

## NICOX SA

Société anonyme au capital de 22 899 009 euros  
Siège social : Drakkar D - 2405, route des Dolines  
Sophia Antipolis  
06560 Valbonne  
403 942 642 R.C.S. Grasse

# **DOCUMENT DE RÉFÉRENCE RAPPORT FINANCIER ANNUEL RAPPORT DE GESTION 2015**

*(incluant les informations environnementales, sociales et sociétales de la loi Grenelle 2)*

Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 15 avril 2016, conformément à l'article 212-13 du règlement général de l'Autorité des marchés financiers. Il ne pourra être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers.

Des exemplaires du Document de Référence sont disponibles auprès de Nicox S.A., Drakkar 2 D, 2405 route des Dolines, BP 313 06906 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)  
Ce document a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

En application de l'article 28 du règlement (CE) n°809/2004 de la Commission, les informations suivantes sont incluses par référence dans le présent document de référence :

- les comptes consolidés, les comptes annuels et les rapports d'audit pour l'exercice 2014 figurant aux sections 20.3 et 20.4 du document de référence de l'exercice 2014 déposé auprès de l'AMF en date du 10 avril 2015 sous le numéro D.15-0314 ;
- les comptes consolidés, les comptes annuels et les rapports d'audit pour l'exercice 2013 figurant aux sections 20.3 et 20.4 du document de référence de l'exercice 2013 déposé auprès de l'AMF en date du 2 avril 2014 sous le numéro D.14-0271 ;
- les informations financières clefs et l'examen de la situation financière et du résultat figurant aux sections 3, 9 et 10 du document de référence de l'exercice 2014 déposé auprès de l'AMF en date du 10 avril 2014 sous le numéro D.15-0314.

## SOMMAIRE

<b>1</b>	<b>PERSONNE RESPONSABLE .....</b>	<b>13</b>
1.1	Responsable du Document de Référence .....	13
1.2	Attestation du responsable du Document de Référence .....	13
<b>2</b>	<b>CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES.....</b>	<b>14</b>
2.1	Commissaires aux comptes titulaires et suppléants.....	14
2.2	Contrôleurs légaux non redésignés au cours des trois dernières années .....	14
2.3	Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux.....	14
<b>3</b>	<b>INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES.....</b>	<b>16</b>
<b>4</b>	<b>FACTEURS DE RISQUES ET ASSURANCES.....</b>	<b>18</b>
4.1	Facteurs de risques.....	18
4.1.1	Risques liés à la consommation de trésorerie et aux potentiels besoins futurs en capitaux.....	18
4.1.2	Risques liés au latanoprostène bunod, développé avec Bausch+Lomb.....	20
4.1.3	Risques liés aux activités commerciales.....	22
4.1.4	Risques spécifiques liés à l'AC-170 .....	24
4.1.5	Risques spécifiques liés à NCX 4240.....	25
4.1.6	Risques spécifiques liés à NCX 4251 .....	26
4.1.7	Risques spécifiques liés à AzaSite® et BromSite™, pris en licence auprès d'InSite Vision.....	26
4.1.8	Risques liés aux potentielles futures opérations d'acquisitions de sociétés et d'acquisitions ou de prises de licences de produits .....	27
4.1.9	Risques liés à la stratégie et à l'activité de Nicox : la recherche, le développement et la commercialisation de produits ophtalmiques .....	29
4.1.10	Autres risques .....	36
4.1.11	Risques de marché .....	36
4.2	Assurances et couverture de risques .....	36
4.2.1	Assurances .....	36
4.2.2	Couverture des risques.....	37
<b>5</b>	<b>INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR.....</b>	<b>38</b>
5.1	Historique et évolution de la Société .....	38
5.1.1	Dénomination sociale et nom commercial .....	38
5.1.2	Lieu et numéro d'enregistrement de l'émetteur.....	38
5.1.3	Date de constitution et durée de la Société.....	38
5.1.4	Forme juridique et législations applicable, siège social et numéro de téléphone du siège .....	38
5.1.5	Evènements importants de l'année 2015 et depuis le 1er janvier 2016.....	38

5.2	Investissements .....	40
5.2.1	Investissements historiques .....	40
5.2.2	Investissements en cours.....	41
5.2.3	Investissements à venir .....	41
<b>6</b>	<b>APERCU DES ACTIVITES.....</b>	<b>42</b>
6.1	Principales activités .....	42
6.1.1	Résumé des principales activités de la Société.....	42
6.1.2	Portefeuille de produits ophtalmologiques en développement.....	42
6.1.3	Principaux atouts .....	43
6.1.4	Stratégie .....	44
6.1.5	Présentation détaillée des activités de la Société.....	44
6.2	Contrats commerciaux, industriels et financiers et propriété intellectuelle.....	61
6.2.1	Principaux accords de collaboration.....	61
6.2.2	Autres accords .....	65
6.2.3	Propriété Intellectuelle.....	66
6.2.4	Accords industriels pour l’approvisionnement des produits .....	66
6.2.5	Accords de distribution portant sur les produits de Nicox .....	66
6.3	Concurrence.....	66
6.3.1	Secteur ophtalmique .....	66
6.3.2	Médicaments donneurs d’oxyde nitrique.....	68
6.4	Degré de dépendance à l’égard de brevets ou de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication .....	69
<b>7</b>	<b>ORGANIGRAMME.....</b>	<b>70</b>
7.1	Description du Groupe Nicox .....	70
7.2	Description des filiales du Groupe .....	70
<b>8</b>	<b>PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS, RAPPORT RSE .....</b>	<b>71</b>
8.1	Immobilisations corporelles.....	71
8.2	Informations RSE (Grenelle II) .....	71
8.2.1	Informations sociales .....	71
8.2.2	Informations environnementales .....	71
8.2.3	Informations sociétales .....	72
<b>9</b>	<b>EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT.....</b>	<b>77</b>
<b>10</b>	<b>TRESORERIE ET CAPITAUX.....</b>	<b>85</b>
10.1	Informations sur les capitaux de la Société .....	85
10.1.1	Financement par le capital .....	85
10.2	Flux de trésorerie .....	86
10.2.1	Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles.....	86

10.2.2	Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement.....	86
10.2.3	Flux de trésorerie net liés aux activités de financement.....	86
10.3	Conditions d'emprunt et structure de financement.....	86
10.4	Restrictions à l'utilisation des capitaux .....	86
10.5	Sources de financement attendues pour financer les immobilisations corporelles et les projets d'investissement.....	86
<b>11</b>	<b>RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES .....</b>	<b>87</b>
11.1	Recherche et développement .....	87
11.2	Brevets, propriété industrielle.....	87
<b>12</b>	<b>INFORMATIONS SUR LES TENDANCES .....</b>	<b>90</b>
<b>13</b>	<b>PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE .....</b>	<b>91</b>
<b>14</b>	<b>ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE.....</b>	<b>92</b>
14.1	Composition et fonctionnement des organes d'administration, de direction et de surveillance .....	92
14.2	Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale.....	102
<b>15</b>	<b>REMUNERATION ET AVANTAGES .....</b>	<b>103</b>
15.1	Rémunération des mandataires sociaux.....	103
15.1.1	Dirigeants mandataires sociaux (Président Directeur Général).....	103
15.1.2	Autres mandataires sociaux .....	110
15.1.3	Rémunération, attributions d'options, de bons de souscription d'actions et d'actions gratuites aux membres du Comité de direction.....	113
15.1.4	Opérations sur titres effectuées par les dirigeants de la Société .....	113
15.2	Montant total des sommes provisionnées ou constatées par le Groupe aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages.....	114
<b>16</b>	<b>FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION ....</b>	<b>115</b>
16.1	Rapport sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le Contrôle Interne.....	115
16.2	Rapport des Commissaires aux comptes sur le gouvernement d'entreprise et le Contrôle Interne .....	143
<b>17</b>	<b>SALARIES .....</b>	<b>147</b>
17.1	Rapport social .....	147
17.2	Participations, bons de souscription d'actions, stock options, actions gratuites .....	154
17.2.1	Participations .....	154
17.2.2	Bons de souscription d'actions.....	155
17.2.3	Options de souscription d'actions .....	156
17.2.4	Actions gratuites .....	159
17.3	Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur .....	161
<b>18</b>	<b>PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....</b>	<b>164</b>
18.1	Actionnariat de la Société.....	164
18.2	Existence de droits de vote différents .....	164
18.3	Contrôle de la Société.....	165
18.4	Accord sur un changement de contrôle de la Société.....	165
<b>19</b>	<b>OPERATIONS AVEC DES APPARENTES .....</b>	<b>166</b>

<b>20</b>	<b>INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR</b> .....	<b>172</b>
20.1	Informations financières historiques.....	172
20.2	Informations financières pro-forma.....	172
20.3	Etats financiers consolidés au 31 décembre 2014 .....	172
	<b>ETATS FINANCIERS CONSOLIDES 31 DECEMBRE 2015</b> .....	<b>176</b>
<b>1.</b>	<b>ENTITE PRESENTANT LES ETATS FINANCIERS</b> .....	<b>183</b>
<b>2.</b>	<b>PRINCIPES COMPTABLES</b> .....	<b>183</b>
2.1.	<i>Base de présentation et déclaration de conformité</i> .....	183
2.2.	<i>Nouvelles normes, interprétations et amendements</i> .....	183
2.3.	<i>Normes amendements et interprétations émis mais non encore en vigueur</i> .....	184
2.4.	<i>Comparabilité des comptes au 1er janvier et pour l'exercice 2014</i> .....	184
<b>3.</b>	<b>PRINCIPALES POLITIQUES COMPTABLES</b> .....	<b>186</b>
3.1.	<i>Consolidation</i> .....	186
3.2.	<i>Regroupements d'entreprises</i> .....	186
3.2.1.	<i>Comptabilité pour les regroupements d'entreprises</i> .....	186
3.2.2.	<i>Goodwill</i> .....	186
3.3.	<i>Activités destinées à être cédées</i> .....	187
3.4.	<i>Transactions et conversion en monnaie étrangère</i> .....	187
3.4.1.	<i>Transactions en monnaie étrangère</i> .....	187
3.4.2.	<i>Conversion en devise étrangère</i> .....	187
3.5.	<i>Immobilisations corporelles</i> .....	187
3.6.	<i>Immobilisations incorporelles</i> .....	188
3.6.1.	<i>Recherche et développement</i> .....	188
3.6.1.1.	<i>Activités de recherche et développement générées en interne</i> .....	188
3.6.1.2.	<i>Activités de recherche et développement acquises séparément</i> .....	188
3.6.1.3.	<i>Autres immobilisations incorporelles acquises dans le cadre d'un regroupement d'entreprises</i> <b>188</b>	
3.6.2.	<i>Autres immobilisations incorporelles</i> .....	189
3.7.	<i>Tests de dépréciation</i> .....	189
3.8.	<i>Actifs financiers</i> .....	190
3.9.	<i>Trésorerie, équivalents de trésorerie et instruments financiers</i> .....	190
3.10.	<i>Subventions publiques à recevoir</i> .....	190
3.11.	<i>Stocks</i> .....	190
3.12.	<i>Créances clients</i> .....	190
3.13.	<i>Rémunération en actions</i> .....	191
3.14.	<i>Rachat et remise en circulation d'actions ordinaires (actions propres)</i> .....	191
3.15.	<i>Provisions</i> .....	191
3.16.	<i>Engagements de retraite</i> .....	192
3.17.	<i>Chiffre d'affaires</i> .....	192
3.18.	<i>Contrats de location</i> .....	192
3.19.	<i>Impôt sur le résultat</i> .....	192
3.20.	<i>Événements postérieurs à la clôture</i> .....	193
<b>4.</b>	<b>ESTIMATIONS ET JUGEMENTS COMPTABLES DETERMINANTS</b> .....	<b>193</b>
4.1.	<i>Regroupement d'entreprises</i> .....	193
4.1.1.	<i>Laboratoires Nicox (précédemment Laboratoires Doliage)</i> .....	193

4.1.2.	<i>Nicox Ophthalmics Inc. (précédemment Acix Therapeutics Inc.)</i> .....	195
4.2.	<i>Actifs incorporels</i> .....	196
4.2.1.	<i>Accord de licence avec la société InSite Vision Inc.</i> .....	196
4.2.2.	<i>Acquisition d'AVEye Biotechnologie GmbH</i> .....	196
4.3.	<i>Objectifs société</i> .....	197
5.	<b>PRODUITS ET CHARGES</b> .....	197
5.1.	<i>Information sectorielle</i> .....	197
5.2.	<i>Chiffre d'affaires</i> .....	198
5.3.	<i>Autres produits</i> .....	198
5.4.	<i>Autres charges</i> .....	199
5.5.	<i>Charges par nature</i> .....	199
5.5.1.	<i>Frais de personnel</i> .....	199
5.6.	<i>Résultat financier net</i> .....	199
6.	<b>IMPOT SUR LE RESULTAT</b> .....	200
7.	<b>RESULTAT PAR ACTION</b> .....	200
7.1.	<i>Résultat de base par action</i> .....	200
7.2.	<i>Résultat de base par action des activités poursuivies</i> .....	200
8.	<b>IMMOBILISATIONS CORPORELLES</b> .....	201
8.1.	<i>Décomposition par nature des immobilisations</i> .....	201
8.2.	<i>Variation de l'exercice</i> .....	201
9.	<b>IMMOBILISATIONS INCORPORELLES</b> .....	202
9.1.	<i>Décomposition par nature des immobilisations</i> .....	202
9.2.	<i>Variation de l'exercice</i> .....	202
10.	<b>GOODWILL</b> .....	203
10.1.	<i>Test de dépréciation des UGT incluant un goodwill</i> .....	203
11.	<b>STOCKS</b> .....	205
12.	<b>CLIENTS</b> .....	205
13.	<b>SUBVENTIONS PUBLIQUES À RECEVOIR</b> .....	205
14.	<b>AUTRES ACTIFS COURANTS</b> .....	205
15.	<b>AUTRES ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS</b> .....	206
16.	<b>CAPITAL EMIS ET RESERVES</b> .....	206
16.1.	<i>Options pouvant avoir un effet potentiellement dilutif</i> .....	206
16.1.1.	<i>Options de souscription d'actions</i> .....	206
16.1.2.	<i>Bons de souscription d'actions</i> .....	207
16.1.3.	<i>Actions gratuites</i> .....	207
16.2.	<i>Réserves et résultat net</i> .....	207
16.3.	<i>Réserve de conversion</i> .....	207
16.4.	<i>Rémunération en actions</i> .....	207
17.	<b>PAIEMENT EN ACTIONS</b> .....	207
17.1.	<i>Options de souscription ou d'achat d'actions</i> .....	207
17.1.1.	<i>Options en circulation au 31 décembre 2015</i> .....	209
17.2.	<i>Bons de souscription d'actions</i> .....	210
17.3.	<i>Actions gratuites</i> .....	211
17.3.1.	<i>Actions gratuites en circulation au 31 décembre 2015</i> .....	213
18.	<b>PROVISIONS COURANTES ET NON COURANTES</b> .....	214

18.1.	<i>Engagements de retraite</i> .....	214
18.2.	<i>TFR</i> .....	215
19.	<b>PASSIFS FINANCIERS NON COURANTS ET COURANTS</b> .....	215
20.	<b>PASSIFS D'IMPOTS DIFFERES</b> .....	215
21.	<b>AUTRES PASSIFS COURANTS</b> .....	216
22.	<b>ENGAGEMENTS HORS BILAN</b> .....	216
22.1.	<i>Engagements – Paiements éventuels à recevoir</i> .....	216
22.1.1.	<i>Accords de licence</i> .....	216
22.1.1.1.	<i>Bausch + Lomb (Valeant)</i> .....	216
22.1.1.2.	<i>Valeant Pharmaceuticals International, Inc.</i> .....	217
22.1.1.3.	<i>Fera Pharmaceutical</i> .....	217
22.2.	<i>Engagements – Paiements éventuels à verser</i> .....	217
22.2.1.	<i>Accords de licence</i> .....	217
22.2.1.1.	<i>Pfizer</i> .....	217
22.2.2.	<i>Paiements éventuels</i> .....	218
23.	<b>OBJECTIFS, POLITIQUES ET PROCEDURES DE GESTION DU CAPITAL</b> .....	218
24.	<b>OBJECTIFS ET POLITIQUES DE GESTION DES RISQUES FINANCIERS</b> .....	219
24.1.	<i>Risque de change</i> .....	219
24.2.	<i>Risque de taux d'intérêt</i> .....	219
24.3.	<i>Risque de marché</i> .....	219
24.4.	<i>Risque de liquidité</i> .....	219
24.5.	<i>Risque de crédit</i> .....	219
24.6.	<i>Juste valeur</i> .....	220
25.	<b>RELATIONS AVEC LES PARTIES LIEES</b> .....	220
25.1.	<i>Passifs éventuels et engagements envers les salariés et les mandataires sociaux</i> .....	221
26.	<b>LISTE DES SOCIETES CONSOLIDEES AU 31 DECEMBRE 2015 ET AU 31 DECEMBRE 2014</b> .....	222
27.	<b>EVENEMENTS POST-CLOTURE</b> .....	222
20.4	<i>Vérification des informations historiques annuelles</i> .....	223
<b>ANNEXE COMPTES SOCIAUX NICOX SA EXERCICE 2015</b> .....		227
1.	<b>NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES</b> .....	232
1.1.	<i>Nature de l'activité</i> .....	232
1.2.	<i>Principes comptables</i> .....	232
1.2.1	<i>Immobilisations incorporelles</i> .....	233
1.2.2	<i>Immobilisations corporelles</i> .....	234
1.2.3	<i>Immobilisations financières</i> .....	234
1.2.4	<i>Créances</i> .....	234
1.2.5	<i>Crédit d'impôt recherche</i> .....	234
1.2.6	<i>Valeurs mobilières de placement</i> .....	235
1.2.7	<i>Conversion des éléments en devises</i> .....	235
1.2.8	<i>Provisions</i> .....	235



1.2.9 - Engagement de retraite envers le personnel.....	235
1.2.10 - Evénements postérieurs à la clôture .....	236
1.2.11 - Eléments du compte de résultat .....	236
<b>2. COMPLÉMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RÉSULTAT.....</b>	<b>236</b>
2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements.....	237
2.2 Immobilisations corporelles et amortissements .....	237
2.3 Immobilisations financières .....	238
2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice.....	239
2.5 Disponibilités et valeurs mobilières de placement .....	239
2.6 Charges constatées d'avance .....	239
2.7 Capitaux propres .....	239
2.7.1 - Généralités .....	240
2.7.2 - Options de souscription d'actions .....	241
2.7.3 - Bons de souscription d'actions .....	244
2.7.4 - Actions gratuites .....	245
2.8 Provisions pour risques et charges .....	248
2.9 Échéances des dettes à la clôture de l'exercice.....	248
2.10 Ecart de conversion.....	249
2.11 Frais de Recherche & Développement.....	250
2.12 Produits d'exploitation.....	250
2.13 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet.....	250
2.14 Charges et produits exceptionnels.....	250
2.15 Charges et produits financiers.....	251
2.16 Autres engagements financiers.....	251
2.16.1 - Engagements donnés .....	251
2.17 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux .....	254
2.18 Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau.....	255
2.19 Effectif.....	256
2.20 Impôts et situation fiscale latente .....	256
2.21 Filiales et participation.....	256
2.22 Relations avec les parties liées .....	257
2.22.1 - Engagements soumis à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2014.....	257
2.22.2- Engagements soumis à l'approbation de précédentes assemblées générales ordinaires et dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice. ....	257
2.23 Comptes consolidés.....	259
2.24 Evénements postérieurs à la clôture .....	259
2.25 Tableau des résultats des 5 derniers exercices .....	260
2.26 OBJECTIFS ET POLITIQUES DE GESTION DES RISQUES FINANCIERS.....	261
2.26.1Risque de change .....	261
2.26.2Risque de taux d'intérêt.....	261
2.26.3Risque de marché .....	261

	<i>2.26.4</i>	<i>Risque de liquidité</i> .....	261
	<i>2.26.5</i>	<i>Risque de crédit</i> .....	261
	20.5	Informations financières intermédiaires et autres .....	262
	20.6	Politique de distribution des dividendes .....	262
	20.7	Procédures judiciaires et d'arbitrages .....	262
	20.8	Changement significatif de la situation financière ou commerciale depuis le 1er janvier 2016 .....	262
<b>21</b>		<b>INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES</b> .....	<b>263</b>
	21.1	Capital social .....	263
	21.1.1	Capital social statutaire et actions en circulation.....	263
	21.1.2	Actions non représentatives du capital .....	263
	21.1.3	Acquisition par la Société de ses propres actions.....	263
	21.1.4	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.....	264
	21.1.5	Délégations d'augmentation de capital en cours de validité .....	265
	21.1.6	Information sur le capital de toute société du Groupe faisant l'objet d'une option 267	
	21.1.7	Historique du capital social pour la période couverte par les informations financières historiques .....	267
	21.2	Actes constitutifs et statuts .....	268
	21.2.1	Objet social .....	268
	21.2.2	Dispositions contenues dans les statuts et le règlement intérieur du Conseil d'administration concernant les membres des organes d'administration .....	269
	21.2.3	Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions existante .	269
	21.2.4	Modification des droits des actionnaires .....	269
	21.2.5	Assemblées générales .....	269
	21.2.6	Disposition des statuts, d'une charte ou d'un règlement qui pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de contrôle .....	270
	21.2.7	Franchissement de seuils statutaires .....	270
	21.2.8	Modifications du capital social.....	271
	21.2.9	Autres renseignements de caractère général.....	271
	21.3	Marché des titres de la Société .....	272
<b>22</b>		<b>CONTRATS IMPORTANTS</b> .....	<b>273</b>
<b>23</b>		<b>INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS</b> .....	<b>274</b>
<b>24</b>		<b>DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC</b> .....	<b>275</b>
	24.1	Responsable de la communication financière.....	275

24.2	Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières .....	275
<b>25</b>	<b>INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS .....</b>	<b>276</b>

## TABLE DE CONCORDANCE

La table de concordance ci-dessous permet d'identifier dans le présent Document de référence :

- les informations qui constituent le rapport financier annuel (article L.451-1-2 du Code monétaire et financier et article 222-3 du Règlement général de l'AMF) ;
- les informations qui constituent le rapport de gestion annuel (articles L. 225-100 et suivants du Code de commerce).

<b>RAPPORT FINANCIER ANNUEL « DIRECTIVE TRANSPARENCE »</b>	<b>DOCUMENT DE REFERENCE</b>
1. COMPTES ANNUELS	Paragraphe 20.4
2. COMPTES CONSOLIDES	Paragraphe 20.3
3. RAPPORT DE GESTION	Voir rubrique ci-dessous « Rapport de gestion annuel »
4. DECLARATION DE LA RESPONSABILITE	Paragraphe 1.2
5. RAPPORT DES CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES ANNUELS	Paragraphe 20.4
6. RAPPORT DES CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES CONSOLIDES	Paragraphe 20.3
7. COMMUNICATION RELATIVE AUX HONORAIRES DES CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES	Chapitre 2
<b>RAPPORT DE GESTION ANNUEL – L. 225-100 ET SUIVANTS DU CODE DE COMMERCE</b>	<b>DOCUMENT DE REFERENCE</b>
1. RAPPORT D'ACTIVITE GROUPE	Chapitres 6 et 9
2. ACTIVITES ET RESULTATS DE NICOX SA, SOCIETE MERE	Chapitre 7 et paragraphe 20.3
3. PARTICIPATIONS – CONTROLES – FILIALES	Chapitre 7
4. INFORMATIONS SOCIALES ET ENVIRONNEMENTALES	Paragraphes 8.3 et 17.1
5. RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	Chapitres 14, 15 et 16, paragraphes 17.2,
6. RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LE CAPITAL	Chapitres 18 et 21, paragraphe 17.2
7. TABLEAU RECAPITULATIF DES DELEGATIONS EN COURS DE VALIDITE ET DES UTILISATIONS FAITES AU COURS DE L'EXERCICE 2013	Paragraphe 21.1.3
8. TABLEAU DES RESULTATS DES 5 DERNIERS EXERCICES	Paragraphe 20.4
9. RAPPORT DU PRESIDENT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE ET LE CONTROLE INTERNE	Paragraphe 16.1
10. INFORMATIONS REQUISES PAR L'ARTICLE L. 225-100-3	Paragraphe 16.1, 21,20.3 (note 17)
11. INFORMATIONS SUR LES DELAIS DE PAIEMENT DES FOURNISSEURS	Chapitre 9

## **1 PERSONNE RESPONSABLE**

### **1.1 Responsable du Document de Référence**

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

### **1.2 Attestation du responsable du Document de Référence**

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

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et que le rapport de gestion figurant dans le corps du présent document présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de Nicox SA et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

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 le présent document ainsi qu'à la lecture d'ensemble du document.

Les informations financières consolidées au 31 décembre 2015 présentées dans le présent document ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux qui contient une observation qui est la suivante :

*« Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 2.4 « Comparabilité des comptes au 1<sup>er</sup> janvier et pour l'exercice 2014 » de l'annexe des comptes consolidés qui expose les éléments ayant conduit à enregistrer rétroactivement une correction des comptes antérieurement publiés en application des dispositions d'IAS 8. »*

Le Président Directeur Général  
Michele Garufi

## 2 CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

### 2.1 Commissaires aux comptes titulaires et suppléants

#### Commissaires aux Comptes titulaires

Ernst & Young Audit  
1,2 Place des Saisons – 92400 Courbevoie  
RCS Nanterre 344 366 315  
représenté par Monsieur Nicolas Pfeuty  
Commissaire aux Comptes membre de la  
compagnie régionale de Versailles

Novances David & Associés  
455 Promenade des Anglais  
Immeuble Horizon - 06285 Nice Cedex 3  
RCS Nice 326 354 099  
représenté par Monsieur Jean-Pierre Giraud  
Commissaire aux Comptes membre de la  
compagnie régionale d'Aix-en-Provence

#### Date de début du premier mandat

1999

2014

#### Durée et date d'expiration du mandat en cours

du 15 juin 2011 jusqu'à l'issue de  
l'assemblée générale statuant  
sur les comptes de l'exercice  
clos le 31 décembre 2016

du 18 juin 2014 jusqu'à l'issue de  
l'assemblée générale statuant  
sur les comptes de l'exercice  
clos le 31 décembre 2019

#### Commissaires aux Comptes suppléants

Auditex SAS  
1, 2 Place des Saisons  
92400 Courbevoie  
RCS Nanterre 377 652 938  
Commissaire aux Comptes membres de la  
compagnie régionale de Versailles

Novances Déchant et associés  
119 rue Michel Aulas  
69654 Villefranche sur Saône cedex  
RCS Villefranche-Tarare 321 562 415  
Commissaire aux Comptes membres de la  
compagnie régionale de Lyon

### 2.2 Contrôleurs légaux non redésignés au cours des trois dernières années

Les sociétés Deloitte & Associés, Commissaire aux comptes titulaire, et BEAS SARL, Commissaire aux comptes suppléant, pour la période du 28 mai 2008 au 18 juin 2014, n'ont pas été redésignés lors de l'assemblée générale ordinaire du 18 juin 2014 statuant sur l'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013. Lors de cette assemblée, le Conseil a soumis à l'assemblée la désignation des sociétés Novances David & Associés et Novances Déchant et associés, lesquelles ont été à cette date nommées, respectivement, Commissaire aux comptes titulaire et Commissaire aux comptes suppléant.

### 2.3 Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux

Au titre des exercices 2014 et 2015, les honoraires engagés par Nicox SA et par ses filiales étrangères entrant dans le périmètre de consolidation pour ses Commissaires aux comptes et les membres de leurs réseaux se décomposent comme suit :

	NICOX SA							
	Ernst & Young Audit				Novances			
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014
<b>Audit</b>								
Commissariat aux comptes, certifications, examen des comptes individuels et consolidés								
Emetteur	189 638	124 100	20%	45%	52 915	53 000	78%	65%
Filiales intégrées	30 000	31 286	3%	11%				
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
Emetteur	732 053 <sup>(1)</sup>	120 265	77%	44%	15 000	28 000	22%	35%
<i>Sous-total</i>	<i>951 691</i>	<i>275 651</i>	<i>100%</i>	<i>100%</i>	<i>67 915</i>	<i>81 000</i>	<i>100%</i>	<i>100%</i>
<b>Autres prestations rendues par les réseaux</b>								
Fiscal	21 583							
Autres (à préciser si >10% des honoraires d'audit)								
<i>Sous-total</i>	<i>21 583</i>	<i>-</i>						
<b>TOTAL</b>	<b>973 274</b>	<b>275 651</b>			<b>67 915</b>	<b>81 000</b>		

(1) Le montant comprend principalement des missions d'audit spécifiques sur les entités du Groupe

### 3 INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Les données ci-dessous sont établies suivant les normes comptables internationales IFRS (« *International Financial Reporting Standards* »), sauf indication contraire.

#### ETAT CONSOLIDÉ DU RESULTAT GLOBAL

	Exercice clos le 31 décembre	
	2015	2014 retraité <sup>1</sup>
	<i>(en milliers d'€ à l'exception des données par action)</i>	
<b>Chiffre d'affaires</b>	9 963	5 982
Coût des ventes	(5 306)	(3 291)
<b>Marge brute</b>	<b>4,657</b>	<b>2,691</b>
Frais commerciaux	(13 631)	(13 524)
Frais administratifs	(11 723)	(10 636)
Frais de recherche et développement	(6 303)	(4 432)
Autres produits	1 825	1 337
Autres charges	(807)	(646)
<b>Perte opérationnelle avant variation de la juste valeur des contreparties éventuelles et des dépréciations des immobilisations incorporelles</b>	<b>(25 982)</b>	<b>(25 210)</b>
Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles	(2 920)	4 522
Dépréciation des immobilisations incorporelles	-	(879)
<b>Résultat opérationnel</b>	<b>(28 900)</b>	<b>(21 567)</b>
Produits financiers	1 545	535
Charges financières	(550)	(857)
<b>Résultat financier net</b>	<b>996</b>	<b>(322)</b>
<b>Résultat avant impôt</b>	<b>(27 905)</b>	<b>(21 889)</b>
Charge d'impôt sur le résultat	(34)	(97)
<b>Résultat après impôt des activités poursuivies</b>	<b>(27 939)</b>	<b>(21 986)</b>
Résultat des activités abandonnées, net d'impôt	-	(1 172)
<b>Résultat net</b>	<b>(27 939)</b>	<b>(23 158)</b>
Attribuable aux propriétaires de la Société	(27 939)	(23 158)
<b>Résultat par action</b>	<b>(1,25)</b>	<b>(1,43)</b>
Résultat de base/dilué par action des activités poursuivies (en euros)	(1,25)	(1,36)
Résultat de base/dilué par action des activités abandonnées (en euros)	-	(0,07)

<sup>1</sup> Suite à des ajustements sur exercices antérieurs, la perte nette 2014 a été augmentée de €266 000. La présentation de l'Etat consolidé du résultat Global a été modifiée afin d'améliorer la lisibilité de la performance des activités du Groupe. La ligne « Marge brute » et les rubriques « variation de la juste valeur des contreparties éventuelles et dépréciations des immobilisations incorporelles » ont été créées.



Eléments de l'Etat consolidé de la situation financière

	2015	2014
Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	29 070	22 619
Instruments financiers .....	532	9 253
<b>TOTAL ACTIF</b>	<b>163 348</b>	<b>150 041</b>
<b>Total des capitaux propres .....</b>	<b>101 331</b>	<b>96 281</b>
<b>Total des passifs courants.....</b>	<b>27 008</b>	<b>9 430</b>
<b>Total des passifs non-courants.....</b>	<b>35 009</b>	<b>44 329</b>

## 4 FACTEURS DE RISQUES ET ASSURANCES

La Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats ou sa capacité à réaliser ses objectifs et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs autres que ceux exposés ci-dessous, lesquels sont présentés par ordre d'importance selon le jugement actuel de la Société.

### 4.1 Facteurs de risques

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

##### *Risques liés à la consommation de trésorerie*

Au 31 décembre 2015, les instruments financiers courants et non courants, la trésorerie et les équivalents de trésorerie du Groupe Nicox s'élevaient à 29.6 millions d'euros, étant précisé que Nicox a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir.

Nicox anticipe des besoins importants en capitaux pour mener à bien les projets suivants :

- la soumission d'un dossier de *New Drug Application* (NDA, demande d'autorisation de mise sur le marché) pour l'AC-170 à la *Food and Drug Administration* (l'organisme américain de surveillance des aliments et des médicaments, FDA) par la filiale Nicox Ophthalmics, Inc. (anciennement Acix Therapeutics Inc., acquise en octobre 2014) ;
- le financement des activités commerciales jusqu'à ce qu'une alternative stratégique soit mise en place comme annoncé en décembre 2015. En effet, Nicox évalue actuellement différentes options stratégiques qui pourraient inclure la vente, la poursuite en partenariat, ou la restructuration des activités commerciales européennes afin de réduire significativement la consommation de trésorerie. Il n'existe aucune garantie qu'un tel partenariat soit effectivement mis en place dans des délais raisonnables, ni – s'il était mis en place – qu'il permette de couvrir les frais liés aux activités commerciales ;
- les programmes de développement européens ;
- le programme de développement du NCX 4251 (forme nanocristalline de propionate de fluticasone acquise avec Nicox Ophthalmics, Inc.) ;
- le programme de développement pour les médicaments à un stade moins avancé, tels que le NCX 470 et la nouvelle génération de composés donneurs d'oxyde nitrique.

Le chiffre d'affaires tiré de la vente des produits en Europe et l'International ainsi que les paiements que Nicox a reçus de partenaires stratégiques dans le cadre d'accords de collaboration ne suffisent pas à couvrir ses charges opérationnelles et il n'existe de surcroît aucune garantie que le Groupe reçoive d'autres paiements dans le cadre de ses accords de collaboration. Par ailleurs, Nicox ne peut garantir que ses choix en termes d'utilisation de sa trésorerie se révéleront adéquats. Nicox aura besoin de lever des fonds supplémentaires dans des proportions qui seront fonction de nombreux facteurs, notamment le coût de développement ou d'enregistrement de nouveaux produits et le cas échéant leur déploiement commercial. Par conséquent, la Société pourrait être amenée à rechercher d'autres sources de financement :

- soit par voie d'augmentation de capital ;
- soit sous forme de prêt ;
- soit en signant des accords de partenariat stratégiques visant à générer de nouveaux revenus provenant de licences de brevets, ou à partager des coûts d'exploitation avec des partenaires.

Nicox ne peut garantir que ses futurs besoins en capitaux seront satisfaits, ni que des financements complémentaires seront disponibles dans des conditions acceptables. Ceci pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière et ses résultats, ainsi que son développement et ses perspectives. Si le Groupe se trouvait dans l'incapacité d'obtenir les financements nécessaires, il pourrait être contraint de retarder, réduire ou supprimer les dépenses liées à certains produits commercialisés ou à certains projets en cours de développement, de rechercher des financements à travers des accords de collaboration, d'accorder des licences pour le développement ou la commercialisation de produits qu'il aurait préféré développer ou commercialiser lui-même, ce qui aurait pour conséquence de réduire la valeur ajoutée que le Groupe pourrait retirer à terme de ces produits. Une telle situation pourrait aller jusqu'à compromettre la poursuite des activités de la société.

***La capacité de Nicox à réaliser de nouvelles augmentations de capital étant strictement encadrée, il pourrait être difficile de lever les fonds nécessaires pour financer ses opérations.***

Conformément à la législation française, le capital social de Nicox ne peut être augmenté qu'avec l'accord des actionnaires réunis en Assemblée générale extraordinaire. Les actionnaires peuvent transférer au Conseil d'administration une délégation de compétence ou une délégation de pouvoir afin de procéder à une augmentation de capital.

Par ailleurs, le Code de commerce impose certaines restrictions sur la capacité de la Société à fixer le prix des actions offertes sans droit préférentiel de souscription dans le cadre d'une offre publique ou d'un placement privé sans indication des bénéficiaires, ce qui pourrait empêcher la Société de mener à bien une augmentation de capital. Plus précisément, selon le Code de commerce, à moins que l'offre ne représente moins de 10 % du capital social émis (et sous réserve que certaines conditions soient réalisées), aucun titre ne peut être vendu dans le cadre d'une telle offre à un prix inférieur au cours moyen pondéré en fonction du volume au cours des trois dernières séances de Bourse sur Euronext Paris précédant la fixation du prix, lequel peut être minoré d'une décote maximale de 5 %.

***Si la Société n'obtient pas les capitaux nécessaires pour financer l'ensemble de ses activités, elle pourrait se retrouver dans l'impossibilité de poursuivre avec succès le développement, le processus réglementaire ou la commercialisation de ses produits.***

Le développement de produits pharmaceutiques et de dispositifs médicaux est une activité fortement consommatrice de trésorerie. La Société estime qu'elle aura besoin de fonds supplémentaires pour continuer de financer ses activités. Ses futurs besoins en capitaux dépendront, et pourraient augmenter sensiblement du fait, de nombreux facteurs, y compris :

- l'évolution et le coût des études précliniques et des essais cliniques ainsi que des autres programmes de R&D ;
- en fonction des demandes des autorités réglementaires, l'expansion ou le prolongement des essais cliniques ;
- la portée, le degré de priorité et le nombre de ses programmes de R&D ;
- le franchissement d'étapes ou la survenue d'autres événements qui déclenchent le versement de paiements en vertu d'accords de collaboration ;

- la mesure dans laquelle le Groupe est obligé de rembourser, ou a le droit d'obtenir remboursement, les frais liés aux essais cliniques ;
- les frais liés au dépôt de brevets, à la défense de ces brevets en justice, à la maintenance et l'expansion de brevets et d'autres droits de propriété intellectuelle ;
- les frais liés à la conclusion d'accords de fabrication des produits ; et
- les frais liés à l'établissement, ou à la sous-traitance, ou à la maintenance et à l'expansion d'une infrastructure de vente et de marketing.

La Société pourrait satisfaire ses futurs besoins en capitaux via des accords de collaboration, des augmentations de capital, la souscription de prêts, le remboursement de dépenses au travers du crédit d'impôt recherche ou l'octroi de licences ; et ce jusqu'à ce qu'elle soit en mesure de générer des revenus stables et significatifs. Les bouleversements affectant les marchés boursiers ont généralement rendu plus difficile l'obtention d'un financement par le capital et pourraient avoir un effet matériellement négatif sur la capacité de Nicox à obtenir des financements en quantité suffisante. Le Groupe n'a pas la garantie, s'il obtient des financements supplémentaires, de les obtenir à des conditions acceptables. En l'absence de financements disponibles, Nicox pourrait être obligé de reporter, réduire la portée de ou mettre fin à un ou plusieurs programmes de recherche ou développement ou à une ou plusieurs activité(s). En cas de financements supplémentaires par l'émission d'actions ou d'instruments convertibles en actions, ces financements pourraient sensiblement diluer la participation des actionnaires.

#### **4.1.2 Risques liés au latanoprostène bunod, développé avec Bausch+Lomb**

Le latanoprostène bunod est un analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique développé pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Le latanoprostène bunod a été donné en licence en mars 2010 à Bausch & Lomb Incorporated (une filiale du groupe Valeant). Bausch + Lomb a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis (NDA, *New Drug Application*) en juillet 2015 pour une solution ophtalmologique de latanoprostène bunod et la FDA a fixé au 21 juillet 2016, la date cible pour finaliser sa revue du dossier.

La Société a identifié les principaux risques liés au latanoprostène bunod ci-après. Par ailleurs, il est rappelé que l'ensemble des « Risques liés à la stratégie et à l'activité de Nicox : la recherche, le développement et la commercialisation de produits ophtalmiques » s'appliquent au latanoprostène bunod (voir section 4.1.7).

##### ***Risques liés à la demande d'autorisation de mise sur le marché du latanoprostène bunod***

- comme pour toute demande de mise sur le marché d'un nouveau médicament, il existe un risque que la FDA n'autorise pas la solution ophtalmique de latanoprostène bunod ou qu'elle émette une '*Complete Response Letter*' (lettre de réponse complète) qui pourrait sensiblement retarder l'autorisation de ce médicament, ce qui pourrait nuire à la situation financière de Nicox ;
- Bausch + Lomb peut décider de retirer son dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (*New Drug Application*, NDA) déposé en juillet 2015 et de ne pas enregistrer le produit aux États-Unis.
- Si Bausch + Lomb décidait de résilier l'accord conclu avec Nicox ou si Nicox n'était pas en mesure de poursuivre seule le processus réglementaire ou de trouver un autre partenaire, le développement de ce produit devrait être arrêté définitivement, ce qui aurait un effet négatif sur la situation financière et les perspectives de Nicox.

S'agissant des autorisations de mise sur le marché en Europe, une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) devra être déposée auprès de l'EMA ou, au titre de la procédure décentralisée, auprès des autorités réglementaires nationales des pays européens visés, lesquels mèneraient un processus de validation et d'approbation scientifique visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du médicament. Les exigences de l'EMA ou des autorités réglementaires nationales peuvent différer sensiblement de celles de la FDA et ces autorités peuvent demander la réalisation d'études pré-cliniques et cliniques différentes. Rien ne garantit que Bausch + Lomb soumettra une demande d'AMM en Europe ni que cette demande sera approuvée.

En dehors des États-Unis et de l'Europe, il est également nécessaire d'obtenir des autorisations réglementaires ad hoc avant de mettre un médicament sur le marché. Cela implique des risques similaires à ceux existant avec la FDA, l'EMA ou toute autorité réglementaire nationale européenne.

***Si la solution ophtalmique de latanoprostène bunod a un potentiel commercial limité, voire inexistant, les activités du Groupe pourraient s'en trouver pénalisées.***

Dans l'hypothèse où la solution ophtalmique de latanoprostène bunod serait approuvée puis commercialisée aux États-Unis, Nicox recevrait de Bausch + Lomb des redevances nettes sur les ventes de 6 % à 11 % après déduction des paiements dus à Pfizer (voir section 6.2.1 pour des renseignements complémentaires concernant ces paiements). Les redevances perçues par Nicox dépendent des ventes enregistrées par Bausch + Lomb, lesquelles dépendent du succès commercial de la solution ophtalmique latanoprostène bunod aux États-Unis. Nicox ne peut garantir un tel succès commercial. Bausch + Lomb estime que les ventes de la solution ophtalmique de latanoprostène bunod pourraient atteindre environ 500 millions de dollars aux États-Unis et environ 1 milliard de dollars à l'échelle mondiale par an. Il existe toutefois un risque que Bausch + Lomb ait surestimé ce potentiel commercial et que les chiffres de vente réels s'avèrent inférieurs aux prévisions pour les raisons suivantes :

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

### **4.1.3 Risques liés aux activités commerciales**

#### ***Le Groupe n'est pas certain que ses filiales sont en mesure de commercialiser de manière efficace ses produits en Europe***

Les activités commerciales du Groupe en Europe et dans le reste du monde, à l'exception des États-Unis, sont gérées par ses filiales : Nicox Pharma, société française (Europe et export), Nicox Farma, société italienne (anciennement EuPharmed), Nicox Pharma GmbH, société allemande et Laboratoires Nicox, société française (anciennement Laboratoires Doliage). Ces filiales comptaient 97 salariés au 31 décembre 2015. Nicox ne peut garantir que ces effectifs sont suffisants pour assurer une commercialisation efficace d'AdenoPlus, de Zared Chocolate, de la gamme Xailin et des produits de Nicox Farma (Italie) et des Laboratoires Nicox (France). De plus, il n'existe aucune garantie que les prévisions d'évolution des ventes de ces produits se réaliseront.

Le financement de cette structure commerciale en Europe nécessite une importante trésorerie et Nicox évalue actuellement différentes options stratégiques qui pourraient inclure la vente, la poursuite en partenariat, ou la restructuration des activités commerciales européennes afin de réduire significativement la consommation de trésorerie. Cependant, il n'existe aucune garantie qu'un tel partenariat soit effectivement mis en place dans des délais raisonnables, ni – s'il était mis en place – qu'il permette de couvrir les frais liés aux activités commerciales.

#### ***Le Groupe est confronté à des risques inhérents à la conclusion d'accords de distribution dans d'autres pays.***

Nicox a mis en place un réseau de distributeurs pour commercialiser ses produits dans d'autres marchés clés, en dehors des États-Unis, de la France, de l'Italie, du Royaume-Uni, de l'Allemagne et de l'Espagne. De nombreux partenariats ont été signés depuis 2014 dans plusieurs pays : Japon, Australie, Nouvelle-Zélande, Turquie, Afrique du Sud, Botswana, Namibie, Lesotho, Swaziland, Zimbabwe, Liban, Maroc, Belgique, Pays-Bas, Luxembourg, Suisse, Liechtenstein, Roumanie, Ukraine, Biélorussie, Ouzbékistan, Kazakhstan, Kirghizstan, Tadjikistan, Turkménistan, Géorgie, Azerbaïdjan, Arménie, Iran, Emirats Arabes Unis, Koweït, Bahreïn, Qatar, Oman, Yémen, Jordanie. Dans ces pays, Nicox est donc fortement dépendant de distributeurs pour le succès commercial de ses produits. Ce succès dépend notamment de la compétence des équipes commerciales du distributeur. De plus, Nicox ne perçoit qu'un pourcentage des ventes de ses produits sur ces marchés.

En outre, les distributeurs de Nicox sont responsables des dossiers de demande de remboursement des produits dans leurs pays respectifs. Il n'existe aucune garantie qu'ils parviendront à obtenir le remboursement des produits et une absence de remboursement pourrait limiter leur potentiel commercial.

#### ***Le Groupe est confronté à des risques liés à la logistique et la dépendance à l'égard de tiers.***

Les filiales du groupe Nicox ont conclu des contrats avec des tiers pour la logistique de produits en Europe et à l'export (hors Amérique du Nord). Ces tiers sont responsables de la réception des produits fournis par les fabricants, de leur stockage puis de leur distribution aux clients, notamment aux grossistes. Toute défaillance de la fabrication, du stockage ou de la distribution des produits pourrait conduire à des ruptures de stock et avoir des conséquences néfastes pour le Groupe. Des produits pourraient notamment être perdus ou endommagés lors du transport, rendant les produits inutilisables.

#### ***Le Groupe est confronté à des risques spécifiques liés aux produits commerciaux.***

La gamme Xailin comprend six dispositifs médicaux dont cinq lubrifiants oculaires pour les symptômes de sécheresse oculaire et une solution de lavage oculaire. Il existe une forte concurrence sur le marché des lubrifiants oculaires. Les produits Xailin sont des lubrifiants oculaires dont la composition est semblable à celle d'autres lubrifiants oculaires déjà commercialisés. Par conséquent, la Société ne peut garantir qu'elle réussira à emporter une part de marché significative. De plus, cette forte concurrence entraîne des contraintes sur les prix et des marges restreintes.

AdenoPlus est un dispositif médical de diagnostic *in vitro* conçu pour faciliter le diagnostic de la conjonctivite aigüe, commercialisé par Nicox en Europe et à l'export, hors Amérique du Nord, dans le cadre d'un accord avec RPS. À ce jour, AdenoPlus n'est remboursé dans aucun pays. Cette absence de remboursement pourrait limiter l'évolution des ventes. Il n'existe aucune garantie que Nicox parviendra à obtenir le remboursement de ce produit dans les principaux marchés européens. Dans le reste du monde, les distributeurs de Nicox sont responsables des demandes de remboursement d'AdenoPlus dans leurs pays respectifs.

### ***Risques liés à la fabrication et dépendance à l'égard de tiers***

Nicox dépend de tiers pour la fabrication de tous ses produits commerciaux ou en développement, le Groupe ne disposant ni de l'infrastructure, ni de l'expérience requises pour fabriquer des produits pharmaceutiques ou des dispositifs médicaux. Si les fabricants décidaient de modifier le prix des produits, cela pourrait avoir un impact négatif sur la marge perçue par Nicox. En cas de limitation ou de rupture de production de ses produits commerciaux, Nicox pourrait être contraint d'interrompre leur commercialisation. En cas de limitation ou de rupture de production de ses produits en développement, Nicox pourrait être contraint de retarder leur développement ou leur commercialisation.

La fabrication de médicaments et de dispositifs médicaux doit se conformer à la réglementation applicable et aux bonnes pratiques de fabrication, ce qui est complexe, long et onéreux. Les fabricants peuvent se voir soumis à des inspections préalables à l'approbation des autorités réglementaires avant l'obtention des 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 des autorités réglementaires voire à des autorisations administratives qui peuvent être suspendues. Nicox 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 du Groupe à conserver l'autorisation du produit ou sa distribution, ou susceptibles d'obliger le Groupe à employer des ressources supplémentaires, financières ou non. L'activité serait négativement impactée si ses fabricants ne se conformaient pas aux réglementations et recommandations applicables.

Dans le cas où le prix de fabrication de produits ou le coût de matières premières nécessaires à leur fabrication s'avérerait plus élevé que prévu ou venait à croître de manière significative, cela pourrait affecter les perspectives commerciales de ces produits ou la marge du Groupe. Dans ces circonstances, le Groupe pourrait être amené à interrompre le développement ou la vente de ces produits ce qui pourrait avoir des conséquences sur la situation financière ou les perspectives du Groupe.

En outre, la capacité du Groupe à développer et à fournir des produits dans des délais et conditions concurrentiels peut être affectée de manière significative si, par exemple, le Groupe 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.

### ***Le Groupe est confronté à des risques liés à la gestion d'une infrastructure commerciale dans plusieurs pays dont les réglementations sont différentes***

Nicox commercialise des dispositifs médicaux et des médicaments dans différents pays. L'environnement réglementaire propre aux médicaments et aux dispositifs médicaux est très contraignant et varie d'un pays à l'autre. Les conséquences d'un non-respect, même involontaire, de la réglementation applicable pourrait avoir des conséquences graves pour la Société.

Par ailleurs, le Groupe peut être exposé à des risques de défaut de paiement de la part de ses clients et les procédures de recouvrement peuvent être difficiles à mettre en œuvre dans certains pays.

#### **4.1.4 Risques spécifiques liés à l'AC-170**

L'AC-170 est un collyre innovant et breveté à base de cétirizine développé pour traiter le prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques.

La Société a identifié les principaux risques spécifiques à l'AC-170 et les a développés ci-après. Par ailleurs, il est rappelé que l'ensemble des « Risques liés à la stratégie et à l'activité de Nicox : la recherche, le développement et la commercialisation de produits ophtalmiques » s'appliquent à l'AC-170 (voir section 4.1.9).

***Si le Groupe ne parvient pas à obtenir l'autorisation de mise sur le marché pour l'AC-170 aux États-Unis, son activité pourrait s'en trouver pénalisée.***

Lors d'une réunion préalable à la soumission d'un dossier de *New Drug Application* (NDA) (réunion « pré-NDA »), sur la base des données cliniques d'efficacité et de sécurité d'emploi disponibles, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a recommandé la soumission d'un dossier de NDA. Cependant il existe toujours un risque que des données cliniques supplémentaires soient nécessaires pour obtenir l'approbation du produit, et notamment pour répondre aux questions éventuelles que la FDA pourrait poser au cours du processus d'examen réglementaire. De plus, dans l'hypothèse où la FDA approuverait l'AC-170, il n'existe aucune garantie que les données cliniques existantes permettent d'obtenir une notice produit (« label ») favorable, notamment dans les indications ou la posologie, permettant un positionnement favorable du produit auprès des professionnels de santé. Il existe donc un risque que Nicox soit amenée à conduire un ou plusieurs essais cliniques supplémentaires afin de renforcer le dossier clinique de l'AC-170 pour favoriser l'approbation du médicament et/ou pour enrichir la notice produit. Ceci pourrait engendrer des coûts de développement supplémentaires pour le Groupe et des délais dans l'approbation et la mise sur le marché du produit. Comme pour toute demande de commercialisation, il existe un risque que la FDA refuse l'approbation du produit, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur la situation financière et les perspectives du Groupe.

***Le lancement de l'AC-170 pourrait échouer aux États-Unis.***

À ce jour, Nicox ne dispose d'aucune infrastructure commerciale aux États-Unis. Dans l'hypothèse où l'AC-170 serait approuvé aux États-Unis, Nicox devrait envisager plusieurs options pour mettre ce médicament sur le marché :

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

***Le Groupe est confronté à certains risques liés au potentiel commercial de l'AC-170 aux États-Unis***

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



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

#### **4.1.5 Risques spécifiques liés à NCX 4240**

La Société a identifié les principaux risques spécifiques à NCX 4240 ci-après. Par ailleurs, il est rappelé que l'ensemble des « Risques liés à la stratégie et à l'activité de Nicox : la recherche, le développement et la commercialisation de produits ophtalmiques » s'appliquent à NCX 4240 (voir section 4.1.9).

##### ***Le développement et lancement de NCX 4240 pourrait être retardé.***

Nicox évalue actuellement différentes options stratégiques qui pourraient inclure la vente, la poursuite en partenariat ou la restructuration des activités commerciales européennes afin de réduire significativement la consommation de trésorerie. Le portefeuille de produits en développement pour le marché européen, dont NCX 4240 pour le conjonctivite virale, fait l'objet de discussions avec des partenaires potentiels. Par conséquent, le développement de ce produit en Europe pourra dépendre de la mise en place d'un partenariat stratégique en Europe et des termes de ce partenariat. Il n'existe aucune garantie qu'un tel partenariat soit effectivement mis en place dans des délais raisonnables, ni – s'il était mis en place – que le partenaire poursuive le développement de NCX 4240.

NCX 4240 est un dispositif médical en développement et il existe un risque que les données de développement ne s'avèrent pas suffisantes pour demander un marquage CE, ou que les travaux de développement nécessaires à l'obtention de ces données soient plus coûteux que prévu. Il existe un risque le marquage CE pour NCX 4240 ne soit pas obtenu dans des délais raisonnables. Si la date d'obtention de ce marquage CE était retardée, cela entraînerait un report de la mise sur le marché de ce produit, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur les perspectives commerciales de ce produit en Europe.

Un échec dans le développement ou la non-obtention du marquage CE pour NCX 4240 pourrait avoir un effet négatif sur la situation financière du Groupe.

##### ***Si NCX 4240 obtient un marquage CE, le Groupe pourrait faire face à certains risques commerciaux.***

Dans l'hypothèse où NCX 4240 obtenait un marquage CE, son succès commercial dépendrait de plusieurs facteurs (aucun de ces facteurs ne pouvant être garanti par la Société), notamment :

- les compétences des équipes commerciales de Nicox et de ses distributeurs ;
- les conditions de prix et de remboursement ;
- le maintien et le développement de capacités de production commerciales avec des tiers ;
- l'acceptation du produit par la communauté médicale ; et

- la disponibilité des produits en pharmacie.

Par ailleurs, le succès commercial de NCX 4240 pourrait dépendre de l'obtention d'un éventuel remboursement du produit par les autorités de santé.

