sections 5.3 (page 99) Chapitre 6 – Sections 6.7.1 (page 231)	-
20.4.3.	Lorsque des informations financières figurant dans le document d'enregistrement ne sont pas tirées des états financiers vérifiés de l'émetteur, en indiquer la source et préciser qu'elles n'ont pas été vérifiées.	N/A	N/A
20.5.	<b><u>Date des dernières informations financières</u></b>		
20.5.1.	Le dernier exercice pour lequel les informations financières ont été vérifiées ne doit pas remonter :  a) à plus de 18 mois avant la date du document d'enregistrement, si l'émetteur inclut, dans celui-ci, des états financiers intermédiaires qui ont été vérifiés ;  b) à plus de 15 mois avant la date du document d'enregistrement, si l'émetteur inclut, dans celui-ci, des états financiers intermédiaires qui n'ont pas été vérifiés.	N/A	N/A
20.6.	<b><u>Informations financières intermédiaires et autres</u></b>		
20.6.1.	Si l'émetteur a publié des informations financières trimestrielles ou semestrielles depuis la date de ses derniers états financiers vérifiés, celles-ci doivent être incluses dans le document d'enregistrement. Si ces informations financières trimestrielles ou semestrielles ont été examinées ou vérifiées, le rapport d'examen ou d'audit doit également être inclus. Si tel n'est pas le cas, le préciser.	N/A	Chapitre 5 – Section 5.3 (page 71)
20.6.2.	S'il a été établi plus de neuf mois après la fin du dernier exercice vérifié, le document d'enregistrement doit contenir des informations financières intermédiaires, éventuellement non vérifiées (auquel cas ce fait doit être précisé), couvrant au moins les six premiers mois du nouvel exercice.  Les informations financières intermédiaires doivent être assorties d'états financiers comparatifs couvrant la même période de l'exercice précédent ; la présentation des bilans de clôture suffit toutefois à remplir l'exigence d'informations bilancielles comparables.	N/A	Chapitre 5 – Section 5.3 (page 71)

<b>20.7.</b>	<b><u>Politique de distribution des dividendes</u></b>  Décrire la politique de l'émetteur en matière de distribution de dividendes et toute restriction applicable à cet égard.	Chapitre 3 – Section 3.5 (page 35)	Chapitre 4 – Section 4.2.19 (page 63)
<b>20.7.1.</b>	Pour chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques, donner le montant du dividende par action, éventuellement ajusté pour permettre les comparaisons, lorsque le nombre d'actions de l'émetteur a changé.	Chapitre 3 – Section 3.5 (page 35)	-
<b>20.8.</b>	<b><u>Procédures judiciaires et d'arbitrage</u></b>  Indiquer, pour une période couvrant au moins les douze derniers mois, toute procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage (y compris toute procédure dont l'émetteur a connaissance, qui est en suspens ou dont il est menacé) qui pourrait avoir ou a eu récemment des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de l'émetteur et/ou du groupe, ou fournir une déclaration négative appropriée.	Chapitre 4 – Section 4.3 (page 82)	Chapitre 4 – Section 4.3 (page 64)
<b>20.9.</b>	<b><u>Changement significatif de la situation financière ou commerciale</u></b>  Décrire tout changement significatif de la situation financière ou commerciale du groupe survenu depuis la fin du dernier exercice pour lequel des états financiers vérifiés ou des états financiers intermédiaires ont été publiés, ou fournir une déclaration négative appropriée.	Chapitre 4 – Section 4.7 (page 88)	Chapitre 4 – Section 4.7 (page 64)
<b>21.</b>	<b>INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES</b>		
<b>21.1.</b>	<b><u>Capital social</u></b>  Fournir les informations suivantes datées du bilan le plus récent inclus dans les informations financières historiques :		
<b>21.1.1.</b>	Le montant du capital souscrit et, pour chaque catégorie d'actions :  (a) le nombre d'actions autorisées ;  (b) le nombre d'actions émises et totalement libérées et le nombre d'actions émises, mais non totalement libérées ;  (c) la valeur nominale par action, ou le fait que les	Chapitre 3 – Section 3.2 (page 12)	Chapitre 3 – Section 3.2 (page 5)