#### **4.1.6 Risques spécifiques liés à NCX 4251**

La Société a identifié les principaux risques spécifiques à NCX 4251 ci-après. Par ailleurs, il est rappelé que l'ensemble des « Risques liés à la stratégie et à l'activité de Nicox : la recherche, le développement et la commercialisation de produits ophtalmiques » s'appliquent à NCX 4251 (voir section 4.1.7).

*Le développement NCX 4251 pourrait être retardé ou échouer.*

NCX 4251 est un produit pharmaceutique en développement qui n'est pas encore entré en Phase 2 de développement clinique. Il existe un risque que les résultats de ces études ne soient pas suffisants pour avancer le développement du produit Phase 3, ou que des autres études s'avèrent nécessaires avant de pouvoir avancer son développement. Les études peuvent être plus coûteuses ou plus longues que prévu. Il n'existe aucune garantie que Nicox puisse déposer un NDA pour NCX 4251 dans le futur.

#### **4.1.7 Risques spécifiques liés à AzaSite<sup>®</sup> et BromSite<sup>™</sup>, pris en licence auprès d'InSite Vision**

La Société a identifié les principaux risques spécifiques à AzaSite<sup>®</sup> et BromSite<sup>™</sup> ci-après. Par ailleurs, il est rappelé que l'ensemble des « Risques liés à la stratégie et à l'activité de Nicox : la recherche, le développement et la commercialisation de produits ophtalmiques » s'appliquent à AzaSite<sup>®</sup> et BromSite<sup>™</sup> (voir section 4.1.9).

*Le lancement d'AzaSite<sup>®</sup> et de BromSite<sup>™</sup> pourrait être retardé.*

Nicox évalue actuellement différentes options stratégiques qui pourraient inclure la vente, la poursuite en partenariat, ou la restructuration des activités commerciales européennes afin de réduire significativement la consommation de trésorerie. Le portefeuille de produits en développement pour le marché européen, dont AzaSite<sup>®</sup> pour le traitement de la conjonctivite bactérienne et BromSite<sup>™</sup> pour le traitement de l'inflammation et la prévention de la douleur après une chirurgie de la cataracte, fait l'objet de discussions avec les partenaires potentiels. Par conséquent, le développement de ces produits pourra dépendre de la mise en place d'un partenariat stratégique en Europe et des termes de ce partenariat. Il n'existe aucune garantie qu'un tel partenariat soit effectivement mis en place dans des délais raisonnables, ni – s'il était mis en place – que le partenaire poursuive le développement d'AzaSite<sup>®</sup> et BromSite<sup>™</sup>.

Il existe un risque que les dossiers de demande d'AMM d'AzaSite<sup>®</sup> et/ou de BromSite<sup>™</sup> ne soient pas déposés dans des délais raisonnables. Si la date de dépôt de dossier pour AzaSite<sup>®</sup> et/ou BromSite<sup>™</sup> était retardée, cela entraînerait un report de la mise sur le marché de ces médicaments, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur les perspectives commerciales de ces produits en Europe.

Par ailleurs, dans le cadre des dépôts de demandes d'AMM d'AzaSite<sup>®</sup> et de BromSite<sup>™</sup>, Nicox et/ou son futur partenaire aura le droit d'utiliser les données du dossier d'enregistrement américain d'AzaSite<sup>®</sup>, lequel est déjà approuvé aux États-Unis, et les données obtenues dans les études conduites avec BromSite<sup>™</sup>. Il se peut toutefois que des données cliniques supplémentaires soient nécessaires pour obtenir l'approbation de l'un et/ou l'autre des produits dans l'Union européenne, notamment pour répondre aux questions éventuelles que les agences réglementaires européennes pourraient poser au cours du processus de revue. De plus, il n'existe aucune garantie que les données cliniques existantes permettent d'obtenir une notice réglementaire favorable permettant une différenciation par rapport aux médicaments existants dans ces indications.

Il existe donc un risque que Nicox et/ou son futur partenaire soit amené à conduire une ou plusieurs études cliniques supplémentaires afin de renforcer le dossier clinique d'AzaSite<sup>®</sup> et/ou de BromSite<sup>™</sup> pour favoriser leur approbation et/ou pour enrichir la notice produit. Ceci pourrait engendrer des coûts de

développement supplémentaires pour le Groupe et des délais dans l'approbation et la mise sur le marché du produit. Comme pour toute demande d'AMM, il existe un risque que les autorités européennes refusent l'approbation d'AzaSite<sup>®</sup> et/ou de BromSite<sup>™</sup>, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur la situation financière du Groupe.

***Si AzaSite<sup>®</sup> et BromSite<sup>™</sup> sont approuvés, le Groupe pourrait faire face à certains risques commerciaux.***

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

- les compétences des équipes commerciales de Nicox et de ses distributeurs ;
- les conditions de prix et de remboursement ;
- le maintien et le développement de capacités de production commerciales avec des tiers ;
- l'acceptation du médicament par la communauté médicale ; et
- la disponibilité des médicaments en pharmacie.

#### **4.1.8 Risques liés aux potentielles futures opérations d'acquisitions de sociétés et d'acquisitions ou de prises de licences de produits**

Le Groupe a réalisé et pourrait continuer de réaliser des opérations d'acquisition ou de prises de licence. Si le Groupe décidait de mettre en œuvre de telles opérations, il pourrait ne pas être en mesure d'identifier des cibles d'acquisition appropriées ni de réaliser des acquisitions à des conditions acceptables ou encore pourrait se trouver dans l'impossibilité de mener à bien l'intégration de ces acquisitions, ce qui serait susceptible de perturber les opérations du Groupe et d'avoir une incidence négative sur ses activités et ses résultats.

Nicox pourrait continuer à rechercher des acquisitions dans le but d'optimiser son *business model*, de développer sa base de clientèle, d'accéder à de nouveaux marchés et de réaliser des économies d'échelle. Les acquisitions impliquent certains risques connus et inconnus qui pourraient faire que la croissance et les résultats d'exploitation réels du Groupe diffèrent de ses prévisions. Ainsi, le Groupe :

- pourrait ne pas parvenir à identifier des cibles d'acquisition convenables à des conditions acceptables ;
- pourrait rechercher des acquisitions dans des pays étrangers, ce qui représente des risques supérieurs à ceux inhérents aux acquisitions nationales ;
- pourrait se trouver en concurrence avec d'autres entreprises pour acquérir des produits et des activités complémentaires, ce qui pourrait se traduire par une moindre disponibilité ou une hausse des coûts d'acquisition des cibles visées ;
- pourrait ne pas obtenir les financements nécessaires à des conditions favorables, ou ne pas obtenir de financement du tout, pour réaliser tout ou partie des acquisitions potentielles ; ou
- les produits ou activités acquis pourraient ne pas dégager des résultats conformes aux prévisions du Groupe, lequel risquerait alors de ne pas réaliser le chiffre d'affaires et les bénéfices escomptés.

De plus, une telle stratégie d'acquisition pourrait détourner l'attention de la Direction de ses activités existantes, entraînant une perte de clients et de salariés clés. Cette stratégie pourrait également exposer la Direction à des problèmes ou des responsabilités non anticipés, comme la responsabilité en tant que successeur de responsabilités contingentes ou non révélées liées aux activités ou actifs acquis.

Si le Groupe ne parvient pas à réaliser efficacement l'évaluation préalable de ces cibles potentielles (*due diligence*), il risque, par exemple, de ne pas identifier les difficultés des sociétés cibles ou de ne pas repérer des incompatibilités ou d'autres obstacles à une intégration réussie. Son incapacité à intégrer de manière satisfaisante des acquisitions futures pourrait l'empêcher de retirer tous les bénéfices de ces acquisitions et affaiblir considérablement ses activités opérationnelles. Le processus d'intégration peut également perturber son activité et, si de nouveaux produits ou activités ne sont pas mis en œuvre de manière efficace, empêcher la réalisation de la totalité des avantages escomptés par le Groupe et pénaliser ses résultats d'exploitation. De plus, l'intégration totale de nouveaux produits ou de nouvelles activités peut occasionner des problèmes, dépenses, responsabilités et réactions de la concurrence non anticipés. Figurent parmi les difficultés liées à l'intégration d'une acquisition, entre autres :

- des difficultés d'intégration des produits ou activités de l'entreprise cible avec ceux du Groupe ;
- une incompatibilité entre les techniques de commercialisation et de gestion des salariés ;
- maintenir le moral du personnel et conserver les salariés clés ;
- l'intégration de la culture des deux entreprises ;
- le maintien de relations clients stratégiques importantes ;
- la consolidation des infrastructures d'entreprise et administratives et la suppression des doublons ; et
- la coordination et l'intégration d'organisations séparées géographiquement.

En outre, même si l'intégration des opérations d'une acquisition est réussie, le Groupe peut ne pas retirer tous les avantages escomptés, y compris en termes de synergies, d'économies de coûts ou d'opportunités de croissance attendues. Ces avantages peuvent ne pas être obtenus dans les délais prévus, voire ne jamais se matérialiser.

De plus, du fait d'acquisitions, le Groupe peut se retrouver contraint :

- d'utiliser une partie substantielle de ses ressources de trésorerie ;
- d'accroître ses dépenses et son niveau d'endettement, si le Groupe doit réaliser des emprunts supplémentaires pour financer une acquisition ;
- d'assumer des responsabilités pour lesquelles le Groupe ne sera pas indemnisé par les anciens propriétaires, sachant qu'en outre les obligations d'indemnisation peuvent faire l'objet de litiges ou d'inquiétudes en lien avec la solvabilité des précédents propriétaires ;
- de perdre des contrats existants ou potentiels en raison de conflits d'intérêts ;
- de subir des conséquences fiscales défavorables ou des charges de rémunération différées ;
- de subir des dépréciations importantes et immédiates ou de faire l'objet de litiges.

#### **4.1.9 Risques liés à la stratégie et à l'activité de Nicox : la recherche, le développement et la commercialisation de produits ophtalmiques**

La réglementation en vigueur est différente s'agissant de médicaments ou de dispositifs médicaux, et elle diffère également de pays en pays. Les risques généraux liés aux essais non-cliniques et cliniques, aux contraintes réglementaires et à la mise sur le marché de produits pharmaceutiques et de dispositifs médicaux, sont présentés ci-après. Jusqu'en 2013, Nicox n'avait jamais détenu d'autorisation de mise sur le marché ou de marquage CE en Europe. Nicox a peu d'expérience dans ce domaine, et ses effectifs sont limités. Suite à l'acquisition d'Eupharmed en Italie (désormais dénommée Nicox Farma) et des Laboratoires Doliage en France (désormais dénommés Laboratoires Nicox), le Groupe Nicox détient plusieurs autorisations de mise sur le marché et plusieurs marquages CE en Italie et en France.

Les médicaments ne peuvent pas être commercialisés dans un territoire donné avant d'avoir été approuvés par l'autorité réglementaire compétente et tout développement pharmaceutique nécessite la réalisation d'essais non-cliniques et cliniques pour démontrer la sécurité d'emploi et l'efficacité du composé évalué. L'issue défavorable d'essais cliniques ou de demandes d'autorisations réglementaire pour les médicaments développés par la Société est susceptible d'avoir un effet très défavorable sur son activité.

##### ***Risques liés aux contraintes réglementaires***

- Le processus réglementaire peut donner lieu à des retards ou des rejets. Les autorités réglementaires américaine et européenne tendent à imposer des exigences de plus en plus lourdes, notamment en ce qui concerne le volume des données demandées pour démontrer la sécurité et l'efficacité des produits.
- L'atteinte des objectifs principaux des études cliniques, même avec des résultats statistiquement significatifs, n'offre aucune garantie concernant l'enregistrement ultérieur des médicaments en développement. En effet, les autorités réglementaires peuvent par exemple estimer que le comparateur n'était pas adéquat, que le nombre de patients inclus était insuffisant ou que les résultats, bien que statistiquement significatifs, ne sont pas significatifs d'un point de vue clinique.
- Même après leur approbation, les médicaments, les dispositifs médicaux et leurs fabricants sont soumis à un examen continu et permanent, et la découverte de problèmes, ou l'incapacité de se conformer aux exigences de fabrication et de contrôle de la qualité peuvent entraîner des restrictions dans la distribution, la vente ou l'utilisation de ces produits, voire leur retrait du marché.
- Les autorités réglementaires ont 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 du produit.
- L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), 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. Une société qui ne serait pas en mesure de s'y conformer pourrait faire l'objet de poursuites réglementaires ou civiles, ou être condamnée à payer des amendes.
- De nouvelles réglementations peuvent être édictées.

- Compte tenu de la disparité des réglementations et des procédures qui varient d'un pays à l'autre, l'obtention d'autorisations dans chaque pays concerné dans un délai raisonnable ne peut être garantie.
- Dans le cadre de ses travaux de recherche et de développement, Nicox est ou peut être soumise à des réglementations en matière de normes de sécurité, de bonnes pratiques de laboratoire (BPL), de bonnes pratiques cliniques (BPC), de bonnes pratiques de fabrication (BPF), d'utilisation expérimentale des animaux, d'utilisation et de destruction de substances dangereuses et à des réglementations et bonnes pratiques de surveillance du marché (notamment la réactovigilance, la matériovigilance et pharmacovigilance) lorsque les produits sont commercialisés. 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.

### ***Risques liés à la mise sur le marché de produits pharmaceutiques et de dispositifs médicaux***

- les autorisations réglementaires peuvent ne pas être reçues dans un délai permettant une rentabilité commerciale ;
- les produits peuvent être difficiles à produire à l'échelle industrielle ou leur production à l'échelle industrielle peut s'avérer trop coûteuse ;
- les produits peuvent ne pas être rentables en raison de leur coût de fabrication, de distribution et/ou de leur prix de vente tel qu'imposé par les autorités réglementaires compétentes ;
- les produits pourraient ne pas obtenir d'accord de remboursement dans certains pays ce qui pourrait compromettre leur potentiel commercial dans certains territoires ;
- il pourrait s'avérer difficile d'atteindre des standards de qualité acceptables ;
- la Société peut ne pas trouver de partenaire commercial pour la commercialisation de ses produits ;
- les produits pourraient ne pas être commercialisables en raison de droits détenus par des tiers ;
- des tiers peuvent commercialiser des produits similaires présentant un rapport bénéfice/risque supérieur ou à un prix plus compétitif ; et
- un effet secondaire ou un problème qualité de fabrication peut apparaître à tout moment pour un produit commercialisé, ce qui pourrait entraîner la restriction ou le retrait des autorisations réglementaires pour ce produit.

Chacun des risques présentés ci-dessus est susceptible d'affecter gravement la situation financière de la Société et ses perspectives.

### ***Incertitude relative aux prix 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 rentables 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 géographique ciblée. La Société ne peut garantir que ses produits obtiendront des accords de prix permettant une commercialisation rentable dans le contexte général où la pression sur les prix et le remboursement s'intensifie (contrôle accru sur les prix, déremboursement croissant, tendance à promouvoir des médicaments génériques).

En effet, le succès commercial des produits du Groupe dépend 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 cherchent à contrôler les dépenses de santé publique en limitant le remboursement de nouveaux produits. Le Groupe ne peut garantir que lui-même, ses partenaires ou ses concessionnaires obtiendront un taux de remboursement ou un prix suffisant pour les produits de la Société, et la rentabilité 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 la liberté de prescription sont encadrés et limités par les pouvoirs publics. 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 revenus que la Société pourrait obtenir dans le cadre de ses partenariats et accords de licence.

***Risques liés aux fabricants, aux coûts de fabrication des produits, au prix des matières premières et dépendance à l'égard de fabricants tiers*** (voir section 4.1.2. Risques liés aux activités commerciales)

***Protection incertaine procurée par les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle; absence de protection pour certains produits ; dépendance à l'égard des secrets commerciaux***

*Produits protégés par des brevets et par d'autres droits de propriété intellectuelle*

S'agissant de produits protégés par brevet, si le ou les brevets relatifs à un produit développé par la Société, pris en licence ou acquis 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, la législation relative aux brevets varie d'un pays à l'autre et est en constante évolution. La Société peut, pour des raisons budgétaires ou d'autres raisons, ne pas être en mesure de conserver l'ensemble de son portefeuille de brevets compte tenu des coûts élevés des annuités et de potentielles poursuites judiciaires.

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'initieront pas des manœuvres leur permettant de développer des produits qui n'entrent pas dans le champ de protection de ses brevets ; ou
- que les produits qu'elle développe ou qu'elle pourrait prendre en licence ou acquérir ne contreferont pas, ou ne seront 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 dans les territoires concernés. 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*

La délivrance d'un brevet ne garantit ni sa validité ni son opposabilité et pourrait ne pas offrir de protection exclusive ou d'avantage concurrentiel contre des concurrents disposant de produits similaires.

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.

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

Des concurrents peuvent ou pourraient contrefaire des brevets des produits développés ou commercialisés par Nicox ou tenter de les contourner. La Société peut se voir contrainte de recourir à des actions judiciaires afin de faire valoir ses droits, protéger ses secrets commerciaux ou pour déterminer le domaine et la validité des droits exclusifs de tiers. De plus, la capacité du Groupe 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. Tout contentieux pour faire valoir ou défendre les droits du Groupe 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*

Les produits développés ou pris en licence par la Société ne doivent pas enfreindre des droits exclusifs appartenant à des tiers. Des tiers pourraient également arguer de la contrefaçon par Nicox de leurs brevets ou autres droits de propriété intellectuelle. Si une action judiciaire est intentée à ce titre contre la Société, il ne peut être garanti que la Société obtiendrait gain de cause. De plus, même si Nicox a mené des recherches d'antériorité afin de déterminer si ses droits contreviennent à des droits détenus par des tiers, elle ne peut être certaine que tous les droits pertinents ont été identifiés en raison de l'incertitude inhérente à ce type de recherches.

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 ainsi qu'à payer des redevances. 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.

### *Produits non protégés par des droits de propriété intellectuelle ; secrets commerciaux*

La Société peut être amenée à commercialiser des médicaments ou des dispositifs médicaux qui ne sont pas protégés, dans tout ou partie des territoires concernés, par des droits de propriété intellectuelle. Dans ce cas, il est probable que d'autres acteurs du marché commercialiseront sur les mêmes marchés des produits similaires ou identiques, ce qui pourrait affecter gravement les perspectives commerciales pour ces produits, voire la situation financière de la Société.

Lorsqu'existe du savoir-faire non-public ou d'autres secrets commerciaux concernant un produit (que ce produit soit ou non protégé par brevet), la Société ne peut être certaine que la confidentialité pourra être assurée et que ce savoir-faire ou ces secrets commerciaux ne seront pas divulgués. En cas de divulgation, les produits concernés par ces secrets commerciaux pourraient voir leur potentiel commercial amoindri.

### *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, notamment pour ses produits. Ces demandes de dépôt de marques peuvent ne pas aboutir à un enregistrement ou être annulées après leur enregistrement en cas



de non utilisation, de déchéance ou de contrefaçon. La Société peut se voir interdire l'utilisation du nom de marque. 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. Par ailleurs, les marques destinées à désigner des produits peuvent être rejetées par les autorités réglementaires compétentes.

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

La Société ne peut garantir que les engagements de confidentialité conclus avec ses salariés, consultants et sous-traitants seront respectés, qu'elle disposera de recours suffisants en cas de divulgation d'informations confidentielles, 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 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 travaux 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 et sa situation financière.

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

Pour optimiser ses chances de mettre des produits sur le marché avec succès, il peut être préférable pour Nicox de conclure des accords de collaboration avec des sociétés tierces. La Société ne peut garantir qu'elle sera en mesure de maintenir les 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 et de manière discrétionnaire à l'accord ou décide de ne pas commercialiser le produit. Si les partenaires actuels décidaient de mettre fin aux accords en place, ou au développement des composés sélectionnés, la Société devrait alors poursuivre le développement de ces produits elle-même, rechercher de nouveaux partenaires ou renoncer à leur développement. Une telle situation pourrait augmenter les dépenses de la Société et/ou nuire à ses activités. 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.

Des conflits peuvent survenir avec des partenaires de la Société. En outre, les partenaires de la Société pourraient chercher à la concurrencer. L'existence d'éventuelles clauses de non-concurrence dans les accords de collaboration de la Société peuvent ne pas lui apporter une protection suffisante.

Nicox dépend également de consultants externes et de sous-traitants (tels que des chercheurs universitaires, des médecins spécialistes et des organismes de recherche clinique et préclinique) pour le développement de ses produits. Les accords de la Société avec de tels consultants et sous-traitants peuvent comporter des clauses de limitation de responsabilité au bénéfice du cocontractant, de sorte que la Société pourrait ne pas être en mesure d'obtenir la réparation de l'entier préjudice qu'elle est susceptible de subir en cas de défaillance du cocontractant. 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 peuvent résilier leur contrat à tout moment.

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

- L'obtention des autorisations requises pour procéder à des essais cliniques ne peut être garantie.

- Il ne peut être garanti que les essais autorisés seront réalisés dans les délais prévus ou qu'ils pourront l'être sans ressources ou connaissances importantes supplémentaires.
- La responsabilité de toute société conduisant des essais cliniques pourrait être engagée vis-à-vis des patients ou volontaires sains participant ou ayant participé 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, l'impact de ce risque est limité par la souscription de polices d'assurance portant sur la conduite d'études cliniques. Les sociétés pharmaceutiques 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.
- 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 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.
- Les médicaments en développement ou les dispositifs médicaux peuvent ne pas avoir les effets recherchés ou peuvent présenter des effets indésirables empêchant l'obtention des autorisations réglementaires ou limitant leur commercialisation. Il est fréquent que des résultats favorables des études précliniques et des essais cliniques préliminaires ne soient pas confirmés lors d'essais cliniques ultérieurs.
- Les essais cliniques peuvent produire des données insuffisantes pour l'obtention d'une autorisation réglementaire.

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

Les activités de la Société dépendent d'un certain nombre de dirigeants et scientifiques clés, notamment les membres du Comité de direction. La concurrence pour le recrutement des dirigeants et du personnel qualifié est très importante dans le domaine d'activité du Groupe. La Société ne peut garantir qu'elle sera en mesure de conserver les ressources humaines dont elle dispose actuellement ni qu'elle sera en mesure de recruter de nouvelles ressources qui lui seraient nécessaires.

### ***Risques liés aux nouveaux produits***

Le développement ou la vente de nouveaux produits (médicaments ou dispositifs médicaux) génère des risques liés à leur nouveauté.

Les Nouvelles Entités Moléculaires (NEMs) sont des composés dont le profil chimique et pharmacologique n'est pas connu lors de leur découverte. Les médicaments en développement couverts par des brevets déposés par Nicox concernant notre technologie de la donation de l'oxyde nitrique sont des NEMs. Chaque NEM doit faire l'objet d'études ou de tests approfondis afin que ses propriétés chimiques et pharmacologiques puissent être étudiées et explorées en détail. Le résultat de ces études peut conserver une part d'incertitude. 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 préalables en laboratoire, ni que ces composés n'interagiront de manière imprévisible et toxique avec les fonctions biologiques de l'homme.

Certains produits pharmaceutiques en développement par Nicox comprennent des molécules déjà approuvées, soit pour des indications similaires (par exemple AzaSite® et BromSite™) soit pour d'autres indications (par exemple NCX 4251). Si des données de développement relatives au développement

antérieur de ces molécules sont disponibles, Nicox peut les utiliser, mais il existe un risque qu'une molécule utilisée dans une autre formulation ou pour une autre indication montre des effets secondaires différents. Des études de sécurité additionnelles et/ou des études d'efficacité dans la nouvelle indication ou formulation pourraient être requises.

S'agissant des nouveaux dispositifs médicaux, leur mise au point, leur fabrication et leurs propriétés n'étant pas connus lors de leur conception, des difficultés peuvent surgir qui amènent la Société à interrompre leur développement où leur vente, ce qui pourrait affecter les perspectives ou la situation financière de la Société.

### ***Responsabilité du fait des produits et couverture par les polices d'assurance***

L'utilisation de médicaments en développement dans des essais cliniques et l'éventuelle vente de médicaments ou la vente de dispositifs médicaux peut exposer 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 de la vente de dispositifs médicaux, d'essais cliniques de ses médicaments en développement ou de la future vente commerciale de ses médicaments en développement, sa responsabilité pourrait être engagée de manière significative, ce qui pourrait avoir des conséquences néfastes pour la Société.

La Société estime qu'elle a obtenu une couverture d'assurance raisonnablement adéquate pour couvrir ses activités actuelles. La Société pourrait ne pas être en mesure de maintenir une couverture adéquate de ses activités ou d'obtenir des couvertures additionnelles en cas de besoin.

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

### ***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 sociétés plus importantes ayant des programmes de développement dans les mêmes indications, et qui ont une plus grande expérience en matière de développement et de commercialisation de produits. En outre, ces sociétés disposent de ressources financières et humaines nettement supérieures à celles de la Société. Par conséquent, la Société ne peut garantir que ses produits :

- 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 produits existants.

Il est probable que de nouveaux développements vont se poursuivre dans l'industrie de la santé et dans les instituts de recherche publics et privés. Outre le développement de produits plus sûrs, plus efficaces et moins onéreux que ceux développés ou commercialisés 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 produits obsolètes avant qu'elle ait pu rentabiliser les frais

de recherche, de développement, d'acquisition/de licence et de commercialisation engagés pour l'un quelconque des produits.

### ***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 8.2 du Document de Référence). Depuis 2012, ces activités sont externalisées. Bien que ces activités soient contrôlées et qu'elles n'impliquent que de faibles quantités de produits dangereux, elles constituent un risque de contamination pour l'environnement. Même si le Groupe estime que ses activités et procédures sont en conformité avec les normes juridiques et réglementaires applicables, 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 et au-delà des risques couverts par sa police d'assurance (voir section 4.3.1). La réalisation d'un tel risque pourrait avoir un impact négatif significatif sur la situation financière du Groupe.

#### **4.1.10 Autres risques**

##### ***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.

##### ***Fluctuations des revenus et des taux de change, fiabilité des placements***

Ces facteurs de risque sont exposés dans la note 24 « Objectifs et politiques de gestion des risques financiers » de l'annexe aux comptes consolidés.

#### **4.1.11 Risques de marché**

Ces facteurs de risque sont exposés dans la note 24.3 « Risque de marché » de l'annexe aux comptes consolidés.

### **4.2 Assurances et couverture de risques**

#### **4.2.1 Assurances**

##### **Responsabilité civile des dirigeants**

La Société a souscrit une police d'assurances mondiale destinée à couvrir la responsabilité civile ainsi que les frais de défense des dirigeants du Groupe (y compris les administrateurs) devant les juridictions civiles et pénales dont le montant de garantie pour 2015 était fixé à €25 000 000 par période d'assurance.

##### **Responsabilité civile exploitation et professionnelle**

La Société a souscrit une police d'assurances Master destinée à couvrir la responsabilité civile des sociétés du groupe NICOX dans le cadre de leurs activités, dont le montant de garantie pour 2015 est fixé à €7 500 000 par sinistre pour les dommages causés aux tiers du fait de leurs activités (Responsabilité Civile Exploitation), et à €1 000 000 par année d'assurance pour les dommages causés aux tiers par la fourniture d'une prestation immatérielle, et imputables à la mauvaise exécution d'une obligation contractuelle (Responsabilité Civile Professionnelle).

La Société a souscrit une extension de garantie responsabilité civile produits à hauteur de €2 000 000 par année d'assurance avec une franchise de €10 000 par sinistre. A compter du 1<sup>er</sup> octobre 2014, la garantie Responsabilité civile Produits a été portée à €6 400 000 (5 000 000£) par année d'assurance pour le Royaume-Uni afin de respecter les demandes du NHS.

Cette police Master intervient en Différence de Conditions et en Différence de Limites d'une police locale Responsabilité civile souscrite par Nicox Ophthalmics Inc., qui garantit la Responsabilité Civile Exploitation et la Responsabilité Civile Produits de Nicox Ophthalmics Inc à hauteur de USD 1 000 000 par sinistre et par année d'assurance. Il est précisé que, pour se conformer aux exigences du bail des précédents bureaux de Nicox Inc, sis au 20 Independence à Warren, New Jersey (qui sont sous loués à un tiers, le bail n'étant pas résiliable par anticipation) ; la police Responsabilité Civile souscrite en France par Nicox intervient en complément de la police locale US souscrite par Nicox Ophthalmics Inc.

Nicox Ophthalmics Inc a conclu une police d'assurance obligatoire destinée à rembourser les salaires et frais médicaux des salariés victimes d'accidents du travail ou de maladies professionnelles (« Workers' compensation ») dans la limite de USD 500 000 et de USD 100 000 par sinistre, moyennant une prime annuelle de USD 1 050. Cette police est en cours de transfert à Acix Therapeutics Inc.

Nicox Farma Srl a souscrit une police couvrant sa responsabilité professionnelle et l'exploitation de ses laboratoires vis-à-vis des tiers et vis-à-vis de ses salariés et collaborateurs à hauteur de € 000 000 par dommage et par personne pour ces derniers.

La société Doliage a souscrit auprès d'AXA une police couvrant ses médicaments et dispositifs médicaux à hauteur de € 300 000. La prime au titre de 2014 s'est élevée à €4 977.

### **Responsabilité civile liée aux rapports sociaux**

La Société a souscrit une police d'assurance destinée à couvrir la responsabilité civile pouvant incomber à l'une quelconque des entités du Groupe au titre de toute violation des règles relatives aux rapports sociaux, ainsi qu'à prendre en charge les frais de défense y afférent. Le montant de garantie est fixé à 3 millions d'euros par sinistre et par période de garantie. Les franchises s'élèvent, hors réclamation relative à une rupture abusive, à €60 000 par réclamation pour les réclamations hors Etats-Unis (€200 000 en cas de réclamation multiple) et USD 100 000 pour les réclamations intervenues aux Etats-Unis (USD 300 000 en cas de réclamation multiple).

Le budget de primes pour 2015, relatif aux assurances ci-dessus, hors garanties Workers' Compensation aux USA et Responsabilité civile souscrite par Doliage, s'élève à 209 772 €

### **Assurances concernant les essais cliniques**

Pour les essais cliniques sur l'homme conduits par Nicox, la Société souscrit des polices d'assurance permettant la couverture de sa responsabilité civile en tant que promoteur de recherches biomédicales. Le niveau maximum de couverture est variable selon les pays.

La société a souscrit le 15 mai 2014 une assurance pour un essai clinique au UK dont la prime s'élève à 4 000 £ hors taxes.

#### **4.2.2 Couverture des risques**

En dehors des polices d'assurances décrites au paragraphe précédent, la Société a pris des précautions pour assurer le maintien de l'exploitation et pour éviter toute perte significative en cas de sinistre majeur. Les données informatiques de la Société sont stockées sur des serveurs centraux situés dans un local sécurisé. Une sauvegarde quotidienne, hebdomadaire et mensuelle est effectuée. Une copie des sauvegardes hebdomadaires est transférée chaque semaine dans un abri atomique situé à l'extérieur des locaux de la Société. La Société confie le stockage et la sauvegarde des matériaux relatifs à ses essais cliniques, des données financières ainsi que des données relatives aux Ressources Humaines à une société spécialisée.

## **5 INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR**

### **5.1 Historique et évolution de la Société**

#### **5.1.1 Dénomination sociale et nom commercial**

La dénomination sociale de la Société est Nicox SA.

#### **5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement de l'émetteur**

Nicox SA est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Grasse (06133) sous le numéro 403 942 642. Le code APE de Nicox SA est 7211Z.

#### **5.1.3 Date de constitution et durée de la Société**

La Société a été constituée le 15 février 1996 et immatriculée le 27 février 1996 pour une durée expirant le 12 décembre 2094.

#### **5.1.4 Forme juridique et législations applicable, siège social et numéro de téléphone du siège**

Nicox SA est une société anonyme française à Conseil d'administration soumise aux dispositions du Code de commerce. Son siège social est situé DRAKKAR D 2405 route des Dolines 06560 Valbonne Sophia Antipolis, France. Numéro de téléphone : +33.4.97.24.53.00

#### **5.1.5 Evènements importants de l'année 2015 et depuis le 1er janvier 2016**

##### **Evènements importants de l'année 2015**

##### ***Dépôt par Valeant d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché pour le latanoprostène bunod***

Au mois de juillet 2015, le licencié de Nicox, Bausch + Lomb (filiale de Valeant Pharmaceuticals International, Inc.), a déposé un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (*New Drug Application*, NDA) auprès de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour le latanoprostène bunod. Ce dossier de NDA demande l'approbation de la solution ophtalmique de latanoprostène bunod à 0,024% en tant que collyre administré une fois par jour en monothérapie pour réduire la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. S'il est approuvé, le latanoprostène bunod sera le premier agoniste d'un récepteur de prostaglandines donneur d'oxyde nitrique disponible dans cette indication.

La FDA a accepté ce dossier de NDA pour revue en septembre 2015 et a fixé la date cible du 21 juillet 2016 pour finaliser son évaluation, conformément à la loi PDUFA (*Prescription Drug User Fee Act*).

##### ***Préparation du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché de l'AC-170 et réunions pré-NDA positives***

Deux réunions pré-NDA positives se sont déroulées avec la FDA concernant l'AC-170, une nouvelle formulation de cétirizine pour le traitement du prurit oculaire associé à la conjonctivite allergique. La première réunion avait pour objectif de discuter du dossier clinique de l'AC-170 et, sur la base des données d'efficacité et de sécurité d'emploi disponibles, la FDA a recommandé la soumission d'un dossier de NDA. La seconde réunion pré-NDA portait sur le dossier Chimie, Fabrication et Contrôles (*Chemistry, Manufacturing and Controls*, CMC).

Nicox prévoit de déposer un dossier de NDA pour l'AC-170 au cours du deuxième trimestre 2016 et de demander le statut de revue prioritaire ('Priority Review') pour ce produit. Si ce statut lui est accordé, la

décision de la FDA pourrait intervenir avant la fin de l'année 2016 compte tenu des objectifs fixés par la loi PDUFA.

### ***Progrès des autres médicaments ophtalmiques en développement***

#### *NCX 4251*

La forme nanocristalline de propionate de fluticasone de Nicox en développement pour le traitement de la blépharite (précédemment connue sous le nom de code AC-155) est actuellement en études de formulation et devrait pouvoir entrer directement en essais cliniques de phase 2 suite à des études de toxicité et au dépôt d'un dossier d'IND, sous réserve de l'approbation de celui-ci par la FDA.

#### *NCX 470 et autres composés NO-donneurs*

Nicox a décidé d'avancer plusieurs programmes issus de sa plate-forme technologique centrée sur la libération d'oxyde nitrique (NO). Ceux-ci incluent notamment deux programmes ciblant le glaucome : le NCX 470 qui sera amené en phase clinique et des NO-donneurs purs de nouvelle génération actuellement en cours d'optimisation. Des résultats précliniques prometteurs ont été présentés au congrès annuel ARVO 2015.

#### *NCX 4240*

Ce collyre innovant contre la conjonctivite virale à base de Carragelose® est actuellement en développement comme dispositif médical.

#### *AzaSite® et BromSite™*

Nicox a signé en février 2015 un accord de licence exclusif avec InSite Vision pour AzaSite® (solution ophtalmique d'azithromycine pour la conjonctivite bactérienne) et BromSite™ (solution ophtalmique de bromfénac pour la douleur et l'inflammation après la chirurgie de la cataracte) en Europe, au Moyen-Orient et en Afrique.

### ***Activité commerciales européennes***

Nicox prévoit de continuer à concentrer ses ressources sur ses principaux leviers de création de valeur, le latanoprostène bunod et l'AC-170, ainsi que sur ses principaux projets de Recherche et Développement dont le NCX 4251 et le NCX 470. Le Conseil d'administration a donc décidé de minimiser les futurs investissements dans les activités commerciales européennes du Groupe et, par conséquent, Nicox évalue actuellement différentes options stratégiques qui pourraient inclure la vente, la poursuite en partenariat, ou la restructuration des activités commerciales européennes afin de réduire significativement la consommation de trésorerie. Nicox dispose d'activités commerciales directes dans les cinq principaux marchés européens (Allemagne, France, Royaume-Uni, Italie et Espagne) et d'un réseau international de distributeurs, commercialisant une trentaine de produits pour un chiffre d'affaires de 10 millions d'euros pour l'année 2015.

### ***Contrat de licence signé avec Fera Pharmaceuticals pour le naproxcinod***

En novembre 2015, Nicox a accordé à Fera Pharmaceuticals les droits du naproxcinod aux Etats-Unis. Fera se concentrera dans un premier temps sur le traitement des signes et symptômes de l'arthrose. Fera prévoit de consulter la FDA américaine au sujet des travaux cliniques supplémentaires requis avant de soumettre un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (NDA) pour le naproxcinod.

### ***Regroupement des actions par 5***

Le Conseil d'administration de Nicox a mis en œuvre le regroupement des actions par 5 approuvé par les actionnaires de la Société réunis en Assemblée Générale Extraordinaire le 13 octobre 2015. Ce

regroupement a pris effet le 3 décembre 2015. Nicox considère ce regroupement comme une étape importante pour poursuivre le projet global de la Société visant à accroître sa visibilité et sa notoriété avant d'obtenir la potentielle autorisation de mise sur le marché du latanoprostene bunod aux Etats-Unis en 2016.

### ***Levée de fonds***

En mars 2015, Nicox a réalisé une levée de fonds avec la participation d'investisseurs institutionnels spécialisés dans les sciences de la vie, principalement américains. Le produit brut de la levée de fonds s'est élevé à environ €27 millions.

### **Evénements importants depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2016**

#### ***Licence de l'AC-120 accordée à Ora, Inc.***

En janvier 2016, Nicox Ophthalmics, Inc. et Ora, Inc. ont signé un accord de licence accordant à Ora l'exclusivité mondiale des droits sur le développement et la commercialisation de l'AC-120, un candidat-médicament innovant contre le gonflement palpébral matinal. Cet accord permet à Nicox de valoriser un produit OTC (médicament sans prescription) issu de l'acquisition de la société Acix Therapeutics, Inc. (renommée Nicox Ophthalmics, Inc.), tout en concentrant ses ressources sur son portefeuille de produits avec ordonnance ciblant des pathologies ophtalmiques majeures.

## **5.2 Investissements**

### **5.2.1 Investissements historiques**

La Société sous-traite ses activités de recherche, de développement et de production du principe actif de ses médicaments de ce fait les immobilisations corporelles sont faibles en comparaison de l'ensemble des dépenses de recherche et développement de la Société. La société sous-traite également l'intégralité de la fabrication des dispositifs médicaux, des nutraceutiques et des médicaments qu'elle commercialise. La valeur brute des immobilisations corporelles s'élève au 31 décembre 2014 à €3 186 000.

Les actifs incorporels de la Société se décomposent principalement comme suit :

- Un portefeuille de brevets non-licencié acquis en avril 2009 auprès de la Société Nitromed, couvrant des composés donneurs d'oxyde nitrique d'une valeur brute de €2 000 000.
- des droits de licence mondiaux acquis au cours de l'exercice 2012 pour des tests diagnostiques ophtalmiques pour une valeur brute de €1 574 000.
- Un programme de développement d'un collyre antiviral à base de Carragénose renommé NCX4240 valorisé à € 705 000. Pour plus d'information concernant le contenu du portefeuille de brevets le lecteur est invité à se référer à la section 11.2 Brevets, propriété industrielle.
- Une licence exclusive pour AzaSite® (azithromycine 1%), BromSite™ (bromfénac 0,075%) et AzaSite Xtra™ (azithromycine 2%) en Europe, au Moyen-Orient et en Afrique pour un montant Brut de €4,1 millions. Cette acquisition est exposée à la note 4.2 des comptes consolidés figurant à la section 20.3 de ce document
- Les marques et produits commercialisables de la société Farma SRL acquise en décembre 2013 dont la valeur brute après allocation du prix d'acquisition d'élève à 4 927 000 €
- Les marques, produits et relations prescripteurs des laboratoires Nicox (auparavant Doliage) acquis en septembre 2014 dont la valeur brute après allocation du prix d'acquisition d'élève à



2 340 000 € Les détails relatifs à l'allocation du prix d'acquisition sont décrits dans la note 4.1.1 des comptes consolidés figurant à la section 20.3 de ce document.

- Le portefeuille de médicaments à un stade avancé de développement ciblant les segments majeurs du marché de l'ophtalmologie de Nicox Ophtalmics Inc. (auparavant Aciex Thérapeutics Inc.) pour un montant Brut de €75 044 000 ;
- Un goodwill d'un montant de € 1 819 000 correspondant au Goodwill résiduel relatif à l'acquisition de la société Farma SRL après allocation du prix d'acquisition.
- Un goodwill d'un montant de € 3 755 000 correspondant au Goodwill résiduel relatif à l'acquisition des Laboratoires Nicox après allocation du prix d'acquisition.
- Un goodwill d'un montant de € 26 670 000 correspondant au Goodwill résiduel relatif à l'acquisition de Nicox Ophtalmics Inc après allocation du prix d'acquisition.

### **5.2.2 Investissements en cours**

La Société n'a pas d'investissements en cours significatifs

### **5.2.3 Investissements à venir**

La Société étudie des opérations potentielles de fusion acquisition ou de prise de licence de produits et pourrait être amenée à moyen terme à réaliser des investissements significatifs à ce titre. A ce sujet, le lecteur est invité à se référer à la section 4.1 traitant des risques liés aux potentielles opérations de fusion-acquisition.

## **6 APERCU DES ACTIVITES**

### **6.1 Principales activités**

#### **6.1.1 Résumé des principales activités de la Société**

Nicox est un groupe international spécialisé en ophtalmologie. Nicox développe un portefeuille diversifié de médicaments ophtalmiques pour répondre aux besoins des spécialistes de la vue et des patients du monde entier.

Le portefeuille de médicaments de Nicox est déjà à un stade de développement avancé. Il inclut notamment le latanoprostène bunod pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Ce médicament est développé en partenariat avec Bausch & Lomb, une filiale du groupe Valeant. Un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (*New Drug Application*, NDA) a été déposé auprès de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine par Bausch & Lomb en juillet 2015. La FDA a accepté ce dossier de NDA pour revue et a fixé la date cible du 21 juillet 2016 pour en finaliser la revue, conformément à la loi *Prescription Drug User Fee Act* (PDUFA).

Le portefeuille de Nicox inclut également l'AC-170, au stade pré-NDA aux Etats-Unis pour traiter le prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. Nicox prévoit de déposer un dossier de NDA pour l'AC-170 au cours du deuxième trimestre 2016 et de demander le statut de revue prioritaire ('Priority Review') pour ce produit. Si ce statut lui est accordé, la décision de la FDA pourrait intervenir avant la fin de l'année 2016 compte tenu des objectifs fixés par la loi PDUFA.

Le Groupe dispose d'activités commerciales en direct dans les cinq principaux marchés européens (Allemagne, France, Royaume-Uni, Italie et Espagne) et d'un réseau international de distributeurs. Son portefeuille commercial pour le marché hors États-Unis comprend actuellement environ 30 produits, dont AdenoPlus, un dispositif médical destiné à faciliter le diagnostic différentiel de la conjonctivite aigüe, la gamme Xailin de lubrifiants oculaires, et d'autres produits ophtalmiques commercialisés par l'intermédiaire de ses filiales européennes. Nicox évalue actuellement différentes options stratégiques qui pourraient inclure la vente, la poursuite en partenariat, ou la restructuration des activités commerciales européennes afin de réduire significativement la consommation de trésorerie.

La Société, dont le siège est à Sophia Antipolis, est cotée sur Euronext Paris (COX.PA) et a des activités de développement aux États-Unis.

#### **6.1.2 Portefeuille de produits ophtalmologiques en développement**

Le portefeuille de produits en développement du Groupe comprend 10 programmes, donc deux en développement avec partenaire, à tous les stades de développement et dans différents territoires. Ce portefeuille inclut notamment quatre médicaments en phase de pré-enregistrement, c'est-à-dire que leur dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché est soit en préparation, soit en cours de revue. Nicox développe en interne quatre programmes à visée internationale et quatre programmes qui ciblent, pour l'heure, uniquement l'Europe. Le tableau ci-dessous présente, sous forme synthétique, les principales informations sur ces programmes de développement de produits :

## 6.1.3 Principaux atouts

Produit	Droits	Préclinique	Développement	AMM / Commercialisation	Statut
<b>Partenariat</b>					
<b>Latanoprostène bunod</b> Réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire	Licence mondiale donnée à Valeant	→			Dossier de NDA soumis à la FDA par Valeant Date PDUFA : 21 juillet 2016
<b>AC-120</b> Gonflement palpébral matinal	Licence mondiale donnée à Ora, Inc.	→			Phase 2
<b>Projets principaux</b>					
<b>AC-170 (cetirizine)</b> Prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques	Mondiaux	→			Approbation potentielle de la FDA d'ici fin 2016
<b>NCX 4251 (nanocristaux de propionate de fluticasone)</b> Blépharite	Mondiaux	→			Entrée en phase 2 attendue après enregistrement d'un dossier d'IND
<b>NCX 470 (NO-bimatoprost)</b> Glaucome	Mondiaux	→			Préclinique
<b>NO-donneurs de nouvelle génération</b> Glaucome et autres maladies ophtalmiques	Mondiaux	→			Optimisation du lead
<b>Projets européens</b>					
<b>BromSite™ (0.075% bromfénac)</b> Douleur et inflammation après chirurgie de la cataracte	Zone EMEA <sup>1</sup>	→			Préparation d'un dossier de demande d'AMM européen
<b>AzaSite® (1% azithromycine)</b> Conjonctivite bactérienne	Zone EMEA <sup>1</sup>	→			Préparation d'un dossier de demande d'AMM européen
<b>NCX 4240<sup>2</sup> (Carragénose)</b> Conjonctivite virale	Mondiaux	→			Développement de dispositif médical
<b>AzaSite Xtra™ (2% azithromycine)</b>	Zone EMEA <sup>1</sup>	→			

1. Europe, Moyen-Orient, Afrique

2. Dispositif médical

Afin d'atteindre son objectif de devenir une société internationale leader dans le domaine de l'ophtalmologie, Nicox estime que ses principaux atouts sont les suivants :

- **Son portefeuille de médicament à un stade avancé de développement**, comprenant quatre produits ayant déjà terminé les études de phase 3.
- **Son leadership international dans le développement de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO)**. La plateforme de R&D de Société lui donne un atout concurrentiel dans la découverte et le développement de candidats médicaments innovants pour certaines pathologies oculaires, comme en témoigne le latanoprostène bunod.
- **Sa capacité à établir et maintenir des partenariats fructueux avec des sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques de premier plan dans le domaine de l'ophtalmologie**. Les exemples les plus notables en ce sens sont l'accord de licence qui accorde à Bausch & Lomb les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du latanoprostène bunod, les accords de licence avec InSite Vision, Ora et Rapid Pathogen Screening Inc. ainsi que de nombreux accords de distribution.
- **Sa capacité à consolider des produits et des entreprises européennes par le biais d'acquisitions fortement créatrices de valeur** ; en particulier sa capacité à conclure des accords avec des propriétaires d'entreprises locales.
- **La forte expérience des membres de son équipe dirigeante**, qui cumulent plus de 200 années d'expérience et d'expertise dans la recherche, le développement clinique, les autorisations réglementaires, la finance, le *business development*, les affaires commerciales et la commercialisation. Ces compétences ont été acquises à des postes précédents au sein d'entreprises pharmaceutiques et

biotechnologiques de premier plan telles qu'Alcon Laboratories, Inc., Allergan, plc, Laboratoires Théa, Novartis International AG et Laboratoires Pierre Fabre.

- **Son Conseil d'administration composé d'experts éminents du secteur**, dont Adrienne Graves, ancienne PDG de la filiale américaine de Santen, Santen Inc. ; Luzi von Bidder, ancien de Novartis Ophthalmics AG ; Les Kaplan, ancien Vice-président d'Allergan, Inc. ; Jean-François Labbé, ancien PDG de SpePharm Holding BV et Birgit Stattin Norinder, ancienne PDG de Prolifix Ltd.

#### 6.1.4 Stratégie

L'objectif de Nicox est de devenir une société pharmaceutique spécialisée de premier plan, axée sur la découverte, le développement et la commercialisation de nouveaux médicaments ophtalmiques. Les éléments clés de cette stratégie sont les suivants :

- **Exploiter pleinement le potentiel du latanoprostène bunod dans le domaine du glaucome, en partenariat avec Valeant.** Ce partenariat pourrait générer un chiffre d'affaires significatif au travers de paiements d'étape (jusqu'à 132,5 millions de dollars nets, principalement sur des objectifs commerciaux) et de redevances (redevances progressives nettes potentielles de 6 % à 11 % des ventes). La FDA examine actuellement le dossier de NDA déposé par Valeant en juillet 2015, la date butoir de l'examen, en vertu de la loi PDUFA, étant fixée au 21 juillet 2016. Valeant estime que les ventes pourraient atteindre par an plus de 500 millions de dollars aux États-Unis<sup>1</sup> et plus de 1 milliard de dollars dans le monde. Le latanoprostène bunod est un analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique découvert dans les laboratoires de recherche de Nicox à l'aide de sa plateforme brevetée centrée sur la libération d'oxyde nitrique.
- **Déposer auprès de la FDA un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché américain pour l'AC-170.** Ce candidat médicament avancé est un nouveau collyre destiné au traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques, qui appartient en propre à la Société. Nicox prévoit de soumettre un dossier de NDA auprès de la FDA pour l'AC-170 au début du deuxième trimestre 2016. La Société a l'intention de solliciter une procédure de revue prioritaire pour ce candidat médicament.
- **Faire progresser les programmes à un stade de développement moins avancé.** Le portefeuille de la Société comprend également le NCX 4251, une formulation nanocristalline brevetée de propionate de fluticasone qui vise le traitement potentiel de la blépharite, ainsi que plusieurs programmes à un stade précoce de développement, issus de la plateforme de R&D de la Société centrée sur la libération d'oxyde nitrique. Nicox prévoit de faire entrer ces programmes dans des essais cliniques de preuve de concept.
- **Exploiter les activités commerciales européennes du Groupe, ainsi que son portefeuille de R&D européen, tout en maintenant un niveau de dépenses raisonnable.** Nicox évalue actuellement différentes options stratégiques qui pourraient inclure la vente, la poursuite en partenariat, ou la restructuration des activités commerciales européennes afin de réduire significativement la consommation de trésorerie.

#### 6.1.5 Présentation détaillée des activités de la Société

##### 6.1.5.1 Le latanoprostène bunod, principal levier de création de valeur de Nicox

###### *Présentation générale*

Le latanoprostène bunod est un analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique (NO). La solution ophtalmique de latanoprostène bunod à 0,024 % est en développement pour la réduction de la

---

<sup>1</sup> See Valeant and Nicox press release dated September 25, 2014 "Bausch & Lomb and Nicox's Glaucoma Candidate VESNEO® (latanoprostene bunod) Meets Primary Endpoint in Phase 3 Trials".

pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Le latanoprostène bunod était précédemment désigné sous les noms de code BOL-303259-X, NCX 116 et PF-03187207.

Le latanoprostène bunod a été donné en licence à Bausch & Lomb en mars 2010 (voir section 6.2.1). Suite aux résultats d'efficacité positifs observés au cours de deux essais de phase 3 en septembre 2014, Valeant a soumis à la FDA un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis (NDA, *New Drug Application*) en juillet 2015. La FDA a accepté ce dossier pour revue et a fixé au 21 juillet 2016 la date butoir de son examen, en vertu de la loi *Prescription Drug User Fee Act* (PDUFA). Valeant estime que la solution ophtalmique de latanoprostène bunod offre à terme un potentiel de chiffre d'affaires annuel d'environ 500 millions de dollars aux États-Unis et de 1 milliard de dollars environ à l'échelle mondiale.

### *À propos du glaucome*

Le glaucome regroupe des pathologies oculaires dans lesquelles le nerf optique est endommagé, ce qui peut entraîner une perte de la vision périphérique et, à terme, du champ de vision central. S'il n'est pas traité, le glaucome peut conduire à la cécité totale. Le glaucome est fréquemment lié à une pression anormalement élevée à l'intérieur de l'œil (pression intraoculaire, PIO), en raison de l'obstruction ou du mauvais fonctionnement des systèmes de drainage de l'œil. Une PIO anormalement élevée ne provoque pas de symptômes en soi, mais peut conduire à une détérioration du nerf optique et une perte visuelle si elle n'est pas traitée. Plusieurs études de grande ampleur ont démontré qu'une réduction de la PIO pouvait empêcher la progression du glaucome à des stades précoces et avancés de la maladie. Les médicaments actuels visent à réduire la PIO afin de ralentir la progression de la pathologie. Un grand nombre de collyres disponibles sur le marché ont pour fonction soit de réduire la quantité de fluide produite par l'œil, soit d'améliorer son écoulement. Malheureusement, la plupart des patients qui souffrent de glaucome ne prennent pas leurs médicaments en raison de l'absence de symptômes. De nombreux patients présentant une PIO élevée doivent utiliser plusieurs médicaments pour abaisser ou maintenir leur PIO aux niveaux de pression ciblés, soulignant le besoin de traitements plus efficaces.

En 2010, le glaucome à angle ouvert (la forme la plus courante de la maladie) aurait affecté plus de 8 millions de personnes dans sept des principaux marchés internationaux (États-Unis, Japon, Royaume-Uni, France, Allemagne, Italie et Espagne)<sup>2</sup>. Les traitements du glaucome représentaient environ 22 % du marché international des médicaments ophtalmiques en 2013, soit un total de 4,3 milliards de dollars<sup>3</sup>. Le marché américain représente à lui seul environ 2,6 milliards par an<sup>4</sup>.

### *Mécanisme d'action du latanoprostène bunod*

La principale catégorie de médicaments qui réduisent la PIO est celle des analogues de la prostaglandine, comme le latanoprost, le bimatoprost ou le travoprost. Ces médicaments exercent leur action de réduction de la PIO essentiellement par la voie d'écoulement non conventionnelle (uvéosclérale), en remodelant le muscle ciliaire, ce qui augmente les espaces d'écoulement<sup>5,6</sup>. D'ordinaire cependant, la voie conventionnelle (trabéculum/canal de Schlemm) est le facteur limitant dans l'écoulement de l'humeur aqueuse. De plus, l'écoulement par la voie conventionnelle diminue en cas de glaucome. Étant donné que

---

2 The Ophthalmic Pharmaceutical Market Outlook to 2016, Business Insight, September 2011.

3 Ophthalmic Drugs Market Forecast 2014-2024, Prospects for Leading Companies, VisionGain 2013.

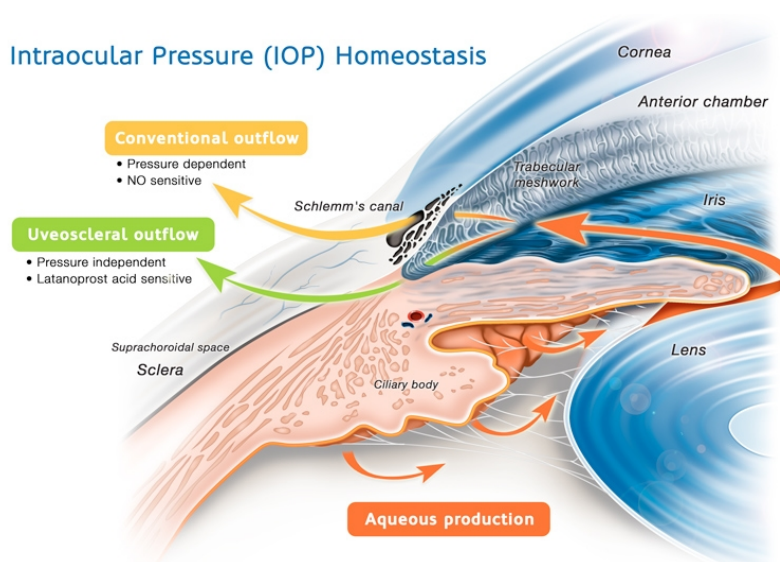
4 IMS MAT August 2015.

5 Toris CB, Gabelt BT, Kaufman PL. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. *Surv Ophthalmol.* 2008;53(suppl 1):S107-120.

6 Winkler NS, Fautsch MP. Effects of prostaglandin analogues on aqueous humor outflow pathways. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014;30:102-109.

la voie conventionnelle est connue pour être sensible à l'oxyde nitrique<sup>7,8</sup>, l'équipe de recherche a cherché à créer un composé qui libèrerait à la fois une prostaglandine pour cibler la voie non conventionnelle et de l'oxyde nitrique pour cibler la voie conventionnelle. C'est dans le cadre de ces recherches que le latanoprostène bunod a été inventé, dans le centre de recherche de Nicox en Italie. Le latanoprostène bunod est un composé donneur d'oxyde nitrique basé sur un médicament existant, le latanoprost, qui appartient à la catégorie des analogues de la prostaglandine F2-alpha. Le latanoprostène bunod est métabolisé, après application sur la surface oculaire, d'une part en acide de latanoprostène et d'autre part en une autre substance, qui est elle-même métabolisée ultérieurement pour libérer de l'oxyde nitrique<sup>9</sup>.

Des données précliniques ont montré que le latanoprostène bunod réduit davantage la PIO que le latanoprost dans plusieurs modèles animaux<sup>10</sup>. Bausch & Lomb a effectué des études précliniques pour étudier les effets du latanoprostène bunod sur la contractilité des cellules du trabéculum primaire humain, afin de déterminer si le latanoprostène bunod peut réaliser cette réduction supplémentaire de la PIO par son action sur la voie d'écoulement conventionnelle. Les résultats de ces études précliniques soutiennent la théorie selon laquelle le latanoprostène bunod a un double mode d'action et peut cibler les deux voies d'écoulement aqueuses *in vivo* pour abaisser la PIO chez les patients souffrant de glaucome ou d'hypertension oculaire, comme indiqué dans le schéma ci-après. Ces résultats ont été publiés en 2015 dans la revue *Journal of Investigative Ophthalmology & Visual Science*<sup>11</sup>.



- 7 Becquet F, Courtois Y, Goureau O. Nitric oxide in the eye: multifaceted roles and diverse outcomes. *Surv Ophthalmol.* 1997;42:71–82.
- 8 Cavet ME, Vittitow JL, Impagnatiello F, Ongini E, Bastia E. Nitric oxide (NO): an emerging target for the treatment of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:5005–5015.
- 9 Krauss AH, Impagnatiello F, Toris CA, Gale D, Prasanna D, Borghi V, Chirolì V, Chong WK, Carreiro S, Ongini E. Ocular Hypotensive Activity of BOL-303259-X, a Nitric Oxide Donating Prostaglandin- F2 agonist, in Preclinical Models, *Exp Eye Res* 2011, 93: 250-255.
- 10 Krauss AH, Impagnatiello F, Toris CA, Gale D, Prasanna D, Borghi V, Chirolì V, Chong WK, Carreiro S, Ongini E. Ocular Hypotensive Activity of BOL-303259-X, a Nitric Oxide Donating Prostaglandin- F2 agonist, in Preclinical Models, *Exp Eye Res* 2011, 93: 250-255.
- 11 Cavet ME, Vollmer TR, Harrington KL, VanDerMeid K, Richardson ME, Regulation of Endothelin-1–Induced Trabecular Meshwork Cell Contractility by Latanoprostene Bunod. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015, 56(6):4108-16.

## Données cliniques

En janvier 2013, Bausch & Lomb a initié un programme d'études cliniques de phase 3 avec la solution ophtalmique latanoprostène bunod, dont les premiers résultats positifs ont été annoncés en septembre 2014. Auparavant, Bausch & Lomb avait mené une étude de phase 2b de détermination de dose, laquelle s'est achevée en décembre 2011 avec des résultats positifs. Précédemment, deux études de phase 2 avaient été finalisées auprès de patients souffrant de glaucome et d'hypertension oculaire par le précédent partenaire de Nicox, Pfizer (voir section 6.2.1). La société Bausch & Lomb a été acquise par Valeant Pharmaceuticals International, Inc. en août 2013.

### Premiers résultats des essais de phase 3 effectués par Bausch & Lomb

Le programme de phase 3 de Bausch & Lomb comprend deux études individuelles randomisées, multicentriques, menées en double-insu et en groupes parallèles. Ces deux études, appelées APOLLO et LUNAR, visaient à comparer, chez des patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, l'efficacité sur la réduction de la PIO et la sécurité d'emploi de la solution ophtalmique latanoprostène bunod 0,024 % (administrée une fois par jour, le soir) avec celles d'une solution ophtalmique de maléate de timolol à 0,5 %, un bêtabloquant adrénergique non sélectif (administré deux fois par jour). Le critère d'évaluation principal d'efficacité pour ces deux études, incluant un total combiné de 840 patients, était la réduction moyenne de la PIO mesurée à des points précis dans le temps au cours d'un traitement de trois mois. Ces études de phase 3 sont requises pour l'enregistrement du médicament aux États-Unis ; elles ont été réalisées en Amérique du Nord et en Europe.

Le critère principal d'évaluation de non-infériorité du latanoprostène bunod au maléate de timolol 0,5 % a été atteint dans les deux études de phase 3. De plus, dans les deux études, la réduction moyenne de la PIO par rapport aux valeurs de base se situait entre 7,5 et 9,1 mmHg pour le latanoprostène bunod. Cet effet sur la PIO s'est révélé supérieur à celui observé avec le maléate de timolol au cours des deux études (données groupées), la différence étant statistiquement significative ( $p < 0,05$ ). Des résultats positifs ont également été obtenus pour le latanoprostène bunod sur plusieurs critères d'évaluation secondaires. Les deux études n'ont révélé aucun problème significatif de sécurité d'emploi du latanoprostène bunod.

### Résultats de l'étude APOLLO

L'étude de phase 3 APOLLO a fait l'objet d'une publication dans la revue scientifique *Ophthalmology*<sup>12</sup> en 2016 et d'un poster lors de la conférence *American Glaucoma Society (AGS) Annual Meeting*<sup>13</sup> qui s'est tenue du 3 au 6 mars 2016 à Fort Lauderdale, Floride, Etats-Unis (AGS 2016).

L'étude APOLLO était un essai clinique de phase 3 de non-infériorité, multicentrique, en double-insu et groupes parallèles, pour comparer l'effet de la solution ophtalmique de latanoprostène bunod à 0,024% et de la solution ophtalmique de maléate de timolol à 0,5% sur la pression intraoculaire (PIO) de sujets atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

Des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire dans l'un ou les deux yeux ont été randomisés (2:1) pour recevoir du latanoprostène bunod une fois par jour le soir (qPM) ou du maléate de timolol deux fois par jour (BID) pendant 3 mois. La PIO a été mesurée à 9 points de mesures : 2 semaines, 6 semaines et 3 mois après la randomisation, à chaque fois à 8h, 12h et 16h (critère principal d'évaluation de l'efficacité). Les critères secondaires d'efficacité comprenaient le taux de patients

---

12 Weinreb RN, Scassellati Sforzolini B, Vittitow J, Liebmann J. Latanoprostene Bunod 0.024% versus Timolol Maleate 0.5% in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension, The APOLLO Study. *Ophthalmology*, in press, available online 11 February 2016. doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.019.

13 Vittitow J, Liebmann JM, Weinreb R. The effect of Latanoprostene Bunod 0.024% vs. Timolol Maleate 0.5% on Lowering Intraocular Pressure in Patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: the APOLLO Study. Poster PO086, American Glaucoma Society (AGS) 2016 Annual Meeting. <http://sched.co/5zUx>.

atteignant une PIO inférieure ou égale à 18 mmHg ou présentant une réduction de leur PIO supérieure ou égale à 25%.

Sur les 420 sujets randomisés, 387 ont terminé la phase d'efficacité de 3 mois (latanoprostène bunod 0,024%, n=264; timolol 0,5%, n=123). Pour les 9 points de mesure, la variation de la PIO par rapport aux valeurs de base s'est révélée inférieure avec le latanoprostène bunod (de 7,7 à 9,1 mmHg) par rapport au timolol (de -6,6 à -8,0 mmHg), la différence étant statistiquement significative ( $p \leq 0,002$  pour toutes les mesures). La différence de PIO entre les deux traitements était supérieure à 1 mmHg pour tous les points de mesure. Par ailleurs, le pourcentage de sujets atteignant une PIO inférieure ou égale à 18 mmHg ou présentant une réduction de leur PIO supérieure ou égale à 25% à tous les points de mesure était significativement plus élevé dans le groupe latanoprostène bunod par rapport au groupe timolol (PIO moyenne  $\leq 18$  mmHg: 22,9% vs. 11,3%,  $p=0,005$ ; réduction de la PIO  $\geq 25\%$ : 34,9% vs. 19,5%,  $p=0,001$ ). Les effets indésirables étaient similaires dans les deux groupes de traitement.

Les résultats de cette étude ont montré que le latanoprostène bunod 0,024% qPM présentait une bonne sécurité d'emploi, ainsi qu'une efficacité significativement supérieure pour réduire la PIO par rapport au timolol 0,5% BID chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Chez les sujets atteints d'hypertension oculaire, une baisse de la PIO est corrélée à une réduction du risque de progression vers un glaucome à angle ouvert. Chez les sujets souffrant de glaucome à angle ouvert, une baisse de la PIO est associée à une réduction du risque de progression de la perte du champ visuel. Pour chaque mmHg de PIO en moins, on observe une réduction du risque de progression du glaucome à angle ouvert d'environ 10 à 20%<sup>14,15,16</sup>. De plus, les patients souffrant de glaucome à angle ouvert qui atteignent leurs objectifs de réduction de leur PIO voient leur risque de progression de la maladie diminuer significativement.

#### *Résultats de l'étude de phase 2b conduite par Valeant*

Bausch & Lomb a réalisé une étude randomisée en simple insu (investigateur) dans le but d'identifier la dose de latanoprostène bunod la plus efficace et la plus sûre pour la réduction de la PIO. Ces résultats de phase 2b ont été publiés en 2015 dans le *British Journal of Ophthalmology*<sup>17</sup>.

413 patients ont été recrutés dans 23 sites aux États-Unis et en Europe. Les patients ont été randomisés pour recevoir du latanoprostène bunod (différentes concentrations) ou du latanoprost 0,005 % une fois par jour, le soir, pendant 28 jours.

L'étude de phase 2b a atteint le critère principal d'efficacité et des résultats positifs ont également été obtenus sur plusieurs critères d'évaluation secondaires. Le critère principal d'efficacité était la réduction de la PIO diurne moyenne au 28<sup>e</sup> jour. Le latanoprostène bunod a montré une diminution dose-dépendante de la PIO. Les quatre doses testées ont montré une réduction de la PIO supérieure à celle observée avec le latanoprost 0,005 %, les différences atteignant des valeurs supérieures à 1 mmHg (statistiquement significatives :  $p < 0,01$ ) pour deux des quatre doses.

Des résultats positifs sur plusieurs critères d'évaluation secondaires ont également été obtenus avec la dose la plus efficace de latanoprostène bunod, y compris un meilleur contrôle de la PIO au 28<sup>e</sup> jour, de manière consistante sur 24 heures, et un pourcentage de patients répondeurs plus élevé (statistiquement significatif) par comparaison avec le latanoprost 0,005 %. Les patients répondeurs sont définis comme ceux dont la PIO a atteint une valeur inférieure ou égale à 18 mmHg. Le taux de répondeurs était de

14 Heijl et al. Arch Ophthalmol. 2002; 120: 1268-1279

15 Garway Health et al. The Lancet 2015; 385: 1295-1304

16 Heijl ; The Lancet 2015 ; 385 : 1264-1266

17 Weinreb RN, Ong T, Scassellati Sforzolini B, Vittitow JL, Singh K, Kaufman PL. A randomized, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open-angle glaucoma: the VOYAGER study. Br J Ophthalmol. 2015, 99(6):738-45.



68,7 % pour la dose la plus efficace de latanoprostène bunod, contre 47,5 % pour le latanoprost 0,005 % (p = 0,006).

L'évaluation de la sécurité d'emploi a démontré que le latanoprostène bunod, à des concentrations de 0,006 % à 0,040 %, administré une fois par jour pendant 28 jours, était bien toléré, sachant toutefois que le groupe traité à 0,040 % a enregistré un taux d'événements indésirables liés au traitement légèrement supérieur. L'hyperémie oculaire (œil rouge) a été l'événement indésirable le plus courant, avec un taux de survenue similaire entre les groupes de traitement. Une douleur dans la zone d'instillation, plus fréquente avec les traitements au latanoprostène bunod, n'a pas affecté l'observance.

#### *Étude de phase 2 supplémentaire effectuée par Valeant*

Valeant a réalisé une étude de phase 2 supplémentaire appelée CONSTELLATION pour étudier l'effet sur la pression intraoculaire du latanoprostène bunod 0,024 % sur une période de 24 heures, et notamment la nuit. Des résultats de cette étude ont été présentés au congrès annuel 2014 de l'Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO)<sup>18</sup>, au congrès annuel 2015 de l'American Glaucoma Society (AGS)<sup>19</sup> et au World Glaucoma Congress 2015 (WGC)<sup>20</sup>.

Cette étude visait à comparer l'effet du latanoprostène bunod 0,024 % (*qPM* : produit administré une fois par jour, le soir) et du maléate de timolol 0,5 % (*bid* : produit administré deux fois par jour) sur la réduction de la PIO sur 24 heures chez des sujets présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire. Il s'agissait d'une étude ouverte randomisée et monocentrique réalisée à l'Université de Californie à San Diego, portant sur 20 sujets, d'une durée de 8 semaines et croisée à la quatrième semaine. En effet, les sujets ont reçu de manière aléatoire soit du latanoprostène bunod 0,024 % une fois par jour, soit du timolol maléate 0,5 % deux fois par jour pendant 4 semaines. Ils ont ensuite reçu le traitement alternatif pendant les 4 semaines suivantes. La PIO et la pression artérielle des patients ont été mesurées toutes les 2 heures pendant 24 heures, au cours des visites réalisées au début de l'étude, à la quatrième semaine et à la huitième semaine.

---

18 Liu JH, Vittitow JL, Ngumah Q, Weinreb RN. Efficacy of Latanoprostene Bunod Ophthalmic Solution 0.024% Compared With Timolol Maleate Ophthalmic Solution 0.5% in Lowering IOP over 24 hours in Subjects With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. Abstract 3549. Presented at ARVO 2014.

19 Liu J, Vittitow J, Sforzolini B, Weinreb R. Effect of Latanoprostene Bunod Compared with Timolol Maleate on Ocular Perfusion Pressure in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension (CONSTELLATION). Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55:E-abstract 3549. Presented at AGS 2015.

20 Scassellati Sforzolini B, Vittitow J, Weinreb R. Efficacy of VESNEO (Latanoprostene Bunod Ophthalmic Solution, 0.024%) Compared with Timolol Maleate Ophthalmic Solution 0.5% in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. Abstract RF-T-02-07. Presented at WGC 2015.

## Essais cliniques japonais

Bausch & Lomb a conduit un essai clinique de phase 1 appelé KRONUS. Il s'agissait d'une étude clinique ouverte et monocentrique portant sur un seul groupe de 24 volontaires sains de sexe masculin. Les résultats de cette étude ont été publiés en 2015 dans *Advances in Therapy*<sup>21</sup>.

L'objectif était d'évaluer l'effet de la solution ophtalmique latanoprostène bunod 0,024 % en termes de réduction et de stabilisation de la PIO sur une période de 24 heures chez des sujets sains japonais. Un profil de référence sur 24 heures a été établi en mesurant la PIO des deux yeux à 20 h, 22 h, minuit, 2 h, 4 h, 8 h, 10 h, 12 h et 16 h. La PIO a par la suite été mesurée aux mêmes horaires après 14 jours de traitement avec le latanoprostène bunod 0,024 % (*qPM*). Il est apparu que, chez des sujets japonais volontaires sains, le latanoprostène bunod réduisait de manière significative la PIO sur l'ensemble de la période de 24 heures. Celle-ci est passée de 13,6 à 10,0 mmHg, soit une réduction de 27 % de la PIO moyenne sur 24 heures.

Ces résultats suggèrent que le latanoprostène bunod pourrait permettre une réduction durable de la PIO sur une période de 24 heures, non seulement chez les patients souffrant de glaucome à PIO élevée, mais également chez les patients souffrant de glaucome à PIO normale. Des études complémentaires pour évaluer l'efficacité du latanoprostène bunod 0,024 % chez des patients souffrant de glaucome à pression normale apparaissent donc justifiées.

En juillet 2013, Bausch & Lomb a également complété une étude clinique de phase 3 sur la sécurité à long terme du produit, appelée JUPITER<sup>22</sup>. Les données de sécurité de cette étude ont pu être intégrées au dossier NDA américain. Au-delà de la sécurité d'emploi du produit, la réduction durable de la PIO a été évaluée. Le traitement avec latanoprostène bunod 0,024 % (*qPM*) a permis de réduire la PIO moyenne de 19,6 mmHg (valeur de base) à 14,4 mmHg à 12 mois de suivi (N = 121).<sup>23</sup>

Il est attendu qu'une étude de confirmation d'efficacité soit demandée en vue de l'enregistrement de la solution ophtalmique de latanoprostène bunod 0,024 % au Japon.

### 6.1.5.2 AC-170

#### Présentation du produit

L'AC-170 est une nouvelle formulation de la cétirizine, principe actif du Zyrtec®<sup>24</sup>, développé pour la première fois pour une application topique oculaire. La cétirizine est un antihistaminique de deuxième génération et un stabilisateur des mastocytes, qui se lie de manière compétitive aux sites récepteurs de l'histamine pour réduire œdème, démangeaison et vasodilatation. La cétirizine a une efficacité et un profil de sécurité systémiques bien identifiés, avec une exposition représentant plus de 300 millions de patients-année à l'échelle mondiale.<sup>25,26,27</sup> L'AC-170 a été développé pour traiter le prurit oculaire

21 Araie M, Scassellati Sforzolini B, Vittitow J, Weinreb RN. Evaluation of the Effect of Latanoprostene Bunod Ophthalmic Solution, 0.024% in Lowering Intraocular Pressure over 24h in Healthy Japanese Subjects. *Adv Ther* 2015 ; 32 : 1128-39, in press, published online 12 November 2015.

22 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01895972>.

23 Kawase, K., et al, Long-term Safety and Intraocular Pressure Lowering Efficacy of Latanoprostene Bunod 0.024% in Japanese Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: the JUPITER Study, Abstract 3037 - A0386, ARVO 2016.

24 Zyrtec® is a trademark of UCB Pharma SA or GlaxoSmithKline.

25 ZYRTEC® (Cross-discipline team-leader review).

(démangeaisons) associé aux conjonctivites allergiques par Acix Therapeutics, Inc., devenue une filiale de Nicox en octobre 2014 puis renommée Nicox Ophthalmics, Inc.

Nicox prévoit de demander l'approbation réglementaire de l'AC-170 en utilisant le dispositif de la Section 505(b)(2) de la FDA, qui lui permet d'utiliser pour étayer en partie son NDA, les résultats précédemment obtenus par la FDA sur la sécurité et l'efficacité de la cétirizine, ou les données publiées. Nicox a tenu deux réunions pré-NDA positives avec la FDA américaine concernant, respectivement, le programme de développement clinique de l'AC-170 et ses aspects chimie, fabrication et contrôle (CMC). Sur la base des données cliniques d'efficacité et de sécurité d'emploi disponibles, la FDA a recommandé la soumission d'un dossier de NDA. Cette soumission est actuellement prévue au deuxième trimestre 2016, sous réserve de la finalisation des études de stabilité en cours. La Société a l'intention de solliciter une procédure de revue prioritaire pour ce candidat médicament. Si elle l'obtient, la décision du FDA pourrait avoir lieu avant fin 2016 sur la base des objectifs de performance PDUFA.

Les obligations réglementaires pour les produits antiallergiques sont différentes en Europe et aux États-Unis. Nicox souhaite solliciter une réunion avec l'EMA ou des autorités réglementaires nationales afin de discuter des prochaines étapes en vue d'une potentielle approbation européenne.

### *À propos de la conjonctivite allergique*

La conjonctivite allergique se produit lorsqu'une réaction allergique provoque une conjonctivite. La conjonctivite est une inflammation de la membrane conjonctive (la fine membrane qui recouvre le blanc de l'œil et l'intérieur des paupières). C'est une maladie ophtalmique répandue, surtout chez les enfants, qui peut affecter un œil ou les deux yeux. Les symptômes peuvent inclure des rougeurs, des larmoiements excessifs, des brûlures ou des démangeaisons, des écoulements d'aspect purulent, une vision floue et une sensibilité accrue à la lumière. La conjonctivite peut être causée par une infection virale ou bactérienne ou être provoquée par une réaction allergique.

On estime que plus de 75 millions d'adultes souffrent de conjonctivite allergique aux États-Unis<sup>28</sup> et que l'incidence de la conjonctivite allergique y est de 20 % à 40 %<sup>29,30</sup>. Le marché américain de la conjonctivite allergique représente 816 millions de dollars par an<sup>31</sup>.

### *Données cliniques*

Deux études d'efficacité et de sécurité d'emploi de phase 3 ont été finalisées par Ora, Inc. (North Andover, MA) en utilisant le modèle CAC (*Conjunctival Allergen Challenge*) de conjonctivite allergique. Dans ce modèle, les participants sont artificiellement soumis à l'allergène afin que leur réaction allergique soit mesurée dans un cadre contrôlé.

Les deux études cliniques de phase 3 ont donné des résultats statistiquement significatifs pour l'AC-170 par rapport au groupe témoin (véhicule) sur la démangeaison oculaire, qui constituait le critère principal d'efficacité. Le véhicule est une solution qui ne contient que les ingrédients inactifs de la formulation de l'AC-170, sans l'ingrédient pharmaceutique actif (la cétirizine). La fréquence et la sévérité des effets indésirables liés au traitement étaient similaires entre les groupes actifs et le groupe placebo.

---

26 Charlesworth, E.N., et al., Effect of cetirizine on mast cell-mediator release and cellular traffic during the cutaneous late-phase reaction. *J Allergy Clin Immunol*, 1989. 83(5): p. 905-12.

27 Levi-Schaffer, F. and R. Eliashar, Mast cell stabilizing properties of antihistamines. *J Invest Dermatol*, 2009. 129(11): p. 2549-51.

28 Global Data : Allergic Conjunctivitis Market Analysis, September 2014.

29 Nathan RA, Meltzer EO, et al. Prevalence of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(6):S808S814.

30 Singh K, et al. Epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 2010. 126: 778-783.

31 IMS April 2014.

Les résultats de l'une de ces deux études de phase 3 (NCT01881113) ont été présentés au congrès annuel 2014 de l'Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO)<sup>32</sup>. Cette étude a enrôlé un total de 101 sujets répartis sur 3 sites ; 87 sujets ont terminé l'étude. Les sujets ont reçu de manière aléatoire une instillation oculaire bilatérale d'AC-170 ou de véhicule. Les sujets ont été soumis à l'allergène à l'occasion de deux visites séparées, une première fois 15 minutes après instillation (AC-170 ou véhicule) et une seconde fois 8 heures après instillation. Les principales mesures d'efficacité ont été les démangeaisons oculaires, évaluée 3, 5 et 7 minutes après l'exposition à l'allergène, et l'hyperémie oculaire, évaluée 7, 15 et 20 minutes après l'exposition à l'allergène. Les sujets traités avec l'AC-170 présentaient des taux d'irritation oculaire moins élevés que les sujets traités avec le véhicule (différence statistiquement significative), à la fois lors de la première et lors de la seconde visite post-instillation (trois mesures par visite à 3, 5 et 7 minutes après exposition à l'allergène).

### 6.1.5.3 NCX 4251

#### *Présentation générale*

Le NCX 4251 est une nouvelle forme de propionate de fluticasone en développement pour la blépharite. Il s'agit d'une nouvelle forme nanocristalline de propionate de fluticasone en développement pour la première fois en application topique sur le bord de la paupière à l'aide d'un applicateur, comme le montre la photo ci-dessous.



Le NCX 4251 utilise le procédé de fabrication breveté mis au point par Nicox Ophthalmics, Inc. (précédemment Acix Therapeutics, Inc.). Ce procédé de fabrication permet d'obtenir de nouvelles formes nanocristallines brevetables de médicaments existants.

La fluticasone est un anti-inflammatoire corticostéroïde de premier plan commercialisé sous plusieurs noms de marque, dont Flonase et Flovent aux États-Unis et Flixonase et Flixotide en France<sup>33</sup>. Le fluticasone est commercialisé par Glaxo Group Limited depuis plus de vingt ans pour diverses indications, dont l'asthme et la rhinite allergique.

---

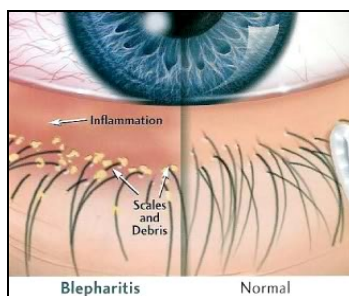
32 Gomes PJ, Raval Y, Schoemmell E, Welch DL. Evaluation of the Onset and Duration of Action of Topical AC-170 (Cetirizine 0.24%) for the Prevention of Allergic Conjunctivitis. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2014, Poster number C0010.

33 Flonase®, Flovent®, Flixonase® and Flixotide® are trademarks of Glaxo Group Limited or GlaxoSmithKline.

Nicox réalise actuellement des études de formulation et de toxicité puis de déposer un dossier d'IND (*Investigational New Drug*) auprès de la FDA. Compte tenu du grand nombre de données déjà disponibles sur la fluticasone, le NCX 4251 devrait pouvoir entrer directement en essai clinique de phase 2. De même que pour l'AC-170, Nicox a l'intention de rechercher une approbation réglementaire pour le NCX 4251 en utilisant le dispositif règlementaire de la Section 505(b)(2) de la FDA, qui lui permet en partie de s'appuyer sur les résultats précédemment obtenus par la FDA sur la sécurité et l'efficacité de la fluticasone, ou sur les données publiées, pour étayer son dossier NDA.

### À propos de la blépharite

La blépharite est une affection caractérisée par un gonflement et une rougeur du bord des paupières, comme indiqué dans l'illustration ci-dessous.



La blépharite peut se manifester sous deux formes :

- La blépharite antérieure affecte la surface externe du bord palpébral où les cils sont implantés. Ses causes les plus fréquentes sont les infections bactériennes et les desquamations cutanées.
- La blépharite postérieure affecte la partie interne des paupières, la muqueuse qui entre en contact avec l'œil. Sa cause la plus fréquente est liée à un dysfonctionnement des glandes de meibomius. L'acné rosacée et les desquamations cutanées peuvent provoquer une blépharite postérieure<sup>34</sup>.

Étant donné que la blépharite coexiste souvent avec d'autres affections connexes, comme la sécheresse oculaire, il est difficile de l'étudier et il n'y a pas d'avis unanime sur la prévalence de cette maladie. Les études montrent toutefois que la blépharite est l'une des conditions les plus courantes rencontrées par les cliniciens<sup>35</sup>. En effet, 37 % des patients qui consultent un ophtalmologiste et 47 % des patients qui consultent un optométriste présentent des symptômes de cette maladie.

Il n'existe actuellement aucun médicament délivré sur ordonnance approuvé par la FDA pour cette maladie, ce qui limite la capacité à estimer sa prévalence et en conséquence, la taille de ce marché. Parmi les options de traitement figurent les produits d'hygiène de la paupière, les anti-inflammatoires, les antibiotiques et une association d'agents anti-inflammatoires et antibiotiques. Aux États-Unis, le chiffre d'affaires annuel des produits existants prescrits pour la blépharite sur ces trois segments de marché s'élève à un total de 500 millions de dollars<sup>36</sup>. Les études révèlent que les ophtalmologistes considèrent l'activité anti-inflammatoire comme la propriété la plus importante d'un produit dans le choix d'un traitement pour les deux formes de blépharite, ce qui milite en faveur du développement du NCX 4251<sup>37</sup>.

34 [nei.nih.gov/health/blepharitis/blepharitis](http://nei.nih.gov/health/blepharitis/blepharitis).

35 Lemp MA, Nichols KK. Blepharitis in the United States 2009: a survey-based perspective on prevalence and treatment. *Ocul Surf.* 2009; (2 Suppl):S1-S14.

36 Market made up of products from USC categories; 61110, 61120, 61411, 61412 and 61413 known for use in blepharitis. IMS NDTI July MAT 2007-2015 and IMS NPA April 2015 MAT in U.S. Dollars.

37 Lemp MA, Nichols KK. Blepharitis in the United States 2009: a survey-based perspective on prevalence and treatment. *Ocul Surf.* 2009; (2 Suppl):S1-S14.

#### 6.1.5.4 Candidats médicaments donneurs d'oxyde nitrique

##### *Présentation générale*

Nicox estime avoir développé une position dominante sur le plan mondial dans l'application thérapeutique de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO), fondée sur une plateforme de R&D qui crée de Nouvelles Entités Moléculaires (NEM). Les composés de Nicox, connus sous le nom de NO-donneurs, sont conçus pour libérer de l'oxyde nitrique avec un effet pharmacologique prolongé à l'échelle tissulaire, l'objectif étant d'éviter les inconvénients de l'afflux rapide d'oxyde nitrique associé aux nitrates traditionnels. Conformément à la stratégie de positionnement de Nicox dans le domaine de l'ophtalmologie, la plateforme de recherche se concentre maintenant sur les maladies oculaires où il a été démontré que l'oxyde nitrique joue un rôle important. Avec cette approche, Nicox cherche à concevoir de nouveaux médicaments présentant un solide potentiel dans le domaine ophtalmique en collaboration avec des centres de recherche externes.

##### *Principe de l'utilisation de l'oxyde nitrique en ophtalmologie*

L'oxyde nitrique, molécule endogène impliquée dans la signalisation cellulaire, joue un rôle fondamental en physiologie et fait l'objet d'un fort intérêt scientifique depuis de nombreuses années. Le lien entre certaines pathologies et un déficit de la production d'oxyde nitrique est largement reconnu par la communauté médicale. Ceci crée donc la possibilité de développer de nouveaux traitements médicamenteux libérant de l'oxyde nitrique quand le corps humain ne peut plus en générer en quantités suffisantes afin d'assurer le bon fonctionnement des processus biologiques.

L'oxyde nitrique est présent dans les tissus oculaires, de même que d'autres molécules jouant un rôle dans la cascade de signalisation de l'oxyde nitrique. Des études ont montré que l'administration topique ou systémique de donneurs d'oxyde nitrique classiques (nitroglycérine, isosorbide dinitrate) réduit la pression intraoculaire (PIO), confortant ainsi le rôle de l'oxyde nitrique dans sa régulation. Ceci est particulièrement intéressant pour le traitement du glaucome, qui est souvent associé à une augmentation de la PIO et qui peut conduire à la cécité s'il n'est pas traité.

Les données recueillies laissent penser que l'oxyde nitrique joue un rôle dans la régulation de la PIO. Plusieurs études effectuées sur des modèles animaux ainsi que sur des humains indiquent que la libération d'oxyde nitrique réduit la PIO. Les résultats positifs des phases 2b et 3 obtenus avec le latanoprostène bunod confirment le potentiel de la plateforme de recherche sur les donneurs d'acide nitrique de Nicox dans le domaine ophtalmique.

##### *NCX 470*

Le NCX 470 est un nouveau bimatoprost donneur d'oxyde nitrique. Le bimatoprost (commercialisé sous le nom Lumigan par Allergan, Inc.) est l'un des principaux médicaments de la classe des analogues de prostaglandines, la classe la plus couramment utilisée pour la réduction de la PIO. Le NCX 470 est conçu pour libérer à la fois du bimatoprost et de l'oxyde nitrique lors de l'application à la surface de l'œil. La Société estime que cette approche devrait se révéler plus efficace pour réduire la pression intraoculaire qu'une dose de bimatoprost seul.

Les résultats prometteurs obtenus avec le NCX 470 dans trois modèles précliniques de glaucome et d'hypertension oculaire ont été présentés au congrès 2015 de l'ARVO<sup>38</sup>. Dans ces trois modèles, le NCX 470 s'est révélé bien toléré et plus efficace pour réduire la PIO qu'une dose équimolaire de bimatoprost seul. Le NCX 470 a notamment réduit la PIO dans un modèle préclinique dans lequel les analogues de

---

38 Impagnatiello F, Bastia E, Toris CB, Krauss AH, Prasanna G, Ongini E, NCX 470, a nitric oxide (NO)-donating bimatoprost lowers intraocular pressure in rabbits, dogs and non-human primate models of glaucoma. Abstract No. 5809. Presented at ARVO 2015.

prostaglandines sont réputés inefficaces, suggérant ainsi que le groupement donneur d'oxyde nitrique du NCX 470 serait responsable de son effet sur la PIO.

Au vu des résultats positifs de phase 3 du latanoprostène bunod et de l'intérêt accru pour le potentiel des composés donneurs d'oxyde nitrique en ophtalmologie, le Conseil d'administration de Nicox a sélectionné le NCX 470 pour être développé en interne comme composé '*lead*' dans le programme glaucome. La Société entend désormais faire entrer le NCX 470 en phase clinique.

#### *NO-stéroïdes*

Le portefeuille de R&D de la Société comprend de nouveaux glucocorticoïdes donneurs d'oxyde nitrique ciblant des pathologies des segments postérieurs et/ou antérieurs de l'œil, tels que l'Œdème Maculaire Diabétique (OMD), pour lesquelles les stéroïdes sont généralement utilisés comme traitement. Ces composés comprennent le NCX 434 et le NCX 422, développés en collaboration avec Pfizer, le précédent partenaire de la Société. Dans des modèles animaux, ces deux composés administrés par injection intravitréale ont démontré une efficacité à long terme comparativement au médicament de référence Kenalog, et ce sans augmentation de la PIO. Ces données suggèrent que ces composés pourraient potentiellement présenter un profil différencié, voire un meilleur profil de tolérabilité.

Compte tenu des données obtenues dans des études menées avec le composé prototype NCX 1021 (NO-dexaméthasone), Nicox estime que les glucocorticoïdes donneurs d'oxyde nitrique pourraient également être développés pour une application topique (gouttes oculaires, pommades ou crèmes). Contrairement aux effets d'augmentation sur la PIO induits par le traitement par la dexaméthasone, l'administration topique répétée de gouttes oculaires contenant du NCX 1021 n'a pas démontré d'augmentation de la PIO<sup>39</sup>.

Aucune activité de développement n'est actuellement en cours pour ce programme, qui reste disponible pour un éventuel partenariat.

#### *Nouvelle génération de donneurs d'oxyde nitrique*

La première génération de la plateforme de Recherche de Nicox a généré des composés présentant un profil d'effets secondaires amélioré comparé aux composés donneurs d'oxyde nitrique commercialement disponibles, tout en bénéficiant de l'activité de libération d'oxyde nitrique, comme en témoignent les études cliniques et précliniques. Cependant, cette plateforme de première génération est limitée par des contraintes car la quantité d'oxyde nitrique libérée est directement liée à la dose du médicament associé et ne peut être ajustée séparément. L'équipe de Recherche de Nicox a donc développé de nouvelles structures chimiques brevetables pour la mise au point de composés donneurs d'oxyde nitrique de nouvelle génération, avec des effets secondaires potentiellement réduits comparativement aux composés donneurs d'oxyde nitrique « traditionnels ». Ces NO-donneurs de nouvelle génération permettent d'optimiser la dose d'oxyde nitrique délivrée.

La Société propose de cibler sa recherche sur des pathologies oculaires où l'oxyde nitrique joue un rôle modulateur majeur, telles que le glaucome et l'hypertension oculaire. Le NCX 667 a déjà donné des résultats précliniques prometteurs dans deux modèles d'hypertension oculaire et de glaucome. Il est actuellement en cours d'optimisation ('*lead optimization*'). Dans ces deux modèles, le NCX 667 s'est révélé bien toléré et efficace pour réduire la PIO. Les résultats du NCX 667 ont été choisis par le comité d'organisation du congrès 2015 de l'ARVO comme « sujet d'intérêt » (*hot topic*), une sélection saluant les travaux de recherche les plus récents et les plus innovants<sup>40</sup>.

39 Galassi et al. Br J Ophthalmol, 2006, 90, 1414-1419.

40 Bastia E, Impagnatiello F, Almirante N, Lanzi C, Masini E, Toris C, Ongini E, NCX 667, a novel nitric oxide (NO) donor lowers intraocular pressure (IOP) in ocular normotensive and hypertensive eyes of rabbits and non-human primates. Abstract No. 1999-D0242. Presented at ARVO 2015 and selected as 'Hot Topic' by the ARVO 2015 Annual meeting Program Committee.

### 6.1.5.5 Portefeuille de R&D européen

La Société a également un portefeuille de projets européens avancés, en particulier avec deux dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en préparation pour AzaSite (solution ophtalmique d'azithromycine), un collyre pour traiter la conjonctivite bactérienne et BromSite (solution ophtalmique de bromfénac), un collyre destiné à soulager la douleur et l'inflammation suite à une chirurgie de la cataracte. Le développement de ces médicaments, en particulier les dates de dépôt des dossiers réglementaires, dépendra (i) de l'issue de l'évaluation actuelle d'opportunités stratégiques pour les activités commerciales européennes et (ii) d'un financement dans les mois à venir.

#### *AzaSite*

##### *Présentation du produit*

AzaSite est une nouvelle formulation brevetée d'azithromycine, un antibiotique bien connu sur le marché ophtalmique. AzaSite repose sur la technologie brevetée de libération de médicaments d'InSite, DuraSite, conçue pour prolonger la présence d'un médicament sur la surface oculaire. Selon les termes de la licence octroyée à Nicox par InSite Vision, Inc. en février 2015, la Société a obtenu les droits commerciaux exclusifs pour l'Europe, le Moyen-Orient et l'Afrique. Nicox prévoit de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne pour AzaSite pour le traitement de la conjonctivite bactérienne.

AzaSite est approuvé aux États-Unis et au Canada pour le traitement de la conjonctivite bactérienne depuis 2007. Sa commercialisation aux États-Unis est aujourd'hui assurée par Akorn Inc., titulaire de la licence d'InSite pour ce territoire. Deux essais cliniques de phase 3 ont été réalisés. Une première étude de phase 3 a été conduite chez 685 patients avec AzaSite et DuraSite seul (véhicule)<sup>41</sup>. Une deuxième étude de phase 3 a été conduite chez 743 patients avec AzaSite et une solution ophtalmique de tobramycine 3 %<sup>42,43</sup>. Nicox prévoit d'utiliser les données cliniques du dossier du NDA américain d'AzaSite pour son dossier de demande d'AMM européen. La Société estime qu'aucun autre essai clinique ne devrait être requis avant le dépôt du dossier. Des études de stabilité supplémentaires, conformes aux normes européennes, devraient être effectuées.

##### *À propos de la plateforme DuraSite*

DuraSite est une technologie de libération prolongée utilisant une formulation à base de polymère synthétique, destinée à prolonger la présence d'un médicament sur la surface oculaire en comparaison avec les traitements topiques conventionnels. Le système de drainage de l'œil est extrêmement efficace pour éliminer les médicaments instillés localement, ce qui entraîne souvent la perte du médicament administré au cours des 15-30 premières secondes après l'administration, dans une proportion pouvant atteindre 90 %<sup>44</sup>. La présence de DuraSite pendant une durée plus longue sur la surface oculaire permet l'administration prolongée de médicaments à de plus faibles concentrations. Ceci permet de proposer une posologie plus pratique et de réduire le risque d'effets secondaires indésirables, ce qui pourrait conduire à une meilleure observance du traitement par les patients.

---

41 Abelson MB, Heller W, Shapiro AM, Si E, Hsu P, Bowman LM. Clinical Cure of Bacterial Conjunctivitis with Azithromycin 1%: Vehicle-Controlled, Double-Masked Clinical Trial. *Am J Ophthalmol* 2008;145:959–965.

42 Abelson M, Protzko E, Shapiro A, Garcés-Soldana A, Bowman L. A randomized trial assessing the clinical efficacy and microbial eradication of 1% azithromycin ophthalmic solution vs. tobramycin in adult and pediatric subjects with bacterial conjunctivitis. *Clinical Ophthalmology* 2007;1(2) 177–182.

43 Protzko E, Bowman L, Abelson M, Shapiro A. Phase 3 Safety Comparisons for 1.0% Azithromycin in Polymeric Mucoadhesive Eye Drops versus 0.3% Tobramycin Eye Drops for Bacterial Conjunctivitis, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:3425–3429.

44 John W. Shell, Ph.D., Pharmacokinetics of Topically Applied Ophthalmic Drugs, January-February 1982, *Survey of Ophthalmology*.



## *À propos de la conjonctivite bactérienne*

La conjonctivite bactérienne est un type de conjonctivite provoqué par une infection microbienne qui peut se produire aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Dans la plupart des cas, l'infection se déclare dans un œil et le second œil est contaminé en quelques jours. Bien que généralement considérée comme une infection mineure, la conjonctivite bactérienne peut avoir un impact considérable en termes d'absentéisme scolaire ou professionnel. Dans des cas très rares, elle peut entraîner des troubles permanents, voire une perte de la vision<sup>41</sup>. Les symptômes de la conjonctivite peuvent inclure rougeur de l'œil, larmoiements excessifs, brûlures et démangeaisons, écoulements d'aspect purulent, vision floue et sensibilité accrue à la lumière. La conjonctivite bactérienne est généralement traitée avec des solutions de lavage oculaire ou des collyres antibiotiques qui peuvent réduire la durée de la maladie<sup>41</sup>.

Bien que les études sur l'incidence et la prévalence de la conjonctivite bactérienne soient limitées, une étude indique que l'incidence peut aller jusqu'à 135 cas sur 10 000, les porteurs de lentilles présentant le risque le plus élevé<sup>41</sup>. Il a été démontré que les antibiotiques topiques réduisent la durée d'infection clinique et microbiologique, de sorte que les antibiotiques ophtalmiques sont recommandés pour les patients dont les symptômes ne disparaissent pas au bout d'un jour ou deux<sup>45</sup>. Les ventes d'antibiotiques ophtalmiques en Europe, au Moyen-Orient et en Afrique représentent environ 199 millions d'euros par an<sup>46</sup>.

### **BromSite**

#### *Présentation du produit*

BromSite est également une nouvelle formulation d'un médicament bien connu, le bromfénac, qui repose sur la technologie DuraSite. Selon les termes de la licence octroyée à Nicox par InSite Vision, Inc. en février 2015, la Société a obtenu les droits commerciaux exclusifs pour l'Europe, le Moyen-Orient et l'Afrique. Nicox prévoit de déposer un dossier de demande d'AMM européen pour le traitement et la prévention de l'inflammation et de la douleur d'une chirurgie de la cataracte chez les patients adultes. Aucune autre étude clinique ne devrait être requise avant le dépôt du dossier.

Deux études cliniques de phase 3 ont été terminées avec BromSite : une première étude de phase 3 a été conduite chez 268 patients avec BromSite et DuraSite seul<sup>47,48,49</sup>. Une deuxième étude de phase 3 a été conduite chez 248 patients, également avec BromSite et DuraSite seul<sup>50</sup>. Sur la base des résultats positifs de ces deux études de phase 3, InSite a soumis un NDA auprès de la FDA pour BromSite en juin 2015. Le 9 avril 2016, la FDA a approuvé BromSite (0.075% bromfenac) pour la prévention de la douleur et le traitement de l'inflammation d'une chirurgie de la cataracte chez les patients adultes.

## *À propos de la douleur et de l'inflammation oculaire après une chirurgie de la cataracte*

La cataracte est l'opacification du cristallin, la lentille située à l'intérieur de l'œil, ce qui conduit à des troubles de la vue. L'apparition de la cataracte est généralement liée à l'âge. En Europe, les études de prévalence révèlent qu'à partir de 70 ans, environ 64 % des adultes souffrent de cataracte ou en ont déjà

---

45 Epling J. Bacterial Conjunctivitis. BMJ Clinical Evidence 2012;02:704.

46 Sales of ophthalmic antibiotics in Europe, the Middle East and Africa, Health, September 2014, MAT/9/2014.

47 InSite Vision Inc. press release, March 18, 2013.

48 Hutcheson JA, McMullen D, Hosseini K. Clinical Response of 0.075% Bromfenac in DuraSite® on Ocular Inflammation and Pain Post Cataract Surgery. Poster C0112. ARVO 2014.

49 Hutcheson JA, Bowman L, Hosseini K. Safety of DuraSite vehicle as part of a topical treatment in cataract surgery patients. Poster C0070. ARVO 2013.

50 InSite Vision Inc. press release, December 18, 2013.

été opérés<sup>51</sup>. Bien que la cataracte soit une cause majeure de cécité dans le monde, responsable d'environ 50 % des cas de cécité (tous types confondus), la chirurgie de la cataracte est aujourd'hui une opération commune<sup>52</sup>. Dans les 5 principaux marchés européens (Royaume-Uni, France, Allemagne, Italie, Espagne), on estime que près de 2,5 millions d'opérations de la cataracte sont réalisées chaque année<sup>53,54</sup>. L'opération consiste à retirer la lentille opaque et à la remplacer par une lentille artificielle. Les complications graves sont rares et les progrès de la chirurgie ont permis de réduire l'apparition de complications. Cependant, certains patients peuvent souffrir de signes et symptômes d'inflammation, de douleur modérée et d'inconfort<sup>55</sup>.

Pendant des décennies, les stéroïdes ont été les principaux médicaments utilisés pour contrôler l'inflammation après une chirurgie de la cataracte. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens offrent l'avantage supplémentaire de réduire l'inflammation et le risque de développer des complications inflammatoires post-chirurgicales<sup>56</sup>. Les ventes de médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens ophtalmiques en Europe, au Moyen-Orient et en Afrique représentent environ 68 millions d'euros par an<sup>57</sup>.

## **NCX 4240**

### *Présentation générale*

NCX 4240 est un collyre antiviral innovant à base de Carragélose, en développement pour la conjonctivite virale. Nicox prévoit de réaliser une évaluation clinique du NCX 4240 en tant que dispositif médical. L'objectif de la Société est de conduire une étude clinique sur la conjonctivite virale et obtenir le marquage CE en y intégrant des allégations qui dépendront des résultats de l'essai clinique. La Société estime que le NCX 4240 pourrait être mis sur le marché mi-2018.

La Carragélose (iota-carraghénane) est un polymère de galactose sulfaté extrait d'algues rouges, qui possède des propriétés antivirales uniques. Elle empêche les virus de se fixer aux cellules humaines et d'y pénétrer, réduisant ainsi le taux de réplication virale et les symptômes associés. La Carragélose est déjà utilisée dans plusieurs dispositifs médicaux dans les indications du rhume et de la grippe, dont des sprays nasaux commercialisés dans plus de 17 pays. L'activité antivirale de la Carragélose a été démontrée dans des études précliniques, dont certaines ont été réalisées avec trois des plus importantes souches d'adénovirus à l'origine de conjonctivites<sup>58</sup>. L'efficacité antivirale de la Carragélose a été démontrée dans des essais cliniques conduits avec un spray nasal chez plus de 450 patients atteints de syndrome grippal. La Carragélose a montré une réduction significative de la charge virale, avec une réduction de la durée de la maladie et de la fréquence des rechutes (reprise de la maladie après une période sans aucun symptôme). De plus, un faible taux d'effets indésirables a été observé<sup>59,60,61</sup>.

- 
- 51 Das BN, Thompson JR, Patel R & Rosenthal AR (1994): The prevalence of eye disease in Leicester: a comparison of adults of Asian and European descent. *J R Soc Med* 87: 219-222.
- 52 Global Data on Visual Impairment 2010. World Health Organ 2012.
- 53 OECD Health Data 2005, Eurostat Statistics Database.
- 54 ASD Cataract Surgery Market Analysis 2012.
- 55 Lindstrom, RL. Reducing the Risk for Inflammation and Infection Following Cataract Surgery. *Medscape Education Ophthalmology* 2011.
- 56 Dua HS and Attre R. Treatment of Post-operative Inflammation following Cataract Surgery – A Review. *European Ophthalmic Review*. 2012 ;6(2):98–103.
- 57 Sales of anti-infective ophthalmology drugs in Europe, the Middle East and Africa, *Health*, September 2014, MAT/9/2014.
- 58 Data on file, Marinomed Biotechnologie GmbH.
- 59 Eccles R, Meier C, Jawad M, Weinmüllner R, Grassauer A, Prieschl-Grassauer E, Efficacy and safety of an antiviral Iota-Carrageenan nasal spray: a randomized, double-blind, placebo controlled pilot study in volunteers with early symptoms of the common cold. *Respiratory Research* 2010, 11:108.

## À propos de la conjonctivite virale

La conjonctivite virale est la cause la plus fréquente des conjonctivites infectieuses ; les symptômes comprennent démangeaisons, larmoiements, brûlures, sensation de corps étranger et sensibilité à la lumière<sup>62</sup>. La conjonctivite virale, en particulier à adénovirus, est extrêmement contagieuse. Il n'existe actuellement aucun traitement approuvé qui permette de réduire la durée de cette pathologie<sup>63</sup>. L'adénovirus représente jusqu'à 90 % de tous les cas de conjonctivite virale<sup>64</sup>.

### **AzaSite Xtra**

AzaSite Xtra (azithromycine 2 %) est une nouvelle formulation brevetée d'azithromycine reposant sur la technologie brevetée de libération de médicaments d'InSite, DuraSite. Dans le cadre de l'accord de licence conclu en février 2015 avec InSite, Nicox évalue l'indication et la voie de développement potentielles qui seraient les plus appropriées. La Société dispose des droits d'AzaSite Xtra en Europe, au Moyen-Orient et en Afrique.

### **AC-120**

L'AC-120 est un collyre ciblant la congestion des paupières au petit matin (également appelée « syndrome des yeux gonflés »), une condition dont la fréquence augmente avec l'âge, en particulier chez les femmes, et qui peut avoir des causes variées. Nicox a acquis l'AC-120 en octobre 2014 dans le cadre de l'acquisition d'Acix Therapeutics, Inc., laquelle a ensuite été renommée Nicox Ophthalmics, Inc. En janvier 2016, Nicox Ophthalmics, Inc. et Ora, Inc. ont conclu un accord de licence allouant à Ora l'exclusivité mondiale des droits sur le développement et la commercialisation de l'AC-120.

Dans un programme clinique de phase 2 mené par Acix et Ora, le traitement par l'AC 120 a déjà révélé une réduction statistiquement significative du gonflement matinal palpébral. L'AC-120 a également été bien toléré, sans effet indésirable signalé.

### **Autres programmes**

Le développement d'OHT (RPS-OH), un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV) pour le diagnostic de l'herpès oculaire, et d'AAT (RPS-AP), un test de diagnostic pour la détection simultanée des conjonctivites à adénovirus et allergiques, tous deux pris en licence auprès de Rapid Pathogen Screening, Inc. (RPS<sup>®</sup>), a été interrompu.

En dehors du cœur de métier de Nicox dans l'ophtalmologie, le partenaire financier (non divulgué) de Nicox dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) a pris la décision de ne pas poursuivre le développement du naproxcinod et d'autres composés non divulgués. Par la suite, Nicox a conclu un accord de licence pour le naproxcinod avec Fera Pharmaceuticals (voir section 6.2.1).

---

60 Fazekas T, Eickhoff P, Pruckner N, Vollnofer G, Fischmeister G, Diakos C, Rauch M, Verdianz M, Zoubek A, Gadner H, Lion T, Lessons learned from a double-blind randomized placebo-controlled study with an iota-carrageenan nasal spray as medical device in children with acute symptoms of common cold. BMC Complementary and Alternative Medicine 2012, 12:147.

61 Ludwig M, Enzenhofer E, Schneider S, Rauch M, Bodenteich A, Neumann K, Prieschl-Grassauer E, Grassauer A, Lion T, Mueller CA, Efficacy of a Carrageenan nasal spray in patients with common cold: a randomized controlled trial. Respiratory Research 2013, 14:124.

62 Bialasiewicz A. Adenoviral Keratoconjunctivitis. Sultan Qaboos Univ. Med. Journ. 2007 April;7(1) :15-23.

63 Data on file, Marinomed Biotechnologie GmbH

64 O'Brien TP, Jeng BH, McDonald M, et al. Acute conjunctivitis: truth and misconceptions. Curr Med Res Opin. 2009 Aug; 25(8):1953-61.

### 6.1.5.6 Produits commerciaux

Nicox dispose d'activités commerciales en direct dans les cinq principaux marchés européens (Allemagne, France, Royaume-Uni, Italie et Espagne) et d'un réseau international de distributeurs. Le Conseil d'administration a décidé de minimiser à l'avenir les investissements futurs dans les activités commerciales du Groupe en Europe. La Société évalue différentes options stratégiques dont la vente, la poursuite en partenariat ou la restructuration de ses activités commerciales européennes, dans l'objectif de réduire significativement sa consommation actuelle de trésorerie.

#### *Xailin*<sup>TM</sup>

Xailin<sup>TM</sup> est une marque déposée sous laquelle Nicox commercialise une gamme de produits oculaires en Europe et dans le reste du monde. A ce jour, la gamme Xailin<sup>TM</sup> inclut six dispositifs médicaux : cinq lubrifiants oculaires pour les symptômes de sécheresse oculaire (Xailin Night, Xailin Fresh, Xailin HA, Xailin Hydrate, Xailin Gel) et une solution de lavage oculaire (Xailin Wash). Cette gamme est commercialisée sous le nom de Xilin en Espagne.

Les produits Xailin<sup>TM</sup> sont sans conservateur ou 'sans conservateur dans l'œil' grâce à l'emploi du perborate, un conservateur qui 'disparaît' en étant converti en eau et en oxygène par les enzymes oculaires dès le contact avec la surface de l'œil.

#### *AdenoPlus*<sup>®</sup>

AdenoPlus<sup>®</sup> est un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV) utilisable directement en cabinet pour faciliter le diagnostic différentiel de la conjonctivite aiguë. Nicox commercialise AdenoPlus<sup>®</sup> directement dans les cinq principaux marchés européens, et au travers de distributeurs dans d'autres pays du reste du monde (RdM) dans le cadre d'un accord de licence avec RPS<sup>®</sup> (voir section 6.2.1). AdenoPlus<sup>®</sup> dispose du marquage CE<sup>65</sup> depuis avril 2011.