	actions n'ont pas de valeur nominale ; et  (d) un rapprochement du nombre d'actions en circulation à la date d'ouverture et à la date de clôture de l'exercice. Si plus de 10% du capital a été libéré au moyen d'actifs autres que des espèces durant la période couverte par les informations financières historiques, le préciser ;		
<b>21.1.2.</b>	s'il existe des actions non représentatives du capital, leur nombre et leurs principales caractéristiques ;	N/A	N/A
<b>21.1.3.</b>	le nombre, la valeur comptable et la valeur nominale des actions détenues par l'émetteur lui-même ou en son nom, ou par ses filiales ;	Chapitre 3 – Sections 3.2 (page 12) et 3.3.5 (page 32)	Chapitre 3 – Section 3.2 (page 5)
<b>21.1.4.</b>	Le montant des valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription, avec mention des conditions et modalités de conversion, d'échange ou de souscription ;	Chapitre 3 – Section 3.2 (page 12)	Chapitre 3 – Section 3.2 (page 5)
<b>21.1.5.</b>	des informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital ;	Chapitre 3 – Section 3.2 (page 12)	Chapitre 3 – Section 3.2 (page 5)
<b>21.1.6.</b>	Des informations sur le capital de tout membre du groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option et le détail de ces options, y compris l'identité des personnes auxquelles elles se rapportent ;	N/A	N/A
<b>21.1.7.</b>	un historique du capital social pour la période couverte par les informations financières historiques, mettant tout changement survenu en évidence.	Chapitre 3 – Section 3.2.4 (page 15)	Chapitre 3 – Section 3.3 (page 14)
<b>21.2.</b>	<b><u>Acte constitutif et statuts</u></b>		
<b>21.2.1.</b>	Décrire l'objet social de l'émetteur et indiquer où son énonciation peut être trouvée dans l'acte constitutif et les statuts.	Chapitre 3 – Section 3.1.4 (page 9)	-
<b>21.2.2.</b>	Résumer toute disposition contenue dans l'acte constitutif, les statuts, une charte ou un règlement de l'émetteur concernant les membres de ses organes d'administration, de direction et de surveillance.	Chapitre 6 – Sections 6.1 (page 196)	-

21.2.3.	Décrire les droits, les privilèges et les restrictions attachés à chaque catégorie d'actions existantes.	Chapitre 3 – Sections 3.1 (page 9), 3.3.1 (page 27)	Chapitre 3 – Section 3.3.1 (page 14)
21.2.4.	Décrire les actions nécessaires pour modifier les droits des actionnaires et, lorsque les conditions sont plus strictes que la loi ne le prévoit, en faire mention.	Chapitre 3 – Section 3.1 (page 9)	-
21.2.5.	Décrire les conditions régissant la manière dont les assemblées générales annuelles et les assemblées générales extraordinaires des actionnaires sont convoquées, y compris les conditions d'admission.	Chapitre 3 – Section 3.1.9 (page 10)	-
21.2.6.	Décrire sommairement toute disposition de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement de l'émetteur qui pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.	N/A	N/A
21.2.7.	Indiquer, le cas échéant, toute disposition de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement fixant le seuil au-dessus duquel toute participation doit être divulguée.	Chapitre 3 – Section 3.1.12 (page 11)	-
21.2.8.	Décrire les conditions, imposées par l'acte constitutif et les statuts, une charte ou un règlement, régissant les modifications du capital, lorsque ces conditions sont plus strictes que la loi ne le prévoit.	Chapitre 3 – Section 3.2.1 (page 12)	-
22.	<p><b>CONTRATS IMPORTANTS</b></p> <p>Résumer, pour les deux années précédant immédiatement la publication du document d'enregistrement, chaque contrat important (autre que les contrats conclus dans le cadre normal des affaires) auquel l'émetteur ou tout autre membre du groupe est partie.</p> <p>Résumer tout autre contrat (autre que les contrats conclus dans le cadre normal des affaires) souscrit par un membre quelconque du groupe et contenant des dispositions conférant à un membre quelconque du groupe une obligation ou un engagement important(e) pour l'ensemble du groupe, à la date du document d'enregistrement.</p>	Chapitre 4 – Sections 4.1.8 (page 60)	Chapitre 4 – Section 4.1.7 (page 45)



<b>23.</b>	<b>INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS</b>		
<b>23.1.</b>	Lorsqu'une déclaration ou un rapport attribué(e) à une personne intervenant en qualité d'expert est inclus(e) dans le document d'enregistrement, indiquer le nom de cette personne, son adresse professionnelle, ses qualifications et, le cas échéant, tout intérêt important qu'elle a dans l'émetteur. Si cette déclaration ou ce rapport a été produit à la demande de l'émetteur, joindre une déclaration précisant que ce document a été inclus ainsi que la forme et le contexte dans lesquels il a été inclus, avec mention du consentement de la personne ayant avalisé le contenu de cette partie du document d'enregistrement.	N/A	N/A
<b>23.2.</b>	Lorsque des informations proviennent d'une tierce partie, fournir une attestation confirmant que ces informations ont été fidèlement reproduites et que, pour autant que l'émetteur le sache et soit en mesure de l'assurer à la lumière des données publiées par cette tierce partie, aucun fait n'a été omis qui rendrait les informations reproduites inexactes ou trompeuses. En outre, identifier la ou les source(s) d'information.	N/A	N/A
<b>24.</b>	<p><b>DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC</b></p> <p>Fournir une déclaration attestant que, pendant la durée de validité du document d'enregistrement, les documents suivants (ou copie de ces documents) peuvent, le cas échéant, être consultés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) l'acte constitutif et les statuts de l'émetteur ;</li> <li>(b) tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de l'émetteur, dont une partie est incluse ou visée dans le document d'enregistrement;</li> <li>(c) les informations financières historiques de l'émetteur ou, dans le cas d'un groupe, les informations financières historiques de l'émetteur et de ses filiales pour chacun des deux exercices précédant la publication du document d'enregistrement.</li> </ul> <p>Indiquer où les documents ci-dessus peuvent être consultés, sur support physique ou par voie électronique.</p>	Chapitre 2 – Section 2.3 (page 8)	-

<b>25.</b>	<b>INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS</b>		
	Fournir des informations concernant les entreprises dans lesquelles l'émetteur détient une fraction du capital susceptible d'avoir une incidence significative sur l'appréciation de son patrimoine, de sa situation financière ou de ses résultats.	Chapitre 3 – Section 3.3.5 (page 32) Chapitre 5 – Section 5.3.1 (page 99)	-

	Par ailleurs, conformément à l'article 23 du Règlement européen n° 809/2004 de la Commission du 24 avril 2004 et au paragraphe 134 des recommandations du CESR du 10 février 2005 pour la mise en œuvre harmonisée de la réglementation européenne sur le prospectus, Nicox, en tant que société spécialisée dans la recherche scientifique, divulgue les informations suivantes :		
	(i) dans la mesure où ils sont significatifs pour les investisseurs, des détails sur les activités de recherche et développement en laboratoire de l'émetteur, y compris des détails sur les brevets accordés, et sur l'avancée ou la réussite des tests d'efficacité de ses produits ; s'il n'existe pas d'information pertinente, une déclaration doit être fournie ; lorsqu'elle est disponible, cette information doit être fournie dans la section Recherche et Développement, brevets et licences ;	Chapitre 4 – Sections 4.1.5 (page 56), 4.1.6 (page 57), 4.1.9 (page 61) et 4.1.11 (page 62)	Chapitre 4 – Sections 4.1.5, 4.1.7 et 4.1.11 (pages 45 et 49)
	(ii) le détail des compétences collectives pertinentes et de l'expérience des membres les plus importants du personnel technique	Chapitre 4 – Section 4.1.6 (page 57) Chapitre 6 – Section 6.1.5 (page 215)	-
	(iii) dans la mesure où elles sont significatives pour les investisseurs, des informations sur le fait que l'émetteur ait conclu des accords de recherche et développement en commun avec des organismes de sa branche jouissant d'un grand prestige et d'une excellente réputation. En l'absence de tels accords, des explications sur la manière dont cette absence pourrait affecter la qualité ou la réputation des efforts de recherche ;	Chapitre 4 – Sections 4.1.8 (page 60)	Chapitre 4 – Section 4.1.7 (page 45)
	(iv) une description exhaustive de chaque produit dont le développement peut avoir une incidence significative sur les perspectives futures de l'émetteur.	Chapitre 4 – Section 4.1.4 (page 56)	Chapitre 4 – Section 4.1 (page 18)