AdenoPlus<sup>®</sup> est un DMDIV basé sur la technologie brevetée de RPS<sup>®</sup>, qui détecte avec précision la présence d'adénovirus. Jusqu'à 90% des cas de conjonctivite virale et environ un quart des cas de conjonctivite aiguë vus par les professionnels de la vision sont associés à un adénovirus<sup>66</sup>. AdenoPlus<sup>®</sup> permet d'offrir une méthode efficace et performante pour identifier la cause de la maladie. Le test est rapide et facile d'utilisation, sa sensibilité s'élève à 90% et sa spécificité à 96%. Il faut moins de deux minutes pour réaliser la procédure simple en quatre étapes et un résultat définitif est indiqué à partir de dix minutes. Un diagnostic précis permet aux médecins de prendre de meilleures décisions thérapeutiques fondées sur des faits et permet aux patients d'être mieux informés et mieux préparés lorsqu'ils quittent le cabinet du médecin.

#### *Autres produits commerciaux*

Au-delà d'AdenoPlus et la gamme Xailin, le Groupe commercialise une vaste gamme de produits ophtalmiques. Celle-ci comprend des médicaments, tels que des collyres antibiotiques ou anti-inflammatoires, et des dispositifs médicaux, tels que des lubrifiants pour la sécheresse oculaire et des produits d'hygiène de la paupière. Le Groupe commercialise également des nutraceutiques apportant des nutriments permettant de contribuer au maintien d'une vision normale ainsi qu'un chocolat noir enrichi et vitamines et minéraux, dont du zinc. La plupart de ces produits sont commercialisés en Italie et en France.

---

65 Le marquage CE constitue une déclaration par le fabricant que le produit est conforme aux exigences essentielles telles que stipuler dans la législation européenne en vigueur. Le marquage CE est requis pour la mise sur le marché d'un dispositif médical en Europe.

66 2005 Thomson Healthcare Medstat

## **6.2 Contrats commerciaux, industriels et financiers et propriété intellectuelle**

*Le lecteur est invité à se référer à la section 4.1 traitant des facteurs de risque liés à la dépendance à l'égard des partenaires, des accords de collaboration et des consultants externes.*

### **6.2.1 Principaux accords de collaboration**

Les accords de collaboration sont présentés ci-dessous par ordre alphabétique.

#### *Bausch & Lomb (Valeant)*

En mars 2010, Nicox a signé un accord de licence avec Bausch & Lomb (une société du groupe Valeant), un leader de la santé oculaire, allouant à Bausch & Lomb les droits mondiaux exclusifs de développement et de commercialisation du latanoprostène bunod (voir section 6.1.5.1).

Bausch & Lomb finance les activités de développement et de commercialisation et les deux sociétés gèrent leur collaboration via un comité de direction conjoint. L'accord octroie également à Bausch & Lomb les droits mondiaux exclusifs de développement et de commercialisation d'autres produits contenant du latanoprostène bunod, tels que des combinaisons fixes, pour le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire.

Selon les termes de l'accord, Bausch & Lomb a versé un paiement initial de licence de 10 millions de dollars à Nicox à la signature de l'accord. Suite à la décision de poursuivre le développement du latanoprostène bunod après la finalisation de l'étude de phase 2b achevée fin 2011, Bausch & Lomb a versé à Nicox un paiement d'étape de 10 millions de dollars en avril 2012.

Nicox pourrait également recevoir de la part de Bausch & Lomb des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un total maximum de 162,5 millions de dollars, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paiements d'étape nets pour Nicox pouvant atteindre un total maximum de 132,5 millions de dollars après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009 (voir ci-après). Nicox devrait également recevoir des redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 11 % après déduction des paiements dus à Pfizer.

Par ailleurs, la Société disposait d'une option de co-promotion des produits contenant du latanoprostène bunod aux États-Unis. En août 2014, la Société a informé Bausch & Lomb de sa décision d'exercer l'option. Cependant, les deux sociétés sont maintenant convenues que Nicox ne participerait pas à la co-promotion du latanoprostène bunod aux États-Unis.

Bausch & Lomb disposait aussi d'une option de développement de composés donneurs d'oxyde nitrique additionnels pour le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire, dont les autres analogues de la prostaglandine F2-alpha issus de la recherche de Nicox. Au cours du troisième trimestre 2013, Bausch & Lomb a décidé de renoncer à cette option, tout en restant pleinement engagé dans le développement du latanoprostène bunod.

Cet accord restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiements de redevances de Bausch & Lomb, à moins d'une résiliation anticipée par Nicox ou Bausch & Lomb, conformément à la clause contenue dans l'accord. Nicox pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch & Lomb ne mettait pas en œuvre tous les efforts commerciaux raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. La Société pourrait également mettre fin à la totalité de cet accord si Bausch & Lomb contestait ou incitait un tiers à contester la validité ou la propriété de ses brevets sous licence ou encore omettait ou se trouvait dans l'incapacité de remplir ses obligations de paiement dans le cadre de cet accord. Bausch & Lomb peut résilier cet accord sans motif avec un préavis de 90 jours. En cas de résiliation, les licences que Nicox a octroyées à Bausch & Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bausch & Lomb serait soit réattribuée à Nicox soit résiliée.

## *Fera Pharmaceuticals*

En novembre 2015, Nicox a signé un contrat de licence exclusif avec Fera Pharmaceuticals accordant à Fera des droits exclusifs de développement et de commercialisation du naproxcinod aux États-Unis. Le naproxcinod est un candidat médicament anti-inflammatoire de type CINOD (Cyclooxygenase-Inhibiting Nitric Oxide-Donating, Inhibiteur de Cyclooxygénase Donneur d'Oxyde Nitrique). Fera se concentrera dans un premier temps sur l'indication du traitement des signes et symptômes de l'arthrose. Fera prévoit de consulter la FDA au sujet des travaux cliniques supplémentaires requis avant de soumettre un dossier de NDA pour le naproxcinod. Nicox a déjà mené un vaste programme clinique pour le naproxcinod pour le traitement de l'arthrose, qui comprend notamment trois études de phase 3 chez plus de 2 700 patients. La Société a déposé un dossier de NDA pour le naproxcinod dans l'arthrose en 2009 et reçu une lettre de réponse complète (*Complete Response Letter*) en 2010 dans laquelle la FDA exigeait des données supplémentaire sur la sécurité d'emploi à long terme du produit.

Selon les termes du contrat, Nicox pourrait percevoir jusqu'à 35 millions de dollars sous forme de paiements liés à des étapes commerciales, plus 7 % de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux États-Unis. Fera prendra en charge l'ensemble des activités et des coûts de développement clinique, de fabrication et de commercialisation. Le contrat couvre toutes les indications à l'exclusion des pathologies liées à l'ophtalmologie et de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), et Nicox conserve tous les droits du naproxcinod en dehors des États-Unis. Fera pourrait recevoir des redevances d'un montant non divulgué dans le cas où le naproxcinod serait approuvé et commercialisé en utilisant des données générées par Fera, quels que soient l'indication thérapeutique et le territoire (hors États-Unis). Un comité de pilotage conjoint sera mis en place avec des représentants des deux sociétés afin de veiller à ce que le développement du naproxcinod se poursuive en conformité avec le contrat.

Ce contrat restera en vigueur jusqu'au dixième anniversaire d'un lancement commercial ou jusqu'à l'expiration du dernier brevet couvert par l'accord, si cet événement est postérieur. A l'expiration de cet accord, les licences deviendront irrévocables et gratuites et Fera aura tous les droits afférents au produit aux États-Unis. Dans le cas où Fera, en dépit d'efforts raisonnables, n'a pas déposé de New Drug Application pour le produit avant le 31 décembre 2020, Fera devra présenter un plan en vue de ce dépôt, faute de quoi Nicox pourrait résilier l'accord. Fera pourrait mettre fin à cet accord discrétionnairement à tout moment moyennant un préavis d'un mois. Dans ce cas (ou dans le cas d'une violation substantielle par Fera de ses obligations), l'ensemble des droits relatifs aux autorisations réglementaires, aux droits de propriété intellectuelle de Fera relatifs au produit, y compris les marques utilisées pour la commercialisation du produit, l'ensemble des données (cliniques, précliniques, réglementaires, de formulation, de commercialisation...) seront retournés à Nicox.

## *InSite Vision*

En janvier 2015, Nicox et InSite Vision ont signé un accord de licence pour le développement, la fabrication et la commercialisation d'AzaSite, BromSite et AzaSite Xtra, trois médicaments ophtalmiques innovants d'InSite (voir section 6.1.5.5). L'accord confère à Nicox les droits exclusifs pour ces trois produits en Europe, au Moyen-Orient et en Afrique.

Selon les termes de l'accord, Nicox a versé un paiement initial de 3 millions de dollars. Nicox pourrait également verser des paiements d'étape supplémentaires liés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, pour un montant total maximal de 13,75 millions de dollars. Les termes financiers comprennent également des redevances échelonnées, allant d'une redevance à un chiffre à une redevance à deux chiffres.

Nicox sponsorise et conduit le développement clinique supplémentaire éventuellement requis pour l'enregistrement des produits en Europe, au Moyen-Orient et en Afrique. Aucune autre étude clinique ne devrait être requise avant le dépôt des dossiers d'enregistrement d'AzaSite et de BromSite. Dans le cadre des dépôts de demandes d'AMM pour ces produits dans les territoires couverts par l'accord, Nicox a le droit d'utiliser les données du dossier d'enregistrement américain d'AzaSite et les données obtenues dans

les études conduites avec BromSite. Concernant AzaSite Xtra, l'accord prévoit un projet de co-développement.

Un comité conjoint de collaboration et de développement supervise les activités de développement. Les deux sociétés pourraient également collaborer pour développer ces produits dans d'autres indications.

Cet accord restera en vigueur jusqu'à ce que Nicox exécute l'ensemble des paiements prévus dans le calendrier de paiement ou jusqu'à sa résiliation anticipée par Nicox ou InSite, conformément à la clause de résiliation anticipée. À la fin du calendrier de paiement ou à l'expiration de la durée de l'accord, en fonction des dispositions pays par pays, les droits et licences se rapportant à la technologie InSite deviendront alors des licences entièrement payées, perpétuelles et libres de redevances. De plus, après l'exécution de ses obligations de paiement, Nicox sera en droit de fabriquer et de vendre la totalité des produits objets de l'accord, sous la forme dans laquelle ils ont été vendus avant le cinquième anniversaire de cet accord sans paiement à InSite, sous réserve de certaines exemptions.

Nicox peut résilier cet accord sans motif, aussi bien dans son intégralité, que pour un ou plusieurs pays ou encore sur la base individuelle de chaque produit, sous réserve d'une notification écrite préalable de 30 jours à InSite. Dans ce cas, InSite sera en droit de conserver tous les paiements versés par Nicox, qui devra verser immédiatement tout paiement dû à InSite. InSite peut également résilier l'accord sur la base de chaque produit individuel, si Nicox conteste la validité ou l'opposabilité de tout produit objet de l'accord. Nicox ou InSite peut résilier cet accord par consentement mutuel, à tout moment, en cas de violation significative, si la partie défaillante ne remédie pas à cette violation dans un délai de 75 jours à compter de la réception d'une notification écrite de la partie non-défaillante ou si l'autre partie devient insolvable.

En cas de résiliation anticipée pour une raison autre qu'une résiliation à l'initiative de Nicox, toutes les licences qui auront été octroyées à cette dernière par InSite seront résiliées et Nicox devra cesser et faire en sorte que ses filiales cessent la vente de tout produit objet de cet accord. Toutefois, si Nicox résilie cet accord, les licences qui lui auront été octroyées resteront pleinement en vigueur conformément aux dispositions de cet accord. Ni la résiliation anticipée ni l'expiration n'affecteront les droits déjà obtenus par Nicox ou InSite préalablement à la date de résiliation ou d'expiration ou qui survivront conformément aux modalités de cet accord.

#### *Ora, Inc.*

En janvier 2016, Nicox Ophthalmics, Inc. et Ora, Inc., leader mondial de la recherche clinique et du développement de produits ophtalmiques, ont conclu un accord de licence allouant à Ora l'exclusivité mondiale des droits sur le développement et la commercialisation de l'AC-120, un candidat-médicament innovant contre le gonflement palpébral matinal.

Selon les termes du contrat de licence exclusif, Ora prend en charge toutes les activités de développement et finance ce programme au travers de sa branche d'investissement. Ora entend ainsi poursuivre le développement clinique de l'AC-120 avant d'octroyer une sous-licence de commercialisation à un tiers. En cas d'approbation de l'AC-120 par la Food and Drug Administration (FDA) américaine, Nicox recevrait d'Ora un paiement d'étape de 10 millions de dollars. De plus, Nicox recevrait un pourcentage sur l'ensemble des revenus que pourrait percevoir Ora dans le cadre d'un accord de sous-licence.

Nicox a acquis l'AC-120 en octobre 2014 dans le cadre de l'acquisition d'Acix Therapeutics, Inc., laquelle a ensuite été renommée Nicox Ophthalmics, Inc. Selon les termes de l'acquisition d'Acix, Nicox pourrait verser jusqu'à 10 millions de dollars en actions Nicox aux anciens actionnaires d'Acix si l'AC-120 venait à être approuvé par la FDA (cf. communiqué de presse de Nicox du 2 juillet 2014).

Ce contrat restera en vigueur, dans chaque pays du territoire considéré individuellement, jusqu'au dixième anniversaire d'un lancement commercial ou jusqu'à l'expiration du dernier brevet couvert par l'accord dans ledit pays, si cet événement est postérieur. À l'expiration de cet accord, les licences deviendront irrévocables et gratuites. Ora pourrait mettre fin à cet accord discrétionnairement à tout moment moyennant un préavis de 90 jours. En cas de résiliation anticipée de l'accord, Ora pourra

terminer les travaux en cours à cette date sous réserve du paiement de toute redevance due. En cas de résiliation anticipée de l'accord ou de résiliation résultant de la violation par Ora d'une obligation substantielle, l'ensemble des droits licenciés et les données générées seront retournés à Nicox, mais Ora conservera la propriété de ses droits antérieurs. En cas de résiliation résultant de la violation par Nicox d'une obligation substantielle, toutes les améliorations développées resteront acquises à Ora. En cas de résiliation du contrat ou d'expiration pour toute cause autre qu'une violation par Ora d'une obligation substantielle, les sous-licences consenties par Ora demeureront en vigueur à condition que ces sous-licences ne comportent pas à la charge de Nicox des obligations excédant celles du contrat de licence principal.

### *Pfizer*

En août 2009, Nicox et Pfizer ont conclu un contrat mettant fin à leurs précédents accords de collaboration datés d'août 2004 et mars 2006. Selon les termes de ce contrat, Nicox a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du latanoprostène bunod, notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de développement. Ce composé est actuellement licencié à Bausch & Lomb (voir ci-dessus). Par ailleurs, Nicox peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan (latanoprost) appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du Xalatan. En contrepartie, Nicox s'est engagé à verser à Pfizer deux paiements d'étape dont le montant total est de 30 millions de dollars (le premier étant lié à l'approbation aux États-Unis, en Europe et au Japon, et le second à la réalisation de niveaux de ventes prédéfinis), ainsi que des redevances sur les ventes futures potentielles. 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.

### *Rapid Pathogen Screening Inc. (RPS)*

En juin 2012, Nicox et RPS ont conclu un accord de licence donnant à Nicox l'accès aux dispositifs médicaux de diagnostic innovants de RPS dans le domaine oculaire, dont AdenoPlus (voir section 6.1.5.6), RPS-AP (AAT) et RPS-OH (OHT) (voir section 6.1.5.5). Le développement de RPS-OH (OHT) et de RPS-AP (AAT) a depuis été interrompu.

L'accord conclu en 2012 octroyait à Nicox les droits exclusifs pour commercialiser ces produits auprès des professionnels de la vision aux États-Unis, ainsi que les droits exclusifs complets pour leur commercialisation dans le reste du monde. RPS conservait les droits de commercialisation de ces tests auprès des médecins généralistes et urgentistes aux États-Unis. En juillet 2014, Nicox et RPS sont convenus de modifier les termes de leur accord de licence pour l'Amérique du Nord. Depuis le 1<sup>er</sup> août 2014, RPS est à nouveau responsable de la promotion d'AdenoPlus auprès des professionnels de la vision aux États-Unis et de l'ensemble des professionnels de santé au Canada. Nicox ne commercialisera plus ce produit aux États-Unis et au Canada mais conserve une option de co-promotion sur ces marchés avec des produits thérapeutiques complémentaires que Nicox pourrait obtenir à l'avenir. Nicox continue de commercialiser en exclusivité AdenoPlus en dehors des États-Unis et du Canada. RPS et Nicox ont renforcé leur accord de fabrication pour assurer l'approvisionnement à long terme d'AdenoPlus à un tarif avantageux.

Selon les termes de l'accord conclu en 2012, Nicox a versé à RPS un total de 4 millions de dollars pour la licence et l'option. L'accord de licence octroyait à Nicox une option mondiale exclusive pour négocier un accord portant sur un autre produit prometteur. En octobre 2013, Nicox a décidé de ne pas exercer cette option. Par conséquent, Nicox a recouvré la somme de 1 million de dollars correspondant à la partie remboursable du droit d'option. Nicox a contribué aux coûts de développement de RPS-AP et RPS-OH, à hauteur de la moitié des frais engendrés jusqu'en juillet 2014, date à laquelle le contrat a été modifié. Selon les termes de l'accord modifié, Nicox ne contribuera plus aux coûts de développement, mais pourrait verser des paiements d'étape supplémentaires jusqu'à un maximum de 525 000 dollars, liés à des autorisations de mises sur le marché en dehors de l'Amérique du Nord.



Nicox versera à RPS des redevances à un chiffre sur les ventes de tous les produits pris en licence auprès de RPS en dehors des États-Unis et du Canada. RPS versera à Nicox des redevances à un chiffre sur les ventes de ces produits auprès des professionnels de la vision aux États-Unis et auprès de l'ensemble des professionnels de santé au Canada.

Cet accord restera en vigueur jusqu'à ce que la Société verse la dernière redevance due à RPS, conformément au calendrier de paiements ou jusqu'à résiliation anticipée par la Société ou RPS en vertu de la clause de résiliation anticipée. À la fin du calendrier de paiements et à l'expiration de la durée de l'accord, selon ce qui s'applique à chaque territoire de vente autorisé, tous les droits et les licences octroyés à Nicox deviendront des licences entièrement acquittées, perpétuelles, libres de redevances et non-exclusives, sans préjudice de toute exemption préalablement établie. Nicox ou RPS peut résilier cet accord par consentement mutuel à tout moment. Cet accord peut également être résilié en cas de violation significative, si la partie défaillante ne remédie pas à cette violation dans un délai de 90 jours à compter de la réception d'une notification de la partie non-défaillante ou si l'autre partie devient insolvable. En cas de résiliation anticipée pour une raison autre qu'une résiliation à l'initiative de Nicox, toutes les licences qui auront été octroyées à la Société par RPS seront résiliées et Nicox ne sera plus autorisé à vendre ou distribuer tout produit objet de cet accord. Toutefois, si Nicox résilie cet accord, les licences qui lui auront été octroyées resteront pleinement en vigueur conformément aux dispositions de cet accord. Ni la résiliation anticipée ni l'expiration n'affecteront les droits déjà obtenus par Nicox ou RPS préalablement à la date de résiliation ou d'expiration ou qui survivront conformément aux modalités de cet accord.

### **6.2.2 Autres accords**

Les accords décrits ci-dessous restent en vigueur. Cependant, Nicox estime que les activités menées dans le cadre de ces accords ne devraient pas avoir d'impact sur sa situation financière future.

#### *Merck*

En 2006, Nicox a conclu un accord sur les composés donneurs d'oxyde nitrique avec Merck, connu sous le nom de MSD en dehors des États-Unis et du Canada. Cet accord a été modifié en 2010 suite à la découverte d'une nouvelle méthode de libération d'oxyde nitrique dans le cadre du programme de recherche conjoint. A la connaissance de Nicox, aucun composé n'est actuellement en développement dans le cadre de cet accord. Cependant, l'accord demeure en place à la demande de Merck.

La Société a déjà reçu 19,2 millions d'euros de Merck dans le cadre de l'accord de 2006, correspondant à un paiement initial de 9,2 millions d'euros et à des paiements d'étape de 10 millions d'euros. Dans le cadre de l'accord étendu signé en septembre 2010, Merck a le droit de développer de Nouvelles Entités Moléculaires (NEM) en utilisant cette nouvelle méthode dans certaines indications thérapeutiques cardiovasculaires. Nicox a le droit de développer des candidats médicaments dans d'autres indications. Chaque partenaire versera à l'autre des paiements potentiels liés aux étapes de développement et des redevances sur les produits provenant de son propre programme de recherche. Le versement de paiements d'étape par Nicox dépend de certaines conditions non divulguées. Cet accord révisé prévoit que chaque société sera responsable du financement de ses activités de recherche et développement.

#### *Portola*

Un accord de recherche en collaboration est en place entre Nicox Ophthalmics, Inc. et Portola Pharmaceuticals, Inc. Cet accord donne à Nicox Ophthalmics les droits exclusifs de développement conjoint des petites molécules inhibant à la fois les protéines Syk (Spleen Tyrosine Kinase) et JAK (Janus Kinase) de Portola pour de potentiels traitements ophtalmiques topiques. Ces molécules ciblent l'allergie oculaire, la sécheresse oculaire et d'autres troubles oculaires de type inflammatoire pour lesquels il existe un potentiel prometteur pour l'inhibition de Syk et JAK. Cet accord a été signé à l'origine entre Portola et Nicox Ophthalmics, Inc. (auparavant Acix Therapeutics, Inc.). A ce jour, aucun composé n'a été sélectionné en vue d'un développement dans le cadre de cet accord.

### 6.2.3 Propriété Intellectuelle

Les informations relatives à la propriété intellectuelle de la Société figurent à la section 11.2 du présent document.

### 6.2.4 Accords industriels pour l'approvisionnement des produits

Le Groupe Nicox ne dispose d'aucune usine de fabrication en interne, ni d'aucune plateforme logistique. Nicox doit donc conclure des partenariats avec des tiers pour la fabrication et l'approvisionnement de ses produits commerciaux et des produits en cours de développement. Ces tiers assurent la fabrication et l'assemblage en interne ou sous-traitent un ou plusieurs processus à des prestataires de services externes.

Par ailleurs, la Société a conclu des accords avec des tiers pour la gestion intégrée de la logistique de produits en Europe et dans des marchés indirects, à l'exception de l'Amérique du Nord. Ces prestataires sont responsables de la réception et du stockage des produits, de la prise des commandes, de la facturation et de l'envoi des produits aux clients.

L'activité de Nicox est donc soumise à des risques liés à sa dépendance envers des fournisseurs tiers. Ces risques sont présentés plus en détail à la section « Facteurs de risques » (voir section 4.1).

### 6.2.5 Accords de distribution portant sur les produits de Nicox

Le Groupe a conclu des accords pour la distribution de ses produits dans des territoires où elle ne dispose pas d'une infrastructure commerciale lui permettant d'assurer la vente directe dans les pays suivants : Japon, Australie, Nouvelle-Zélande, Turquie, Afrique du Sud, Botswana, Namibie, Lesotho, Swaziland, Zimbabwe, Liban, Maroc, Belgique, Pays-Bas, Luxembourg, Suisse, Liechtenstein, Roumanie, Ukraine, Biélorussie, Ouzbékistan, Kazakhstan, Kirghizstan, Tadjikistan, Turkménistan, Géorgie, Azerbaïdjan, Arménie, Iran, Emirats Arabes Unis, Koweït, Bahreïn, Qatar, Oman, Yémen, Jordanie. Depuis le premier janvier 2016, un nouvel accord a été signé pour la distribution d'AdenoPlus en Corée du Sud.

## 6.3 Concurrence

### 6.3.1 Secteur ophtalmique

Le marché de l'ophtalmologie est un domaine très compétitif dominé par la présence de sociétés internationales de premier plan. Certaines des plus grandes sociétés pharmaceutiques, telles qu'*Allergan* et *Novartis*, proposent un vaste portefeuille généraliste incluant une branche ophtalmologie. D'autres sociétés majeures sont spécialisées dans les soins oculaires, comme *Bausch & Lomb*.

Aux États-Unis, il existe des sociétés de taille plus modeste spécialisées dans le développement de médicaments ophtalmiques (ex. *Aerie*, *pSivida*, *Envisia*) ou qui ne sont pas spécialisées en ophtalmologie, mais développent ou commercialisent certains produits ophtalmiques (ex. *Regeneron*).

L'un des principaux acteurs européens sur ce marché sont les *Laboratoires Thea*, laboratoire pharmaceutique indépendant spécialisé en ophtalmologie et présent dans plus de soixante-cinq pays, en particulier en Europe, en Afrique sub-Saharienne, en Afrique du Nord, en Amérique latine et au Moyen-Orient. Il existe par ailleurs des laboratoires nationaux spécialisés dans les traitements ophtalmiques qui exercent une activité commerciale locale.

La société peut également être exposée à de potentiels produits concurrents en cours de développement dans les indications sur lesquelles elle se positionne.

#### *Concurrents des produits commercialisés par Nicox*

## *Dispositifs médicaux pour le diagnostic différentiel de la conjonctivite aiguë (marché hors États-Unis)*

En Europe, les tests permettant de diagnostiquer la présence d'adénovirus sont généralement effectués par PCR (réaction en chaîne par polymérase) ou par culture cellulaire. Cependant, ces méthodes sont longues et coûteuses car elles requièrent l'intervention de laboratoires. Elles sont par ailleurs difficilement praticables étant donné que le diagnostic de la conjonctivite aiguë doit idéalement se faire en cabinet.

Sur le marché japonais, il existe quelques dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* reconnus en milieu hospitalier permettant de diagnostiquer la présence d'adénovirus, tels que *Poctem S Adeno* de Sysmex, *Check Ad* et *Adeno Check* de SA Scientific/Okura.

## *Sècheresse oculaire (marché européen)*

Il existe de très nombreux produits sur le marché de la sécheresse oculaire, et la plupart des acteurs du marché ophtalmique possèdent au moins un produit dans cette indication. Historiquement, les produits pour l'œil sec étaient des larmes artificielles classées dans la catégorie des médicaments. Cependant, depuis une dizaine d'années, la majorité des produits mis sur le marché sont classés dans la catégorie des dispositifs médicaux et sont appelés « lubrifiants oculaires » en Europe. Ikervis de Santen Pharmaceutical Co., Ltd. fait figure d'exception. En effet, cette formulation ophtalmique de cyclosporine à 1mg/ml a été récemment mise sur le marché comme médicament en Europe.

## *Concurrents des médicaments développés par Nicox*

### *Glaucome*

Le marché du glaucome est actuellement dominé par des analogues de la prostaglandine, tels que travoprost (Travatan<sup>®</sup>), bimatoprost (Lumigan<sup>®</sup>), latanoprost (Xalatan<sup>®</sup>) et tafluprost (Zioptan<sup>®</sup>).

Après le latanoprostène bunod, les nouveaux composés chimiques les plus avancés actuellement en cours de développement sont le Rhopressa d'Aerie Pharmaceuticals Inc. et le trabodénoson d'Inotek Pharmaceuticals Corp. Tous deux sont actuellement en phase 3.

Les produits actuellement en cours de développement comprennent également de nouvelles formulations à libération prolongée de médicaments existants, comme l'ENV515, un travoprost à libération prolongée développé par Envisia, et Helios Insert, un bimatoprost à libération prolongée développé par ForSight VISION5. Tous deux sont actuellement en phase 2.

### *Conjonctivite allergique*

Le marché de la conjonctivite allergique est dominé par Patanol et Pataday d'Alcon, deux produits à base d'olopatadine avec des concentrations différentes. En janvier 2015, la FDA a approuvé une nouvelle extension de ligne au sein de la franchise olopatadine : Pazeo (solution ophtalmique de chlorhydrate d'olopatadine) 0,7 %, qui devrait remplacer les formulations existantes<sup>67</sup>.

Ocular Therapeutix est en train de développer Dextenza<sup>™</sup>, un bouchon lacrymal en dexaméthasone (minuscule dispositif biocompatible à insérer dans le conduit lacrymal). Il est actuellement en phase 3 pour le traitement de la conjonctivite allergique.

### *Blépharite*

Il n'existe actuellement pas de traitement spécifiquement approuvé pour la blépharite même si certains médicaments, notamment les stéroïdes, sont connus pour être utilisés hors indications mentionnées dans leurs notices.

---

67 [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2015/206276Orig1s000ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2015/206276Orig1s000ltr.pdf)

InSite Vision développe DexaSite™, un collyre à base de dexaméthasone qui cible le traitement de la blépharite. InSite Vision a signifié son intention de déposer un dossier de NDA auprès de la FDA pour DexaSite™ en 2017 pour cette indication.

### *AINS oculaires*

Les principaux anti-inflammatoires ophtalmiques stéroïdiens et non stéroïdiens (AINS) disponibles en Europe incluent Yellox®, un collyre à base de bromfénac commercialisé par Bausch & Lomb, et Nevanac®, un collyre à base de népafénac commercialisé par Alcon. Un grand nombre d'autres AINS sont disponibles sur le marché, notamment des marques locales.

D'autres formulations ophtalmiques d'AINS existants sont actuellement en cours de développement.

### *Conjonctivite bactérienne*

Les principaux antibiotiques ophtalmiques disponibles en Europe incluent Azyter®, une formulation huileuse d'azithromycine commercialisée par Thea, et Tobrex®, un collyre à base de tobramycine commercialisé par Novartis. D'autres antibiotiques ophtalmiques sont disponibles sur le marché, notamment des marques locales.

D'autres formulations ophtalmiques d'antibiotiques existants sont actuellement en cours de développement.

### *Conjonctivite virale*

Il n'existe actuellement aucun traitement approuvé qui permette de cibler la cause de la conjonctivite virale.

Adenovir Pharma développe un produit pharmaceutique antiviral pour le traitement de la kératoconjonctivite épidémique (KCE), actuellement en phase 2.

Shire Plc développe le FST-100, un collyre contenant à la fois de la povidone iodée et de la dexaméthasone, destiné au traitement de la conjonctivite infectieuse, aussi bien d'origine bactérienne que virale. Le FST-100 a achevé la phase 2 et devrait passer en phase 3.

## **6.3.2 Médicaments donneurs d'oxyde nitrique**

Il existe, à la connaissance de Nicox, au moins quatre autres 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 destiné au traitement des troubles cardiovasculaires ischémiques, actuellement en phase 2.
- *INO Therapeutics LLC* (États-Unis, filiale d'Ikaria Holdings Inc.) commercialise INOmax, un produit à base d'oxyde nitrique gazeux pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né.
- *Novan Therapeutics* (États-Unis) développe des thérapies à base de composés donneurs d'oxyde nitrique dans le domaine dermatologique (acné, cicatrisation, etc.).
- *Kowa Pharmaceuticals* (Japon) commercialise HYPADIL Kowa, solution ophtalmique à 0,25 % pour le traitement du glaucome et de l'hypertension intraoculaire. Le principe actif de ce médicament est le nipradilol, un alphabloquant et bêtabloquant adrénergique avec action de libération d'oxyde nitrique.

Par ailleurs, au moins trois autres sociétés ont axé leur activité de recherche et de développement de médicaments autour des rôles biologiques de l'oxyde nitrique : *Nioxx* (États-Unis, Chine) *Vasopharm*

*Biotech GmbH* (Allemagne) et *Nivalis Therapeutics, Inc.* (précédemment dénommée N30 Pharmaceuticals, États-Unis). Cette liste n'est pas exhaustive car il existe, dans le domaine des biotechnologies, une multitude de sociétés de petite taille.

Il est important de signaler que les produits développés par Nicox, après leur mise sur le marché (sous réserve d'obtenir les autorisations réglementaires ad hoc), seront également en concurrence avec un certain nombre de produits déjà disponibles. De plus, la recherche menée dans l'industrie pharmaceutique et dans les instituts publics et privés va continuer à générer de nouveaux produits qui pourraient entrer en concurrence avec les produits commerciaux actuels ou futurs de Nicox.

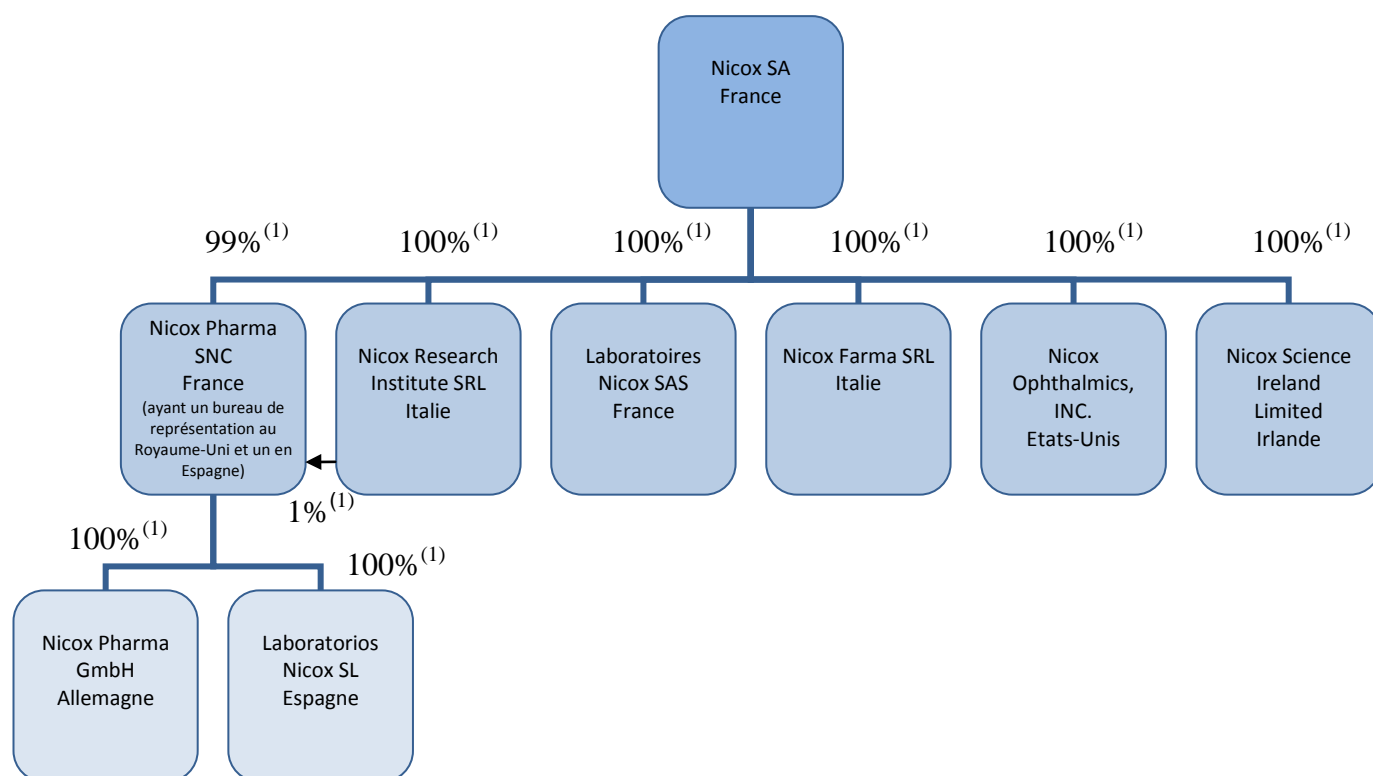
Le lecteur est invité à se référer à la section des facteurs de risque liés à la concurrence et à l'évolution technologique rapide (voir section 4.1).

#### **6.4 Degré de dépendance à l'égard de brevets ou de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication**

La société a un fort degré de dépendance à l'égard des contrats de licence de ses brevets consentis à Bausch + Lomb, Ora, Merck et Fera, et, en conséquence, à l'égard des brevets objets de ces contrats. Ces partenariats sont exposés à la section 6.2.

## 7 ORGANIGRAMME

### 7.1 Description du Groupe Nicox



1. s'agit du pourcentage du capital et des droits de vote.

Nicox SA est la société mère du Groupe. Ses filiales entrent dans le périmètre de consolidation.

### 7.2 Description des filiales du Groupe

Les filiales du Groupe sont présentées dans le tableau des filiales et participations figurant dans les comptes sociaux à la section 2.21 du présent document et à la note 2 des comptes consolidés figurant à la section 20.3 du présent document.

## **8 PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS, RAPPORT RSE**

### **8.1 Immobilisations corporelles**

Une description des immobilisations corporelles de la Société et du groupe figure dans la note 2.2 des comptes sociaux et dans la note 8 des comptes consolidés.

Il est précisé que la Société n'est pas propriétaire de son siège social.

### **8.2 Informations RSE (Grenelle II)**

#### **8.2.1 Informations sociales**

Les informations sociales figurent à la section 17.1 du présent document.

#### **8.2.2 Informations environnementales**

##### **Impact sur l'environnement**

Le Groupe dispose uniquement de bureaux dont l'impact sur l'environnement est limité. Par ailleurs, les activités sous-traitées du Groupe sont, pour l'essentiel, des activités intellectuelles dont l'impact sur l'environnement est modéré, les autres activités sous-traitées (de production et les activités de recherche et développement) étant limitées en termes de flux financiers à la date de publication du présent rapport.

La Société n'a pas assigné d'objectifs spécifiques à ses filiales en matière d'environnement mais a pris diverses initiatives pour lutter contre l'émission de gaz à effet de serre (mise en place du co-voiturage pour les déplacements professionnels, télétravail, mise en place d'un guide d'éco-conduite, limitation de la cylindrée des voitures de fonctions).

##### **Politique générale en matière d'environnement**

Compte tenu de la nature des activités non-sous traitées du Groupe, il n'existe pas de service interne de gestion de l'environnement.

Le Groupe n'est pas soumis à des procédures de certification spécifiquement environnementales. Il n'existe pas de provisions et garanties pour risques en matière d'environnement.

Le Groupe n'a pas versé d'indemnité au cours de l'exercice en exécution d'une décision judiciaire en matière d'environnement.

##### **Pollution et gestion des déchets**

Les activités de recherche et développement, entièrement sous traitées, peuvent impliquer le stockage, l'utilisation et l'élimination de produits dangereux, biologiques et radioactifs et se traduire par des émissions de gaz à effet de serre et d'agents chimiques notamment concourant à l'acidification de l'eau et des sols. Ces impacts sont limités compte tenu de l'ampleur limitée de ces activités et restent en tout état de cause dans les limites autorisées par la réglementation applicable.

Compte tenu de l'activité de Nicox, le Groupe ne génère pas de nuisances sonores significatives.

##### **Utilisation durable des ressources**

Les activités non sous-traitées du Groupe génèrent une consommation en eau, matières premières et énergie standard dans la mesure où elles sont conduites exclusivement dans des bureaux.

Compte tenu de l'activité de Nicox, le Groupe ne génère pas d'impact significatif en matière d'utilisation du sol.

### 8.2.3 Informations sociétales

#### **Impact territorial, économique et social de l'activité**

Compte tenu des effectifs limités du Groupe et de ses activités, il n'a pas d'impact significatif sur l'emploi, le développement régional ou sur les populations riveraines ou locales.

#### **Relations avec les personnes ou organisations intéressées par l'activité du Groupe (associations d'insertion, établissements d'enseignement, association de défense de l'environnement, association de consommateurs et populations riveraines)**

Le Groupe n'a pas de lien significatif avec ce type d'organisme.

#### **Sous-traitance et fournisseurs**

Nicox dépend de consultants externes et de sous-traitants (tels que des chercheurs universitaires, des médecins spécialistes et des organismes de recherche clinique et préclinique) pour le développement de ses produits. De plus, le Groupe dépend de tiers pour la fabrication et la fourniture de tout produit.

Les contrats liant Nicox à ses cocontractants ne comportent pas de dispositions relatives aux pratiques éthiques, environnementales et sociales au-delà des exigences réglementaires applicables.

Aucune problématique d'ordre éthique liée aux pratiques de ses cocontractants n'a été révélée en 2015.

#### **Loyauté des pratiques**

##### *Pratiques de la société*

Relativement aux essais cliniques, la responsabilité de toute société conduisant des essais cliniques pourrait être engagée vis-à-vis des patients ou volontaires sains participant ou ayant participé aux études cliniques dans l'hypothèse où ils souffriraient d'effets secondaires alors même que les prescriptions prévues aux protocoles ont été respectées. En 2015, Nicox n'a pas conduit d'essais cliniques. Nicox a complété en France en 2014 une étude épidémiologique non interventionnelle avec le dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV) Adenoplus®, suivant les directives des bonnes pratiques de pharmacoépidémiologie (2007). Cette étude épidémiologique avait pour objectif de déterminer l'incidence des conjonctivites à adénovirus en France, UK, Italie, Espagne et Allemagne et de mieux en cerner les signes et symptômes. Les données médicales de 357 patients atteints de conjonctivite aiguë à l'adénovirus ont été recueillies sur une période d'enrôlement de d'un an et demi. Les résultats de cette étude aideront les ophtalmologistes dans l'identification des patients qui peuvent bénéficier le plus de l'utilisation du test Adenoplus®. Ils feront l'objet d'une publication au cours de l'année 2016.

##### *Actions engagées pour prévenir la corruption*

Le Groupe a mis en place des procédures qui régissent la conclusion des contrats avec des tiers. Dans le cadre de ces procédures, plusieurs fonctions sont appelées à valider ces accords dans leur principe et leur contenu.

##### *Mesures prises en faveur de la santé et de la sécurité des consommateurs*

Le Groupe a mis en place des procédures spécifiques de recueil et de traitement des réclamations et incidents portés à sa connaissance notamment par les patients et les professionnels de santé utilisateurs des dispositifs médicaux et médicaments commercialisés par le Groupe.



## Note méthodologique informations RSE (Grenelle II)

### *Table de correspondance Grenelle II : Dispositions sociales*

Social	Présence	Commentaires
Emploi		
L'effectif total et la répartition des salariés par sexe et par zone géographique	section 17.1	Périmètre de consolidation: Nicox monde
Les embauches et les licenciements	section 17.1	Périmètre de consolidation: Nicox monde
Les rémunérations et leur évolution	section 17.1	Périmètre de consolidation: Nicox SA + Nicox Pharma France
Organisation du travail		
L'organisation du temps de travail	section 17.1	Périmètre de consolidation: Nicox SA + Nicox Pharma France
L'absentéisme	section 17.1	Le taux d'absentéisme est calculé sur le périmètre de consolidation: Nicox SA + Nicox Pharma France
Relations sociales		Périmètre de consolidation: Nicox SA + Nicox Pharma France
L'organisation du dialogue social	section 17.1	Périmètre de consolidation: Nicox SA + Nicox Pharma France
Le bilan des accords collectifs	section 17.1	
Santé et sécurité		
Les conditions de santé et de sécurité au travail	section 17.1	
Le bilan des accords signés avec les organisations syndicales	*	La santé et la sécurité reposent, en particulier, sur les instances de représentation du personnel. Elles n'ont pas donné lieu à la conclusion d'accords sociaux.
Les accidents du travail (Tf, Tg,) et les maladies professionnelles	Section 17.1	Les accidents du travail sont présentés sur le périmètre : Nicox SA + Nicox Pharma France
Formation		
Les politiques mises en œuvre	section 17.1	
Le nombre total d'heures de formation	section 17.1	Le nombre d'heures de formation est calculé sur le périmètre de consolidation : Nicox SA + Nicox Pharma France

## Diversité et égalité des chances / égalité de traitement

Mesures mises en œuvre pour l'égalité homme / femme	section 17.1	
Mesures en faveur de l'emploi et de l'insertion des personnes handicapées	section 17.1	
Mesures prises en faveur de la lutte contre les discriminations		Le groupe n'a pas identifié d'enjeux associés à la discrimination

## Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'OIT relatives à

Elimination des discriminations en matière d'emploi		
Liberté d'association et droit de négociation collective	*	Le groupe affirme son engagement aux principes fondamentaux de l'OIT. Il s'agit d'une obligation légale dans les pays où nous opérons
Elimination du travail forcé	*	
Abolition du travail des enfants	*	

Table de correspondance Grenelle II : Dispositions environnementales

Environnement	Présence	Commentaire
Politique générale en matière d'environnement		
Démarches d'évaluation ou de certification en matière d'environnement		
Les actions de formation et d'information des salariés menées en matière de protection de l'environnement		
Les moyens consacrés à la prévention des risques environnementaux et des pollutions		
Le montant des provisions et garanties pour risques en matière d'environnement		
Pollution et gestion des déchets		
Mesures de prévention, de réduction ou de réparation de rejets dans l'air, l'eau et le sol		
Les mesures de prévention, de recyclage et d'élimination des déchets		
Nuisances sonores et toute forme de pollution spécifique à l'activité		Les activités de production susceptibles de générer des impacts environnementaux sont entièrement sous-traitées. Les informations environnementales sont considérées comme non-significatives en 2014.
Utilisation durable des ressources		
La consommation d'eau et l'approvisionnement en eau en fonction des contraintes locales		
La consommation de matières premières et les mesures prises pour améliorer l'efficacité dans leur utilisation		
Utilisation durable des ressources		
La consommation d'énergie, les mesures prises pour améliorer l'efficacité énergétique et le recours aux énergies renouvelables		
L'utilisation des sols		
Changement climatique		
Les rejets de Gaz à Effet de Serre (GES)		
L'adaptation aux conséquences du changement climatique		
Protection de la biodiversité		
Les mesures prises pour développer la biodiversité		

Table de correspondance Grenelle II : Dispositions sociétales

Sociétal	Présence	Commentaire
<b>Impact territorial, économique et social de l'activité de la société</b>		
En matière d'emploi et de développement régional		Compte tenu des effectifs relativement réduits du Groupe et de ses activités, nous n'avons pas identifié d'enjeu à cet égard.
Sur les populations riveraines ou locales		
<b>Relations entretenues avec les personnes ou organisations intéressées par l'activité de l'entreprise</b>		
Les conditions de dialogue avec ces personnes ou organisations		Compte tenu des effectifs relativement réduits du Groupe et de ses activités, nous n'avons pas identifié d'enjeu à cet égard.
Les actions de partenariat ou de mécénat		Non applicable à ce jour.
<b>Sous-traitance et fournisseurs</b>		
La prise en compte dans la politique d'achat des enjeux sociaux et environnementaux	8.2.3	
L'importance de la sous-traitance et la prise en compte dans les relations avec les fournisseurs et les sous-traitants de leurs responsabilités sociale et environnementale	8.2.3	
<b>Loyauté des pratiques</b>		
Les actions engagées pour prévenir la corruption	Section 8.2	
Les mesures prises en faveur de la santé et de la sécurité des consommateurs	Section 8.2	
<b>Autres actions engagées en faveur des Droits de l'Homme</b>		
Les mesures prises en faveur des Droits de l'Homme		Nous n'avons pas identifié d'enjeu à cet égard.

## **9 EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT**

Les états financiers consolidés de 2015, arrêtés par le Conseil d'Administration le 14 avril 2016, ont été certifiés par les Commissaires aux comptes.

L'évolution du périmètre de consolidation du Groupe est décrit en note 2.4 des comptes consolidés.

### **État consolidé du résultat global**

En novembre 2014, Nicox a annoncé l'acquisition de sa filiale américaine de diagnostic ophtalmique par Valeant. Conformément à la norme IFRS 5, l'impact de la perte nette des activités américaines de diagnostic ophtalmique dans l'état consolidé du résultat global du Groupe a été résumé sur la ligne « activités abandonnées ». Par conséquent, les commentaires relatifs à la comparaison entre les années 2015 et 2014 dans les états consolidés du résultat global excluent la filiale américaine de diagnostic ophtalmique.

### **Chiffre d'affaires**

Le chiffre d'affaires de Nicox s'est élevé à €10,0 millions en 2015, contre €6,0 million en 2014 et concerne exclusivement les activités commerciales européennes et internationales.

Le chiffre d'affaires a augmenté de manière significative en 2015 notamment grâce à l'acquisition de la totalité des titres de Doliage en septembre 2014 renommée Laboratoires Nicox en 2015 et à la progression des ventes de la gamme Xailin™ lancée en Europe au premier trimestre 2014.

### **Frais commerciaux, frais généraux et administratifs et frais de recherche et développement**

Les frais commerciaux, frais généraux et administratifs et les frais de recherche et développement se sont élevés à €31,7 millions en 2015, contre €28,6 millions en 2014. Cette augmentation est principalement liée aux activités réglementaires pour la préparation du dossier de dépôt d'autorisation de mise sur le marché de AC-170 auprès de la FDA prévu au début du deuxième trimestre 2016 ainsi qu'aux activités de développement conduites sur les projets européen AzaSite, BromSite et NCX 4240 et sur le composé NCX4251 développé pour le marché américain.

La variation de la juste valeur des contreparties éventuelles s'élève à €2,9 million de charges en 2015 contre €4,5 million de produits en 2014 et concernent principalement la juste valeur des compléments de prix éventuels payables en actions aux anciens actionnaires de la société Aciex (désormais Nicox Ophthalmix Inc.). Le paiement de ces compléments de prix est conditionné à l'obtention d'approbations réglementaire par la FDA. La juste valeur est réévaluée à chaque clôture en fonction des hypothèses les plus probables estimées par la société et de paramètres variables tels que l'évolution du cours du dollar et le prix de l'action Nicox.

Le Groupe a généré une perte d'exploitation de €28,9 millions en 2015, contre €21,6 millions en 2014. L'augmentation de la perte d'exploitation est très significativement impactée par la variation de la juste valeur des compléments de prix payables en actions aux anciens actionnaires de la société Nicox Ophthalmix Inc. Sans cette variation la perte opérationnelle serait restée stable en 2015.

### **Perte nette totale pour la période**

Nicox a enregistré une perte nette de €27,9 millions en 2015, contre €23,2 millions en 2014.

### **État consolidé de la situation financière**

Les états financiers consolidés de 2015, approuvés par le Conseil d'Administration le 14 avril 2016, ont été certifiés par les Commissaires aux comptes.

L'évolution du périmètre de consolidation du Groupe est décrit en note 2.4 des comptes consolidés.

### **État consolidé de la situation financière**

Conformément à la norme IFRS3 « Regroupement d'entreprise », l'année 2014 de l'Etat consolidé de la situation financière a été retraitée afin de refléter l'allocation du prix d'acquisition des sociétés Laboratoires Nicox et Nicox Ophthalmics Inc. acquises respectivement en Septembre et Novembre 2014.

Les actifs incorporels s'élevaient à €24,4 millions à la fin de l'année 2015 contre €10,3 million à la fin de l'année 2014 et sont principalement constitués du portefeuille de médicaments en développement de la société Nicox Ophthalmics Inc. pour un montant de €75 millions, des marques et produits des sociétés Nicox Farma SRL et Laboratoires Nicox pour un montant de €7,9 millions, des droits de licence des programmes de développement européens Azasite, Bromsite et NCX4240 pour un montant de €7,6 millions, du Goodwill résiduel des sociétés Nicox Farma S.r.l, Laboratoires Nicox et Nicox Ophthalmics Inc. pour un montant total de €32,2 millions.

Au 31 décembre 2015, la trésorerie, les équivalents de trésorerie et les instruments financiers du Groupe sont de €29,6 millions au 31 décembre 2015, contre €32,0 millions au 31 décembre 2014.

Les impôts différés passifs s'élevaient à €30,8 million aux 31 décembre 2015 contre €27,8 million et correspondent aux impôts différés sur les actifs incorporels comptabilisés sur Nicox Farma S.r.l, Laboratoires Nicox et Nicox Ophthalmics Inc. suite à l'allocation du prix payé pour acheter ces sociétés en 2014 et 2013.

Les passifs financiers courant liés aux regroupements d'entreprises s'élevaient à €16,8 millions en 2015 contre €0,6 million en 2014 et correspondent principalement à la juste valeur du complément de prix éventuel payable en actions à verser aux anciens actionnaires de Nicox Ophthalmics Inc. conditionné à l'approbation de l'autorisation de mise sur le marché de AC170 avant le mois de décembre 2016. En 2014 la juste valeur de ce complément de prix était reconnue en passifs financiers non courants liés aux regroupements d'entreprises.

## Principales données financières consolidés

### ETAT CONSOLIDÉ DU RESULTAT GLOBAL

	Exercice clos le 31 décembre	
	2015	2014 retraité <sup>1</sup>
	<i>(en milliers d'€ à l'exception des données par action)</i>	
<b>Chiffre d'affaires</b>	9 963	5 982
Coût des ventes	(5 306)	(3 291)
<b>Marge brute</b>	<b>4,657</b>	<b>2,691</b>
Frais commerciaux	(13 631)	(13 524)
Frais administratifs	(11 723)	(10 636)
Frais de recherche et développement	(6 303)	(4 432)
Autres produits	1 825	1 337
Autres charges	(807)	(646)
<b>Perte opérationnelle avant variation de la juste valeur des contreparties éventuelles et des dépréciations des immobilisations incorporelles</b>	<b>(25 982)</b>	<b>(25 210)</b>
Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles	(2 920)	4 522
Dépréciation des immobilisations incorporelles	-	(879)
<b>Résultat opérationnel</b>	<b>(28 900)</b>	<b>(21 567)</b>
Produits financiers	1 545	535
Charges financières	(550)	(857)
<b>Résultat financier net</b>	<b>996</b>	<b>(322)</b>
<b>Résultat avant impôt</b>	<b>(27 905)</b>	<b>(21 889)</b>
Charge d'impôt sur le résultat	(34)	(97)
<b>Résultat après impôt des activités poursuivies</b>	<b>(27 939)</b>	<b>(21 986)</b>
Résultat des activités abandonnées, net d'impôt	-	(1 172)
<b>Résultat net</b>	<b>(27 939)</b>	<b>(23 158)</b>
Attribuable aux propriétaires de la Société	(27 939)	(23 158)
<b>Résultat par action</b>	<b>(1,24)</b>	<b>(1,43)</b>
Résultat de base/dilué par action des activités poursuivies (en euros)	(1,24)	(1,36)
Résultat de base/dilué par action des activités abandonnées (en euros)	-	(0,07)

1 Suite à des ajustements sur exercices antérieurs, la perte nette 2014 a été augmentée de €266 000. La présentation de l'Etat consolidé du résultat Global a été modifiée afin d'améliorer la lisibilité de la performance des activités du Groupe. La ligne « Marge brute » et les rubriques « variation de la juste valeur des contreparties éventuelles et dépréciations des immobilisations incorporelles » ont été créées.

## ETAT CONSOLIDÉ DE SITUATION FINANCIÈRE

	Exercice clos le 31 décembre	
	2015	2014 retraité <sup>1</sup>
	<i>(en milliers d'€)</i>	
<b>ACTIF</b>		
<b>Actif non courant</b>		
Goodwill	32 245	29 490
Immobilisations incorporelles	92 141	80 799
Immobilisations corporelles	866	902
Autres actifs financiers non courants	253	95
<b>Total actifs non courants</b>	<b>125 505</b>	<b>111 285</b>
<b>Actifs courants</b>		
Stocks	948	1 504
Clients	3 027	1 605
Subventions publiques à recevoir	727	1 238
Autres actifs courants	3 013	2 168
Charges constatées d'avance	526	367
Actifs financier courants	532	9 253
Trésorerie et équivalents de trésorerie	29 070	22 619
<b>Total actifs courants</b>	<b>37 843</b>	<b>38 755</b>
<b>TOTAL DES ACTIFS</b>	<b>163 348</b>	<b>150 041</b>
<b>PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES</b>		
<b>Capitaux propres</b>		
Capital social	22 870	19 848
Prime d'émission	469 119	447 211
Réserve de conversion	10 049	2 683
Actions propres	(458)	-
Réserves	(372 310)	(350 303)
Résultat net	(27 939)	(23 158)
<b>Total des capitaux propres</b>	<b>101 331</b>	<b>96 281</b>
<b>Passifs non courants</b>		
Passifs financiers non courants	1 567	1 315
Passifs financiers non courants liés aux regroupements d'entreprises	2 066	14 683
Impôts différés	30 759	27 783
Provisions	617	548
<b>Total des passifs non courants</b>	<b>35 009</b>	<b>44 329</b>
<b>Passifs courants</b>		
Passifs financiers courants	308	540
Passifs financiers courants liés aux regroupements d'entreprises	16 832	619
Dettes fournisseurs	5 364	3 635
Produits reportés	2	-
Autres passifs courants	4 502	4 636
<b>Total des passifs courants</b>	<b>27 008</b>	<b>9 430</b>
<b>TOTAL DES PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES</b>	<b>163 348</b>	<b>150 041</b>

<sup>1</sup> Suite à l'allocation du prix d'acquisition de Nicox Ophthalmics Inc (anciennement Acix) et Laboratoires Nicox (anciennement Laboratoires Doliage) et à l'ajustement rétroactifs des prix d'acquisitions des sociétés Nicox Farma S.r.l., Nicox Ophthalmics Inc et Laboratoires Nicox.



## Principales données financières pour Nicox SA : Bilan

<b>ACTIF</b>	Notes	Brut	Amortissements (CF.note2.2) &provisions	Net exercice 2015 [12mois]	Net exercice 2014 [12mois]
Frais d'établissement	2.1	58 278	58 278		
Frais de développement	2.1	50 000	15 425	34 575	44 575
Concessions, Brevets et droits similaires	2.1	6 503 888	3 554 321	2 949 566	3 104 549
Autres immobilisations incorporelles	2.1	2 855 893		2 855 893	0
<b>Immobilisations incorporelles</b>	<b>2.1</b>	<b>9 468 058</b>	<b>3 628 024</b>	<b>5 840 034</b>	<b>3 149 124</b>
<b>Immobilisations corporelles</b>	<b>2.2</b>	<b>704 626</b>	<b>507 884</b>	<b>196 742</b>	<b>211 316</b>
Participations	2.3	79 320 315		79 320 315	77 913 973
Autres titres immobilisés	2.3				
Autres immobilisations financières	2.3	1 206 706		1 206 706	3 178 433
<b>Immobilisations financières</b>	<b>2.3</b>	<b>80 527 021</b>	<b>0</b>	<b>80 527 021</b>	<b>81 092 406</b>
<b>TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE</b>		<b>90 699 705</b>	<b>4 135 908</b>	<b>86 563 798</b>	<b>84 452 846</b>
Avances, acomptes versés sur commandes	2.4	163 364		163 364	
Créances clients et comptes rattachés	2.4	35 129		35 129	15 806
Autres créances	2.4	44 329 477	23 337 883	20 991 594	9 072 762
Valeurs mobilières de placement	2.5	21 669 853		21 669 853	18 035 606
Disponibilités	2.5	1 136 697		1 136 697	9 417 634
Charges constatées d'avance	2.6	244 123		244 123	68 442
<b>TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT</b>		<b>67 578 643</b>	<b>23 337 883</b>	<b>44 240 760</b>	<b>36 610 250</b>
Frais d'émission d'emprunt à étaler					11 050
Ecarts de conversion actif	2.10	8 601		8 601	1 315
<b>TOTAL DES COMPTES DE REGULARISATION</b>		<b>8 601</b>		<b>8 601</b>	<b>12 365</b>
<b>TOTAL DE L'ACTIF</b>		<b>158 286 949</b>	<b>27 473 791</b>	<b>130 813 159</b>	<b>121 075 461</b>

## Bilan (suite)

<b>PASSIF</b>	<b>Notes</b>			<b>Exercice 2015 [12 mois]</b>	<b>Exercice 2014 [12 mois]</b>
Capital social	2.7			22 869 670	19 848 330
Primes d'émission	2.7			460 463 995	438 556 472
Réserves Réglementées					
Report à nouveau	2.7			(366 484 193)	(342 084 186)
<b>RESULTAT DE L'EXERCICE</b>	<b>2.7</b>			<b>(20 126 481)</b>	<b>(24 400 007)</b>
<b>TOTAL DES CAPITAUX PROPRES</b>	<b>2.7</b>			<b>96 722 991</b>	<b>91 920 609</b>
Provisions pour risques	2.8			1 472 767	308 065
Provisions pour charges	2.8			441 814	411 781
<b>PROVISIONS POUR RISQUES &amp; CHARGES</b>	<b>2.8</b>			<b>1 914 581</b>	<b>719 846</b>
Avances conditionnées				-	-
<b>TOTAL AUTRES FONDS PROPRES</b>				<b>-</b>	<b>-</b>
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit				359 517	107 492
Emprunts et dettes financières divers				28 380 478	25 950 001
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	2.9			1 922 259	881 475
Dettes fiscales & sociales	2.9			1 426 996	1 333 114
Autres dettes	2.9			85 817	152 424
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés					
Produits constatés d'avance					
<b>TOTAL DES DETTES</b>				<b>32 175 066</b>	<b>28 424 506</b>
Ecart de conversion Passif	2.10			<b>521</b>	<b>10 499</b>
<b>TOTAL DU PASSIF</b>				<b>130 813 159</b>	<b>121 075 460</b>

<b>COMPTE DE RESULTAT</b>	<b>Notes</b>	<b>Export</b>	<b>Exercice 2015</b>	<b>Exercice 2014</b>
Ventes de marchandises				
Production vendue (services)	2.13		2 311 923	2 401 699
<b>CHIFFRE D'AFFAIRES</b>	<b>2.13</b>		<b>2 311 923</b>	<b>2 401 699</b>
Subvention d'exploitation				
Redevances pour concessions de brevet				
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges			14 786 963	12 437 520
Autres produits - redevances pour concessions de brevet	2.13		7 741	126 430
<b>PRODUITS D'EXPLOITATION</b>			<b>17 106 627</b>	<b>14 965 649</b>
Achat de marchandises				
Autres achats et charges externes			(8 689 024)	(9 680 819)
Impôts, taxes et versements assimilés			(88 686)	(174 396)
Salaires et traitements			(2 834 938)	(2 688 625)
Charges sociales			(1 553 071)	(1 319 958)
Dotations aux amortissements sur immobilisations			(309 044)	(1 127 066)
Dotations aux provisions sur immobilisations				
Dotations aux provisions sur actif circulant			(23 054 130)	(14 781 643)
Dotations aux provisions pour risques & charges			(1 490 040)	(390 829)
Autres charges			(272 624)	(189 096)
<b>CHARGES D'EXPLOITATION</b>			<b>(38 291 557)</b>	<b>(30 346 432)</b>
<b>RESULTAT D'EXPLOITATION</b>			<b>(21 184 930)</b>	<b>(15 380 783)</b>
<b>Produits financiers de participations</b>			<b>183 889</b>	
Autres intérêts et produits assimilés			572 393	
Reprises sur provisions et transferts de charges				2 763 837
Différences positives de change			2 100 087	1 853 687
Produits nets sur cessions valeurs mobilières de placement			243 578	239 873
Dotations financières aux amortissements et provisions			(521)	(679 559)
Intérêts et charges assimilées			(1 415)	
Différences négatives de change			(1 349 644)	(135 998)
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement			(157 910)	
<b>RESULTAT FINANCIER</b>			<b>1 590 457</b>	<b>4 041 840</b>
<b>RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS</b>			<b>(19 594 473)</b>	<b>(11 338 943)</b>
Produits exceptionnels sur opérations de Gestion			102 973	81 904
Produits exceptionnels sur opérations en Capital			2 617 385	7 826 797
Reprises sur provision et transfert de charges				
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	2.14		(42 432)	(53 823)
Charges exceptionnelles sur opérations en Capital	2.14		(3 937 087)	(21 587 592)
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions	2.14		-	-
<b>RESULTAT EXCEPTIONNEL</b>			<b>(1 259 161)</b>	<b>(13 732 715)</b>
Impôt sur les bénéfices (crédit impôt recherche)			727 153	671 652
<b>TOTAL DES PRODUITS</b>			<b>22 926 932</b>	<b>27 731 747</b>
<b>TOTAL DES CHARGES</b>			<b>(43 053 411)</b>	<b>(52 131 754)</b>
<b>PERTE</b>			<b>(20 126 481)</b>	<b>(24 400 007)</b>

### ***Informations sur les délais de paiement des fournisseurs***

Le solde des dettes à l'égard des fournisseurs, au 31 décembre 2015, est présenté ci-après par date d'échéance :

Au 31 Décembre 2015						
(En Euros / Dépassement d'échéance exprimé en nombre de jours)						
	Non échues	de 0 à 30 Jours	De 31 à 60 Jours	De 61 à 90 Jours	Au-delà de 91 Jours	Total
SOLDE	128 254	899 541	23 461	-	31 313	1 019 942

## **10 TRESORERIE ET CAPITAUX**

### **10.1 Informations sur les capitaux de la Société**

#### **10.1.1 Financement par le capital**

Voir également notes 3.9, 23 et 24 en annexe aux comptes consolidés 2015 au paragraphe 20.3 du présent document de référence.

Depuis son introduction en bourse, la Société s'est essentiellement financée par des levées de fonds dans le cadre de placements privés et publics sur Euronext.

En effet, la Société n'a perçu à ce jour qu'un chiffre d'affaires limité tiré de la vente de médicaments, dispositifs médicaux et nutraceutiques en ophtalmologie en Europe et à l'international, cette activité n'ayant été déployée que depuis 2013. Par ailleurs, les paiements que Nicox a reçus de partenaires stratégiques dans le cadre d'accords de collaboration ne suffisent pas à couvrir ses charges opérationnelles. Ainsi en mars 2010, Bausch + Lomb (achetée depuis par Valeant) a conclu avec Nicox un accord de licence mondial portant sur le latanoprostène bunod, et a versé à Nicox deux paiements \$20 millions. En 2016, la Société pourrait recevoir un nouveau paiement d'étape et des redevances sur ventes dans le cadre de sa collaboration avec Bausch + Lomb, les conclusions de la FDA sur la demande d'autorisation de mise sur le marché du latanoprostène bunod déposée par Bausch + Lomb à l'été 2015 étant attendues au deuxième semestre 2016. Toutefois le paiement d'étape et les redevances à reconnaître en 2016 si l'autorisation de commercialisation était accordée, ne permettraient pas de couvrir les dépenses opérationnelles de la société. Dans le futur, la Société pourrait recevoir de nouveaux paiements d'étapes potentiels dans le cadre de sa collaboration avec Bausch + Lomb ou de ses autres collaborations qui n'ont pas encore données lieu à des paiements d'étapes. Cependant, les détails des contrats signés avec les partenaires étant confidentiels, la Société n'est pas en mesure de communiquer sur le montant et/ou la date des prochains paiements potentiellement recevables.

Au 31 décembre 2015, la trésorerie, les instruments financiers à court terme et les équivalents de trésorerie consolidés du Groupe s'élevaient à €29,6 millions contre €32 millions au 31 décembre 2014.

Depuis 2012, Nicox a acquis les droits de commercialisation de plusieurs produits ainsi que deux filiales commerciales en Europe : Nicox Farma Srl (anciennement Eupharmed) acquise en décembre 2013 et Laboratoires Nicox (précédemment Doliage) acquise en septembre 2014. Par ailleurs, Nicox a également lancé sur le marché européen et international une gamme de lubrifiants oculaires destinée à soulager les symptômes de la sécheresse oculaires. Cette stratégie a permis de générer un chiffre d'affaires croissant. Toutefois en 2015 la société a décidé de recentrer ses ressources sur ses programmes de recherche et développement et de ce fait, est en discussion avec des partenaires potentiels qui pourraient prendre une participation totale ou partielle dans l'activité commerciale européenne afin d'en assurer la croissance et le succès.

A l'avenir Nicox pourrait être amenées à rechercher de nouvelles sources de financement soit par augmentation de capital, soit sous forme de prêts en raison de nombreux facteurs, notamment le coût de développement, d'acquisitions ou d'enregistrement de produits en développement.

Jusqu'à présent, la Société ne s'est jamais financée par l'emprunt mais pourrait y avoir recours à moyen terme. Les dettes financières inscrites au passif sont essentiellement constituées de compléments de prix à verser aux anciens actionnaires des sociétés acquises en 2014 essentiellement payables en actions. Ces compléments de prix sont conditionnés à des réalisations d'étapes de développement ou règlementaires et pourrait ne pas être versés si les conditions de franchissement de ces étapes n'étaient pas remplies.

## **10.2 Flux de trésorerie**

### **10.2.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles.**

En 2015, les flux de trésorerie nets résultants de l'activité s'élèvent à €(22,6) millions contre, €(32,9) millions en 2014.

### **10.2.2 Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement.**

En 2015, les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement s'élèvent à €1,8 millions contre €(3,2) millions en 2014.

### **10.2.3 Flux de trésorerie net liés aux activités de financement.**

En 2015, les flux de trésorerie liés aux activités de financement s'élèvent à €24,3 millions contre €(0,0) millions en 2014 et proviennent d'une augmentation de capital réalisée en Mars 2015 auprès d'investisseurs privés spécialisés en sciences de la vie portant sur l'émission de 3 millions d'actions nouvelles.

## **10.3 Conditions d'emprunt et structure de financement**

Ainsi qu'il a été indiqué au 10.1.2 ci-dessus, la Société ne s'est pas financée jusqu'à présent par l'emprunt. La Société a souscrit quelques contrats de location financement qui ne sont pas significatifs et ne prévoit pas de le faire dans l'immédiat.

## **10.4 Restrictions à l'utilisation des capitaux**

Il n'y a pas de restriction à l'utilisation des capitaux ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sensiblement, de manière directe ou indirecte, sur les opérations de Nicox.

## **10.5 Sources de financement attendues pour financer les immobilisations corporelles et les projets d'investissement**

Comme il est indiqué dans la section 8.1 et de la note 8 des comptes consolidés, les immobilisations corporelles ne sont pas significatives. Si la société était amenée à réaliser des projets d'investissements, leur mode de financement sera étudié de façon ad-hoc. Il peut s'agir de financement en titres, ou en numéraires, ou par apport d'actifs déjà détenus par la société. Dans les deux premiers cas, la société procédera à des augmentations de capital en utilisant les autorisations de l'assemblée générale extraordinaire en vigueur.

## 11 RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

### 11.1 Recherche et développement

Les programmes de recherche et développement du Groupe sont décrits à la section 6.1.5 du présent document et aux paragraphes 9 des annexes des comptes consolidés. Les coûts de recherche et développement figurent à la note 5.6 des comptes consolidés.

Nicox a organisé ses activités de Recherche et Développement avec pour objectif de permettre un développement de produits efficace avec un maximum de flexibilité et une utilisation rationnelle des ressources.

La part externalisée des travaux de recherche et de développement représentait au 31 décembre 2015 20 % des dépenses globales de recherche et de développement de la Société.

Les activités liées à la propriété intellectuelle (brevets) sont gérées par Nicox Srl.

Un résumé des dépenses de recherche et développement de la Société pour les trois derniers exercices est présenté ci-dessous :

	R&D (en millier d'euros)	Pourcentage des dépenses commerciales, administratives et R&D
2015	6 303	20,0%
2014	4 432	15,5%
2013	3 634	24,0%

### 11.2 Brevets, propriété industrielle

La propriété intellectuelle est cruciale pour les activités de la Société. Nicox met tout en œuvre pour la protéger, y compris en obtenant et en conservant la protection de ses brevets dans différents territoires (notamment aux États-Unis) pour ses produits en développement et pour d'autres inventions qui sont importantes pour son activité. Le Groupe doit également faire appel à des secrets commerciaux pour protéger et assurer la confidentialité d'informations propriétaires, afin de protéger des aspects de son activité qui ne se prêtent pas à la protection par brevet ou ne sont pas considérés par Nicox comme appropriés pour la protection par brevet. La Société doit également faire appel à des marques déposées, droits d'auteur et obligations contractuelles pour établir et protéger ses droits de propriété intellectuelle.

Les activités de Nicox dépendent de sa propriété intellectuelle et sont soumises aux risques associés à la protection incertaine assurée par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle. La position des sociétés pharmaceutiques comme Nicox dans le domaine des brevets est très incertaine et implique des problématiques juridiques, scientifiques et factuelles extrêmement complexes. De plus, la couverture revendiquée dans une demande de brevet peut être réduite de manière significative avant la délivrance de ce dernier et sa portée peut être réinterprétée une fois le brevet délivré. En conséquence, il se peut que Nicox ne parvienne pas à obtenir ou maintenir une protection par brevet adéquate pour l'un de ses

produits en développement. La Société ne peut prévoir si les demandes de brevet actuellement en cours donneront lieu à la délivrance effective de brevets dans toute juridiction ciblée, ni si les revendications des brevets délivrés offriront une protection suffisante contre la concurrence. Tout brevet détenu par la Société peut être contesté, contourné ou invalidé par des tiers. Le lecteur est invité à se référer à la section 4.1 traitant des facteurs de risque liés à la protection incertaine procurée par les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle.

Le Groupe dispose d'un département brevets au sein la filiale italienne Nicox Research Institute Srl. Le Département brevet du Groupe fait appel de manière régulière à des cabinets de conseils en propriété industrielle dans plusieurs pays du monde.

Le portefeuille de brevets et de demandes de brevets du Groupe couvre de nombreux produits. Le Groupe possède des brevets délivrés portant sur des produits couvrant une large gamme de médicaments donneurs d'oxyde nitrique et ses principaux produits en développement. Le Groupe a également déposé des demandes de brevets portant sur des compositions de matières (« *composition of matter* ») couvrant une vaste gamme de classes de médicaments, y compris des anti-inflammatoires stéroïdiens et non-stéroïdiens, des prostaglandines, des inhibiteurs d'angiotensine et des donneurs d'oxyde nitrique. Le portefeuille de propriété intellectuelle de la Société comprend également des licences de brevets pour des actifs commercialisés ou en développement. La Société a également déposé des demandes d'enregistrement d'un certain nombre de marques déposées dans plusieurs pays, dont la France et les États-Unis.

Au 31 décembre 2015, le portefeuille de brevets de la Société comprenait 323 brevets délivrés, 69 demandes de brevets en instance et 6 demandes de brevets dans le cadre du *Patent Cooperation Treaty* (PCT). Aux États-Unis, le portefeuille de brevets de la Société comprend 34 brevets délivrés et 8 demandes de brevets. De plus, 12 brevets européens ont été délivrés par l'Office Européen des Brevets (OEB) et validés dans les principaux pays européens, et 15 demandes de brevets européens sont en cours d'examen auprès de l'OEB. Les dépenses liées aux brevets de la Société se sont élevées à 480 000 euros en 2014 et à 508 700 euros en 2015.

Le **latanoprostène bunod** est protégé aux États-Unis par un brevet qui expire en octobre 2025. Une demande d'extension de la protection pourrait être demandée (PTE, *Patent Term Extension*) si la solution ophtalmique de latanoprostène bunod est approuvée avant la date d'expiration initiale du brevet (en 2025). Ce PTE pourrait offrir une protection supplémentaire jusqu'en 2030.

En Europe, une demande de brevet pour le latanoprostène bunod a été acceptée. Une fois délivré, ce brevet assurera une protection jusqu'en 2024. Une demande d'extension de la protection d'une durée maximale de 5 ans pourrait également être demandée (SPC, *Supplementary Protection Certificate*).

Au Japon, le latanoprostène bunod est protégé par un brevet qui expire en 2024.

L'**AC-170** (cétirizine) est protégé aux États-Unis par deux brevets expirant en 2030 et 2032. En Europe et au Japon, des demandes de brevets sont actuellement en cours d'évaluation. S'ils sont délivrés, ces brevets offriraient une protection jusqu'en 2030.



Le **NCX 4251** (propionate de fluticasone) est protégé aux États-Unis par un brevet principal expirant en 2033. En Europe, une demande de brevet pour le NCX 4251 est actuellement en cours d'évaluation et offrirait une protection jusqu'en 2033 si elle est acceptée.

En Europe, une demande de brevet couvrant l'utilisation thérapeutique du **NCX 4240** (Carragénose) est actuellement en cours d'évaluation et offrirait une protection jusqu'en 2034 si elle est acceptée. Deux demandes de brevet ont été déposées dans le cadre du *Patent Cooperation Treaty* (PCT) en janvier 2015, visant à couvrir le NCX 4240 pour sa composition de matière et son utilisation thérapeutique. Les brevets nationaux découlant de ces demandes de brevets internationales pourraient assurer une protection jusqu'en 2035.

La Société est titulaire de la licence du brevet européen pour **AzaSite**, lequel expire en 2020. Elle est également titulaire de la licence du brevet européen en cours d'évaluation pour **BromSite**. S'il est délivré, ce brevet assurera une protection pour BromSite jusqu'en 2030.

La durée d'un brevet individuel dépend de sa durée légale dans les pays où il a été obtenu. Dans la plupart des pays où la Société dépose des brevets, la durée d'un brevet est de 20 ans à compter de la première date de dépôt d'une demande de brevet non-provisoire.

Aux États-Unis, une demande d'extension de la protection d'un brevet peut être demandée pour les médicaments approuvés par la FDA, ce qui permet de récupérer une partie du temps perdu au cours du processus d'examen réglementaire de la FDA. La loi *Hatch-Waxman Act* autorise une extension de la protection jusqu'à 5 ans au-delà de l'expiration du brevet. L'étendue de cette extension est liée au temps consacré à l'examen réglementaire du médicament. L'extension de la protection d'un brevet ne peut aller au-delà d'un maximum de 14 ans à compter de la date d'approbation du produit et seul un brevet applicable à un médicament approuvé peut faire l'objet d'une telle extension. Des dispositions similaires existent en Europe et dans d'autres juridictions étrangères. La Société anticipe qu'elle demandera à l'avenir une extension de la protection par brevet pour un ou plusieurs produits approuvés par la FDA ou par d'autres autorités réglementaires, le cas échéant. Cependant, rien ne garantit que les autorités responsables valideront les arguments de la Société en faveur de telles prolongations, ni, si ces extensions sont accordées, leur durée.

Nicox s'appuie également sur ses secrets commerciaux pour protéger ses informations confidentielles et propriétaires. Bien que le Groupe prenne des mesures pour protéger ses informations propriétaires et ses secrets commerciaux, y compris par le biais de dispositions contractuelles avec ses collaborateurs et consultants, des tiers peuvent développer indépendamment des informations et des techniques propriétaires substantiellement équivalentes ou encore accéder à ses secrets commerciaux ou divulguer sa technologie. Il se peut donc que Nicox ne soit pas en mesure de protéger efficacement ses secrets professionnels. La politique de l'entreprise oblige ses collaborateurs, consultants, collaborateurs scientifiques externes et autres conseillers à signer des accords de confidentialité dès le début de leur emploi ou de leurs relations de conseil avec Nicox. Les accords ainsi conclus avec les collaborateurs prévoient également que toutes les inventions conçues par un collaborateur au cours de son emploi au sein de la Société ou à partir de l'utilisation d'informations confidentielles de la Société relèvent de la propriété exclusive de Nicox.

## **12 INFORMATIONS SUR LES TENDANCES**

Les évènements importants depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2015 sont décrits à la section 5.1.5 du présent document.

Les incertitudes liées aux perspectives et à l'activité sont décrits à la section 4.1 du présent document.

### **13 PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE**

Nicox ne publie pas de prévisions ou estimations du bénéfice.

## **14 ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE**

### **14.1 Composition et fonctionnement des organes d'administration, de direction et de surveillance**

Les informations relatives aux organes d'administration et de direction de la Société figurent dans la section I du Rapport sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le Contrôle Interne figurant au paragraphe 16.1 du présent document.

Un tableau ci-dessous récapitulant l'ensemble des mandats et fonctions en cours exercés dans toute société par chacun des administrateurs en fonction au cours de l'année 2015 ainsi que tout autre mandat exercé au cours des cinq dernières années figure en annexe au présent document de référence.

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE			MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES	NOMBRE D' ACTIONS NICOX DETENUES
	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Pays du siège social		
<b>Michele GARUFI</b>  03/02/1954	15/02/1996	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2016	PDG	Administrateur	OncoBiotek	SA	France	Président du Conseil d'administration de Relivia Srl (Italie) jusqu'en février 2014	181 051
				Administrateur	Novaera	Srl	Italie	Administrateur de Delife Srl (Italie) jusqu'en mars 2014	
								Administrateur de Scharper SpA (Italie) jusqu'au 30 novembre 2011	
								Administrateur de Novexel SA (France) jusqu'en mars 2010	

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE			MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES	NOMBRE D' ACTIONS NICOX DETENUES
	Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique		
LABBE Jean-François  15/03/1950	16/06/2010	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2015	Administrateur  Président du Comité d'Audit	Managing Director	SpePharm Holding	B.V.	Pays-Bas	Administrateur de Drug Abuse Sciences (France) - 2005 à 2009	0
				Administrateur	Transgène	SA	France	Administrateur de Cavadis B.V. (Pays-Bas) - 2009 à 2010	
								Administrateur de Libragen SA (France)- 2001 à 2010	

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE			MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES	NOMBRE D'ACTIONNAIRES NICOX DETENUES
	Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique		
<b>VON BIDDER Luzi Andreas</b>  09/04/1953	22/10/2014	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2017	Administrateur	Administrateur	Ferring	S.A	Suisse	Acino Holding AG (Suisse)	10 000
				Président du Conseil d'Administration	Solvias	AG	Suisse	Sequana Madical (Suisse)	
				Président du Conseil d'Administration	EyeSense	AG	Suisse		
				Administrateur	Ixodes	AG	Suisse		

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE			MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES	NOMBRE D'ACTIONNAIRES DETENUES
	Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique		
<b>KAPLAN Les</b>  06/08/1950	22/10/2014	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2017	Administrateur	Administrateur	Acadia Pharmaceuticals	Inc.	USA	Président du Conseil d'Administration de Altheos (USA)	69 131
				Administrateur	Neurotech	Inc.	USA		
				Président du Conseil d'Administration	Aciex Therapeutics	Inc	USA		



MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE			MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES	NOMBRE D' ACTIONS NICOX DETENUES
	Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique		
<b>GRAVES Adrienne</b>  14/12/1653	22/10/2014	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2017	Administrateur	Administrateur	Akorn	Inc	USA	Président directeur général, Santen Inc	0
				Administrateur	TearLab	Inc.	USA		
				Administrateur	Envisia	Inc.	USA		
				Administrateur	Aerpio	Inc.	USA		
				Administrateur	Encore Vision	Inc.	USA		

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE			MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES	NOMBRE D'ACTIONS NICOX DETENUES
	Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique		
<b>Birgit Stattin Norinder</b>  17/10/1948	15/06/2011	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2016	Administrateur	Administrateur	Jettesta	AB	Suède	Président de InDex Pharmaceuticals AB (Suède) - 2003 à 2010	-
				Président du Conseil d'Administration	Hansa Medical	AB	Suède	Administrateur de PhotoCure ASA (Norvège) 2003 à 2008	
				Administrateur	AddLife	AB	Suède	Administrateur de Antisoma Ltd (UK) 2003 à 2011	
				Administrateur	Navigation Dynamics	AB	Suède	Administrateur de Biolipox AB (Suède) 2004 à 2007	
								Administrateur de Artimplant AB (Suède) 2004 à 2007	
								Président de Luras AS (Norvège) 2004 à 2009	
								Administrateur de deCODE Genetics Inc. (Islande) - 2006 à 2009	
								Administrateur de Moberg Derma AB (Suède) - 2008 à 2009	
								Administrateur de Wingfirm Pharma AB (Suède) - 2010 à 2012	
								Administrateur de KaroBio AB (Suède) 2007 à 2011	
								Administrateur de PULS AB (Suède) 2008 à 2011	
								Administrateur de Exini Diagnostics AB (Suède) - 2013 à 2015	

## Comité de direction

Le Comité de direction de Nicox se compose actuellement de sept personnes :

Nom (âge)	Date d'entrée en fonction	Fonctions occupées au sein du groupe Nicox
Michele Garufi (62)	1996	Président Directeur Général
Gavin Spencer (46)	2005	Executive Vice President Corporate Development
Michael Bergamini (69)	2015	Chief Scientific Officer
Philippe Masquida (53)	2012	Executive Vice President, Managing Director of European and International Operations
Elizabeth Robinson (60)	2006	Président de Nicox Research Institute Srl.
Sandrine Gestin (49)	1999	Directeur Financier
Stéphane Nicolas (48)	2012	Directeur des Ressources Humaines

Jerry St Peter, âgé de 48 ans, a exercé les fonctions de Executive Vice President, General Manager de la filiale américaine de 2012 à 2015.

La biographie de **Michele Garufi** figure à la section 16.1 du présent document.

**Elizabeth Robinson**, co-fondatrice de Nicox, est Président de Nicox Research Institute Srl depuis janvier 2006. Le Dr. Robinson a une grande expérience du développement de produits pharmaceutiques innovants. Le Dr. Robinson est membre fondateur et actionnaire de Relivia Srl, une société italienne spécialisée dans le domaine de la dermatologie. Elle a été Président du Conseil d'administration de Layline Genomics (2007-2008) ; Directeur de la division du développement chez Recordati Italie (1990-1996) ; consultante en développement technologique auprès de Techint Engineering Company (1988-1990) ; Vice-président, New Technology Ventures Europe, de Genzyme (1985-1988) ; Chercheur (visiting scientist) au MIT (1984-1987) ; Assistante au MIT (1983) et Assistante de recherche post-doctorale au MIT (1982-1984). Le Dr. Robinson a obtenu un Phi Beta Kappa du Wellesley College en 1977, un MS en chimie en 1979 et un Doctorat en biotechnologie du Massachusetts Institute of Technology (MIT) en 1982. Elle est également membre des 'Italian Angels for Growth' en Italie. Elle est membre de la Commission Fulbright en Italie et administrateur de la Société Biogenera.

**Gavin Spencer** est Vice President Corporate Development. Le Dr. Gavin Spencer a rejoint la société Nicox en 2005 et a eu un rôle clé dans la construction et la gestion des partenariats, notamment l'accord avec Pfizer en 2006 et l'accord avec Bausch+Lomb en 2010. Il a également été responsable de l'identification et de l'accès aux opportunités en ophtalmologie pour notre portefeuille, avec notamment l'acquisition de Acix en 2014 et également de

gérer, avec son équipe, la conception et la communication de la nouvelle identité visuelle Nicox suite à la décision de se concentrer sur l'ophtalmologie. Gavin Spencer est titulaire d'un doctorat en chimie de l'Université d'Aberdeen, en Ecosse. Il a plus de 20 ans d'expérience dans les sciences de la vie, notamment dans la recherche, le développement de produits, l'évaluation et la concession de licences pour des technologies nouvelles, la gestion de collaborations, la communication d'opérations de fusion-acquisition. Avant de rejoindre Nicox, il a occupé plusieurs fonctions dans la recherche, l'évaluation et la gestion de la faisabilité du développement de nouvelles technologies au sein de Novartis Consumer Health, à Nyon, en Suisse. Il a commencé sa carrière chez Boots Healthcare International dans le développement et l'évaluation de nouveaux produits.

**Philippe Masquida** est Executive Vice-President, Managing Director of European & International Operations et Président de la filiale française. Mr Masquida a plus de 26 ans d'expérience internationale dans des postes de management dans le domaine pharmaceutique et une remarquable expérience en ophtalmologie. Avant de rejoindre Nicox en avril 2012, Mr Masquida occupait le poste de Vice-président, Directeur des Opérations Internationales Pharmaceutiques, chez Pierre Fabre, où il avait la responsabilité de 25 filiales en Europe, Asie, Amériques, Moyen-Orient et Afrique, employant 1600 personnes. Avant de rejoindre Pierre Fabre, Mr Masquida a travaillé plus de sept ans chez Allergan Inc., où il a dirigé avec succès les activités d'Allergan dans les marchés émergents en Europe, Afrique et Moyen-Orient, notamment en ophtalmologie dans le poste de Vice-Président Marchés Emergents EAME. Mr Masquida a aussi occupé pendant huit ans le poste de Directeur des Affaires Internationales pour les Laboratoires Théa, laboratoire pharmaceutique indépendant spécialisé dans l'ophtalmologie, où il a dirigé la création de plusieurs filiales européennes et était responsable des activités internationales. Il a également occupé plusieurs postes au sein de Sanofi Aventis (Fisons) et Merck Inc.

**Stéphane Nicolas** est Directeur des Ressources Humaines depuis décembre 2012. Il a 23 ans d'expérience dans le management des Ressources Humaines dans des entreprises internationales. Il a rejoint Nicox en décembre 2012 pour diriger les Ressources Humaines et soutenir la croissance de la Société. Auparavant, il était Directeur des Ressources Humaines (DRH) Monde chez Scubapro, une branche de Johnson Outdoors Inc, où il a joué un rôle important dans la réorganisation du siège et des 14 filiales aux Etats-Unis, en Europe et en Asie, en s'impliquant notamment dans des acquisitions, des fusions et d'autres initiatives stratégiques. M Nicolas a eu également un parcours réussi chez American Express au poste de DRH, et chez Eurosport TV alors que celle-ci démarrait et commençait son expansion en Europe. Il a débuté sa carrière au sein du Groupe Vinci dans les Ressources Humaines en qualité de généraliste RH. M Nicolas possède un Master 2 en Ressources Humaines de l'Université d'Aix-en-Provence (IAE) et est diplômé de l'INSEEC Paris. De plus, il a reçu la certification Executive Coach de Transformance Pro en 2013. M Nicolas a passé 10 ans à Montréal et il a la double nationalité française et canadienne.

**Sandrine Gestin** est Directeur Financier du Groupe depuis janvier 2015. Elle a plus de 25 ans d'expérience dans la comptabilité et la finance. Mme Gestin a rejoint Nicox en 1999 et a occupé plusieurs postes dont celui de directeur comptable, contrôleur financier et, plus récemment, Directeur Financier. Elle a joué un rôle clé dans la construction de la Direction Financière de Nicox, notamment en mettant en place les normes IFRS (International Financial Reporting Standards) et le système d'information financière. Avant de rejoindre Nicox, Mme Gestin a travaillé pendant 10 ans chez IBM France et s'occupait de la consolidation des filiales à l'étranger. Mme Gestin a un diplôme MSTCF (Maîtrise des

Sciences et Techniques Comptables et Financières) de l'IAE (Institut d'administration des entreprises), Nice, France.

**Mike Bergamini** est Chief Scientific Officer / Executive Vice President. Il a plus de 30 années d'expérience dans l'industrie pharmaceutique spécialisée en ophtalmologie. Il a une expérience de dirigeant de R&D biomédicale et est un leader dans les domaines précliniques et cliniques et dans la direction de projet. Il a joué un rôle clé dans la découverte, la recherche translationnelle, le développement, l'enregistrement ainsi que dans le lancement aux Etats Unis et dans d'autres pays d'une douzaine de produits pharmaceutiques ainsi que de plusieurs dispositifs médicaux. Le Dr Bergamini a exercé à l'Université de North Texas Health Science Center (UNTHSC) où il a occupé la fonction de Professeur Adjoint en Pharmacologie et Neurosciences depuis la fin des années 90, puis celle de Directeur du Bureau des Essais Cliniques (OCT) de 2009 à 2011 et le poste de « Professeur Enseignant » et Analyste de Recherche Senior de 2011 à 2014. De 1997 à 2009, il a occupé plusieurs postes de direction chez Alcon Research Ltd, le leader mondial de l'ophtalmologie, dont celui de Vice-Président, Développement Pharmaceutique et Développement du Glaucome. Avant son acquisition par Alcon, le Dr Bergamini a été Chef de la Direction du Centre de R&D chez Laboratorios Cusi, SA, le leader du marché ophtalmique espagnol (médicaments et accessoires de chirurgie). Auparavant, il était Vice-Président de la R&D chez SOLA/ Barnes-Hind, Directeur de la R&D en Ophtalmologie chez Liposome Company, Inc. et Directeur de la Pharmacologie chez Allergan Pharmaceuticals, Inc. Le Dr Bergamini est titulaire d'un Doctorat en Pharmacologie (Sciences Biomédicales) de la City University de New York. Il est l'auteur de 35 publications dans des revues à comité de lecture, il a participé à la rédaction de livres scientifiques et a déposé plus d'une douzaine de brevets.

**Jerry St Peter** a été Executive Vice President and General Manager de la filiale américaine de 2012 à 2015. Mr St. Peter a plus de 25 ans d'expérience comme cadre dirigeant au sein de sociétés pharmaceutiques spécialisées et de diagnostics médicaux. Il a une expertise dans la planification stratégique, le marketing, les ventes, les managed markets, la gestion financière, la fabrication et les opérations techniques, le business development, les opérations de fusion-acquisition et du management général. Avant de rejoindre Nicox en mars 2012, Mr St. Peter a été Vice-président Sénior du Business Unit d'Ophtalmologie d'Inspire Pharmaceuticals, Inc., une société spécialisée en ophtalmologie acquise par Merck & Co. en mai 2011. Il a été responsable de la mise en place de l'unité commerciale d'Inspire, où il a mis sur le marché avec succès les solutions ophtalmiques Elestat® et AzaSite®. De plus, il a dirigé la co-promotion du Restasis® (émulsion ophtalmique) en partenariat avec Allergan. Avant de rejoindre Inspire, Mr St. Peter a occupé plusieurs postes de direction au sein de Muro Pharmaceutical, Inc. (groupe ASTA Medica), une société pharmaceutique privée spécialisée dans les domaines de l'ophtalmologie, des maladies pulmonaires, de l'asthme et de l'allergie, où il était membre de l'équipe dirigeante. Il était responsable de la croissance de l'activité commerciale, assurant le succès de la mise sur le marché de la solution ophtalmique Optivar® et dirigeant la co-promotion de la suspension ophtalmique Alrex® en partenariat avec Bausch & Lomb. Mr St. Peter siège actuellement au conseil d'administration de Checked Up Health Solutions et au conseil consultatif de l'association TFO (Tear Film & Ocular Surface Society). Il est titulaire d'un Bachelor of Science in Health Education (éducation dans le domaine de la santé) de l'Université du Massachusetts à Lowell.

## Comité Scientifique

Au cours de l'année 2015, il n'a pas été organisé de réunion formelle du Conseil Scientifique (*Scientific Advisory Board, SAB*). Toutefois, plusieurs réunions se sont tenues avec des experts de l'ophtalmologie. Les principales réunions ont été organisées à l'occasion du congrès ARVO (« *Association for Research in Vision and Ophthalmology* ») à Denver (Colorado). Lors de ce congrès, ces experts ont échangé leurs opinions sur le statut des principales maladies oculaires pour lesquelles il n'existe pas de traitement optimal. La discussion a permis d'identifier des domaines dans lesquels la technologie donneuse d'oxyde nitrique développée par Nicox pourrait être utilisée.

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

A la connaissance de la Société, il n'existe pas de conflit d'intérêt potentiel entre les devoirs des administrateurs à l'égard de la Société et leurs intérêts privés et/ou d'autres intérêts ou fonctions.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas de prêts ou garanties consentis aux mandataires sociaux ou dirigeants et la Société n'utilise pas d'actifs appartenant aux mandataires sociaux ou dirigeants et la Société ou à leurs proches.

Les restrictions de conservation de certains titres Nicox appartenant à Michele Garufi sont décrites à la section 15.1 du présent document.

Il n'existe aucun arrangement ou accord conclu avec les principaux actionnaires ou cocontractants de la Société en vertu duquel l'une quelconque des personnes visées au point 14.1 a été sélectionnée en tant que membre d'un organe d'administration de direction ou de surveillance ou en tant que directeur général. Il est toutefois précisé que Monsieur Jean-François Labbé a été nommé à la demande d'un actionnaire, la Banque Publique d'Investissement (BPI – ex. Fonds Stratégique d'Investissement).

## 15 REMUNERATION ET AVANTAGES

### 15.1 Rémunération des mandataires sociaux

Les principes et règles arrêtés par le Conseil d'administration pour déterminer les rémunérations et avantages accordés aux mandataires sociaux sont exposés dans le rapport sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le Contrôle Interne qui est reproduit à la section 16.1 du présent document.

La Société se réfère au code MiddleNext pour l'élaboration du rapport prévu à l'article L.225-37 du Code de commerce.

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toute nature hors paiement en actions versés par la Société au titre de 2015 aux six mandataires sociaux de Nicox SA en fonction pendant l'année 2015 s'est élevé à environ € 741 380.

#### 15.1.1 Dirigeants mandataires sociaux (Président Directeur Général)

La Société ne compte qu'un seul mandataire social dirigeant au sens de la position-recommandation de l'AMF n° 2009-16 (section 3.5) relative à l'information à donner dans les documents de référence sur les rémunérations des mandataires sociaux : son Président directeur général, Michele Garufi.

#### Rémunération du Président Directeur Général de la Société

<b>Tableau n°1 : Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées</b>		
<b>Michele Garufi Président Directeur Général</b>	Exercice 2014	Exercice 2015
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau suivant)	€457 389	€491 380
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	€0 439	€231 643
Valorisation des actions gratuites attribuées au cours de l'exercice	€230 129	€1 067 920
<b>TOTAL</b>	<b>€737 957</b>	<b>€1 790 943</b>

<b>Tableau n°2 : Tableau récapitulatif des rémunérations</b>				
<b>Michele Garufi Président Directeur Général</b>	Exercice 2014		Exercice 2015	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
-rémunération fixe	€30 000	€30 000	€46 667	€46 667
-rémunération variable <sup>(1)</sup>	€132 000	€120 656,25	€173 333	€138 600
-rémunération exceptionnelle	Néant	Néant	Néant	Néant
-jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant
-avantages en nature <sup>(2)</sup>	€ 733	€ 733	€ 113	€ 113
<b>TOTAL</b>	<b>€468 733</b>	<b>€457 389,25</b>	<b>€626 113</b>	<b>€491 380</b>

Il est précisé que Michele Garufi ne perçoit aucune rémunération par les sociétés contrôlées par la Société.

(1) La rémunération variable du PDG est calculée à l'issue de chaque exercice en fonction de l'atteinte des objectifs de la Société qui sont fixés chaque année par le Conseil d'administration, étant précisé que ces objectifs, liés aux objectifs

stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité. La rémunération variable pour 2014 et 2015 pouvait atteindre 50% du montant de la rémunération fixe pour 2014 et pour 2015. Au titre de 2014, le Conseil d'administration a considéré que les objectifs société avaient été atteints à hauteur de 84%. Au titre de 2015, le Conseil d'administration a considéré que les objectifs société avaient été atteints à hauteur de 74,30%.

(2) Bénéfice de l'usage d'un véhicule de fonction et d'un emplacement de parking à Milan.

**Tableau n° 10**

Dirigeants Mandataires Sociaux	Contrat de Travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions		Indemnités relatives à une clause de non concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
<b>Michele Garufi</b> <b>Président</b> <b>Directeur Général</b> Mandat du 15/06/2011 jusqu'à l'Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2016		X		X	X (cf. 16.1)			X

Le Conseil d'administration a décidé, le 15 décembre 2015, que la rémunération fixe de Michele Garufi au titre de 2016 s'élèverait à €350 000, à laquelle pourrait s'ajouter un bonus pouvant atteindre 50% du montant de la rémunération fixe qui sera calculé en fonction de l'atteinte des objectifs de la Société pour 2016 tels qu'arrêtés par le Conseil d'administration.

Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

Par ailleurs, le Conseil d'administration a décidé de renouveler en 2016 le bénéfice de l'usage d'un véhicule de fonction. Cet avantage en nature a représenté €6 013 en 2015 et €6 733 en 2014.

#### Indemnités de départ au profit du Président Directeur Général de la Société

Le seul administrateur pouvant bénéficier d'une indemnité de départ est Michele Garufi, le Conseil d'administration de la Société ayant décidé, par délibération 15 juin 2011 renouvelant les termes d'un précédent engagement du 3 avril 2008, qu'en cas de révocation de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute grave, il pourrait recevoir une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de sa révocation, de l'un au moins des critères de performance suivants :

- qu'au moins un accord de collaboration ou de licence soit en cours ;



- qu'au moins un composé soit en phase active de développement clinique par la Société.

Dans le cas où ni l'un, ni l'autre de ces critères serait réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée.

Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation.

Cette convention, autorisée par le Conseil d'administration et notifiée aux Commissaires aux comptes, a été ratifiée par l'Assemblée générale ordinaire du 6 juin 2012.

Le Conseil a pris acte que le code Middenext recommande d'exclure tout versement si le mandataire social quitte à son initiative la société pour exercer de nouvelles fonctions ou s'il change de fonction à l'intérieur du groupe et a précisé que l'indemnité de départ de Michele Garufi ne serait due dans aucun de ces deux cas.

#### Options de souscription d'actions attribuées au Président Directeur Général de la Société

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, le Conseil d'administration a attribué 200 000 options de souscription à Michele Garufi, Président Directeur Général permettant de souscrire 40 000 actions nouvelles (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015). Il n'a pas été attribué d'options d'achat d'actions à des mandataires sociaux de la Société.

**Tableau n° 4**

<b>Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur et par toute société du Groupe</b>						
Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nature des options (achat ou souscription)	Valorisation des options selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Nombre d'options attribuées durant l'exercice	Prix d'exercice	Période d'exercice
<b>Michele Garufi</b>	Plan n°2 30 janvier 2015	options de souscription	231 643	200 000(1)	€1,87(2)	29 janvier 2021(3)
<b>TOTAL</b>			231 643	200 000(1)		

(1) Ces 200 000 options permettront de souscrire 40 000 actions nouvelles suite au regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

(2) Il s'agit du prix d'exercice par option, étant rappelé que 5 options seront nécessaires pour souscrire une action suite au regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

(3) L'exercice des options était subordonné à ce que le Conseil d'administration ait constaté que les objectifs société pour 2015 aient été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas.

Le tableau ci-dessous présente les options de souscription d'actions attribuées à Michele Garufi en circulation au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015. Monsieur Garufi est le seul mandataire social de la Société ayant reçu des options de souscription d'actions.

	Plan n°1	Plan n°2
Date d'assemblée	17 juin 2009	22 octobre 2014
Date du conseil d'administration	22 mars 2012	30 janvier 2015
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	11 000(1)	40 000(1)
Point de départ d'exercice des options	(2)	(3)
Date d'expiration	21 mars 2018	
Prix de souscription (euros)	2,25(4)	1,87(4)
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(5)	(5)
Nombre d'actions souscrites	-	-
Nombre cumulé d'options de souscription d'actions annulées ou caduques	Néant	Néant
Options de souscription d'actions restantes en fin d'exercice	55 000	200 000

- (1) Ce chiffre tient compte du regroupement d'actions par 5 intervenu le 3 décembre 2015.
- (2) L'exercice de ces options de souscription d'actions était subordonné à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté que les objectifs Société tant pour 2012 que pour 2013 ont été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Dès lors, ces options sont exerçables depuis le 23 mars 2016.
- (3) L'exercice de ces options de souscription d'actions était subordonné à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté que les objectifs Société tant pour 2015 ont été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Dès lors, ces options seront exerçables à compter du 30 janvier 2019.
- (4) Il s'agit du prix de souscription par option, étant rappelé que 5 options seront nécessaires pour souscrire une action nouvelle suite au regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.
- (5) 10% des actions obtenues par exercice des options de souscription d'actions attribuées à Michele Garufi, devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions de Président-Directeur Général de la Société.

#### Tableau n° 5

Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social			
Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'options levées durant l'exercice	Prix d'exercice par option
Michele Garufi	-	-	-
<b>TOTAL</b>	-	-	-

Actions gratuites émises au profit du Président Directeur Général de la Société

**Tableau n° 6**

Actions gratuites attribuées à Michele Garufi au cours de l'exercice 2015						
Actions gratuites attribuées durant l'exercice par l'émetteur	N° et date du plan	Nombre d'actions attribuées durant l'exercice (1)	Valorisation des actions selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Conditions de performance
Michele Garufi, PDG	N°9 30/01/2015	20 000	€193 701	30 janvier 2019 (2)	30 janvier 2019 (3)	Attribution subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2015, que les objectifs Société 2015, ont été atteints pour au moins 70%, ce qui est le cas.
Michele Garufi, PDG	N°10 13/10/2015	100 000	€874 219	13 octobre 2017 (4)	13 octobre 2017(5)	Attribution Subordonnée à ce que le Conseil ait constaté l'atteinte au 30 juin 2016 de certains objectifs stratégiques(6)
<b>TOTAL</b>		<b>120 000</b>				

- (1) Chiffre tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.
- (2) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 4 ans (soit jusqu'au 30 janvier 2019) et leur acquisition est subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté que les objectifs Société pour 2015 ont été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.
- (3) Ces actions ne sont pas soumises à une période de conservation. Elles sont cessibles à l'issue de la période d'acquisition de 4 ans.
- (4) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 2 ans (soit jusqu'au 13 octobre 2017) et leur acquisition est subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté l'atteinte au 30 juin 2016 de certains objectifs stratégiques. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.
- (5) Ces actions ne sont pas soumises à une période de conservation. Elles seraient cessibles à l'issue de la période d'acquisition de 2 ans, sous réserve de l'atteinte des critères de performance.
- (6) Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits sera annulée, l'autre moitié des droits demeurant en vigueur.

Le tableau ci-dessous présente les actions gratuites attribuées à Michele Garufi, seul mandataire social attributaire d'actions gratuites, qui sont devenues disponibles au cours de l'année 2015.

**Tableau n° 7**

<b>Actions gratuites devenues disponibles durant l'exercice</b>			
Actions gratuites devenues disponibles pour chaque mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'actions devenues disponibles durant l'exercice	Conditions de performance
Michele Garufi, PDG	-	-	-
<b>TOTAL</b>		-	

**Tableau n° 8**

**HISTORIQUE AU 31 DECEMBRE 2015 DES ATTRIBUTIONS D' ACTIONS GRATUITES AUX MANDATAIRES SOCIAUX (MICHELE GARUFI, PRESIDENT DIRECTEUR GENERAL)**

	Plan n°6	Plan n°7	Plan n°8	Plan n°9	Plan n°10
Date d'assemblée	27 juillet 2012	27 juillet 2012	27 juillet 2012	22 octobre 2014	3 juin 2015
Date du conseil d'administration	13 septembre 2012	19 février 2013	6 mars 2014	30 janvier 2015	13 octobre 2015
Nombre total d'actions gratuites attribuées	32 000(1)	20 000(1)	14 000(1)	20 000(1)	100 000(1)
Date d'acquisition définitive des actions gratuites	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Date de disponibilité	13 septembre 2016 pour 90% des actions et, à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	19 septembre 2017 pour 90% des actions et, à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	6 mars 2018 pour 90% des actions et, à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	30 janvier 2019 pour 90% des actions et, à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	13 octobre 2017 pour 90% des actions et, à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants
Nombre d'actions gratuites définitivement acquises au 31 décembre 2015	0	0	0	0	0
Nombre cumulé d'actions gratuites annulées	0	0	0	0	0
Actions gratuites restantes en fin d'exercice	32 000(1)	20 000(1)	14 000(1)	20 000(1)	100 000(1)

(1) Chiffres tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

- (2) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 4 ans (soit jusqu'au 12 septembre 2016) et leur acquisition est subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté, fin 2013, que les objectifs Société tant pour 2012 que pour 2013 (à arrêter par le Conseil) ont été réalisés à hauteur de 70% au moins. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité. Il est précisé que l'un des objectifs société pour 2013 portait sur la signature d'un accord dans le domaine de la recherche et du développement. A l'expiration de l'exercice, les négociations relatives à un accord portant sur l'évaluation du développement du naproxinod et de certains composés donneurs d'oxyde nitrique dans le domaine de la maladie de Duchenne étaient très avancées, les conditions essentielles du contrat ayant fait l'objet d'un accord écrit entre les parties. Dans ce contexte, le Conseil a considéré que cet objectif serait considéré atteint si le contrat détaillé était signé avant la fin du mois de février 2014, laquelle signature est intervenue le 13 février 2014.
- (3) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 4 ans (soit jusqu'au 19 février 2017) et leur acquisition est subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté, fin 2014, que les objectifs Société tant pour 2013 que pour 2014 ont été réalisés à hauteur de 70% au moins. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.
- (4) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 4 ans (soit jusqu'au 6 mars 2018) et leur acquisition est subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté, fin 2015, que les objectifs Société tant pour 2014 que pour 2015 ont été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui est le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.
- (5) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 4 ans (soit jusqu'au 30 janvier 2019) et leur acquisition est subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté, fin 2015, que les objectifs Société pour 2015 ont été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui est le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.
- (6) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 2 ans (soit jusqu'au 13 octobre) et leur acquisition est subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté la réalisation au 30 juin 2016 de certains objectifs stratégiques. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité. Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits sera annulée, l'autre moitié des droits demeurant en vigueur.

## 15.1.2 Autres mandataires sociaux

### Rémunération des autres mandataires sociaux de Nicox SA

Les jetons de présence et autres rémunérations versés aux mandataires sociaux non dirigeants au cours des exercices 2014 et 2015 sont répartis comme suit (le Président Directeur Général, seul mandataire social dirigeant, ne perçoit pas de jetons de présence) :

**Tableau n° 3**

**Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants**

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au titre de l'exercice 2014	Montants versés au titre de l'exercice 2015
<b>Vicente Anido (1)</b>		
Jetons de présence	€25 000	
Autres rémunérations	-	
<b>Vaughn Kailian (2)</b>		
Jetons de présence	-	-
Autres rémunérations	-	-
<b>Jean-François Labbé</b>		
Jetons de présence	€50 000	€50 000
Autres rémunérations	-	-
<b>Birgit Stattin Norinder</b>		
Jetons de présence	€50 000	€50 000
Autres rémunérations	-	-
<b>Adrienne Graves</b>		
Jetons de présence	€25 000	€50 000
Autres rémunérations	-	-
<b>Luzi Von Bidder</b>		
Jetons de présence	€25 000	€50 000
Autres rémunérations	-	-
<b>Les Kaplan</b>		
Jetons de présence	€ 200	€50 000
Autres rémunérations	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>€179 200</b>	<b>€250 000</b>

(1) Vicente Anido a démissionné de ses fonctions à effet du 06 août 2014.

(2) Vaughn Kailian a démissionné de ses fonctions à effet du 11 août 2014.

Par ailleurs, le Groupe rembourse aux administrateurs leurs frais de déplacement relatifs aux réunions du Conseil d'administration, soit un montant global d'environ €98 924 en 2015.

Il est précisé par ailleurs qu'aucun des administrateurs du Groupe ne bénéficie de primes d'arrivée, ni de régimes de retraite complémentaire.

Il n'existe pas de provision enregistrée par la Société ou ses filiales aux fins de versement de pensions de retraite ou d'autres avantages.

La Société a souscrit une police d'assurance responsabilité civile des dirigeants qui couvre les administrateurs. Cette police est décrite à la section 4.3 du présent document.

#### Rémunération des mandataires sociaux des filiales de Nicox SA

Au sein du Groupe Nicox (dont l'organigramme figure à la section 7.1), seuls les mandataires sociaux de Nicox Research Institute Srl reçoivent une rémunération au titre de leur mandat social. Les rémunérations versées au titre 2015 se sont élevées à :

- Elizabeth Robinson : €45 000
- Ennio Ongini : €120 000
- Michele Garufi : Membre non rémunéré

## Bons de souscription d'actions émis au profit de mandataires sociaux

	Plan n°4	Plan n°5	Plan n°6
Date d'assemblée	Juillet 2012	Octobre 2014	Juin 2015
Date du conseil d'administration	13 septembre 2012	30 octobre 2014	13 octobre 2015
Nombre total d'actions pouvant être souscrites(1)	20 000	28 000	40 000
<i>Détail des actions par mandataire social(1)</i>			
<b>Bengt Samuelsson</b>	4 000	-	
<b>Jörgen Buus Lassen</b>	4 000	-	
<b>Vaughn Kailian</b>	4 000	-	
<b>Birgit Stattin Norinder</b>	4 000	8 000	8 000
<b>Jean-François Labbé</b>	4 000	8 000	8 000
<b>Adrienne Graves</b>		4 000	8 000
<b>Luzi Von Bidder</b>		4 000	8 000
<b>Les Kaplan</b>		4 000	8 000
Point de départ d'exercice des bons	(2)	(3)	(4)
Date d'expiration	12 septembre 2017	29 octobre 2019	12 octobre 2020
Prix de souscription par bon (€) (1)	2,66	2,19	1,73
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(2)	(3)	(4)
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2015 (1)	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques (1)	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice (1)	100 000	140 000	200 000

(1) Les chiffres correspondant à un nombre d'actions tiennent compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015. Le nombre de bons de souscription d'action correspond au nombre de droits attribués par le Conseil d'administration, de sorte que 5 bons de souscription d'actions seront requis pour souscrire une action nouvelle.

(2) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2013, que les objectifs société 2012 et 2013 aient été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(3) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté que les objectifs société pour 2014 aient été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(4) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation, à fin juin 2016, de certains objectifs stratégiques non divulgués. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité. Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits sera annulée, l'autre moitié des droits demeurant en vigueur.

La Société, sur la base d'une consultation émise par ses conseils, estime que l'émission de bons de souscription d'actions aux administrateurs est juridiquement valable et n'est pas assimilable à une attribution d'options de souscription pour les raisons suivantes :

- à la différence d'une attribution d'options qui est décidée par le Conseil d'administration, l'émission de bons de souscription au profit des administrateurs est du ressort de l'Assemblée générale qui est seule compétente pour valablement la décider ; en particulier, l'Assemblée désigne nommément les bénéficiaires ;



- les caractéristiques des bons sont différentes de celles des options : les bons ne bénéficient pas des dispositions fiscales favorables applicables aux options, et sont soumis aux dispositions qui régissent les valeurs mobilières.

### **15.1.3 Rémunération, attributions d'options, de bons de souscription d'actions et d'actions gratuites aux membres du Comité de direction**

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toute nature relatifs à l'exercice 2015 attribué aux membres du comité de direction (7 personnes dont 1 administrateur), s'est élevé à € 645 000 sur l'exercice 2015, incluant la valorisation d'actions gratuites et d'options de souscription d'actions pour un montant de €25 000.

Au 31 décembre 2015, les 7 membres du Comité de Direction en fonction détenaient 429 100 options de souscription d'actions permettant de souscrire globalement 85 820 actions (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015).

Au 31 décembre 2015, les 7 membres du Comité de Direction en fonction détenaient un total de 1 976 800 droits à actions gratuites donnant droit à 395 360 actions (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015).

S'agissant des actions gratuites attribuées avant le 13 octobre 2015, le Conseil a fixé 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, la période d'acquisition est fixée à deux ans suivie d'une période de conservation de deux ans (ou trois ans et deux ans, respectivement, s'agissant des attributions effectuées en vertu de l'autorisation votée par l'assemblée générale extraordinaire des 27 juillet 2012 et 22 octobre 2014), alors que pour d'autres, la période d'acquisition est fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation. Le 13 octobre 2015, le Conseil d'administration a attribué à certains bénéficiaires membres du Comité de direction des actions gratuites soumises à une période d'acquisition de deux ans et immédiatement cessibles à l'issue de cette période d'acquisition, sous réserve de l'atteinte des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration.

S'agissant du Président Directeur Général, le Conseil d'administration a décidé que 10% des actions gratuites qui lui ont été attribuées devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

Il n'a été attribué aucun bon de souscription d'actions aux membres du Comité de direction.

### **15.1.4 Opérations sur titres effectuées par les dirigeants de la Société**

En application de l'article L. 223-26 du Règlement Général de l'Autorité des Marchés Financiers (l'« AMF »), est présenté ci-dessous un état récapitulatif des opérations réalisées par les administrateurs et dirigeants au cours de la période du 1er janvier au 31 décembre 2015, telles qu'elles ont été publiées par l'AMF :

- Le 9 décembre 2015, achat de 10 000 actions Nicox par Luzi Von Bidder, administrateur, à un prix unitaire de CHF 6,043, représentant un montant global de CHF 60,438.20.

## **15.2 Montant total des sommes provisionnées ou constatées par le Groupe aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages**

Le montant des cotisations de retraite versées pour Michele Garufi dans l'exercice est de €50 462.

## **16 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION**

### **16.1 Rapport sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le Contrôle Interne**

## **Nicox SA**

Société anonyme au capital de 22 869 669 euros

Siège social :

Drakkar D - 2405 Route des Dolines  
06560 - VALBONNE Sophia-Antipolis  
R.C.S. GRASSE 403 942 642

### **RAPPORT SUR LE FONCTIONNEMENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET SUR LE CONTRÔLE INTERNE**

Ce rapport a été établi par le Président du Conseil d'administration et approuvé par le Conseil d'administration le 14 avril 2016 conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce. Il a pour objectif de rendre compte de la composition, des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration, des procédures de Contrôle Interne et de gestion des risques mises en place au sein de la Société, des éventuelles limitations apportées aux pouvoirs du directeur général, ainsi que des principes et règles arrêtées par le Conseil d'administration pour déterminer les rémunérations et avantages de toute nature accordés aux mandataires sociaux. Il vous est présenté en complément du rapport de gestion contenu dans le Document de référence pour 2015 dans lequel figurent notamment les informations prévues à l'article L. 225-100-3 du Code de commerce.

En matière de gouvernement d'entreprise, la Société se réfère aux recommandations du « Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites » MiddleNext (ci-après le « Code »), disponible sur le site Internet [www.middlenext.com](http://www.middlenext.com).

Pour l'élaboration, la mise en œuvre et la description de son système de Contrôle Interne et de gestion des risques, la Société s'appuie sur le cadre de référence proposé par l'Autorité des marchés financiers pour les valeurs petites et moyennes.

#### **I – CONDITIONS DE PRÉPARATION ET D'ORGANISATION DES TRAVAUX DU CONSEIL D'ADMINISTRATION**

##### I.1. Composition du Conseil d'administration

L'administration de Nicox SA est confiée à un Conseil d'administration qui comprend actuellement 6 membres.

Au cours de l'année 2015, il n'y a pas eu de changement dans la composition du Conseil d'administration.

La Société s'attache à respecter le principe de représentation équilibrée des hommes et des femmes prévu par L. 225-37 du code de commerce. Le Conseil d'administration compte actuellement deux femmes, ce qui représente 30% de ses effectifs.

##### *Biographies des administrateurs*

**Michele Garufi** est Président Directeur Général depuis le 15 février 1996. Son mandat d'administrateur viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016. Michele Garufi, né en 1954 à Milan, Italie, a été diplômé avec mention en chimie pharmaceutique de l'Université de Milan en 1977. Il a également obtenu un diplôme de pharmacien en 1989. Michele Garufi a une grande expérience de la gestion de partenariats, d'accords de licences et du marketing international de l'industrie pharmaceutique européenne. Avant 1996, il était Vice-président de la Division Internationale et Directeur des Activités Licences chez Recordati Italie ainsi que Directeur Général de la filiale espagnole de Recordati Italie. Auparavant, il a été Directeur de la Division Internationale d'Italfarmaco (1988-1992), assistant du Directeur Général de Poli Chimica (1984-1988), assistant du Président de Medea Research (1983) et Directeur Technique de l'une des filiales italiennes du groupe Liplha (1978-1982). Dans sa carrière, il a été membre des Conseils d'administration de Novuspharma SpA, Novoxel SA, Lica SA. Il a été également co-fondateur et membre du Conseil d'administration de Scharper SpA, une société pharmaceutique spécialisée, de Delife Srl, et de Relivia Srl, deux sociétés italiennes actives dans le domaine dermatologique. Michele Garufi est actuellement membre du Conseil d'administration de OncoBiotek, une société française fournissant des solutions pour le traitement du cancer chez les chiens, et de Novaera Srl, une société italienne privée de recherche dans le domaine dermatologique. M. Garufi est âgé de 62 ans. Il peut être contacté à l'adresse suivante : Drakkar D, 2405 route des Dolines 06560 Valbonne Sophia Antipolis. Il détient 181 051 actions.

**Madame Birgit Stattin Norinder** est administrateur de Nicox SA depuis 2011. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016. Madame Stattin Norinder a occupé plusieurs fonctions supérieures au sein de sociétés pharmaceutiques basées en Europe et aux Etats-Unis, dont Pharmacia & Upjohn (Royaume Uni) en tant que membre du Corporate Management et Vice-présidente Senior du Développement Mondial des Produits, Glaxo Group Research Ltd (Royaume Uni) en tant que Directrice de la Division des Affaires Réglementaires Internationales, Astra Research Centre AB (Suède) en tant que Vice-présidente du Département de R&D Infection, Pfizer Inc (Etats-Unis) et Parke-Davis AB (Suède). Madame Stattin Norinder a été Président-directeur général et Président du conseil de Prolifix Ltd (Royaume Uni). Elle a également été Présidente ou membre de plusieurs Conseils d'administration dans des sociétés de biotechnologie basées au Royaume-Uni, en Suède et en Norvège. Elle est actuellement membre du Conseil d'administration de Hansa Medical AB, de Jettesta AB, AddLife AB et Navigation Dynamics AB en Suède. Madame Stattin Norinder est diplômée en pharmacie de l'Université Uppsala (Suède). Madame Stattin Norinder est âgée de 67 ans. Elle peut être contactée à l'adresse suivante : Karlavägen 68, 114 59 Stockholm, Suède. Elle ne détient aucune action Nicox.

**Jean-François Labbé** est administrateur de Nicox depuis juin 2010. La candidature de Monsieur Labbé a été proposée par la Banque Publique d'Investissement (ex Fonds Stratégique d'Investissement). Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015. Avant de fonder en 2006 SpePharm, une société pharmaceutique spécialisée basée à Amsterdam, Jean-François Labbé a été l'un des investisseurs et le Président directeur général d'OTL Pharma, une société pharmaceutique spécialisée dans les médicaments orphelins basée à Paris. Le chiffre d'affaires d'OTL Pharma a atteint 14 M€ en 2004, année où Mr Labbé a cédé cette entreprise à Strakan (aujourd'hui Prostrakan). Il est membre du Conseil d'administration de Transgène SA. Jean-François Labbé a plus de 40 années d'expérience dans l'industrie

pharmaceutique et était précédemment le Président directeur général de Parke Davis France. Auparavant, Jean-François Labbé a travaillé pendant 25 ans chez Hoechst-Roussel, où il a occupé différents postes de direction en Europe (Pays-Bas, France, Royaume-Uni) et hors d'Europe (Etats Unis, Afrique du Sud). Jean-François Labbé a été Président Europe-Moyen Orient-Afrique de Hoechst-Marion-Roussel de 1995 à 1999, officiant au sein du Comité Exécutif jusqu'à sa fusion avec Aventis. Jean-François Labbé a obtenu un MBA de l'Ecole HEC Paris, France. Mr Labbé est âgé de 65 ans. Il peut être contacté au 27 allée des Bocages - 78110 Le Vésinet. Il ne détient aucune action Nicox.

**Madame Adrienne Graves** a été cooptée administrateur de Nicox en août 2014. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017. Elle est un leader international de l'ophtalmologie dans l'industrie pharmaceutique. De 2002 à 2010, le Dr Graves a occupé le poste de Président Directeur Général de Santen Inc., la filiale américaine du plus grand laboratoire pharmaceutique japonais spécialisé en ophtalmologie. Avant de rejoindre Santen, le Dr Graves a passé neuf ans au service d'Alcon Laboratories Inc., où elle a occupé diverses fonctions, notamment le poste de Directeur International Ophtalmologie. Le Dr Graves est membre du Conseil d'administration de plusieurs sociétés aux Etats-Unis (Akorn, Inc., TearLab Corporation, Aerpio Therapeutics, Encore Vision et Envisia Therapeutics) et de plusieurs fondations, dont celles de l'ASCRS (American Society of Cataract and Refractive Surgery) et de l'AAO (American Academy of Ophthalmology) (emeritus). Le Dr Graves a obtenu une licence en psychologie avec mention de l'Université Brown (Rhode Island, Etats-Unis), un doctorat en psychobiologie de l'Université du Michigan (Michigan, Etats-Unis) et elle a ensuite poursuivi un stage postdoctoral en neurosciences visuelles à l'université de Paris (France). Elle est âgée de 60 ans. Mme Graves peut être contactée au 999 Green Street, #1205, San Francisco CA 94133, Etats Unis. Elle ne détient aucune action Nicox.

**Luzi A. Von Bidder** a été coopté administrateur de Nicox en août 2014. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017. Il était jusqu'en 2013 Président d'Acino Holding AG, une société pharmaceutique suisse cotée en bourse, spécialisée dans les nouvelles méthodes de vectorisation, rachetée par Pharma Strategy Partners GmbH en décembre 2013. M. Von Bidder est actuellement membre du Conseil d'administration de plusieurs sociétés privées suisses du secteur de la santé, à savoir Ferring, Ixodes, Solvias, EyeSense (il est Président du conseil des deux dernières). De 1992 à 2002, avant de rejoindre Acino, M. Von Bidder a occupé la fonction de Président Directeur Général de Novartis Ophthalmics AG, une filiale de la branche suisse de Novartis. Il a également été membre du Comité exécutif de Novartis Pharma et a occupé différents postes chez Ciba-Geigy. M. Von Bidder est titulaire d'une licence en sciences économiques de l'université HSG de St. Gallen (Suisse). Il est âgé de 62 ans. Il peut être contacté 10 Geissacher, 8126 Zumikon, Suisse. Il détient 10 000 actions Nicox.

**Les Kaplan** est administrateur de Nicox depuis octobre 2014. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017. Il était le président exécutif d'Acix Therapeutics, Inc., une société américaine privée de développement pharmaceutique spécialisée en ophtalmologie acquise par Nicox en octobre 2014 et renommée Nicox Ophthalmics, Inc. Auparavant, il a occupé le poste de Vice-président exécutif, puis de Président de la Recherche et Développement d'Allergan Inc. Le Dr Kaplan a rejoint Allergan en 1983 et, avant d'être nommé au poste de Vice-président exécutif, il a successivement occupé les fonctions de

Vice-président puis Président de la Recherche et Développement, et de directeur à l'international de Global BOTOX de juin 1998 à novembre 2003. Il a été élu au Conseil d'administration d'Allergan en 1994. Le Dr Kaplan est actuellement membre du Conseil d'administration d'ACADIA Pharmaceuticals Inc et de Neurotech. Il est également membre du Conseil d'administration du Clinical Research Institute de la *Foundation for Fighting Blindness*. Le Dr Kaplan est titulaire d'une maîtrise et d'un doctorat en chimie organique de l'Université de Californie (Los Angeles, Etats-Unis). Il est âgé de 65 ans. Il peut être contacté au 1710 Anglers Dr, Steamboat Springs, CO81487, Etats Unis. Il détient 69 131 actions Nicox.

#### *Absence de condamnation pénale*

A la connaissance de la Société, aucun mandataire social en fonction au cours de l'année 2015 n'a fait l'objet :

- d'une condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une faillite, mise sous séquestre ou liquidation au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires au cours des cinq dernières années au moins.

Enfin, à la connaissance de la Société, aucun mandataire social en fonction au cours de l'année 2015 n'a été empêché 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.

#### *Indépendance des administrateurs*

A la connaissance de la Société, il n'existe actuellement aucun lien contractuel ou familial entre les mandataires sociaux de la Société.

Le règlement intérieur du Conseil d'administration, mis à jour en 2013, prévoit que le Conseil doit compter, autant que possible deux administrateurs considérés comme indépendants et qu'il lui revient d'évaluer chaque année l'indépendance de ses membres au regard des critères fixés par le Conseil.

Le Conseil, qui se réfère au Code MiddleNext, a décidé que les critères d'évaluation de l'indépendance des membres du Conseil d'administration seraient ceux figurant dans ledit Code MiddleNext, à savoir :

- ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la société ou d'une société de son groupe et ne pas l'avoir été au cours des trois dernières années ;
- ne pas être client, fournisseur ou banquier significatif de la société ou de son groupe ou pour lequel la société ou son groupe représente une part significative de l'activité ;
- ne pas être actionnaire de référence de la société ;
- ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ;
- ne pas avoir été auditeur de l'entreprise au cours des trois dernières années.

**CONFORMITE DE CHAQUE ADMINISTRATEUR AUX CRITERES D'INDEPENDANCE DU CODE MIDDLENEXT(1)**

Administrateur	Conformité	Non conformité
<b>Michele Garufi</b>		X
<b>Jean-François Labbé (2)</b>	X	
<b>Birgit Stattin Norinder</b>	X	
<b>Adrienne Graves</b>	X	
<b>Luzi Von Bidder</b>	X	
<b>Les Kaplan</b>	X	

1. Lors de sa délibération du 29 juillet 2015, le Conseil a estimé que le seul administrateur non indépendant en application des critères d'indépendance du Code Middlednext est Michele Garufi en sa qualité de Président Directeur Général.
2. Il est précisé que la candidature de Monsieur Labbé a été proposée par la Banque Publique d'Investissement (ex. Fonds Stratégique d'Investissement).

Par ailleurs, aux termes du règlement intérieur du Conseil d'administration, chaque administrateur est prié de fournir, avant la fin de chaque exercice, un état décrivant ses liens avec la Société, les membres du Conseil d'administration et ses Directeurs Généraux.

Aux termes de déclarations recueillies fin 2015, cinq administrateurs, à savoir Mesdames Birgit Stattin Norinder et Adrienne Graves, Jean-François Labbé, Luzi Von Bidder, Les Kaplan ont déclaré qu'ils n'étaient liés, directement ou indirectement, à aucune des sociétés du Groupe, ni à leurs administrateurs ou Directeurs Généraux.

Un seul administrateur a déclaré qu'il était lié comme suit à une société du Groupe, à leurs administrateurs ou Directeurs Généraux : Michele Garufi en qualité de mandataire social de Nicox SA, Nicox Research Institute Srl, Nicox Farma Srl, Nicox Science Ireland et Aciex, Inc.

Aux termes du règlement intérieur du Conseil d'administration, l'administrateur confronté à une situation de conflit d'intérêt doit en informer le Conseil, doit s'abstenir de voter ou de participer aux délibérations et, le cas échéant, démissionner, étant précisé qu'une absence d'information équivaut à la reconnaissance qu'aucun conflit d'intérêt n'existe.

*Censeurs*

L'Assemblée Générale Ordinaire peut également nommer une ou plusieurs personnes avec le titre de censeur pour une durée de 4 ans. Les Censeurs assistent aux séances du Conseil d'administration mais ne disposent pas du droit de vote sur les décisions soumises au Conseil. Les censeurs sont convoqués aux séances du Conseil dans les mêmes conditions que les administrateurs et bénéficient des mêmes droits d'information.

Il n'y a pas de Censeur au sein de la Société actuellement.



### *Administrateurs élus par les salariés*

Le Conseil d'administration ne compte pas d'administrateurs représentant les salariés, étant précisé que le seuil de détention d'au moins 3% du capital social prévu par l'article L. 225-23 du Code de commerce pour la nomination obligatoire d'administrateurs représentant les salariés n'est pas atteint au 31 décembre 2015.

### *Contrats de service*

Il n'existe pas de contrats de service liant les membres des organes d'administration ou de direction à l'émetteur, où à l'une quelconque de ses filiales, et prévoyant l'octroi d'avantages aux termes d'un tel contrat.

## I.2. Fonctionnement du Conseil d'administration

### *Règlement intérieur du Conseil d'administration*

Le fonctionnement du Conseil d'administration de la Société et de ses comités de travail est régi par un règlement intérieur qui a été mis à jour en 2013, notamment pour tenir compte des recommandations du code MiddleNext.

Ce règlement intérieur comporte des dispositions notamment sur :

- les attributions du Conseil d'administration. Le règlement intérieur prévoit que le Conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent. Le Conseil statue notamment sur le budget, le business plan et généralement sur toute opération majeure.
- la composition du Conseil d'administration, en vue d'assurer et de contrôler son indépendance. Ainsi, le règlement intérieur prévoit que le Conseil d'administration de la Société doit compter, autant que possible au moins deux administrateurs indépendants. L'indépendance des administrateurs doit être réévaluée annuellement par le Conseil d'administration sur la base de critères proposés par le Comité de gouvernance d'entreprise.
- les modalités de tenue des réunions du Conseil d'administration. Le règlement prévoit que sous réserve des limites et exceptions prévues par la loi, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité les administrateurs qui participent à la réunion par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective, dont la nature et les conditions sont déterminées par la réglementation en vigueur et sous les réserves prévues par cette dernière. A cet égard, il précise que la participation par des moyens de visio-conférence ou de télécommunication n'est pas ouverte pour les réunions du Conseil ayant pour objet l'établissement des comptes annuels, des comptes consolidés et du rapport de gestion.
- les modalités d'information des membres du Conseil d'administration. Le règlement intérieur prévoit notamment l'obligation d'informer régulièrement les administrateurs

sur la situation financière de la Société, sur la trésorerie dont elle dispose et sur les engagements financiers. Il prévoit également que le Président du Conseil d'administration doit communiquer aux administrateurs toute information significative concernant la Société, notamment les articles de presse et les rapports des analystes financiers, y compris les informations critiques diffusées par des organismes extérieurs. Le Règlement intérieur prévoit le droit, pour tout membre du Conseil d'administration, à obtenir communication de toute information ou document dont il estime avoir besoin pour exercer ses fonctions, et/ou à rencontrer l'un quelconque des principaux dirigeants de l'entreprise hors la présence du Président du Conseil d'administration. Il prévoit également que les administrateurs doivent recevoir, préalablement à la tenue des réunions, tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de leur mission. Ces documents et informations leur seront adressés par mel, dans la mesure du possible environ une semaine avant la réunion.

- la liste des décisions pour lesquelles le Président Directeur Général doit obtenir un accord préalable du Conseil d'administration. Cette liste comprend notamment : les décisions d'implantation à l'étranger ou de retrait de ces implantations ; les opérations significatives susceptibles d'affecter la stratégie du Groupe ou de modifier sa structure financière ou son périmètre d'activité ; la prise ou la cession de participations dans d'autres sociétés ; tous échanges portant sur des biens, titres ou valeurs ; l'acquisition ou la cession d'immeubles ; les sûretés consenties sur les biens sociaux ou l'obtention de financements excédant €150 000.
- les conditions de désignation et le rôle des Comités de travail. Le règlement intérieur prévoit que le Conseil peut constituer des comités en son sein pour préparer ses travaux. Le Conseil fixe le rôle imparti à chaque comité, étant précisé que ces comités interviennent sous la responsabilité exclusive et collective des membres du Conseil d'administration. Les comités ont pour mission d'éclairer par leurs analyses les décisions du Conseil, ils formulent à cette fin des propositions, recommandations et avis. Les membres des comités doivent participer personnellement aux réunions et ne peuvent se faire représenter par un autre membre. Les comités ne peuvent délibérer qu'en présence d'au moins la moitié de ses membres. Les comités peuvent se saisir de toute question entrant dans leur domaine de compétence. Ils peuvent également être saisis par le Conseil d'administration ou son Président.
- les attributions du Comité d'audit. Le Comité d'audit a pour mission de s'assurer de la qualité du Contrôle Interne et de la fiabilité de l'information fournie aux actionnaires et aux marchés financiers. Il est notamment chargé du suivi du processus d'élaboration de l'information financière, de l'efficacité des systèmes de Contrôle Interne (évaluation des procédures, examen des projets d'audit interne, suivi de la mise en œuvre des recommandations résultant de l'audit interne, suivi des risques), du suivi du contrôle des comptes sociaux et consolidés par les Commissaires aux comptes (examen des hypothèses retenues pour les arrêtés de comptes, examen des comptes annuels, semestriels et le cas échéant trimestriels avant leur examen par le Conseil d'administration, examen, en consultation avec les Commissaires aux comptes, des principes et méthodes comptables retenus, examen des opérations importantes pouvant générer un conflit d'intérêt), du suivi de l'indépendance des Commissaires aux comptes, de la procédure de sélection des Commissaires aux

comptes, de leurs honoraires, du recours aux Commissaires aux comptes pour des travaux autres que le contrôle des comptes.

- la composition du Comité d'audit. Le Comité d'audit compte de trois à cinq membres. Il se compose, si possible aux deux-tiers, d'administrateurs considérés indépendants et compte au moins un membre présentant des compétences particulières en matière financière ou comptable. Le Président Directeur Général n'est en principe pas membre du Comité d'audit. Le Comité d'audit se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins deux fois par an, avant les réunions du Conseil examinant les comptes annuels et semestriels. Le Comité d'audit peut demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne. Il doit recevoir une synthèse des rapports de l'audit interne. Il peut décider de recourir à des experts extérieurs.
- les attributions du Comité des rémunérations. Le Comité des rémunérations a pour mission de faire des propositions sur la politique générale de rémunération des dirigeants mandataires sociaux (parts fixe et variable, avantages en nature, retraite, indemnités de départ) et d'attribution d'actions gratuites, d'options ou de bons de souscription ou d'achat d'actions ; de faire des recommandations concernant l'ensemble des éléments de rémunération de chaque dirigeant mandataire social (y compris les avantages en nature) ; de faire des propositions concernant l'enveloppe globale des jetons de présence et leur répartition, concernant l'ensemble des éléments de rémunération (y compris l'attribution d'options de souscription d'actions ou d'actions gratuites) et des principaux dirigeants non mandataires sociaux (Directeurs Sénior, Vice-Présidents, Directeur Financier) ; d'examiner l'augmentation annuelle de la masse salariale ; d'examiner les projets d'attributions d'actions gratuites et d'options de souscription d'actions, les critères d'attribution et les modalités applicables à ces attributions ; de collecter les informations relatives aux rémunérations et avantages versés aux mandataires de la Société et des sociétés qu'elle contrôle.
- la composition du Comité des rémunérations. Le Comité des rémunérations compte de trois à cinq membres. Il se compose, si possible pour moitié, d'administrateurs considérés indépendants. Le Président Directeur Général n'est en principe pas membre du Comité des rémunérations. Le Comité des rémunérations se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an. Le Comité des rémunérations peut demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne.
- les attributions du Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité de gouvernance d'entreprise a pour mission de proposer des critères permettant d'évaluer l'indépendance des membres du Conseil, d'évaluer l'efficacité, la pertinence et la mise en œuvre des procédures de gouvernement d'entreprise et de formuler des recommandations pour leur amélioration, soumettre des propositions sur la composition et les attributions des comités, examiner les candidatures aux postes d'administrateur et de management stratégique.
- la composition du Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité de gouvernance d'entreprise compte de trois à cinq membres. Il se compose, si possible pour moitié, d'administrateurs considérés indépendants. Le Président Directeur Général n'est en

principe pas membre du Comité de gouvernance d'entreprise mais il est associé aux travaux du Comité concernant la sélection d'administrateurs et de dirigeants mandataires sociaux. Le Comité de gouvernance d'entreprise se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an. Le Comité de gouvernance d'entreprise peut demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne.

- les principes de répartition des jetons de présence. Le Conseil d'administration peut notamment prendre en considération pour la répartition des jetons de présence l'assiduité des membres aux réunions du Conseil et la participation éventuelle aux travaux des Comités.
- un rappel des obligations de confidentialité ;
- un rappel de l'obligation légale de mise au nominatif des titres détenus par les membres du Conseil d'administration ;
- la procédure de déclaration relative aux opérations effectuées par les administrateurs et leurs proches sur des titres de la Société, laquelle prévoit l'obligation pour les membres du Conseil d'administration et directeurs généraux de déclarer par écrit à l'Autorité des Marchés Financiers, dans les cinq jours de bourse, chacune des opérations réalisées par eux-mêmes et par leurs proches sur les titres de la Société ;
- des recommandations pour prévenir les délits d'initiés.

De plus, le Conseil d'administration a adopté, à l'intention de ses salariés et de ses mandataires sociaux, des recommandations relatives à la prévention des délits d'initiés dans la Société. Ces recommandations comportent une liste de précautions à prendre pour préserver la confidentialité des informations sensibles ; une obligation générale d'abstention en cas de détention d'une information privilégiée et l'obligation spécifique de s'abstenir d'effectuer toute opération sur les instruments financiers de Nicox (ou sur les instruments financiers liés à ces derniers) pendant les trente jours calendaires avant et un jour après la publication des résultats annuels et semestriels et quinze jours calendaires avant et un jour après la publication de l'information financière trimestrielle.

#### *Réunions du Conseil d'administration*

Au cours de l'année 2015, le Conseil d'administration de la Société s'est réuni dix-sept fois :

<b>Dates des réunions du Conseil d'administration</b>	<b>Nombre d'administrateurs participant</b>	<b>Nombre total d'administrateurs</b>
30 janvier 2015	6	6
20 février 2015	4	6
4 mars 2015	6	6
5 mars 2015	5	6
27 mars 2015	4	6
9 avril 2015	4	6

16 avril 2015	4	6
29 avril 2015	3	6
8 mai 2015	6	6
25 juin 2015	5	6
29 juillet 2015	5	6
27 août 2015	6	6
15 septembre 2015	6	6
8 octobre 2015	6	6
13 octobre 2015	5	6
9 novembre 2015	6	6
15 décembre 2015	6	6
<b>Pourcentage</b>	<b>85,29%</b>	<b>-</b>

Le Conseil d'administration de la Société a, au cours de l'année 2015, notamment délibéré sur les points suivants :

- arrêté des comptes sociaux et consolidés ;
- états semestriels et information financière semestrielle ;
- discussion et décisions sur les activités de la Société ;
- objectifs de la Société pour 2014, 2015 et 2016 ;
- mise à jour du règlement du plan d'options de souscription d'actions et du règlement du plan d'actions gratuites ;
- attribution gratuite d'actions, d'options de souscription d'actions et de bons de souscription d'actions ;
- augmentation de capital réservée à une catégorie d'investisseurs ;
- examen des conventions visées à l'article L.225-38 du Code de commerce ;
- examen des mandats des administrateurs et des commissaires aux comptes ;
- document de référence pour 2014, rapports sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le Contrôle Interne, sur les options de souscription d'actions, sur les actions gratuites, sur les résolutions soumises aux assemblées ;
- approbation d'un cautionnement concernant la location de véhicules de fonctions ;
- suppression de la condition de présence concernant les actions gratuites attribuées à Jerry St Peter en 2012, 2013 et 2014 ;
- évaluation annuelle de l'indépendance des administrateurs ; liens des administrateurs entre eux et avec la Société ;
- programme de rachat d'actions ;
- budget prévisionnel ;
- mise à jour des statuts de la Société suite à la livraison d'actions gratuites ;
- regroupement d'actions ;
- discussion sur les risques auxquels la Société est exposée ;
- rémunération du Président Directeur Général et répartition des jetons de présence ;
- examen des risques auxquels la Société est soumise.

Il est précisé que, conformément aux dispositions de l'article 15 des statuts, les membres du Conseil d'administration ont été convoqués aux réunions du Conseil verbalement et/ou par courrier électronique. Ils ont reçu par voie électronique environ une semaine avant chaque réunion, les documents et informations soumis à l'examen du Conseil, avec des synthèses explicatives.

Conformément à l'article L.823-17 du Code de commerce, les Commissaires aux comptes ont été convoqués aux réunions du Conseil qui ont arrêté les comptes sociaux et consolidés tant annuels que semestriels.

#### *Dispositions statutaires*

La Société est administrée par un Conseil d'administration qui comprend actuellement six membres.

La durée des fonctions des administrateurs a été réduite de six à quatre années par décision de l'assemblée générale extraordinaire du 27 juillet 2012, étant précisé que les mandats des administrateurs en fonction à la date de cette assemblée se poursuivront jusqu'à leur terme initial de six années. Les fonctions des administrateurs prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé, tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat.

La limite d'âge pour exercer les fonctions d'administrateur est fixée à 79 ans. L'administrateur atteint par la limite d'âge sera considéré comme démissionnaire d'office à compter de la date de la plus prochaine Assemblée Générale Ordinaire annuelle qui prendra acte de cette démission. Sous cette réserve, les administrateurs sont toujours rééligibles.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Le Président ou le Directeur Général de la Société est tenu de communiquer à chaque administrateur tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission.

Le Conseil d'administration élit parmi ses membres un Président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique. Il détermine sa rémunération et la durée de ses fonctions sans qu'elle puisse excéder celle de son mandat d'administrateur. Le Président du Conseil d'administration doit être âgé de moins de 70 ans. Lorsqu'en cours de mandat cette limite d'âge aura été atteinte, le Président du Conseil d'administration sera réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolonge cependant jusqu'à la réunion du prochain Conseil d'administration au cours de laquelle il sera procédé à la désignation d'un nouveau président.

Le Président organise et dirige les travaux du Conseil d'administration dont il rend compte à l'Assemblée Générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la société et s'assure que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Le Conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur convocation de son Président. De plus, si le Conseil ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, des administrateurs constituant au moins le tiers des membres du Conseil peuvent demander au Président de le convoquer sur un ordre du jour déterminé. Lorsque les fonctions de Président et de Directeur Général sont dissociées, le Directeur Général peut demander au

Président de convoquer le Conseil sur un ordre du jour déterminé. Les convocations sont faites par tous moyens, même verbalement. Les réunions du Conseil ont lieu soit au siège social, soit en tout autre endroit indiqué dans la convocation. Le Conseil ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres est présente. Les décisions sont prises à la majorité des membres présents et représentés.

Sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité les administrateurs qui participent à la réunion du Conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective, dont la nature et les conditions sont déterminées par la réglementation en vigueur et sous les réserves prévues par cette dernière.

En cas de partage des voix, la voix du Président n'est pas prépondérante. Un ou plusieurs censeurs peuvent assister avec voix consultative aux séances du Conseil d'administration.

#### *Evaluation du fonctionnement du Conseil d'administration*

Le règlement intérieur du Conseil d'administration prévoit que le Conseil d'administration doit consacrer, au moins une fois par an, un point de son ordre du jour à un débat sur son fonctionnement.

La discussion annuelle concernant le fonctionnement du Conseil d'administration au titre de 2015 a eu lieu en décembre 2015 et en février 2016. Cette discussion a notamment porté sur les conditions de préparation des réunions du Conseil d'administration, la fréquence et la durée des séances, la composition du Conseil (diversification des compétences et équilibre des pouvoirs), le recours à une expertise externe pour des questions techniques. Le Conseil a en particulier examiné les conclusions d'une enquête d'auto-évaluation par les administrateurs organisée par le Président du Comité de gouvernance d'entreprise et noté des améliorations à apporter au fonctionnement du Conseil concernant la qualité des documents préparatoires à la réunion, les délais de mise à disposition de ces documents antérieurement à la réunion, l'ordre du jour et le respect d'un ordre de priorité dans les discussions.

#### *Nombre d'actions à détenir par les administrateurs*

Les statuts ne prévoient aucune obligation de détention d'actions par les administrateurs.

#### *Composition et fonctionnement des comités*

Le Conseil d'administration comporte trois Comités dont le fonctionnement est régi par le règlement intérieur du Conseil (voir paragraphe I.2, Règlement intérieur).

#### *Comité d'audit*

Le Comité d'audit est composé de trois administrateurs : Jean-François Labbé, Luzi Von Bidder, Les Kaplan. Il est présidé par Jean-François Labbé.

Il est précisé que lors de la discussion annuelle du Conseil d'administration qui s'est tenue le 29 juillet 2015, les administrateurs composant le Comité d'audit à cette date ont été considérés indépendants par le Conseil d'administration faisant application des recommandations du code MiddleNext.

Au cours de l'exercice 2015, le Comité d'audit s'est réuni à cinq reprises. Le taux de présence était de 100% à quatre réunions et de 66% à la cinquième. Les travaux du Comité d'audit ont porté, notamment, sur l'analyse des comptes consolidés et sociaux de l'exercice 2015, y compris l'examen des engagements hors bilan et de la trésorerie ; le rapport financier semestriel ; la revue des conclusions de l'audit des risques réalisé concernant certaines procédures ; les honoraires des Commissaires aux comptes ; l'issue des tests de dépréciation réalisés sur les actifs acquis ; le budget pour 2015.

#### *Comité des rémunérations*

Le Comité des rémunérations est composé de trois administrateurs : Madame Birgit Stattin Norinder, Jean-François Labbé, Madame Adrienne Graves. Il est présidé par Madame Birgit Stattin Norinder.

Il est précisé que lors de la discussion annuelle du Conseil d'administration qui s'est tenue le 29 juillet 2015, les administrateurs composant le Comité des rémunérations à cette date ont été considérés indépendants par le Conseil d'administration faisant application des recommandations du code MiddleNext.

Les recommandations du Comité des rémunérations en matière de politique d'attribution des options de souscription ou d'achat d'actions, qui ont été suivies par le Conseil, consistent à procéder à l'attribution systématique d'options ou d'actions gratuites aux nouveaux salariés du Groupe. Le nombre d'options ou d'actions gratuites attribuées aux bénéficiaires est fonction de leurs responsabilités. Le Comité des rémunérations a également préconisé de procéder à des attributions d'options ou d'actions gratuites au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe postérieurement à leur entrée en fonction aux fins de fidélisation. Le Conseil d'administration a également suivi ces préconisations.

Au cours de l'exercice 2015, le Comité des rémunérations s'est réuni trois fois. Le taux de présence était de 100% à ces réunions. Les travaux du Comité des rémunérations ont porté sur les sujets suivants : le programme de bonus annuel, l'octroi de primes à certains cadres, le recrutement d'un *Chief Financial Officer*, le programme de fidélisation à long terme pour 2016, l'examen du budget de la masse salariale pour 2016, l'examen de la rémunération de l'équipe de direction, le projet de mise en place du programme de retraite complémentaire (Art. 39 et Art. 83), la rémunération du Président Directeur Général et les jetons de présence pour 2015.

#### *Comité de gouvernance d'entreprise*

Le Comité de gouvernance d'entreprise est composé de trois administrateurs : Madame Adrienne Graves, Madame Birgit Stattin Norinder et Les Kaplan. Il est présidé par Madame Adrienne Graves.

Il est précisé que lors de la discussion annuelle du Conseil d'administration qui s'est tenue le 29 juillet 2015, les administrateurs composant le Comité de gouvernance d'entreprise à cette date ont été considérés indépendants par le Conseil d'administration faisant application des recommandations du code MiddleNext.

Au cours de l'exercice 2014, le Comité de gouvernance d'entreprise s'est réuni une fois. Le taux de présence à cette réunion était de 100%. Les travaux du Comité de gouvernance



d'entreprise ont notamment porté sur l'atteinte des objectifs société pour 2015 ; les risques auxquels la Société est exposée ; l'état des liens des membres du Conseil avec la Société, avec les membres de son Conseil d'administration et avec son directeur général, le fonctionnement du Conseil et en particulier son évaluation au travers d'une enquête par voie de questionnaire qui doit être complétée avant la prochaine réunion du Conseil ; le projet de Code de conduite et d'éthique ; la pertinence de proposer la nomination de nouveaux administrateurs.

I.3. Principes et règles arrêtées par le Conseil pour déterminer les rémunérations et avantages accordés aux mandataires sociaux durant l'exercice écoulé.

Les rémunérations et avantages des mandataires sociaux figurent à la section 15.1 du Document de référence, rapport financier annuel, rapport de gestion de Nicox pour 2015, lequel est disponible sur le site de l'Autorité des marchés financiers ([www.amf-france.org](http://www.amf-france.org)) et sur le site de Nicox ([www.nicox.com](http://www.nicox.com)). Sa mise à disposition du public fait l'objet d'un communiqué en précisant les modalités.

S'agissant de la politique de rémunération des mandataires sociaux retenue par le Conseil d'administration pour 2015, il a été décidé que le Président Directeur Général ne recevrait pas de jetons de présence et que des jetons de présence d'un montant global de €250 000 seraient attribués comme suit : €50 000 chacun à Madame Birgit Stattin Norinder, Madame Adrienne Graves, Jean-François Labbé, Luzi Von Bidder et Les Kaplan.

Pour ce qui concerne le Président Directeur Général, le Conseil a décidé qu'il recevrait une rémunération fixe et une rémunération variable fonction de l'atteinte des objectifs pondérés de la Société qui sont formellement arrêtés par le Conseil d'administration, étant précisé que le montant de la part variable de sa rémunération ne pourra excéder 50% de sa rémunération fixe.

Le Conseil d'Administration a pris connaissance des éléments présentés dans la rubrique "Points de vigilance" du code MiddleNext. S'agissant de recommandations contenues dans le code MiddleNext, la Société les applique à l'exception de celle mentionnée dans le tableau ci-après :

<b>Recommandations du Code Middlenext</b>	<b>Explications sur leur non application</b>
<i>(Recommandation 7)</i> Les administrateurs doivent assister aux réunions de l'assemblée générale des actionnaires.	Les assemblées générales de la Société ont réuni la présence physique de 6 actionnaires le 3 juin 2015 et 2 actionnaires le 13 octobre 2015.

**II – DISPOSITIF DE CONTROLE INTERNE :**

Dans ses démarches, le Groupe s'est appuyé sur le guide de mise en œuvre du cadre de référence préconisé par l'AMF pour les Valeurs Moyennes et Petites et rappelle qu'il est en conformité avec la transposition de la 8ème Directive Européenne sur l'obligation d'avoir un Comité d'audit. A noter que les procédures décrites dans ce rapport s'appliquent à la société mère et l'ensemble des sociétés intégrées dans les comptes consolidés du Groupe. La situation décrite dans ce rapport est arrêtée au 31 décembre 2015 et tient compte de la réorientation des activités du Groupe.

Préambule : Impact de la réorientation des activités du Groupe à partir de 2013 sur la mission de Contrôle Interne.

Après deux années de restructurations importantes, le Groupe a procédé, à partir de 2013, à une réorientation de ses activités visant à construire une société internationale spécialisée en ophtalmologie, centrée sur le développement et la commercialisation de produits ophtalmiques (médicaments, dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro). Cette réorientation s'est notamment concrétisée à partir de 2013 par la mise en place d'une organisation commerciale aux Etats Unis et en Europe.

Jusqu'en Novembre 2014, l'activité commerciale aux Etats unis s'est poursuivie et renforcée suite à l'acquisition en 2013 des droits exclusifs auprès de la société IMMCO du test Sjö ciblant le dépistage précoce du Syndrome de Gougerot-Sjögren et à l'accord signé avec la société Sequenom Laboratories pour la promotion du test génétique RetnaGene TM AMD destiné à prédire le risque de progression de la DMLA. En Novembre 2014, Nicox a cédé sa filiale américaine de diagnostics à Valeant afin de concentrer ses ressources sur son portefeuille croissant de médicaments ophtalmiques en développements suite à l'acquisition de la société Acix Therapeutics Inc en Octobre 2014. Depuis Novembre 2014 il n'y a plus d'activité commerciale aux Etats-Unis.

En Europe l'activité commerciale s'est poursuivie et a été renforcée suite à l'acquisition des laboratoires français Doliage en Septembre 2014, laboratoires qui commercialisent des médicaments, des dispositifs médicaux et des nutraceutiques. En outre la Société a acheté respectivement en Septembre 2014 et en Février 2015 un programme de développement d'un collyre antiviral à base de Carragéllose® (désormais NCX4240) et des droits de licence pour AzaSite® (azithromycine 1%), BromSite™ (bromfénac 0,075%) et AzaSite Xtra™ (azithromycine 2%) en Europe, au Moyen-Orient et en Afrique L'objectif de ces acquisitions est de renforcer à terme le portefeuille de produits commerciaux en dans les zones géographiques précédemment citées.. Dans les cinq pays européens ou Nicox dispose d'une présence commerciale directe ainsi que dans un grand nombre de pays via un réseau de distributeurs, Nicox a lancé début 2014 la gamme Xailin composée de lubrifiants destinés à soulager la sècheresse oculaire, gamme qui s'est enrichie tout au long de l'année grâce au lancement de lubrifiants supplémentaires. En 2015, Nicox a poursuivi en Europe et dans plusieurs autres pays la commercialisation de cette gamme.

Par ailleurs, Nicox s'est porté acquéreur en 2014 d'un programme de développement d'un collyre antiviral à base de Carragéllose auprès de la société autrichienne Marinomed Biotechnologie GmbH. Ce produit pourrait être mis sur le marché d'ici deux ans sous réserve de marquage CE.

Afin de soutenir l'organisation commerciale en Europe et dans le reste du monde, Nicox a sous-traité en 2014 la distribution des produits commercialisés, la facturation et le recouvrement des créances clients à des logisticiens distributeurs établis en France et en Italie. Par ailleurs, afin d'absorber la charge de travail relative à la consolidation des nouvelles entités récemment acquises (Farma SRL ex-Eupharmed fin 2013, Doliage et Acix en 2014), Nicox a sous-traité fin 2014 la consolidation des résultats financiers du Groupe.

Afin d'accompagner ces transformations importantes, Nicox a réalisé fin 2014 une cartographie des risques portant plus spécifiquement sur les domaines suivants :

- Politique commerciale
- Approvisionnement et distribution
- Recouvrement et facturation

Le résultat de cette cartographie a été présenté au comité d'audit le 27 mars 2015.

En parallèle Nicox a rédigé trois procédures couvrant les domaines ci-dessous cités, ces procédures ont été implémentées au cours de l'exercice 2015.

## II.1. Objectifs du Groupe en matière de Contrôle Interne :

Le Groupe inscrit dans la durée la démarche de structuration du dispositif de son Contrôle Interne.

A ce titre, le Groupe rappelle que le Contrôle Interne est un dispositif de la Société, défini et mis en œuvre sous sa responsabilité, qui vise à assurer :

- L'application des instructions et des orientations fixées par la Direction Générale,
- La fiabilité des informations financières,
- La conformité aux lois et règlements,
- Le bon fonctionnement des processus internes du Groupe, notamment ceux concourant à la sauvegarde de ses actifs,

et d'une façon générale, contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources. Toutefois, le Contrôle Interne ne peut fournir une garantie absolue que les objectifs de la Société seront atteints.

## II.2. L'organisation du Contrôle Interne

Le dispositif de Contrôle Interne de Nicox repose sur des structures et modes d'organisation en charge du pilotage et du contrôle mais également en charge de la gestion des risques.

Le Conseil d'administration et ses différents comités :

Le Conseil d'administration : Le Conseil d'administration est le premier acteur du Contrôle Interne du Groupe. Il a adopté un règlement intérieur fixant, notamment, les responsabilités et les modalités de fonctionnement du Comité d'audit, du Comité des rémunérations et du Comité de gouvernance de l'entreprise.

Le Comité d'audit : En ce qui concerne les travaux de son Comité d'audit, le Groupe s'appuie sur le rapport du groupe de travail de l'AMF sur le Comité d'audit (recommandation AMF du 22 juillet 2010).

Le Comité d'audit, dont le rôle est consultatif auprès du Conseil d'administration, est notamment chargé dans le cadre du dispositif de Contrôle Interne :

- de suivre l'efficacité des systèmes de Contrôle Interne et de gestion des risques dans le Groupe;
- d'examiner les contrôles réalisés par la Direction financière visant à évaluer la pertinence et l'efficacité des procédures en vigueur;

- de suivre la mise en œuvre des recommandations élaborées en fonction du résultat des contrôles de la Direction financière;
- d'examiner régulièrement les principaux risques financiers du Groupe ainsi que les engagements hors bilan significatifs;
- de se positionner sur les éventuels changements de principes comptables et sur les estimations et jugements comptables déterminants.

Le Comité d'audit peut, dans le cadre des missions qui lui sont imparties, demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne, notamment le Directeur Financier et les Commissaires aux Comptes pour bénéficier d'informations relatives aux spécificités comptables, financières et opérationnelles de l'entreprise. Le Comité d'audit est régulièrement informé par des rapports, de l'avancement des différents travaux réalisés dans le cadre du Contrôle Interne des sociétés du Groupe.

Le Comité des rémunérations : Le Comité des rémunérations, dont le rôle est consultatif auprès du Conseil d'administration, est notamment chargé dans le cadre du Contrôle Interne :

- d'examiner chaque année les rémunérations, les avantages en nature, les options de souscription d'action et actions gratuites attribués aux mandataires sociaux, aux salariés ayant le titre de Directeur et aux membres du Comité de direction;
- de l'examen du plan d'attribution à long terme d'options de souscription d'actions et d'actions gratuites,
- d'examiner l'augmentation annuelle de la masse salariale.

Le Comité de gouvernance d'entreprise : Le Comité de gouvernance d'entreprise, dont le rôle est consultatif auprès du Conseil d'administration, est notamment chargé dans le cadre du Contrôle Interne :

- de l'établissement des critères permettant d'évaluer l'indépendance des membres du Conseil d'administration;
- de l'évaluation et du suivi des procédures de gouvernance d'entreprise;
- de la vérification de l'application appropriée de la réglementation et des recommandations en matière de gouvernance d'entreprise,
- de l'examen des candidatures de mandataires sociaux et des salariés ayant le titre de Directeur.

Le Comité de Direction : En dehors du Conseil d'administration et de ses différents comités, le Contrôle Interne repose également sur un comité opérationnel : le Comité de direction

Le Comité de direction, animé par le Président Directeur Général est actuellement composé de six membres. Le Comité de direction fait le point sur la marche du Groupe, veille, dans tous les aspects de la gestion, au respect du plan de marche et des objectifs assignés par le Conseil d'administration et débat de toutes les questions d'organisation et de stratégie opérationnelle portées à l'ordre du jour par ses membres.

En outre, il est chargé de définir, d'impulser et de surveiller le dispositif de Contrôle Interne le mieux adapté à la situation et à l'activité du Groupe. Dans ce cadre, il se tient régulièrement informé de ses dysfonctionnements, de ses insuffisances et de ses difficultés d'application. Le Comité de direction veille à l'engagement des actions correctives nécessaires.

Les Comités consultatifs : Le Groupe organise régulièrement des réunions de Comités consultatifs regroupant des experts indépendants afin d'échanger sur des sujets divers liés notamment à ses activités de « business development » et à ses nouvelles activités commerciales. Ces comités permettent de donner un avis indépendant et proposent des recommandations aidant le Groupe dans ses choix stratégiques et opérationnels.

L'Assurance Qualité et la Direction financière : Enfin, les autres acteurs du Contrôle Interne, en l'absence d'une unité d'Audit Interne, sont l'Assurance Qualité et la Direction financière :

L'Assurance Qualité : Son rôle vise à mettre en place et maintenir un système de gestion de la qualité. Un tel système est établi à l'intention des entités en relation avec le Groupe, afin de leur donner l'assurance que le Groupe a la capacité de conduire ses activités et tenir ses engagements conformément à leurs attentes. Par « entité en relation avec le Groupe », il faut comprendre toute entité ayant des exigences quant à la conduite des activités du Groupe et de ses filiales (Autorités de régulation des activités boursières, Autorités d'enregistrement des produits pharmaceutiques et de surveillance du marché des produits de santé, patients, professionnels de santé, partenaires bénéficiaires ou concessionnaires d'une licence ...).

L'objectif de ce système de gestion de la Qualité repose sur deux axes :

- la définition, la mise en place puis la maintenance de procédure standard décrivant les modalités de maîtrise des activités opérationnelles dont un dysfonctionnement représenterait un risque pour le Groupe ;
- la réalisation d'audits qualité, visant à évaluer de façon indépendante les activités tant des structures internes que des fournisseurs externes, dans un but d'amélioration continue du fonctionnement ; étant précisé qu'aucun audit n'a été réalisé en 2014.

La Direction financière : Le Directeur Financier en coordination avec l'Assurance Qualité sont en charge de la maintenance du dispositif de Contrôle Interne qui repose sur :

- le maintien à jour et l'amélioration des procédures administratives et financières existantes,
- la mise en place de nouvelles procédures le cas échéant,
- la mise à disposition d'outils informatiques adaptés.

### II.3. La diffusion de l'information en interne

La diffusion des éléments permettant la mise en œuvre du Contrôle Interne dans le Groupe se fait principalement autour de trois axes :

\* Les procédures standards :

L'Assurance Qualité pilote la production et centralise l'ensemble des procédures standard qu'elle diffuse *via* l'Intranet après approbation formelle. Chaque procédure nouvellement émise fait l'objet d'un e-mail d'accompagnement émis par l'Assurance Qualité dans le but de :

- Résumer les objectifs de la procédure,
- Ainsi que sa date de mise en application.

Une réponse de chaque destinataire est demandée afin d'assurer un suivi (confirmation de lecture).

Chaque nouvel employé reçoit de l'Assurance Qualité un e-mail informatif lui indiquant où il peut accéder aux procédures de son département.

Par ailleurs, certaines procédures font l'objet de formations en interne afin d'en expliquer le contenu et les responsabilités. Les formations à ces procédures font également l'objet d'un suivi coordonné par l'Assurance Qualité.

\* L'organisation managériale :

Une organisation managériale, articulée autour de délégations de pouvoir internes et externes a été définie pour conduire les opérations, diffuser et appliquer la stratégie du Groupe au niveau approprié de la société.

\* La mise en œuvre de plans d'actions suite aux audits et/ou contrôles défaillants :

Le Groupe réalise un suivi des actions correctives induites par les audits et/ou consécutives à des contrôles défaillants. Ceci permet de compléter la diffusion de l'information en interne et de contribuer à sa promotion ainsi qu'à celle de l'amélioration continue.

#### II.4. La gestion des risques

Le Groupe s'appuie dans sa gestion des risques, sur trois outils principaux qui complètent le dispositif de Contrôle Interne. Cette approche lui permet de tendre vers la conformité de la transposition de la 4<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> Directive Européenne en établissant notamment un processus spécifique de gestion des risques.

##### *Le document de référence*

Nicox prépare chaque année un document de référence qui inclut un chapitre sur les facteurs de risques pouvant avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats. Ce document traite notamment des facteurs de risques tant opérationnels que financiers, environnementaux, commerciaux et technologiques.

Face à un certain nombre de ces risques, le Groupe adopte une politique de précaution en matière d'assurance et de couverture des risques. Nicox considère qu'à ce jour la couverture d'assurance dont elle dispose est adaptée pour l'ensemble des opérations de son Groupe.

##### *Evaluation de la gestion des risques*

Au cours de l'année 2015 il n'a pas été procédé à une revue formalisée de la gestion des risques.

##### *La revue des procédures de Contrôle Interne par les Commissaires aux Comptes*

Les Commissaires aux Comptes procèdent chaque année à une revue des procédures de Contrôle Interne. La conclusion de ces travaux est présentée à la Direction financière et permet aux acteurs du Contrôle Interne d'enrichir le dispositif d'identification des risques. Les réponses apportées par le management sont notamment rapprochées du plan d'action correctif.

En novembre et décembre 2015, les travaux des Commissaires aux Comptes ont consisté en des entretiens individuels avec des cadres de la Société et des tests de cheminement portant sur les processus de fonctionnement de certaines opérations de la Société.

## II.5. Les activités de contrôle

### II.5.1. Les procédures de Contrôle Interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

#### II.5.1.1. Pilotage et organisation comptable et financière

##### *Les acteurs*

Toutes les comptabilités des sociétés du Groupe sont tenues sous la direction du Directeur Financier. Les comptabilités de Nicox SA, Nicox Research Institute SRL, Nicox Pharma, Laboratoires Nicox et de Farma SRL sont tenues en interne par des comptables sous la supervision de responsables comptables. Les comptabilités des filiales Nicox Ophtalmics Inc Inc., Nicox Pharma GmbH, ont été confiées à un prestataire externe tout comme la consolidation des résultats financiers du Groupe.

Dans le cadre de leurs travaux pour le compte de la Société mère et de la publication de ses comptes consolidés, les commissaires aux comptes ont conduit un audit des sociétés entrant dans le périmètre de consolidation de Nicox SA et considérées, au 31 décembre 2015, comme des entités significatives aux regards des seuils fixés par eux.

Par ailleurs la gestion de la paie est sous-traitée auprès d'acteurs locaux sous la supervision du directeur des ressources humaines du Groupe.

##### *Les systèmes prévisionnels :*

Le « Business Plan » : Il s'agit d'un modèle économique prévisionnel établi pour l'ensemble des activités du Groupe à l'horizon des cinq années suivantes (ou dix si nécessaire). Ce document est élaboré et actualisé régulièrement sur la base des décisions stratégiques du Groupe en tenant compte des différents objectifs à atteindre pour chaque développement opérationnel, et également eu égard à l'évolution des marchés pharmaceutiques, de la réglementation et de l'environnement concurrentiel. A chaque réactualisation, le « Business Plan » est présenté au Comité d'audit puis au Conseil d'administration.

Le Budget annuel : Chaque année, au cours du dernier trimestre de l'exercice, la Direction financière du Groupe prépare, en étroite relation avec les directions opérationnelles, un Budget annuel. Sur la base des objectifs stratégiques définis dans le Business Plan, le Comité de direction définit les objectifs du Groupe pour l'exercice à venir. Ces objectifs sont ensuite approuvés par le Conseil d'administration et diffusés aux directions opérationnelles. Les différentes directions opérationnelles évaluent leurs besoins détaillés en termes de dépenses opérationnelles, d'investissements et d'équipements, et de ressources humaines. Ces informations sont centralisées par le Directeur Financier et le Contrôleur de Gestion Groupe. Le Comité de direction évalue les différentes propositions de budgets et procède à certains arbitrages. Le Budget finalisé est présenté au Comité d'audit puis au Conseil d'administration pour approbation. Les réalisations sont suivies et analysées chaque mois dans le cadre du reporting mensuel.

Le « revised Budget » : processus de révision budgétaire réalisé à mi-année. Il conduit à une actualisation des hypothèses budgétaires pour le semestre suivant par comparaison entre les éléments réalisés depuis le début de l'année, et la prévision budgétaire initiale. Le «*revised Budget*» est présenté au Comité d'audit et au Conseil d'administration.

Le « Business Plan », le Budget annuel et le « revised Budget » comprennent un ensemble de documents et états financiers destinés aux directions opérationnelles, au Comité de direction, au Comité d'audit et au Conseil d'administration du Groupe. Ces documents et états financiers sont partagés par un groupe défini et limité d'utilisateurs, ils sont à usage strictement interne, et ne sont en aucun cas ni sous aucune forme communiqués au public.

#### II.5.1.2. Elaboration de l'information comptable et financière

##### *Le système de « reporting interne » consolidé*

Le système de « reporting interne » est fondé sur la collecte et la compilation de l'information croisée des systèmes comptables et analytiques et des données budget/«*Revised Budget*» de toutes les entités du Groupe. Ces données sont restituées sous forme de rapports détaillés et de tableaux consolidés qui traduisent les écarts entre les éléments réalisés et les données prévisionnelles. Les retraitements de consolidation sont comptabilisés à la fin de chaque semestre.

*Sur la base de ces informations, la Direction financière établit chaque mois, dans le cadre d'une procédure d'arrêté comptable, un reporting consolidé mensuel par secteurs opérationnels. Il se compose de différents états financiers analytiques, pour le mois de référence et cumulé depuis le début de l'exercice. Il présente les éléments de compte de résultat hors retraitements de consolidation ainsi qu'un certain nombre d'indicateurs clés permettant de piloter l'activité.*

Le reporting consolidé mensuel est mis à disposition des directions opérationnelles et du, dans le mois qui suit la clôture mensuelle. Il est présenté tous les trimestres au comité d'audit, puis au conseil d'administration.

A ces éléments de reporting mensuel, s'ajoute un reporting consolidé semestriel et annuel, incluant notamment les retraitements de consolidation et une analyse des écarts les plus significatifs par rapport aux Budget et *Latest Estimates*. Ce reporting est présenté et commenté au comité d'audit.

Par ailleurs un reporting détaillé permettant de piloter la performance de l'activité commerciale du Groupe en Europe et à l'international est présenté tous les mois aux cinq directeurs commerciaux des 5 pays européens dans lesquels le groupe effectue une promotion directe ainsi qu'au directeur des opérations internationales. Ce reporting présente un suivi de la performance des ventes, marges brutes, résultats nets ainsi que certains indicateurs clés tels que les délais de recouvrement de créances et le chiffre d'affaires par visiteur médical. Ces analyses sont présentées au cours de réunions mensuelles dénommées EMT (European Management Team meetings).

Les reporting consolidés mensuel, semestriel et annuel fournissent une composante majeure du dispositif de contrôle de l'information financière. Ils constituent l'outil privilégié de suivi, de contrôle et de pilotage du Comité de direction. Le rapprochement des données comptables



et prévisionnelles, associé à l'analyse mensuelle, contribue à la qualité et à la fiabilité des informations produites.

Ces éléments de reporting et revues analytiques sont à usage strictement interne et accessible à un groupe défini et limité d'utilisateurs. Ils ne sont en aucun cas et sous aucune forme communiqués au public.

#### *Les comptes sociaux et consolidés*

Le système de reporting consolidé tel que décrit ci-dessus, et en particulier le reporting mensuel produit dans le cadre d'une procédure d'arrêté comptable mensuel, est la base à partir de laquelle sont établis les états financiers sociaux et consolidés. Les retraitements de consolidation sont comptabilisés sur une base semestrielle.

Les procédures de remontée d'information des filiales vers la société mère ainsi que les procédures de clôtures comptables permettent l'élaboration des comptes consolidés réalisés par la société mère. Un calendrier de clôture est diffusé le mois précédent chaque clôture chaque ce qui permet aux différents services comptables de s'organiser pour fournir toutes les informations nécessaires dans les délais.

Les comptes consolidés sont arrêtés sur une base semestrielle au 30 juin et 31 décembre de chaque année (date de clôture annuelle légale). Ils font l'objet d'un audit par les Commissaires aux Comptes au 31 décembre et d'une revue limitée au 30 juin. Les Commissaires aux Comptes procèdent à une revue des procédures de Contrôle Interne au cours du dernier trimestre de chaque année.

Les comptes sociaux de chaque société du Groupe sont préparés uniquement au 31 décembre de chaque année et, pour certaines d'entre elles, sont audités à cette même date. Chaque filiale prépare ses propres comptes sociaux (sauf cas particulier comme indiqué ci-dessus dans le paragraphe *les acteurs*) selon les normes comptables locales en vigueur. Pour les besoins de la consolidation, les données sont retraitées selon les normes comptables du Groupe (IFRS depuis le 1er janvier 2005).

#### II.5.1.3. Mise à jour des procédures standards relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

Compte tenu des transformations intervenues à partir de 2012, il a été nécessaire de continuer d'adapter les procédures comptables, financières et juridiques existantes au cours de l'exercice.

- Une procédure juridique a donc été mise à jour en 2014. « Cycle de vie des contrats »
- Une procédure de gestion des achats a été mise à jour en 2015
- Des procédures de facturation, recouvrements de créances, gestion des approvisionnements et de politique commerciale ont été mises en place en 2015
- Procédure liée à l'embauche d'un salarié (Hiring authorization request)

#### II.5.2. Les autres procédures de Contrôle Interne

Nicox classe son référentiel de procédures, modèles et formulaires en trois catégories

- Procédures générales
- Procédures organisationnelles (attribution et partage des responsabilités)
- Procédures opérationnelles et de contrôle

Ces procédures ont notamment vocation à couvrir la maîtrise des processus opérationnels (Recherche, Développement, Business Développement), administratifs (Achats, Ressources Humaines, Informatique, Juridique), comptables et financiers (processus d'élaboration et de publication de l'information comptable et financière, trésorerie, élaboration budgétaire).

Chaque procédure est produite sous la responsabilité d'un responsable de service ou de département « propriétaire » des activités concernées, revue par des vérificateurs désignés et par l'Assurance Qualité et formellement approuvée par les directions opérationnelles et/ou le Directeur Financier et/ou le Président Directeur Général. La diffusion des procédures vers les services et les départements des sociétés du Groupe est approuvée dans ce même cadre.

La maintenance des procédures est assurée par les responsables de service ou de département qui les ont produites et est supervisée par l'Assurance Qualité. Les collaborateurs du Groupe sont informés régulièrement de la mise en place et la mise à jour des procédures par voie électronique (intranet) et au cours de réunions de présentation et de formation si nécessaire.

### II.5.3. Les systèmes d'information

Au cours de l'année 2015, le reporting, le Business Plan et l'élaboration budgétaire ont été réalisés sous Excel.

## II.6 La surveillance du dispositif de Contrôle Interne

### II.6.1. Vérification de la mise en œuvre adéquate des procédures ou Contrôle Périodique

#### *Périmètre opérationnel*

Les travaux de contrôles périodiques portant sur les domaines opérationnels ont été réalisés par l'Assurance Qualité et sont détaillés dans le § II.6.3.2 consacré aux travaux menés par l'Assurance Qualité en 2015.

#### *Périmètre comptable et financier*

Le Groupe n'a pas réalisé en 2015 de mise à jour de l'auto-évaluation, notamment :

- du Guide d'Application comptable et financier
- des principes généraux du Contrôle Interne périmètre comptable et financier
- des questionnaires relatifs au Contrôle Interne comptable et financier et à l'analyse et à la maîtrise des risques.

### II.6.2. Reporting des travaux sur les Risques et le Contrôle Interne

Les travaux sur les Risques et le Contrôle Interne sont présentés régulièrement par la Direction financière au Comité d'audit et constituent un élément majeur de pilotage de la maîtrise des risques. Ces derniers sont constitués des éléments suivants :

- Les travaux en relation avec le référentiel AMF (sélection des points de contrôle faisant l'objet d'une auto-évaluation, identification du périmètre des tests d'existence, proposition de plan d'action correctif, sélection des processus métiers devant faire l'objet d'une cartographie des risques),

- L'amélioration du Contrôle Interne regroupant la mise à jour des procédures, l'amélioration des outils de gestion, l'amélioration de la sécurité et la confidentialité des données informatiques, la conduite d'audits par l'Assurance Qualité.

### II.6.3. Travaux menés en 2015 en matière de Contrôle Interne et de gestion du Système Qualité

En 2015, le Groupe a mis à jour certaines procédures comme indiqué ci-dessus.

#### II.6.3.2. Les travaux de surveillance menés par l'Assurance Qualité

Le Groupe Qualité a été consolidé au sein de l'entité fonctionnelle Qualité – Affaires Réglementaires – Vigilance (QRV). L'activité Qualité recouvre l'ensemble des opérations du groupe (recherche et développement, fabrication, distribution et surveillance des médicaments, dispositifs médicaux et compléments alimentaires).

Les ressources internes du groupe qualité sont de un (1) équivalent temps plein (ETP) pour Nicox Farma S.r.l., 0.2 ETP pour les laboratoires Nicox et 1.5 ETP pour Nicox SA.

Deux audits internes des laboratoires Nicox (anciennement Laboratoires Doliage) portant respectivement sur la responsabilité pharmaceutique et sur les dispositifs médicaux ont été réalisés.

La simplification et l'harmonisation des documents qualité s'est poursuivie avec pour objectif le déploiement de processus Qualité identiques sur l'ensemble des sites et filiales.

Le Cahier des charges d'une application de Gestion Électronique de Documents (GED) pour le circuit d'élaboration, approbation et diffusion des Procédures et instructions est finalisé. Une exploration des solutions techniques, incluant les principaux outils qualité (Audit, CAPA, réclamations, incidents et déviations) est en cours, pour une mise en production en 2017.

#### II.6.3.3. Les travaux réalisés dans le domaine informatique

Les travaux réalisés dans le domaine informatique en 2015 concernent :

1. Audit informatique confié à un prestataire externe (Avangarde) : Un audit a été effectué en décembre 2015 sur l'ensemble de l'infrastructure informatique (serveurs, réseaux, stockage des données) afin d'identifier les points d'amélioration possibles.
2. Rédaction de documentation : Une documentation détaillée a été mise en place afin de permettre une meilleure vision de l'infrastructure informatique de Nicox. Cette documentation a été rédigé par la société ayant réalisé l'audit (Avangarde). Cette documentation est maintenue à jour par l'ensemble des intervenants sur l'infrastructure de Nicox. Cette documentation est disponible sur un serveur partagé.
3. Arrêt du logiciel DROPBOX pour une solution de partage documentaire interne : La solution de partage par un matériel interne (NAS Synology) a été préférée à la solution DROPBOX pour des raisons de confidentialité et de sécurité des données. L'accès aux données présentes et leur sécurisation est soumise uniquement aux procédures de Nicox.
4. Mise en place de NAS Synology (solution de stockage) en remplacement du serveur de partage de fichiers précédent. Les NAS Synology ont été déployés dans l'ensemble

des sites de la société afin d'accélérer l'accès aux données localement. L'ensemble des données du groupe Nicox est dupliqué et stocké dans un site central (Datacenter de Tier 4 à Antibes). Des répliquions inter-sites s'effectuent quotidiennement et font l'objet de vérifications quotidiennes.

#### II.6.4. Axes d'amélioration en matière de Contrôle Interne

##### II.6.4.1. Actualisation du projet Cadre de référence AMF

En 2015, le Groupe poursuivra la mise à jour des différentes procédures, notamment opérationnelles et diffusera de nouvelles procédures.

##### II.6.4.2. Adaptation des outils comptables et financiers au nouvel environnement du Groupe

En 2015, le Groupe devrait poursuivre sa stratégie de croissance grâce à l'acquisition de sociétés ou à travers des prises de licences de produits commercialisés ou en cours de développement. Par conséquent, le Groupe ne prévoit pas, tant que son périmètre n'est pas stabilisé de changements majeurs de ses outils comptables et financiers.

##### II.6.4.3. Architecture réseaux et sécurité informatique

1. Adapter et améliorer l'infrastructure informatique du groupe Nicox : Remplacement des équipements obsolètes pour assurer la disponibilité, l'intégrité et la confidentialité de l'infrastructure informatique de Nicox.
2. Bonne utilisation de systèmes informatiques et de nouveaux systèmes informatiques : Eduquer les utilisateurs finaux pour les aider à devenir plus autonomes avec les procédures IT et des documents qualité.

##### II.6.4.4. Programme d'audits conduits par l'Assurance Qualité

Des prestataires de service (Vigilance, distributions) et des sous-traitants (Développement non clinique, développement pharmaceutique, développement clinique, fabrication de substances actives et de produits finis, conditionnement secondaire, dépôts) ont été audités, soit à des fins de qualification soit à des fins de surveillance périodique.

Au total 15 Audits Externes (dont 1 fournisseur de substances actives par questionnaire) ont été réalisés en 2015.

### **III – LIMITATION DES POUVOIRS DU PRESIDENT DIRECTEUR GENERAL**

#### *Directeur général*

L'Assemblée Générale Ordinaire du 15 juin 2011 a renouvelé le mandat d'administrateur de Michele Garufi pour une durée de six années expirant à l'issue de l'Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Le Conseil d'administration de la Société, lors de sa délibération du 15 juin 2011, a décidé de nommer en qualité de Président du Conseil d'administration Michele Garufi. Statuant sur la

Direction générale de la Société, le Conseil a, lors de cette même séance du 15 juin 2011, décidé que la Direction générale de la Société serait assumée par le Président du Conseil d'administration, Michele Garufi, qui porterait dès lors le titre de « Président Directeur Général ». Le Conseil a décidé de fixer la durée des fonctions du Président Directeur Général à six années prenant fin à l'issue de l'Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016, soit pour la durée de son mandat d'administrateur tel que renouvelé par l'Assemblée Générale Ordinaire du 15 juin 2011.

Il est précisé que la réduction de 6 à 4 ans de la durée du mandat des administrateurs qui résulte de l'assemblée générale extraordinaire du 27 juillet 2012 n'affecte pas les mandats en cours à la date de l'assemblée, de sorte que le mandat d'administrateur de Michele Garufi reste à échéance de l'Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016 (en 2017).

Les limitations apportées par le Conseil d'administration aux pouvoirs du Président-Directeur général, résultent de l'article 4 du règlement intérieur du Conseil d'administration qui dispose :

#### **Article 4 : Exercice par le Président Directeur Général de ses pouvoirs**

*« Sont soumises à l'autorisation préalable du Conseil d'administration les décisions suivantes du Président Directeur Général :*

- a) les décisions significatives d'implantation à l'étranger par création d'établissement, de filiale directe ou indirecte ou par prise de participation ainsi que les décisions de retrait de ces implantations ;*
- b) les opérations significatives susceptibles d'affecter la stratégie du groupe ou de modifier sa structure financière ou son périmètre d'activité ;*
- c) la prise ou la cession de toutes participations dans toutes sociétés créées ou à créer, la participation à la création de toutes sociétés, groupements et organismes, la souscription à toutes émissions d'actions, de parts sociales ou d'obligations ;*
- d) tous échanges, avec ou sans soulte, portant sur les biens, titres ou valeurs ;*
- e) l'acquisition ou la cession de tous immeubles ;*
- f) les sûretés consenties sur les biens sociaux ;*
- g) l'obtention de financements pour des montants excédant € 150 000.*

*Plus généralement, le Président soumettra à l'approbation préalable du Conseil d'administration toute opération significative se situant en dehors de la stratégie annoncée de l'entreprise. Le caractère significatif ou non des opérations relève de l'appréciation du Président, sous sa responsabilité. »*

La Société n'a pas, à ce jour, de Directeurs Généraux délégués.

#### **IV – CONDITIONS DE PARTICIPATION DES ACTIONNAIRES AUX ASSEMBLEES GENERALES**

Les conditions de participation des actionnaires aux assemblées générales sont exposées à la section 21.2.5 du Document de référence. Elles figurent à l'article 19 des statuts de la Société.

## **V – INFORMATIONS REQUISES PAR L'ARTICLE L.225-100-3 DU CODE DE COMMERCE**

Les informations visées à l'article L.225-100-3 du Code de commerce figurent aux chapitres 10, 18, 21 et à la section 15.1 du Document de référence.

### **Conséquences d'un changement de contrôle de la société sur les principaux accords**

Après examen des principaux accords de la Société, il apparaît que les accords suivants pourront se trouver affectés par un changement de contrôle de la Société, dans les conditions ci-après présentées :

- Accord exclusif de licence, développement et commercialisation du 20 mars 2006 avec la société Merck: en cas de changement de contrôle de la Société, et sous certaines conditions (changement de contrôle au profit d'un concurrent), la Société cessera de participer directement au programme de recherche, et perdra la possibilité d'exercer l'option de co-promouvoir les produits issus de la collaboration. Par ailleurs, dans une telle hypothèse, Merck aura la possibilité de mettre fin à l'accord de co-promotion aux Etats-Unis et en Europe dans l'hypothèse où un tel accord aurait été conclu.

Fait le 14 avril 2016  
Le Président Directeur Général  
Michele Garufi

## **16.2 Rapport des Commissaires aux comptes sur le gouvernement d'entreprise et le Contrôle Interne**

## Nicox

Exercice clos le 31 décembre 2015

**Rapport des commissaires aux comptes, établi en application de l'article L. 225-235 du Code de commerce, sur le rapport du président du conseil d'administration de la société Nicox**



**NOVANCES - DAVID & ASSOCIES**

455, promenade des anglais

Immeuble Horizon

06285 Nice 03

S.A.S. au capital de € 62.500

Commissaire aux Comptes

Membre de la compagnie

régionale de Aix-en-Provence - Bastia

**ERNST & YOUNG Audit**

1/2, place des Saisons

92400 Courbevoie - Paris-La Défense 1

S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes

Membre de la compagnie

régionale de Versailles

Nicox

Exercice clos le 31 décembre 2015.

**Rapport des commissaires aux comptes, établi en application de l'article L. 225-235 du Code de commerce, sur le rapport du président du conseil d'administration de la société Nicox**

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Nicox et en application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le président de votre société conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

Il appartient au président d'établir et de soumettre à l'approbation du conseil d'administration un rapport rendant compte des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place au sein de la société et donnant les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce relatives notamment au dispositif en matière de gouvernement d'entreprise.

Il nous appartient :

- de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations contenues dans le rapport du président, concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, et
- d'attester que ce rapport comporte les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce, étant précisé qu'il ne nous appartient pas de vérifier la sincérité de ces autres informations.

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

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

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

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

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques de la société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du président du conseil d'administration, établi en application des dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce.

### **Autres informations**

Nous attestons que le rapport du président du conseil d'administration comporte les autres informations requises à l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Nice et Paris-la-Défense, le 14 avril 2016

Les Commissaires aux Comptes

NOVANCES - DAVID & ASSOCIES

ERNST & YOUNG Audit

Jean-Pierre Giraud

Nicolas Pfeuty

## 17 SALARIES

### 17.1 Rapport social

Dans la mesure du possible ce document est rédigé pour le groupe Nicox consolidé. Toutefois, nos filiales ne disposant pas d'outil de gestion RH intégré au niveau du groupe, le reporting et la consolidation des données sociales peuvent être partiels et hétérogènes.

Le groupe est constitué de :

- Nicox SA, le siège du Groupe, basé à Sophia-Antipolis en France.
- Nicox Pharma (France, UK, Espagne), Laboratoires Nicox (ex Laboratoires Doliage), Nicox gmbh (Allemagne) et Nicox Farma Srl (Italie), les filiales commerciales pour l'Europe et l'International.
- Nicox Srl, le centre de recherche en Italie.
- Acix Therapeutics renommée Nicox Ophtalmics Inc (USA).

### Effectifs du Groupe Nicox

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

Départements	Décembre 2015	Décembre 2014	Décembre 2013
Recherche et développement	24	19	13
Marketing / Commercial	88	87	70
Autres	22	21	18
<b>Total</b>	<b>134</b>	<b>127</b>	<b>101</b>

Au 31 décembre 2015, le Groupe employait 133 personnes (120 personnes en contrat à durée indéterminée, 14 personnes en contrat à durée déterminée ; 0 intérimaires ; 129 personnes à plein temps et 5 à temps partiel).

- 26 personnes sont salariées de Nicox SA (dont deux à temps partiel).
- 98 personnes travaillent pour l'entité commerciale en Europe, dont 10 en France, 15 en Angleterre, 15 en Espagne, 41 en Italie et 17 en Allemagne.
- 8 personnes sont salariées en Italie (dont quatre à temps partiel) pour notre centre de recherche.

Enfin 2 collaborateurs travaillent aux USA.

L'effectif du Groupe est resté stable entre 2014 et 2015.

Sur l'ensemble du Groupe 35 embauches ont été réalisées.

Les fonctions commerciales et marketing représentent toujours la majorité de l'effectif soit 65% en 2015 et 69% en 2014.

Au cours de l'exercice 2015, 30 collaborateurs ont quitté le groupe tous motifs confondus : démission, fin période d'essai, licenciement, accord transactionnel, fin de CDD...) dont 2 collaborateurs pour licenciement économique.

Au 31 décembre 2015, 62% des collaborateurs sont des femmes, 39% sont des hommes, comme en 2014.

La moyenne d'âge est de 40 ans en décembre 2015, elle était de 40 ans au 31 décembre 2014.

Enfin, l'âge minimum est de 25 ans et l'âge maximum de 69 ans au 31 décembre 2015.

### **Organisation du temps de travail**

#### **Pour Nicox SA et Pharma en France :**

Durant l'année 2015 la Direction des Ressources Humaines (DRH) et les partenaires sociaux de Nicox Sa et Pharma ont mis en place 2 accords signés en décembre 2014 pour améliorer l'organisation du temps de travail :

- 1 accord relatif à la durée et à l'organisation du temps de travail a été signé le 15 décembre 2014. Il a fait l'objet d'une validation du LEEM.
- 1 accord relatif au travail depuis son domicile ou télétravail a été signé le 18 décembre 2014.

Ces 2 accords négociés et signés concomitamment ont pour finalité d'apporter plus de souplesse et de flexibilité dans l'organisation du temps de travail mais aussi de développer l'autonomie des collaborateurs.

En 2015, le contrôle du temps de travail a été renforcé par une meilleure utilisation des outils informatiques (système de gestion des absences) et la mise en place de tableau de suivi d'heures pour les collaborateurs soumis à l'horaire collectif.  
589.07 heures supplémentaires ont été constatées, elles sont soit payées, soit récupérées.

#### **Pour les autres entités du groupe :**

Nicox suit les règles locales de gestion du temps de travail. Elles sont différentes selon les pays.

Des réglementations internes (« Employee handbook ») sont rédigées et mises en place quand cela est exigé.

Une procédure Groupe sur la gestion des congés et absences (absence request procédure et absence request form ) a été rédigé et remis à chaque filiale ou bureau pour les aider à mieux gérer et suivre les absences. Un système de suivi des congés a été mis en place, il est suivi localement en relation avec la DRH qui peut faire le lien avec la paie chaque mois.

Pour l'Italie :

Depuis l'acquisition de la société Eupharmed (déc 2013) il a été décidé de structurer et professionnaliser les activités RH en Italie.

Un poste de HR Site Coordinator a été créé pour gérer les Ressources Humaines de nos deux entités en Italie.

Le contrat avec le fournisseur paie de la filiale commerciale (Nicox Farma) a été dénoncé en 2014 car la prestation de service ne répondait pas à nos exigences. Les paies de cette filiale ont été gérées à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2015 par le prestataire paie de notre centre de Recherche (Nicox srl), avec lequel notre partenariat est de qualité depuis longtemps. Cette consolidation de prestataire permet d'obtenir un service de meilleure qualité et de réaliser des économies.

Le système automatisé de gestion des congés et absences mis en place en 2015 s'est avéré efficace et a en effet réduit le travail administratif engendré par un suivi manuel (système fonctionnant à distance depuis une tablette I-Pad).

Le reporting des absences a ainsi été facilité en 2015.

Pour les autres pays (Angleterre, Espagne, Allemagne et USA), le système de suivi des absences, est resté manuel 2015. Néanmoins nous utilisons un CRM qui nous permet de suivre l'activité de nos commerciaux sur le terrain. En effet, chaque commercial enregistre le détail de son activité quotidiennement et doit donc indiquer dans cet outil ses jours d'absences quel qu'ils soient (maladie, maternité, congés etc). Nous avons la possibilité d'extraire et d'analyser les données enregistrées et de pouvoir ainsi suivre et contrôler les absences.

### Absentéisme

L'absentéisme est suivi régulièrement pour Nicox SA, Nicox Pharma et les Laboratoires Nicox en France grâce au système de paie (ADP). Pour les autres filiales la gestion automatisée et centralisée de l'absentéisme n'est aujourd'hui pas possible parce que les paies et les absences sont gérées sur des systèmes différents et peu sophistiqués. Cependant il a été possible de récupérer une information pour chacune des filiales en Europe.

Il sera envisagé quand cela sera possible de centraliser et d'automatiser la gestion des absences, comme cela a été fait en Italie récemment.

Pour Nicox SA ,Nicox Pharma et les Laboratoires Nicox en 2015 :

	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec	Moyenne	
01-NICOX SA	Absences subies	4.00	0.00	8.00	5.00	8.00	20.00	2.00	1.00	4.00	37.00	30.00	61.00	15.00
	Nombre de jours ouvrés théorique	462.00	440.00	506.00	504.00	408.00	528.00	506.00	525.00	550.00	572.00	520.00	572.00	507.75
	Taux absentéisme	0.87	0.00	1.58	0.99	1.96	3.79	0.40	0.19	0.73	6.47	5.77	10.66	2.78
02-NICOX PHARMA SNC	Absences subies	0.00	0.00	15.00	13.50	8.50	11.00	4.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	4.33
	Nombre de jours ouvrés théorique	147.00	140.00	154.00	147.00	119.00	176.00	176.00	168.00	176.00	160.00	154.00	157.75	157.75
	Taux absentéisme	0.00	0.00	9.74	9.18	7.14	6.25	2.27	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.88
03-SOCIETE LABORATOIRE DOLIAGE	Absences subies	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.00	0.00	0.00	0.00	0.50	0.00	0.21
	Nombre de jours ouvrés théorique	63.00	60.00	66.00	63.00	51.00	66.00	66.00	63.00	66.00	66.00	60.00	66.00	63.00
	Taux absentéisme	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.03	0.00	0.00	0.00	0.83	0.00	0.32

L'absentéisme pour l'année 2015 s'est élevé à 2.78% pour SA et 2.88% pour Pharma et 0.32% pour Les Laboratoires Nicox. Pour Nicox SA ce taux est en légère hausse par rapport à 2014 (2.09%).

Le taux d'absentéisme correspond au nombre total de jours d'absence rémunérés (maladie, maternité ou accident du travail) divisé par le nombre de jours ouvrés théorique dans l'année.

Le nombre de jours ouvrés théorique est calculé de la façon suivante : Nombre de salariés inscrits (et non ETP) dans le mois \* nb de jours ouvrés du mois X (nombre de jours ouvrés – week-ends – jours fériés du mois).

	01-NICOX SA			02-NICOX PHARMA SNC		Total	
	Agent de maîtrise	Cadre	Employé / Technicien	Total	Cadre		Total
EVENEMENT FAMILIAL			1	1		0	1
MALADIE	37	37	18	92	40	40	132
MI-TPS THERAPEUTIQUE		43.5		43.5		0	43.5
<b>Total</b>	<b>37</b>	<b>80.5</b>	<b>19</b>	<b>136.5</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>176.5</b>

	01-NICOX SA				02-NICOX PHARMA SNC			03-SOCIETE LABORATOIRE DOLIAGE SAS		Total
	Agent de maîtrise	Cadre	Employé / Technicien	Total	Agent de maîtrise	Cadre	Total	Cadre	Total	
ABS NON AUTORISEE	13.00			13			0		0	13
ENFANT MALADE 1/2J				0			0	0.50	0.5	0.5
EVENEMENT FAMILIAL		3.00		3			0		0	3
MALADIE	71.00	71.00	22.00	164	3.00	13.00	16	2.00	2	182
MI-TPS THERAPEUTIQUE				0		36.00	36		0	36
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>74</b>	<b>22</b>	<b>180</b>	<b>3</b>	<b>49</b>	<b>52</b>	<b>2.5</b>	<b>2.5</b>	<b>234.5</b>

L'absence maladie pour Nicox SA , Nicox Pharma et les Laboratoires Nicox, avec un nombre total de 182 jours (164+16+2), représente 78% du total des absences (182/234.5) en 2015. Pour 2014, le nombre de jours d'absence maladie (132) représentait 74% des absences.

Pour les autres filiales du groupe :

En Allemagne, 193 jours d'absence maladie ont été constatés, en Espagne 118 jours, en Angleterre 16 jours et en Italie 227 jours.

## Rémunérations

Les rémunérations mensuelles moyennes brutes par niveau en 2015 et au niveau de Nicox SA et Pharma et les Laboratoires Doliage en France sont indiquées dans les tableaux ci-dessous.

Cette rémunération moyenne mensuelle (salaire de base brut) s'entend hors primes, avantages en nature et paiements en action pour les salariés présents au 31 décembre 2015.

France	Moyenne 2015/mois (SA + Pharma France + Laboratoires Nicox)	Moyenne 2014/mois (SA+Pharma France)	Moyenne 2013/mois (SA+Pharma France)
Employé	2,609 €	2 502€	2 066€
Cadre 1 <sup>er</sup> niveau	3,625 €	3 417€	2 919€
Manager	5,051 €	4 780€	5 315€
Directeur	9,709 €	9 581€	9 373€
Vice-Président + Executive VP	22,043 €	18 481€	17 282€

L'enveloppe utilisée pour les augmentations au mérite a été de 2.5% de la masse salariale en 2015.

Pour les autres filiales du Groupe :

Espagne	Moyenne 2015/mois*
Employé	1 929€
Cadre	3 135€
Manager	5 829€
Directeur	9 756 €

\*Paiement sur 14 mois

Allemagne	Moyenne 2015/mois*
Employé	2875€
Cadre	3732.98
Manager	8239.58€
Directeur	11 900€

\*Paiement sur 12 mois

Angleterre	Moyenne 2015/mois*
Employé	3011.67€
Cadre	3795.75€
Manager	8301.08€
VP	17 158.96€

\*Paiement sur 12 mois – taux de change appliqué : 1£=1.39€

Italie	Moyenne 2015/mois*
Employé	2 342€
Cadre	3 787€
Manager	4 610€
Directeur	9 932€

\*Paiement sur 14 mois pour l'entité commerciale et 13 mois pour notre établissement de recherche.

## **Relations Sociales**

Ce chapitre sur les relations sociales ne concerne que la France, les autres filiales étant dépourvues de partenaires sociaux à ce jour.

L'année 2015 a été une année de changement. En effet suite à la décision de la DIRECCTE d'autoriser l'entreprise à dissoudre le CE (décision du 19 février 2015) la direction a organisé des élections professionnelles pour élire des Délégués du Personnel pour Nicox SA et Nicox Pharma dans le cadre d'une Unité Economique et Sociale).

Un protocole d'accord a été signé avec la CGT et la CFE/CGC le 16 mars 2015. Le 1<sup>er</sup> tour a été organisé le 23 avril 2015 et le second tour le 11 mai 2015.

2 collaborateurs ont été élus au deuxième tour.

Depuis les élections, des réunions ont été organisées tous les mois, conformément au calendrier défini avec les Délégués du Personnel.

### **Conditions de travail, de sécurité et hygiène**

L'activité de Nicox étant avant tout tertiaire, il n'y a pas de risque particulier à signaler pour les activités de bureau.

Cependant avec la création des filiales commerciales et l'embauche de commerciaux itinérants, il est nécessaire de prendre en considération un nouveau risque lié à la conduite de véhicules.

Aucun accident de travail n'a été constaté sur Nicox SA, Nicox Pharma France et Laboratoires Nicox.

#### **Pour les autres filiales :**

Pour l'Italie, avec le développement de l'activité commerciale et du nombre de collaborateurs et afin de pouvoir répondre aux exigences légales, un collaborateur en CDD a été embauché pour nous aider dans la mise à jour de procédures « sécurité » et pour mettre en place des formations sécurité destinées aux collaborateurs.

Aucun accident de travail n'a été constaté en 2015 dans nos filiales européennes.

### **Formation des collaborateurs**

Malgré la réforme sur la formation professionnelle adoptée en 2015 et la disparition de l'obligation des employeurs de consacrer un pourcentage imposé de leur masse salariale à la formation des collaborateurs, Nicox en France a continué à former l'ensemble des collaborateurs qui en avaient exprimé le souhait, dans la mesure où la formation a un lien avec le poste.

21 stages ont été organisés pour 18 stagiaires-collaborateurs, représentant 392 heures de formation pour Nicox SA, Nicox Pharma et Laboratoires Nicox. 84% des stages organisés en 2015 sont des formations « métiers ».

Pour le centre de recherche en Italie, 428 heures de formation ont été suivies. Il s'agissait principalement de formations en langue (Anglais) et au Pack Office (Excel).

Tous les commerciaux du Groupe sont également formés aux produits et techniques de vente Nicox dès leur intégration puis trois fois par an. Il s'agit de formations délivrées en interne par des collaborateurs Nicox. Ces formations intègrent systématiquement tous les aspects réglementaires liés au métier de « visiteur médical » de l'industrie pharmaceutique.

Les besoins en formation sont définis, soit dans le cadre de l'entretien annuel de fixation des objectifs individuels, soit dans le cadre de décisions d'entreprise. Dans les deux cas, le stage de formation a pour objectif de développer les compétences du collaborateur pour le rendre plus performant et/ou plus préparé (changement de logiciel etc...) aux évolutions de l'organisation et des réglementations.



De manière générale Nicox est sensible au développement de ses collaborateurs en facilitant l'accès à la formation tout au long de l'année. Nous prenons le soin de rencontrer chaque collaborateur afin de bien comprendre son besoin et lui proposer la formation la mieux adaptée.

A l'échelle du Groupe Nicox (pas seulement la France) grâce à notre système global automatisé de gestion de la performance (entretien annuel), chaque collaborateur a l'opportunité de discuter de ses besoins de formation et de développement avec son manager, en relation avec ses objectifs et ceux de l'entreprise, car nous estimons que le développement du professionnalisme et de l'autonomie des collaborateurs est clé pour leur succès à leur poste de travail et par conséquent pour le succès de l'entreprise.

Le plan de formation 2016 sera construit et organisé autour des domaines suivants :

- Formation Métier
- Formation Langue
- Formation Management
- Formation Développement Personnel
- Formation « Autres »

### **Emploi et insertion des travailleurs handicapés**

En 2015, Nicox SA a employé un travailleur handicapé et par conséquent n'a pas d'obligation de cotiser à l'Agefiph.

Nicox SA favorise l'emploi des travailleurs handicapés en faisant également appel à un CAT (Centre d'Aide par le Travail) pour le ménage des locaux.

### **Œuvres sociales**

Bien que le Comité d'Entreprise ait été supprimé la direction a alloué un budget pour les œuvres sociales. La gestion de ce budget est réalisée par les Délégués du Personnel conjointement avec la direction.

### **Sous-traitance de certaines activités Ressources Humaines**

Les activités RH sont aujourd'hui centralisées au siège social à Sophia pour l'ensemble des filiales du Groupe.

Des partenariats avec différents prestataires RH ont été mis en place pour permettre un développement durable des différentes activités RH de Nicox.

Pour répondre aux problématiques locales des différentes filiales (France, Espagne, Royaume-Uni, Italie et Allemagne) notamment en droit du travail, de paie et d'administration du personnel la DRH fait appel à des partenaires locaux ayant la compétence et l'expertise recherchées.

La DRH utilise ponctuellement les services de sociétés spécialisées en rémunération pour l'aider à définir la politique de rémunération et avantages sociaux du Groupe.

## **Participation des salariés au capital social**

Au cours de l'année 2015, la société a attribué un total de 480 601 actions gratuites et de 200 000 options, décidé lors de 3 réunions de conseil d'administration.

## **Discrimination et diversité**

Aujourd'hui compte tenu de la taille de l'entreprise et de la proximité des équipes, la société ne rencontre pas de problème de discrimination et de diversité, ni à l'embauche, ni dans la gestion des équipes au quotidien.

Cependant, afin de prévenir toute forme de discrimination, la DRH indique clairement dans les Règlements Intérieurs ou Company rules (Employee handbook, UK par exemple) mis en place dans les pays où Nicox a des salariés que la lutte contre les discriminations et la diversité sont des points importants de sa gestion des Ressources Humaines.

La mise en place de ces règlements intérieurs permet à l'entreprise de rappeler à ses collaborateurs l'importance du respect des principes fondamentaux et d'engager des sanctions si nécessaire.

## **Emission de gaz à effet de serre**

Aujourd'hui l'entreprise n'a pas mis en place de charte environnementale mais s'engage au quotidien à travers diverses initiatives à lutter contre l'émission de gaz à effet de serre, comme par exemple :

- La mise en place du co-voiturage pour les déplacements professionnels
- Le télétravail. Un accord a été signé avec les partenaires sociaux le 15 décembre 2014
- Un guide d'éco-conduite attaché à la « Car Policy »
- La limitation de la cylindrée des voitures de fonctions

## **17.2 Participations, bons de souscription d'actions, stock options, actions gratuites**

### **17.2.1 Participations**

La participation des mandataires sociaux au capital de la Société est détaillée ci-dessous :

<b>Nom du Mandataire social</b>	<b>Nombre d'actions détenues au 31 mars 2016</b>
Michele Garufi	181 051
Madame Birgit Stattin Norinder	-
Madame Adrienne Graves	-
Jean-François Labbé	-
Les Kaplan	69 131
Luzi Von Bidder	10000
<b>TOTAL</b>	<b>260 182</b>

Au 31 mars 2016, les organes d'administration et de direction générale de la Société détenaient, à la connaissance de la Société 260 182 actions, soit 1,1 % du capital et des droits de vote sur la base du nombre d'actions existantes au 31 mars 2016, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 223-16 du Règlement général de l'AMF).

## 17.2.2 Bons de souscription d'actions

### *Bons de souscriptions d'actions*

Il existe 440 000 bons de souscription d'actions (« BSA ») en circulation émis en vertu de trois autorisations permettant de souscrire au total, 88 000 actions compte tenu du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015, représentant environ 0,384 % du capital de Nicox SA sur la base du nombre d'actions existantes au 31 mars 2016, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 222-15-5 du Règlement général de l'AMF). Aucun salarié de la Société ou de ses filiales n'est titulaire de BSA.

Le tableau ci-dessous présente les BSA en circulation au 31 décembre 2015 :

	Plan n°4	Plan n°5	Plan n°6
Date d'assemblée	Juillet 2012	Octobre 2014	Juin 2015
Date du conseil d'administration	13 septembre 2012	30 octobre 2014	13 octobre 2015
Nombre total d'actions pouvant être souscrites(1)	20 000	28 000	40 000
<i>Détail des actions par mandataire social(1)</i>			
<b>Bengt Samuelsson</b>	4 000	-	
<b>Jörgen Buus Lassen</b>	4 000	-	
<b>Vaughn Kailian</b>	4 000	-	
<b>Birgit Stattin Norinder</b>	4 000	8 000	8 000
<b>Jean-François Labbé</b>	4 000	8 000	8 000
<b>Adrienne Graves</b>		4 000	8 000
<b>Luzi Von Bidder</b>		4 000	8 000
<b>Les Kaplan</b>		4 000	8 000
Point de départ d'exercice des bons	(2)	(3)	(4)
Date d'expiration	12 septembre 2017	29 octobre 2019	12 octobre 2020
Prix de souscription par bon (€) (1)	2,66	2,19	1,73
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(2)	(3)	(4)
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2015 (1)	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulés ou caduques (1)	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice (1)	100 000	140 000	200 000

(1) Les chiffres correspondant à un nombre d'actions tiennent compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015. Le nombre de bons de souscription d'action correspond au nombre de droits attribués par le Conseil d'administration, de sorte que 5 bons de souscription d'actions seront requis pour souscrire une action nouvelle.

(2) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2013, que les objectifs société 2012 et 2013 aient été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(3) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté que les objectifs société pour 2014 aient été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(4) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation, à fin juin 2016, de certains objectifs stratégiques non divulgués. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité. Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits sera annulée, l'autre moitié des droits demeurant en vigueur.

Au cours de l'exercice 2015, aucun bon de souscription d'action n'a été exercé.

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

Le nombre d'actions susceptibles d'être émises au 31 mars 2016 au titre des 1 143 520 options de souscription d'action en circulation au 31 décembre 2015 s'élève à 228 704 compte tenu du regroupement par 5 des actions intervenues le 3 décembre 2015.

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2015, des options de souscription d'action ont été attribuées, comme suit :

- Par décision du Conseil d'administration du 30 janvier 2015, il a été attribué, en vertu de l'autorisation de l'Assemblée générale du 22 octobre 2014, 200 000 options de souscription d'action émises à un prix d'exercice de €1.87. Ces options permettraient, sous réserve de l'atteinte des conditions de performance, la souscription de 40 000 actions nouvelles compte tenu du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015. L'acquisition de ces droits est subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à la fin de l'année 2015, que les objectifs société pour 2015 ont été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

Par ailleurs, 562 715 options donnant droit à 112 543 actions (compte tenu du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) ont été annulées suite au départ de salariés ou ont expiré depuis le 1er janvier 2015.

Les attributions réalisées en 2015 sont soumises à des conditions de performance consistant en la constatation par le Conseil d'administration de l'atteinte, à hauteur de 70% au moins, des objectifs société pour 2015, ce qui a été le cas.

Un actionnaire qui détiendrait 1% du capital au 31 décembre 2015, détiendrait après cette émission potentielle de 228 704 actions nouvelles environ 0,99% du capital et des droits de vote sur la base du nombre d'actions existantes au 31 mars 2016, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 222-15-5 du Règlement général de l'AMF).

La Société n'a émis aucune option d'achat d'action. Les options ne pourront être exercées qu'à la condition que le Bénéficiaire ait la qualité de salarié ou de mandataire social d'une société du groupe à la date à laquelle il exerce ses options.

Le tableau suivant présente une synthèse des options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2015.

## Options en circulation au 31 décembre 2015

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Nombre d'options annulées ou expirées	Options en circulation	Options Exercées	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(1)	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(1) en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015
<b>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 17 juin 2009 :</b>									
22/03/2012	360 600	22-mars-15	22-mars-18	2,25	219 500	141 100	0	141 100	28 220
02/04/2012	100 000	02-avr.-15	02-avr.-18	2,91	0	100 000	0	100 000	20 000
<i>Sous total</i>	460 600				219 500	241 100	0	241 100	48 220
<b>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :</b>									
13/09/2012	104 720	13-sept-16	13-sept-18	2,62	99 600	5 120	0	5 120	1 024
24/10/2012	60 000	24-oct-16	24-oct-18	2,52	60 000	0	0	0	0
19/12/2012	35 000	19-déc-16	19-déc-18	2,31	0	35 000	0	35 000	7 000
19/02/2013	148 200	20-févr-17	20-févr-19	3,36	87 800	60 400	0	60 400	12 080
09/04/2013	30 000	09-avr-17	09-avr-19	3,01	30 000	0	0	0	0
20/08/2013	110 200	20-août-17	20-août-19	2,48	75 000	35 200	0	35 200	7 040
11/11/2013	235 600	11-nov-17	11-nov-19	2,56	167 200	68 400	0	68 400	13 680
06/03/2014	440 917	06-mars-18	06-mars-20	2,6	107 717	333 200	0	333 200	66 640
22/05/2014	132 104	22-mai-18	22-mai-20	2,35	9 004	123 100	0	123 100	24 620
30/07/2014	54 003	30-juil-18	30-juil-20	2,15	4 003	50 000	0	50 000	10 000
<i>Sous total</i>	1 350 744				640 324	710 420	0	710 420	142 084
<b>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :</b>									
30/01/2015	200 000	30-janv-19	30-janv-21	1,87	0	200 000	0	200 000	40 000
					<b>2 011 344</b>	<b>859 824</b>	<b>1 151 520</b>	<b>1 151 520</b>	<b>230 304</b>

(1) après ajustement du 23/12/2009

Les options de souscription attribuées en 2010, 2011, 2012, 2013, 2014 et 2015 sont soumises à des conditions de performance :

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2010 était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2010 que pour 2011 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2011 était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2011 que pour 2012 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2012 était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2012 que pour 2013 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2013 était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2013 que pour 2014 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2014 était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2014 que pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2015 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2016, il n'y a pas eu d'attribution d'options de souscription d'action.

Informations relatives aux dix salariés non mandataires sociaux principaux attributaires en 2015 :

Les attributions réalisées en 2015 sont soumises à des conditions de performance consistant en la constatation par le Conseil d'administration de l'atteinte, à hauteur de 70% au moins, des objectifs société pour 2015, ce qui a été le cas. Le seul bénéficiaire d'options de souscription d'actions attribuées en 2015 est un mandataire social, Michele Garufi, Président Directeur Général.

OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D' ACTIONS CONSENTIES AUX DIX PREMIERS SALARIES NON MANDATAIRES SOCIAUX ATTRIBUTAIRES ET OPTIONS LEVEES PAR CES DERNIERS	Nombre total d'options attribuées/d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré par action en euros	Plan
Options consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux dix salariés de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	0	0	Assemblée Générale du 22 octobre 2014

Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment, levées, durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	-	-	-
--	---	---	---

## 17.2.4 Actions gratuites

Le tableau suivant présente une synthèse des actions gratuites en circulation au 31 décembre 2015 :

Date du Conseil d'administration	Catégorie <sup>(1)</sup>	Actions attribuées	Point de départ de l'exercice des actions	Actions annulées ou expirées	Actions acquises	Total à émettre	Total à émettre en tenant compte du regroupement d'actions <sup>(2)</sup>
<b>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :</b>							
13/09/2012	A	212 180	13/09/2015	105 480	106 700	-	-
13/09/2012	B	245 970	13/09/2016	38 300	-	207 670	41 534
19/02/2013	A	207 500	19/02/2016	60 800	-	146 700	29 340
19/02/2013	B	212 400	19/02/2017	5 400	-	207 000	41 400
06/03/2014	A	201 690	06/03/2017	68 960	-	132 730	26 546
06/03/2014	B	302 720	06/03/2018	38 460	-	264 260	52 852
22/05/2014	A	2 320	22/05/2017	-	-	2 320	464
22/05/2014	B	38 520	22/05/2018	3 600	-	34 920	6 984
30/07/2014	B	21 600	30/07/2018	1 600	-	20 000	4 000
<b>Sous-total</b>		<b>1 444 900</b>		<b>322 600</b>	<b>106 700</b>	<b>1 015 600</b>	<b>203 120</b>
<b>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :</b>							
30/01/2015	A	285 502	30/01/2019	22 002	-	263 500	52 700
30/01/2015	B	626 504	30/01/2019	112 004	-	514 500	102 900
08/05/2015	B	5 000	08/05/2019	-	-	5 000	1 000
<b>Sous-total</b>		<b>917 006</b>		<b>134 006</b>	<b>-</b>	<b>783 000</b>	<b>156 600</b>
<b>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 13 octobre 2015 :</b>							
13/10/2015	C	1 486 000	13/10/2017	-	-	1 486 000	297 200
<b>Total</b>		<b>3 847 906</b>		<b>456 606</b>	<b>106 700</b>	<b>3 284 600</b>	<b>656 920</b>

(1) S'agissant des attributions antérieures au mois d'octobre 2015, le Conseil d'administration avait distingué deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Les actions désignées sous la catégorie « A » sont soumises à une période d'acquisition fixée à trois ans, suivie d'une période de conservation de deux ans. Les actions désignées sous la catégorie « B » sont soumises à une période d'acquisition fixée à quatre ans, sans période de conservation. En octobre 2015, le Conseil d'administration a décidé de ne plus faire de distinction entre les bénéficiaires. Les actions désignées sous la catégorie « C » sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, sans période de conservation.

(2) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

Les actions gratuites attribuées en 2012, 2013, 2014 et 2015 sont soumises à des conditions de performance :

- L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2012 était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2012 que pour 2013 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2013 était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2013 que pour 2014 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.
- L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2014 était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2014 que pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.
- L'acquisition des actions gratuites attribuées entre janvier et septembre 2015 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.
- L'acquisition des actions gratuites attribuées entre octobre et décembre 2015 est subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté la réalisation, au 30 juin 2016, de certains objectifs stratégiques. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

Il est précisé que, s'agissant des attributions antérieures au mois d'octobre 2015, le Conseil avait distingué deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Au 31 décembre 2015, pour 1 452 714 droits donnant accès à 290 543 actions (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015), la période d'acquisition est fixée à quatre ans, sans période de conservation et pour 909 192 droits donnant accès à 181 838 actions (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015), la période d'acquisition est fixée à trois ans, suivie d'une période de conservation de deux ans.

En 2015, il a été procédé :

- (i) en vertu de l'autorisation du 22 octobre 2014, à l'attribution de 285 502 droits donnant accès à 57 100 actions gratuites (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) soumises à une période d'acquisition de trois ans suivie d'une période de conservation de deux ans et de 631 504 droits donnant accès à 126 301 actions (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) soumis à une période d'acquisition de quatre ans, sans période de conservation :
- (ii) en vertu de l'autorisation du 13 octobre 2015, à l'attribution de 1 486 000 droits donnant accès à 297 200 actions gratuites (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) soumises à une période d'acquisition de deux ans, sans période de conservation.

Lors de l'attribution d'actions gratuites au Président Directeur Général il a été attribué au cours du même exercice, des actions gratuites ou des options de souscription d'actions à l'ensemble des salariés du groupe conformément aux dispositions des articles L. 225-186-1 et L. 225-197-6 du Code de commerce.

#### Informations relatives aux dix salariés non mandataires sociaux principaux attributaires en 2015 :

L'acquisition des actions gratuites attribuées entre janvier et septembre 2015 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

L'acquisition des actions gratuites attribuées entre octobre et décembre 2015 est subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté la réalisation, au 30 juin 2016, de certains objectifs stratégiques. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.



ACTIONS GRATUITES ATTRIBUEES DURANT L'EXERCICE AUX DIX SALARIES AYANT REÇU LE PLUS GRAND NOMBRE D' ACTIONS GRATUITES	Nombre d'actions gratuites attribuées/d'actions acquises/d' actions cessibles	Plan
Actions gratuites attribuées, durant l'exercice, aux dix salariés de la Société et de ses filiales, ayant reçu le plus grand nombre d'actions gratuites (information globale)	252 000 <sup>68</sup>	Assemblée Générale du 27 juillet 2012
Actions gratuites attribuées, durant l'exercice, aux dix salariés de la Société et de ses filiales, ayant reçu le plus grand nombre d'actions gratuites (information globale)	928 000 <sup>69</sup>	Assemblée Générale du 13 octobre 2015
Actions gratuites de la Société définitivement acquises, durant l'exercice, par les neuf salariés de la Société et de ses filiales, dont le nombre est le plus élevé (information globale)	102 740 <sup>70</sup>	Assemblée Générale du 22 mai 2007

### 17.3 Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur

Il n'existe pas d'accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur.

68 Donnant accès à 50 000 actions compte tenu du regroupement par cinq des actions intervenu le 03 décembre 2015.

69 Donnant accès à 185 600 actions compte tenu du regroupement par cinq des actions intervenu le 03 décembre 2015.

70 Donnant accès à 20 548 actions compte tenu du regroupement par cinq des actions intervenu le 03 décembre 2015.

## Note méthodologique informations RSE (Grenelle II)

Table de correspondance Grenelle II : Dispositions sociales. [Note : cf commentaire au paragraphe 8.2.3]

Social	Présence	Commentaires
Emploi		
L'effectif total et la répartition des salariés par sexe et par zone géographique	section 17.1	
Les embauches et les licenciements	section 17.1	
Les rémunérations et leur évolution	section 17.1	
Organisation du travail		
L'organisation du temps de travail	section 17.1	
<hr/>		
L'absentéisme	section 17.1	
<hr/>		
Relations sociales		
L'organisation du dialogue social	section 17.1	
Le bilan des accords collectifs	section 17.1	
Santé et sécurité		
Les conditions de santé et de sécurité au travail	section 17.1	
Le bilan des accords signés avec les organisations syndicales	*	La santé et la sécurité reposent, en particulier, sur les instances de représentation du personnel. Elles n'ont pas donné lieu à la conclusion d'accords sociaux.
Les accidents du travail (Tf, Tg) et les maladies professionnelles	Section 17.1	Cet indicateur n'est pas pertinent au regard du nombre de salarié de Nicox
Formation		
Les politiques mises en œuvre	section 17.1	
Le nombre total d'heures de formation	section 17.1	
<hr/>		
Diversité et égalité des chances / égalité de traitement		
Mesures mises en œuvre pour l'égalité homme / femme	section 17.1	
Mesures en faveur de l'emploi et de l'insertion des personnes handicapées	section 17.1	

Mesures prises en faveur de la lutte contre les discriminations

Le groupe n'a pas identifié d'enjeux associés à la discrimination

Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'OIT relatives à

Elimination des discriminations en matière d'emploi

Liberté d'association et droit de négociation collective \*

Elimination du travail forcé \*

Abolition du travail des enfants \*

Le groupe affirme son engagement aux principes fondamentaux de l'OIT. Il s'agit d'une obligation légale dans les pays où nous opérons

## 18 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

### 18.1 Actionnariat de la Société

Sur la base des déclarations de seuils statutaires et légaux reçus par la Société, son actionnariat est le suivant (étant précisé qu'un regroupement par 5 des actions est intervenu en date du 3 décembre 2015) :

	Au 31 décembre 2015			Au 31 décembre 2014			Au 31 décembre 2013		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Banque Publique d'Investissement (ex Fond Stratégique d'Investissement)	790 514	3,46	3,46	3 952 574	3.98	3.98	3 952 574	5.32	5.32
New Enterprises Associates	283 094	1,24	1,24	3 536 486	3.57	3.57			
Michele Garufi (PDG de Nicox SA)	181 051	0,79,	0,79	905 259	0.91	0.91	905 259	1.22	1.22
Elizabeth Robinson (Président de Nicox Srl)	74 060	0,32	0,32	370 302	0.37	0 37	520 302	0.70	0.70
Auto-détenues	50 903	0,22	0,22	-	-	-	-	-	-
Public	21 490 047	93,97	93,97	90 477 027	91.17	91.17	66 173 476	89.04	89.04
<b>Total</b>	<b>22 869 669</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>99 241 648</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>74 316 858</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

La Société n'a pas connaissance d'autres actionnaires détenant plus de 2% du capital ou des droits de vote. A la connaissance de la Société, il n'existe pas de pacte d'actionnaire ou d'action de concert. Il est précisé que la Société, compte tenu de la structure actuelle de son actionnariat, ne prend pas de mesure spécifique pour éviter qu'un contrôle de son capital soit exercé de manière abusive.

La Société n'est pas en mesure de communiquer le nombre approximatif de ses actionnaires. Les informations connues de la Société relativement au nombre d'actions détenues par ses salariés figurent à la section 17.1 du présent document.

Il est précisé que la Société détient au 31 mars 2016 64 246 actions propres dans le cadre de son programme de rachat d'actions.

#### Déclarations de franchissement de seuils statutaires et/ou légaux au cours de l'exercice 2015

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, la Société n'a pas reçu de déclarations de franchissement de seuil.

### 18.2 Existence de droits de vote différents

Il n'existe pas de clause statutaire prévoyant un droit de vote double en faveur des actionnaires de la Société. Il n'existe pas non plus de clause statutaire prévoyant une limitation des droits de vote.

### **18.3 Contrôle de la Société**

Aucune personne physique ou morale ne détient, conjointement ou séparément, directement ou indirectement, le contrôle de la Société.

### **18.4 Accord sur un changement de contrôle de la Société**

Le Groupe n'a connaissance d'aucun accord susceptible d'entraîner ultérieurement un changement de contrôle de la Société.

## **19 OPERATIONS AVEC DES APPARENTES**

Les opérations avec des apparentés sont présentés à la note 25 des comptes consolidés figurant à la section 20.3 du présent document.

Le rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions et engagements règlementés relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2015 est reproduit ci-après :

## Nicox

Assemblée générale d'approbation des comptes  
de l'exercice

**Rapport spécial des commissaires aux comptes  
sur les conventions et engagements**

NOVANCES - DAVID & ASSOCIES  
455, promenade des Anglais  
Immeuble Horizon  
06285 Nice Cedex 03  
S.A.S. au capital de € 62.500

Commissaire aux Comptes  
Membre de la compagnie  
régionale d'Aix-en-Provence - Bastia

ERNST & YOUNG Audit  
1/2, place des Saisons  
92400 Courbevoie - Paris-La Défense 1  
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes  
Membre de la compagnie  
régionale de Versailles

Nicox

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015

### **Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés**

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions et engagements. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

### **Conventions et engagements soumis à l'approbation de l'assemblée générale**

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement autorisés au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce.

### **Conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale**

En application de l'article R. 225-30 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

#### **1. Avec la société Nicox Pharma, filiale de votre société**

##### ***Nature et objet***

Votre société a signé en date du 21 juin 2012 un accord de licence avec la société Rapid Pathogen Screening, Inc. vous donnant l'accès aux tests diagnostiques innovants de RPS.



Suite à l'accord signé avec RPS, le conseil d'administration du 13 septembre 2012 a autorisé un accord de sous-licence et de distribution avec la société Nicox Inc., d'une part, et la société Nicox Pharma, d'autre part.

L'objet de ces accords est de sous-licencier à Nicox Pharma certains droits pour le monde entier, hors Etats-Unis et Canada.

La sous-licence porte sur les droits consentis à votre société en vertu de l'accord conclu avec RPS en date du 1<sup>er</sup> juillet 2012.

**Modalités**

Cette convention n'a eu aucune incidence financière au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

**2. Avec Michele Garufi, président du conseil d'administration et président-directeur général de votre société**

**a. Nature et objet:**

Le conseil d'administration du 15 juin 2011 a décidé de s'engager à verser directement à l'INPS (organisme italien des retraites) les sommes nécessaires au rachat, au bénéfice de M. Michele Garufi, de droits à la retraite correspondant à une période maximale de six ans et neuf mois. Cette durée correspond à la période comprise entre mars 1996 et décembre 2002 pendant laquelle M. Michele Garufi exerçait déjà les fonctions de président-directeur général.

**Modalités**

Cette convention précise que le montant des droits à la retraite correspondant à cette période représente un montant maximal de € 200.000 étant précisé que les taxes, charges et cotisations patronales ne sont pas incluses dans ce montant et dès lors s'y ajouteront, le cas échéant.

Cette convention n'a eu aucune incidence financière au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

**b. Nature et objet**

Le conseil d'administration du 15 juin 2011 a décidé (renouvelant un précédent engagement selon les mêmes termes du 3 avril 2008) qu'en cas de révocation de ses fonctions de président-directeur général, sauf en cas de révocation pour faute grave, M. Michele Garufi pourrait recevoir une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le conseil d'administration de la réalisation, au moment de sa révocation, d'au moins un des critères de performance suivants :

- un accord de collaboration ou de licence en cours ;
- un composé en phase active de développement clinique par la société.

Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation.

**Modalités**

Cette convention n'a eu aucune incidence financière au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

**3. Avec la société SpePharm Holding BV, dont M. Jean-François Labbé est administrateur commun avec votre société**

**Nature et objet**

Le conseil d'administration du 29 juillet 2010 a autorisé un accord de confidentialité conclu entre votre société et la société SpePharm Holding BV, société néerlandaise, en date du 5 octobre 2010, dans le contexte de discussions en vue d'une éventuelle alliance stratégique entre les deux entités. Ce contrat a pris fin le 5 octobre 2015.

**Modalités**

Cette convention n'a eu aucune incidence financière au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

4. Avec la société Xanodyne Pharmaceuticals, Inc., dont M. Vaughn Kallian était administrateur commun avec votre société

***Nature et objet***

Le conseil d'administration du 17 décembre 2009 a autorisé un accord de confidentialité conclu entre votre société et la société Xanodyne Pharmaceuticals, Inc, société américaine, en date du 4 février 2010, dans le contexte de discussions en vue d'un éventuel accord pour l'acquisition des actions de cette dernière par votre société. Cet accord de confidentialité a été notifié aux commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 16 février 2010 et approuvé par l'assemblée générale du 15 juin 2011.

***Modalités***

M. Vaughn Kallian a démissionné de ses fonctions d'administrateur à effet du 11 août 2014. Cette convention n'a eu aucune incidence financière au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

5. Avec la société Relivia Srl, dont M. Michele Garufi est président du conseil d'administration de la société Relivia Srl et président-directeur général de votre société

***Nature et objet***

Le conseil d'administration du 25 juillet 2008 a autorisé un accord de confidentialité conclu en date du 29 septembre 2008 entre votre société et la société Relivia Srl, société italienne de recherche et développement, dans le contexte de discussions en vue d'un éventuel accord de collaboration portant sur un composé de votre société.

Nous vous rappelons que cette convention a été approuvée par l'assemblée générale ordinaire du 17 juin 2009.

***Modalités***

Cette convention n'a eu aucune incidence financière au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

6. Avec la société Biolipox AB devenue Orexo AB, dont M. Bengt Samuelsson était administrateur commun avec votre société

***a. Nature et objet***

L'accord-cadre entre votre société et la société Biolipox AB, devenue Orexo AB, portant sur la recherche, le développement et la commercialisation des composés pharmaceutiques concernant les NO-donneurs, notamment dans le domaine des maladies respiratoires, a été conclu le 15 janvier 2003, sauf en ce qui concerne le NO-Cetirizine, pour lequel un nouvel accord a été conclu le 18 mai 2006. L'accord cadre comporte quatre amendements destinés à préciser les modalités d'application de l'accord à certains composés. Un avenant à l'amendement du 15 janvier 2003 a été conclu avec effet au 1<sup>er</sup> août 2004 afin de modifier, en particulier, le pourcentage des revenus de licence que la société Biolipox AB, devenue Orexo AB, pourrait être amenée à verser à votre société.

***Modalités***

Si l'une des parties contracte des licences avant le quinzième anniversaire de la date de signature du contrat, elle devra verser un pourcentage des revenus de la licence à l'autre partie jusqu'au terme de la licence contractée. Ce pourcentage est défini au sein de quatre accords spécifiques de collaboration.

En l'absence de licence déposée pour ce produit à ce jour, cette convention n'a eu aucune incidence financière au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

***b. Nature et objet***

Le 18 mai 2006, il a été conclu un contrat de licence avec la société Biolipox AB, devenue Orexo AB, qui a remplacé les accords existants du 15 janvier 2003, amendés le 10 mai 2004 avec effet au 1<sup>er</sup> août 2004, sur le NO-Cetirizine. L'objet de ce nouvel accord est:

- de donner acte à la société Biolipox AB, devenue Orexo AB, de son intention de poursuivre le développement du NO-Cetirizine au travers d'un accord de sous-licence ;
- de prévoir les principales conditions d'un tel accord de sous-licence.

**Modalités**

Les termes du contrat du 15 janvier 2003 sont repris de manière plus détaillée mais restent fondamentalement inchangés.

Si l'une des parties contracte des licences avant le quinzième anniversaire de la date de signature du contrat, elle devra verser un pourcentage des revenus de la licence à l'autre partie jusqu'au terme de la licence contractée. Ce pourcentage est défini dans quatre accords spécifiques de collaboration.

En l'absence de licence déposée pour ce produit à ce jour, cette convention n'a eu aucune incidence financière au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

Cette convention a été approuvée par l'assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007.

Nice et Paris-La Défense, le 14 avril 2016

Les Commissaires aux Comptes

NOVANCES - DAVID & ASSOCIES

ERNST & YOUNG Audit

Jean-Pierre Giraud

Nicolas Pfeuty

## **20 INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR**

### **20.1 Informations financières historiques**

Les comptes consolidés 2012 et 2013 sont inclus par référence dans le présent Document de Référence comme indiqué en page 2 du présent document.

### **20.2 Informations financières pro-forma**

Sans objet.

### **20.3 Etats financiers consolidés au 31 décembre 2014**

**Nicox**

Exercice clos le 31 décembre 2015

**Rapport des commissaires aux comptes  
sur les comptes consolidés**

**NOVANCES - DAVID & ASSOCIES**

455, promenade des Anglais  
Immeuble Horizon  
06285 Nice Cedex 03  
S.A.S. au capital de € 62.500

Commissaire aux Comptes  
Membre de la compagnie  
régionale d'Aix-En-Provence - Bastia

**ERNST & YOUNG Audit**

1/2, place des Saisons  
92400 Courbevoie - Paris-La Défense 1  
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes  
Membre de la compagnie  
régionale de Versailles

Nicox

Exercice clos le 31 décembre 2015

**Rapport des commissaires aux comptes  
sur les comptes consolidés**

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2015, sur :

le contrôle des comptes consolidés de la société Nicox, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;

la justification de nos appréciations ;

la vérification spécifique prévue par la loi.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

**I. Opinion sur les comptes consolidés**

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes consolidés. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes consolidés de l'exercice sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 2.4 « Comparabilité des comptes au 1<sup>er</sup> janvier et pour l'exercice 2014 » de l'annexe des comptes consolidés qui expose les éléments ayant conduit à enregistrer rétroactivement une correction des comptes antérieurement publiés en application des dispositions d'IAS 8.

**II. Justification des appréciations**

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

### ***Estimations comptables***

La note 4 de l'annexe des comptes consolidés mentionne les estimations et les jugements comptables déterminants retenus par la direction concernant notamment les regroupements d'entreprise, les actifs incorporels et les objectifs sociétés.

Nos travaux ont consisté à apprécier les données et les hypothèses sur lesquelles se fondent ces estimations et jugements, à revoir par sondages les calculs effectués par votre société, à examiner les procédures d'approbation de ces estimations par la direction et à vérifier que cette note de l'annexe donne une information appropriée sur les hypothèses retenues par votre société.

Nous avons procédé à l'appréciation du caractère raisonnable de ces estimations.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes consolidés, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

### **III. Vérification spécifique**

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Nice et Paris-La Défense, le 14 avril 2016

Les Commissaires aux Comptes

NOVANCES - DAVID & ASSOCIES

ERNST & YOUNG Audit

Jean-Pierre Giraud

Nicolas Pfeuty

**ETATS FINANCIERS CONSOLIDES 31 DECEMBRE 2015**



	Notes	2015	2014 Retraité *
<b>Chiffre d'affaires</b>	5.2	<b>9 963</b>	<b>5 982</b>
Coût des ventes		(5 306)	(3 291)
<b>Marge brute</b>		<b>4 657</b>	<b>2 691</b>
Frais commerciaux		(13 631)	(13 524)
Frais de recherche et développement		(6 303)	(4 432)
Frais administratifs		(11 723)	(10 636)
Autres produits	5.3	1 825	1 337
Autres charges	5.4	(807)	(646)
<b>Résultat opérationnel avant Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles et Dépréciation des immobilisations incorporelles</b>		<b>(25 981)</b>	<b>(25 210)</b>
Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles		(2 920)	4 522
Dépréciation des immobilisations incorporelles		-	(879)
<b>Résultat opérationnel</b>		<b>(28 900)</b>	<b>(21 567)</b>
Produits financiers		1 545	535
Charges financières		(550)	(857)
<b>Résultat financier net</b>	5.6	<b>996</b>	<b>(322)</b>
<b>Résultat avant impôt</b>		<b>(27 905)</b>	<b>(21 889)</b>
Charge d'impôt sur le résultat	6	(34)	(97)
<b>Résultat après impôt des activités poursuivies</b>		<b>(27 939)</b>	<b>(21 986)</b>
Résultat des activités abandonnées, net d'impôt		-	(1 172)
<b>Résultat net</b>		<b>(27 939)</b>	<b>(23 158)</b>
Attribuable aux propriétaires de la Société		(27 939)	(23 158)
<b>Résultat par action</b>	7.1	<b>(1,25)</b>	<b>(1,43)</b>
Résultat de base/dilué par action des activités poursuivies (en euros)	7.2	(1,25)	(1,36)
Résultat de base/dilué par action des activités abandonnées (en euros)		-	(0,07)

\* Voir note 2.4.

Nicox S.A.

ÉTAT CONSOLIDÉ DE LA SITUATION FINANCIÈRE  
AU 31 DECEMBRE  
EN MILLIERS D'EUROS

ACTIFS	Notes	2015	2014 Retraité *
<b>Actifs non courant</b>			
Goodwill	10	32 245	29 490
Immobilisations incorporelles	9	92 141	80 799
Immobilisations corporelles	8	866	902
Autres actifs financiers non courants	15	253	95
<b>Total actifs non courants</b>		<b>125 505</b>	<b>111 285</b>
<b>Actifs courants</b>			
Stocks	11	948	1 504
Clients	12	3 027	1 605
Subventions publiques à recevoir	13	727	1 238
Autres actifs courants	14	3 013	2 168
Charges constatées d'avance		526	367
Actifs financiers courants		532	9 253
Trésorerie et équivalents de trésorerie		29 070	22 619
<b>Total actifs courants</b>		<b>37 843</b>	<b>38 755</b>
<b>TOTAL DES ACTIFS</b>		<b>163 348</b>	<b>150 041</b>
<b>PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES</b>			
<b>Capitaux propres</b>			
Capital social	16	22 870	19 848
Prime d'émission	16	469 119	447 211
Réserve de conversion	16.3	10 049	2 683
Actions propres		(458)	-
Réserves	16.2	(372 310)	(350 303)
Résultat net	16.2	(27 939)	(23 158)
<b>Total des capitaux propres</b>		<b>101 331</b>	<b>96 281</b>
<b>Passifs non courants</b>			
Passifs financiers non courants	19	1 567	1 315
Passifs financiers non courants liées aux regroupements d'entreprises		2 066	14 683
Impôts différés	20	30 759	27 783
Provisions	18	617	548
<b>Total passifs non courants</b>		<b>35 009</b>	<b>44 329</b>
<b>Passifs courants</b>			
Passifs financiers courants	19	308	540
Passifs financiers courants liés aux regroupements d'entreprises		16 832	619
Dettes fournisseurs		5 364	3 635
Produits reportés		2	-
Autres passifs courants	21	4 502	4 636
<b>Total passifs courants</b>		<b>27 008</b>	<b>9 430</b>
<b>TOTAL DES PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES</b>		<b>163 348</b>	<b>150 041</b>

\* Voir note 2.4.

Nicox S.A.

ÉTAT CONSOLIDÉ DES AUTRES ÉLÉMENTS DU RÉSULTAT GLOBAL  
AU 31 DÉCEMBRE  
EN MILLIERS D'EUROS

	2015	2014 Retraité *
<b>Résultat net</b>	<b>(27 939)</b>	<b>(23 158)</b>
Variation du périmètre de consolidation	-	176
Activités à l'étranger – écart de conversion	7 366	2 279
Autres	127	-
<b>Éléments susceptibles d'être reclassés ultérieurement en résultat</b>	<b>7 493</b>	<b>2 455</b>
Variation du périmètre de consolidation	(128)	121
Gains et pertes actuariels	46	(93)
<b>Éléments qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat</b>	<b>(82)</b>	<b>28</b>
<b>Autres éléments du résultat global, nets d'impôt, attribuables aux propriétaires de la Société</b>	<b>7 411</b>	<b>2 483</b>
<b>Résultat global, attribuable aux propriétaires de la Société</b>	<b>(20 527)</b>	<b>(20 675)</b>

\* Voir note 2.4.

Nicox S.A.

**TABLEAU CONSOLIDE DES FLUX DE TRESORERIE  
AU 31 DECEMBRE  
EN MILLIERS D'EUROS**

	2015	2014 Retraité *
<b>Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles</b>		
<b>Résultat net</b>	<b>(27 939)</b>	<b>(23 158)</b>
Résultat net des activités abandonnées	-	(1 172)
Résultat net des activités poursuivies	(27 939)	(21 986)
<b>Rapprochement de la perte nette et de la trésorerie utilisée pour les activités opérationnelles</b>		
Amortissement et dépréciation	1 340	2 285
Résultat de cession	273	815
Résultat financier net	126	37
Charges liées aux paiements en actions	1 080	1 576
Provisions	148	160
Impôts différés	35	18
Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles	2 920	(4 522)
Intérêts versés	(127)	(36)
<b>Flux de trésorerie opérationnels avant variation du besoin en fonds de roulement</b>	<b>(22 143)</b>	<b>(21 653)</b>
(Augmentation)/diminution des stocks	556	(124)
(Augmentation) des créances clients et autres actifs courants	(2 813)	(2 571)
(Augmentation)/diminution des subventions publiques à recevoir	511	(672)
Augmentation/(diminution) des dettes fournisseurs et autres passifs courants	1 608	(7 825)
<b>Variation du besoin en fonds de roulement</b>	<b>(137)</b>	<b>(11 191)</b>
<b>Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles des activités poursuivies</b>	<b>(22 281)</b>	<b>(32 843)</b>
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles des activités abandonnées	-	(68)
<b>Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles</b>	<b>(22 281)</b>	<b>(32 912)</b>
<b>Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement</b>		
Acquisition d'une filiale, nette de trésorerie	(619)	230
Cession d'une filiale, nette de trésorerie	-	7 827
Produit de cession d'immobilisations corporelles	-	2
Produit de cession d'actifs financiers	6	2
Acquisition d'immobilisations incorporelles	(3 276)	(800)
Acquisition d'immobilisations corporelles	(555)	(814)
(Acquisition) / cessions d'actifs financiers	8 879	(3,203)
<b>Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement des activités poursuivies</b>	<b>4 435</b>	<b>(3 244)</b>
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement des activités abandonnées	-	(68)
<b>Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement</b>	<b>4 435</b>	<b>(3 176)</b>
<b>Flux de trésorerie liés aux activités de financement</b>		
<b>Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement des activités poursuivies <sup>(1)</sup></b>	<b>24 292</b>	<b>(20)</b>
<b>Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement</b>	<b>24 292</b>	<b>(20)</b>
<b>Augmentation / (Diminution) de trésorerie</b>	<b>6 446</b>	<b>(29 755)</b>
<b>Trésorerie et équivalents de trésorerie en début d'exercice</b>	<b>22 619</b>	<b>52 366</b>
Impact des variations de taux de change sur la trésorerie	5	8
Trésorerie liée aux activités abandonnées	-	-
Trésorerie liée aux activités poursuivies	29 070	22 619
<b>Trésorerie et équivalents de trésorerie en fin d'exercice</b>	<b>29 070</b>	<b>22 619</b>

\* Voir note 2.4.

(1) Composé de (i) € 24 929 000 provenant de la levée de fond réalisée le 6 mars 2015, (ii) l'annulation des actions propres pour un montant négatif de € 458 000 ainsi que (iii) la diminution d'emprunt pour un total de € 180 000.

Nicox S.A.

ÉTAT CONSOLIDÉ DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES  
AU 31 DECEMBRE  
EN MILLIERS D'EUROS, A L'EXCEPTION DES DONNÉES PAR ACTION

	Capital social			Réserve de conversion	Réserves	Résultat net	Capital attribuable aux propriétaires de la Société	Total des capitaux propres
	Actions ordinaires *	Montant *	Prime d'émission					
Au 1 <sup>er</sup> janvier 2014, tel que publié antérieurement	14 863 372	14 863	398 188	404	(333 928)	(18 145)	61 382	61 382
Impact des corrections sur l'exercice antérieur (net d'impôt)	-	-	(207)	-	(25)	15	(216)	(216)
<b>Au 1<sup>er</sup> janvier 2014, retraité **</b>	<b>14 863 372</b>	<b>14 863</b>	<b>397 981</b>	<b>404</b>	<b>(333 953)</b>	<b>(18 130)</b>	<b>61 166</b>	<b>61 166</b>
Résultat net, tel que publié antérieurement	-	-	-	-	-	(22 892)	(22 892)	22 892
Impact des corrections sur l'exercice antérieur (net d'impôt)	-	-	-	-	-	(266)	(266)	(266)
<b>Résultat net, retraité **</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>(23 158)</b>	<b>(23 158)</b>	<b>(23 158)</b>
Autres éléments du résultat global, tels que publiés antérieurement	-	-	-	6 897	-	-	6 897	6 897
Impact des corrections sur l'exercice antérieur	-	-	-	(4 618)	204	-	(4 414)	(4 414)
<b>Autres éléments du résultat global, retraités **</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>2 279</b>	<b>204</b>	<b>-</b>	<b>2 483</b>	<b>2 483</b>
<b>Résultat global, retraité **</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>2 279</b>	<b>204</b>	<b>(23 158)</b>	<b>(20 675)</b>	<b>(20 675)</b>
Emission d'actions ordinaires, telle que publiée antérieurement	4 984 958	4 985	52 157	-	-	-	57 142	57 142
Impact des corrections sur l'exercice antérieur	-	-	(2 927)	-	-	-	(2 927)	(2 927)
<b>Emission d'actions ordinaires, retraitée **</b>	<b>4 984 958</b>	<b>4 985</b>	<b>49 230</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>54 215</b>	<b>54 215</b>
Allocation du résultat de l'exercice précédent	-	-	-	-	(18 130)	18 130	-	-
Rémunération en actions	-	-	-	-	1 576	-	1 576	1 576
<b>Au 31 décembre 2014, retraité **</b>	<b>19 848 330</b>	<b>19 848</b>	<b>447 211</b>	<b>2 683</b>	<b>(350 303)</b>	<b>(23 158)</b>	<b>96 281</b>	<b>96 281</b>

Nicox S.A.

ÉTAT CONSOLIDÉ DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES  
AU 31 DÉCEMBRE  
EN MILLIERS D'EUROS, À L'EXCEPTION DES DONNÉES PAR ACTION

	Capital social			Actions propres	Réserve de conversion	Réserves	Résultat net	Capital attribuable aux propriétaires de la Société	Total des capitaux propres
	Actions ordinaires *	Montant *	Prime d'émission						
<b>Au 1er janvier 2015</b>	<b>19 848 330</b>	<b>19 848</b>	<b>447 211</b>	-	<b>2 683</b>	<b>(350 303)</b>	<b>(23 158)</b>	<b>96 281</b>	<b>96 281</b>
Résultat net	-	-	-	-	-	127	(28 065)	(27 939)	(27 939)
Autres éléments du résultat global	-	-	-	-	7 366	(82)	127	7 411	7 411
<b>Résultat global de la période</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>7 366</b>	<b>45</b>	<b>(27 939)</b>	<b>(20 527)</b>	<b>(20 527)</b>
Allocation du résultat de l'exercice précédent	-	-	-	-	-	(23 158)	23 158	-	-
Actions propres	-	-	-	(458)	-	26	-	(432)	(432)
Émission d'actions ordinaires	3 021 340	3 021	21 908	-	-	-	-	24 929	24 929
Rémunération en actions	-	-	-	-	-	1 080	-	1 080	1 080
<b>Au 31 décembre 2015</b>	<b>22 869 670</b>	<b>22 869</b>	<b>469 119</b>	<b>(458)</b>	<b>10 049</b>	<b>(372 310)</b>	<b>(27 939)</b>	<b>101 332</b>	<b>101 332</b>

\* Le 19 octobre 2015, le Groupe a annoncé que son Conseil d'administration procédait à un regroupement par 5 de ses actions ordinaires suite à l'approbation des actionnaires de la Société réunis en Assemblée Générale extraordinaire le 13 octobre 2015. Ce regroupement a pris effet le 3 décembre 2015. En conséquence, et conformément à la norme IAS 33.64, le résultat par action a été rétrospectivement ajusté afin de refléter ce regroupement d'actions (voir note 7). En conséquence, tous les éléments des capitaux propres affectés par ce regroupement ont été ajustés rétrospectivement.

\*\* Voir note 2.4.

## Nicox S.A.

### NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS 31 DECEMBRE 2015

#### 1. ENTITE PRESENTANT LES ETATS FINANCIERS

Nicox S.A. (la « Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est situé 2405, route des Dolines, 06560 Valbonne. Ces états financiers consolidés concernent la Société et ses filiales (collectivement le « Groupe »).

Le Groupe est une société internationale spécialisée en ophtalmologie. Il développe et commercialise un portefeuille diversifié de produits ophtalmiques visant à améliorer la vue des patients, grâce à ses compétences scientifiques et commerciales, et à l'aide de ses partenariats. Le portefeuille de médicaments du Groupe est déjà à un stade de développement avancé. Il inclut notamment le latanoprostène bunod pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (NDA) a d'ailleurs été déposé auprès de la FDA par Baush + Lomb, titulaire de la licence du produit. Il inclut également l'AC-170, au stade pré-NDA aux Etats-Unis pour le traitement du prurit oculaire associé à la conjonctivite allergique, ainsi que deux candidats au stade pré-AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en Europe : AzaSite<sup>®</sup> pour la conjonctivite bactérienne et BromSite<sup>™</sup> pour la douleur et l'inflammation après une chirurgie de la cataracte. Au-delà de ces candidats à un stade avancé, le Groupe développe un portefeuille de produits ophtalmiques de nouvelle génération basés sur sa plate-forme de recherche centrée sur la libération d'oxyde nitrique. Le groupe est présent en Europe et aux États-Unis.

Tous les montants ont été arrondis au millier le plus proche, sauf indication contraire.

Les entités qui composent le Groupe au 31 décembre 2015 sont présentées à la note 26. Seule la société Acix Sec. Corp. a été liquidée au cours de l'exercice 2015, pour un montant non significatif.

#### 2. PRINCIPES COMPTABLES

##### 2.1. Base de présentation et déclaration de conformité

Les comptes consolidés sont établis conformément au référentiel comptable IFRS (International Financial Reporting Standards) de l'IASB (International Accounting Standards Board), tel qu'adopté dans l'Union Européenne au 31 décembre 2015. Ce référentiel est disponible à l'adresse suivante : [http://ec.europa.eu/internal\\_market/accounting/ias/index\\_fr.htm](http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias/index_fr.htm). Les chiffres comparatifs sont les chiffres au 31 décembre 2014.

Le Conseil d'administration de la Société a arrêté les états financiers consolidés le 14 avril 2016. Ils seront soumis pour approbation à l'Assemblée générale des actionnaires qui dispose du pouvoir de les faire modifier.

Le Groupe a préparé ses états financiers conformément au principe de continuité d'exploitation et dispose d'une trésorerie suffisante à un horizon de douze mois suite à l'augmentation de capital réalisée en mars 2015 auprès d'investisseurs privés. Toutefois cette continuité d'exploitation s'apprécie en fonction d'événements post clôture potentiels qui sont décrits en paragraphe 27 notamment l'approbation par la FDA du latanoprostène bunod et le succès des discussions engagées avec des partenaires potentiels pour assurer la croissance de l'activité commerciale européenne.

##### 2.2. Nouvelles normes, interprétations et amendements

Les normes, amendements et interprétations suivants ont été endossés par l'Union Européenne, sont d'application obligatoire au 31 décembre 2015 mais n'ont aucun impact sur les états financiers du Groupe.

- Amendments to IAS 19 – *Defined Benefit Plans: Employee Contributions* ;
- Améliorations annuelles des IFRS, cycle 2010-2012 ;

NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS  
31 DECEMBRE 2015

- Améliorations annuelles des IFRS, cycle 2011-2013.

2.3. Normes amendements et interprétations émis mais non encore en vigueur

Les normes, amendements et interprétations suivants ont été publiés par l'IASB mais n'ont pas encore été endossés par l'Union Européenne au 31 décembre 2015, ou ne sont pas d'application obligatoire au 31 décembre 2015. Le Groupe n'anticipe pas que l'adoption de ces normes, amendements et interprétations ait un impact matériel sur son état du résultat net, sa situation financière ou ses flux de trésorerie.

- IFRS 9 – *Financial Instruments* ;
- IFRS 15 – *Revenue from Contracts with Customers* ;
- IFRS 14 – *Regulatory Deferral Accounts* ;
- Amendments to IFRS 10, IFRS 12 and IAS 28 – *Investment Entities, Applying the Consolidation Exception* ;
- Amendments to IFRS 10 and IAS 28 – *Sale or Contribution of Assets between an Investor and its Associate or Joint Venture* ;
- Amendments to IFRS 11 – *Accounting for Acquisitions of Interests in Joint Operations* ;
- Amendments to IAS 16 and IAS 38 – *Clarification of Acceptable Methods of Depreciation and Amortisation* ;
- Amendments to IAS 1 – *Disclosure Initiative* ;
- Amendments to IAS 27 – *Equity Method in Separate Financial Statements* ;
- Améliorations annuelles des IFRS, cycle 2012-2014.

2.4. Comparabilité des comptes au 1er janvier et pour l'exercice 2014

Les comptes de l'exercice terminé le 31 décembre 2014 ont été ajustés des éléments ci-dessous en conformité avec les règles IFRS.

- a. En application de la norme IFRS 3 – *Regroupements d'entreprises*, le Groupe a modifié au cours de la période d'affectation du prix d'acquisition des sociétés Laboratoires Nicox et Nicox Ophthalmics Inc. certains montants provisoires comptabilisés en 2014. Suite à la finalisation des travaux de valorisation, réalisés dans le cadre de la période d'évaluation, les données comparatives publiées au titre de l'exercice 2014 ont donc été modifiées.  
Nous renvoyons pour cela aux notes 4.1.1 et 4.1.2 pour identifier les principaux retraitements qui ont été effectués.
- b. Le groupe a rétrospectivement comptabilisé des corrections d'erreurs comme suit:
  - Le coût d'acquisition des acquisitions de sociétés réalisées en 2014 et 2013 a été corrigé, conduisant à une diminution du montant de l'écart d'acquisition enregistré en contrepartie des capitaux propres au 31 décembre 2014, pour un montant de €7,5 millions.
  - Le Groupe applique pour la première fois sur l'exercice 2015 la norme IAS 19 révisée qui conduit à la comptabilisation des écarts actuariels en *Autres éléments du résultat global*. Afin d'être en conformité avec cette norme, des retraitements ont été opérés de façon rétrospective sur l'état de la situation financière et l'état du résultat net de l'exercice 2014. Le montant des écarts actuariels retraités en *Autres éléments du résultat global* représente un produit de €93 000 au 31 décembre 2014, et €25 000 au 1<sup>er</sup> janvier 2014.



NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS  
31 DECEMBRE 2015

- c. Enfin, le Groupe a procédé à des reclassements et créations de comptes au sein de ses états financiers suite aux acquisitions récentes afin de donner une meilleure compréhension de la performance du Groupe et des effets induits par la reconnaissance, à l'état de la situation financière, d'un montant important d'actifs incorporels et de passifs au titre de compléments de prix éventuels. Les modifications suivantes ont été apportées :
- a. Afin d'isoler les variations de valeurs relatives à des dépréciations potentielles et les changements de juste valeur des passifs liés (dettes de compléments de prix), le Groupe a modifié la présentation de ses états financiers comme suit :
- A l'état de la situation financière, création d'un compte de passif libellé *Passifs financiers liés aux regroupements d'entreprises*
  - Au compte de résultat, création de deux comptes : *Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles*, correspondant à la variation du compte de passif nouvellement créé *Passifs financiers liés aux regroupements d'entreprises* ;  
*Dépréciation des immobilisations incorporelles.*
  - Au tableau de flux de trésorerie, création d'une ligne *Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles*.
- b. Afin d'améliorer la compréhension du compte de résultat :
- Création d'un sous-total *Marge brute* afin d'améliorer la compréhension de la performance commerciale du Groupe ;
  - Création d'une ligne *Résultat opérationnel avant variation de la juste valeur des contreparties éventuelles et des dépréciations des immobilisations incorporelles*.

En conséquence les reclassements suivants ont été effectués :

Reclassement au sein de l'état consolidé de situation financière :

- le reclassement du complément de prix relatif à l'acquisition de la société AVEye Biotechnologie GmbH, pour un montant de €840 000 au 31 décembre 2014, au poste *Passifs financiers non courants* (précédemment comptabilisé dans les *Autres emprunts et dettes financières*) étant donné que cette transaction n'a pas été traitée comme un regroupement d'entreprises mais comme une acquisition d'actifs ;
- le reclassement des compléments de prix relatifs aux acquisitions de la société Nicox Ophthalmics pour un montant de €14 683 000 au 31 décembre 2014, au poste *Passifs financiers non courants liées aux regroupements d'entreprises* (précédemment comptabilisé dans les *Autres emprunts et dettes financières*).

Reclassements au sein de l'état consolidé du résultat net :

- le gain de €5 060 000, associé à la révision de la juste valeur du complément de prix relatif à l'acquisition de la société Nicox Ophthalmics Inc. et initialement comptabilisé dans les postes *Autres produits* et *Produits financiers* pour respectivement €4 508 000 et €552 000, a été reclassé au poste *Variation de juste valeur des contreparties éventuelles* ;
- la charge de €619 000, associée au complément de prix relatif à l'acquisition de la société Laboratoires Nicox et initialement comptabilisée au poste *Autres charges*, a été reclassée vers le poste *Variation de juste valeur des contreparties éventuelles* ;
- l'amortissement de €879 000, associé à la modification de l'accord signé avec RPS conduisant à l'accélération de l'amortissement de l'AdenoPlus et initialement comptabilisé en *Coût des ventes*, a été reclassé vers le poste *Dépréciation des immobilisations incorporelles*.

NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS  
31 DECEMBRE 2015

3. PRINCIPALES POLITIQUES COMPTABLES

Le Groupe a appliqué les politiques comptables suivantes de manière uniforme à toutes les périodes présentées dans les présents états financiers consolidés.

3.1. Consolidation

Une filiale est une entité contrôlée par le Groupe. Le Groupe contrôle une filiale lorsqu'il est exposé, ou qu'il a droit, à des rendements variables en raison de son investissement dans l'entité, et qu'il a la capacité d'influencer ces rendements du fait du pouvoir qu'il détient sur cette entité quant à la détermination des politiques financières et opérationnelles. Les états financiers des filiales sont inclus dans les états financiers consolidés à partir de la date à laquelle le contrôle est obtenu, et ce jusqu'à la date à laquelle le contrôle cesse. Le Groupe contrôle toutes les entités légales incluses dans la consolidation.

Lorsque le Groupe perd le contrôle d'une filiale, il décomptabilise les actifs et passifs, ainsi que toute participation ne donnant pas le contrôle et les autres éléments du résultat global susceptibles d'être reclassés en résultat. Le profit ou la perte éventuelle résultant de la perte de contrôle est comptabilisé dans l'état du résultat net. Tout intérêt conservé dans l'ancienne filiale est évalué à sa juste valeur à la date de perte de contrôle.

Les soldes bilanciels et les transactions, ainsi que les produits et les charges latents résultant des transactions intragroupe sont éliminés.

3.2. Regroupements d'entreprises

3.2.1. Comptabilité pour les regroupements d'entreprises

Les regroupements d'entreprises du Groupe sont comptabilisés par application de la méthode de l'acquisition lorsqu'ils confèrent le contrôle au Groupe conformément à l'IFRS 3 – *Regroupements d'entreprises*. La contrepartie transférée (coût d'acquisition) est évaluée à la juste valeur des actifs remis, de même que les actifs identifiables acquis et les passifs assumés à la date de l'acquisition. Les coûts directement attribuables à la prise de contrôle sont comptabilisés en charge. Toute contrepartie éventuelle est évaluée à sa juste valeur à la date d'acquisition. Toute modification ultérieure des contreparties éventuelles est enregistrée dans l'état consolidé du résultat net, au poste *Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles* avec les autres produits et charges d'exploitation.

L'allocation du prix d'acquisition relève de la responsabilité de la direction, avec l'aide d'un cabinet d'évaluation indépendant en cas d'acquisitions de taille significative.

3.2.2. Goodwill

Tout excédent du coût d'une acquisition (contrepartie transférée) sur la quote-part du Groupe dans la juste valeur nette des actifs et passifs identifiables de l'entreprise acquise donne lieu à la comptabilisation d'un *goodwill*.

Le *goodwill* dérivant de l'acquisition des filiales est indiqué dans un poste séparé du bilan en tant qu'immobilisation incorporelle. Il est mesuré à la juste valeur de la contrepartie transférée, moins le montant de la juste valeur nette comptabilisée pour les actifs identifiables acquis et les passifs assumés.

En conformité avec l'IAS 36 – *Dépréciation d'actifs*, le *goodwill* est évalué au coût, diminué du cumul des pertes de valeur.

Le *goodwill* fait l'objet au moins une fois par an d'un test de dépréciation pour chacune des Unités Génératrices de Trésorerie (UGT) du Groupe et chaque fois que des événements ou des circonstances indiquent la possibilité d'une perte de valeur. De tels événements et circonstances supposent des changements significatifs susceptibles d'avoir un impact durable sur la substance de l'investissement d'origine.

NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS  
31 DECEMBRE 2015

Le *goodwill* dérivant de l'acquisition d'entités étrangères est évalué dans la devise fonctionnelle de l'entité acquise et converti en euros en utilisant le taux de change en vigueur à la fin de la période considérée.

3.3. *Activités destinées à être cédées*

Une activité destinée à être cédée est une composante des activités du Groupe, dont les activités et flux de trésorerie sont clairement distincts du reste du Groupe et qui :

- représente une ligne d'activité ou une zone géographique principale et distincte ;
- fait partie d'un plan unique et coordonné visant à céder une ligne d'activité principale ou une zone géographique principale et distincte, ou ;
- est une filiale acquise exclusivement à des fins de revente.

Le classement comme activité destinée à être cédée a lieu à la date de cession ou à une date antérieure lorsque l'activité satisfait aux critères pour être classée comme détenue en vue de la vente.

Lorsqu'une activité est classée en activité destinée à être cédée, l'état du résultat net comparatif est retraité comme si l'activité avait satisfait aux critères d'une activité destinée à être cédée à compter de l'ouverture de la période comparative.

3.4. *Transactions et conversion en monnaie étrangère*

Les états financiers consolidés sont présentés en euros.

3.4.1. *Transactions en monnaie étrangère*

Les transactions en monnaie étrangère sont converties dans les monnaies fonctionnelles respectives des sociétés du Groupe en appliquant le cours de change en vigueur à la date des transactions.

Les actifs et passifs monétaires libellés en monnaie étrangère sont convertis dans la monnaie fonctionnelle en utilisant le cours de change à la date de clôture. Les actifs et passifs non monétaires qui sont évalués à la juste valeur en monnaie étrangère sont convertis dans la monnaie fonctionnelle en utilisant le cours de change de la date à laquelle la juste valeur a été déterminée. Les écarts de change résultant de la conversion sont généralement comptabilisés en résultat net. Les éléments non monétaires évalués sur la base du coût historique, libellés en monnaie étrangère, ne sont pas convertis.

3.4.2. *Conversion en devise étrangère*

Les écarts de change résultent de la conversion, dans la devise de présentation des états financiers, des entités consolidées préparées dans une autre devise fonctionnelle. Les écarts de conversion sont comptabilisés dans la réserve de conversion des autres éléments du résultat global.

Lorsqu'une activité à l'étranger est cédée, en totalité ou partiellement, et qu'il y a perte de contrôle, le montant cumulé des écarts de conversion afférents doit être reclassé dans l'état du résultat net en tant que perte ou profit sur cession. Si le Groupe cède une partie de sa participation dans une filiale tout en conservant le contrôle, une part proportionnelle du montant cumulé des écarts de conversion est réattribuée aux participations ne donnant pas le contrôle.

3.5. *Immobilisations corporelles*

Une immobilisation corporelle est évaluée au coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur. Lorsque des composants significatifs des immobilisations corporelles ont des durées d'utilité différentes, ils sont comptabilisés en tant qu'immobilisations corporelles distinctes (composants majeurs). Le profit ou la perte sur cession d'immobilisations corporelles est comptabilisé(e) en résultat net. Les coûts directement attribuables à l'acquisition sont capitalisés.

NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS  
31 DECEMBRE 2015

Les dépenses subséquentes sont capitalisées uniquement s'il est probable que des avantages économiques futurs associés à ces dépenses iront au Groupe.

L'amortissement est calculé de manière à répartir intégralement le coût de l'immobilisation corporelle, après déduction de sa valeur résiduelle, selon un mode linéaire sur la durée d'utilité estimée. Cet amortissement est comptabilisé dans l'état du résultat net. Les actifs loués sont amortis sur la plus courte de la durée du contrat de location et de leur durée d'utilité, à moins que le Groupe n'ait une certitude raisonnable qu'il deviendra propriétaire à la fin du contrat de location. Les terrains ne sont pas amortis. Les durées d'utilité estimées sont les suivantes :

Équipement de laboratoire	8 ans
Équipement informatique	3-5 ans
Équipement et agencement de bureau	5-10 ans
Mobilier	9-10 ans

Les modes d'amortissement, les durées d'utilité et les valeurs résiduelles sont revus à chaque date de clôture et ajustés si nécessaire.

3.6. Immobilisations incorporelles

3.6.1. Recherche et développement

3.6.1.1. Activités de recherche et développement générées en interne

Le Groupe ne capitalise pas les frais de développement générés en interne. En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les six critères d'immobilisation (établis par IAS 38 – *Immobilisations incorporelles*) ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, ces frais générés en interne avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, principalement les coûts d'études cliniques, sont généralement comptabilisés directement en dépense lorsqu'ils sont encourus, comme *Frais de recherche et développement*.

Le Groupe sous-traite ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. Il reconnaît ces dépenses sur la base d'un pourcentage du travail effectivement réalisé. Le pourcentage de réalisation est déterminé en utilisant des informations fournies par les partenaires externes et corroborées par les analyses internes.

3.6.1.2. Activités de recherche et développement acquises séparément

Les paiements au titre d'activités de recherche et développement acquises séparément sont capitalisés au poste *Activités de recherches acquises séparément* à condition qu'elles correspondent à la définition d'une immobilisation incorporelle : une ressource qui est (i) contrôlée par le Groupe, (ii) censée apporter des avantages économiques futurs pour le Groupe et (iii) identifiable (c'est-à-dire qui soit distincte ou dérive de droits contractuels ou juridiques). Conformément aux dispositions de la norme IAS 38.25, la première condition de la capitalisation (la probabilité que les avantages économiques futurs de l'actif bénéficient à l'entité) est considérée comme satisfaite pour les activités de recherche et développement acquises séparément. Étant donné que le montant des paiements est déterminable, la deuxième condition pour la capitalisation (le coût peut être mesuré de manière fiable) est également remplie. Par conséquent, le versement du montant initial et les paiements d'étape à des tiers en lien avec des produits pharmaceutiques pour lesquels l'autorisation de mise sur le marché n'a pas encore été obtenue, sont considérés comme des immobilisations incorporelles, amorties selon un mode linéaire sur leur durée d'utilité, à partir de la date d'obtention de cette autorisation.

3.6.1.3. Autres immobilisations incorporelles acquises dans le cadre d'un regroupement d'entreprises

Les autres immobilisations incorporelles acquises dans le cadre d'un regroupement d'entreprises se rapportant aux projets de recherche et développement en cours et aux médicaments actuellement commercialisés et pouvant être évalués de manière fiable sont identifiés séparément du goodwill, évalués à la juste valeur et

NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS  
31 DECEMBRE 2015

capitalisés en *Autres immobilisations incorporelles* conformément à la norme IFRS 3 – *Regroupements d'entreprises* et à IAS 38 – *Immobilisations incorporelles*. Le passif d'impôt différé correspondant est également comptabilisé si une différence temporelle déductible ou imposable existe.

Les projets de recherche et développement en cours, acquis dans le cadre d'un regroupement d'entreprises, sont amortis selon un mode linéaire sur la durée d'utilité estimée, à partir de la date d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

Les droits des médicaments commercialisés par le Groupe sont amortis selon un mode linéaire sur leur durée d'utilité. Ils sont établis sur la base des prévisions de flux futurs de trésorerie en tenant compte, entre autres facteurs, de la période de protection légale des brevets correspondants.

3.6.2. *Autres immobilisations incorporelles*

Les autres immobilisations incorporelles qui ont été acquises par le Groupe et ayant une durée d'utilité finie, notamment les brevets et marques déposées, sont comptabilisées à leur coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur.

Les immobilisations incorporelles sont amorties selon un mode linéaire sur leur durée d'utilité estimée. Les durées d'utilité estimées pour la période en cours et la période comparative sont les suivantes :

Logiciels informatiques	3-5 ans
Droits de licence mondiaux	12-38 ans
Droits d'autorisation de mise sur le marché	37-38 ans
Brevets	20 ans
Marques déposées	36 -37 ans

Les méthodes d'amortissement et les durées d'utilité sont révisées à chaque date de clôture et ajustées si nécessaire.

3.7. *Tests de dépréciation*

Des tests de dépréciation sont menés sur les immobilisations incorporelles dès lors que des indices de perte de valeur sont identifiés. Les immobilisations incorporelles en cours, les immobilisations incorporelles non amortissables et le *goodwill* sont testés au minimum une fois par année, à chaque date de clôture.

Pour les tests de dépréciation du *goodwill*, le Groupe a défini des UGT correspondant aux pays dans lesquels le Groupe opère, à savoir les Etats-Unis et les 5 pays d'Europe suivants: Allemagne, France, Italie, Espagne et Royaume-Uni.

La méthodologie retenue consiste principalement à comparer les valeurs recouvrables de chacune des UGT du Groupe aux actifs non courants correspondants (y compris le *goodwill*).

Le montant recouvrable correspond à la plus élevée des valeurs entre la juste valeur diminuée des coûts de cession et la valeur d'utilité. La valeur d'utilité est déterminée à partir des flux futurs de trésorerie d'exploitation actualisés. Les estimations des flux futurs de trésorerie d'exploitation se basent sur un plan stratégique à moyen terme, une extrapolation des flux de trésorerie au-delà du plan stratégique à moyen terme et une valeur terminale. Pour ce qui est des autres immobilisations incorporelles, la période de référence est celle de la durée de vie économique de l'immobilisation.

Des tests de dépréciation complémentaires sont effectués si des circonstances ou événements particuliers indiquent une perte de valeur potentielle. Pour les UGT faisant l'objet de transactions récentes ou en cours, la valeur d'entreprise est celle de la transaction la plus récente. Une analyse de sensibilité des tests de dépréciation figure en note 10.1. Les dépréciations relatives au *goodwill* sont irréversibles.

La valeur des actifs non courants est examinée à chaque date de clôture afin de déterminer s'il existe des indices de perte de valeur. Si un indice de perte de valeur d'un actif non courant existe, le Groupe fait une estimation de la valeur recouvrable de l'actif. Si la valeur comptable de l'actif non courant excède sa valeur

NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS  
31 DECEMBRE 2015

recouvrable, l'actif est considéré comme ayant perdu de sa valeur et sa valeur comptable est ramenée à sa valeur recouvrable.

3.8. *Actifs financiers*

Les actifs financiers correspondent au 31 décembre 2015 (i) à des dépôts et cautionnements versés dans le cadre de l'exécution de contrats de location et (ii) à des actifs financiers disponibles à la vente comptabilisés à l'origine à leur coût et réévalués à chaque clôture à la juste valeur. Les profits et pertes sur investissements disponibles à la vente sont comptabilisés en capitaux propres, sur une ligne spécifique, jusqu'à ce que l'investissement soit vendu ou déprécié.

3.9. *Trésorerie, équivalents de trésorerie et instruments financiers*

Les dépôts liquides et à court terme figurants dans l'état de la situation financière regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les dépôts à court terme assortis d'une échéance inférieure à six mois, qui sont soumis à un risque de changement de valeur insignifiant.

Dans le cadre de l'état consolidé des flux de trésorerie, la trésorerie et les équivalents de trésorerie consistent en trésorerie et dépôts à court terme, comme indiqué ci-dessus, nets des concours bancaires courants car ils sont considérés comme faisant partie intégrante de la gestion de trésorerie du Groupe.

3.10. *Subventions publiques à recevoir*

Le *Crédit d'Impôt Recherche* (CIR) est accordé aux entreprises par les autorités fiscales françaises dans le but de les encourager à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entreprises qui sont en mesure de démontrer qu'elles encourrent des dépenses de recherche répondant aux critères du CIR bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de leur impôt sur le revenu de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, et pendant les trois exercices suivants. Si les impôts dus ne suffisent pas à couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois ans, la différence est remboursée au Groupe en liquidités par les autorités fiscales françaises. La Groupe répond également à certains critères qui le font entrer dans la catégorie des petites et moyennes entreprises, ce qui lui permet de demander un paiement immédiat du CIR. Les dépenses prises en compte dans le calcul du CIR ne comprennent que les dépenses consacrées à la recherche.

Les principales caractéristiques du CIR sont les suivantes :

- le CIR donne lieu à des apports en trésorerie des autorités fiscales ;
- le passif d'impôt sur le revenu d'une entreprise ne limite pas le montant du CIR ; et
- le CIR n'est pas inclus dans le calcul de l'impôt sur le revenu de la société.

Le Groupe a conclu que le CIR répondait à la définition d'une subvention publique selon la définition visée par IAS 20 – *Comptabilisation des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique*, et que le classement en tant qu'autre produit au sein du résultat opérationnel de l'état du résultat net est approprié.

3.11. *Stocks*

Le coût des stocks est déterminé selon la méthode du prix unitaire moyen pondéré. Les stocks sont évalués au plus faible du coût et de la valeur nette de réalisation. Des provisions pour dépréciation peuvent être comptabilisées pour les produits à rotation lente ou pour les produits qui atteignent la fin de leur durée d'utilisation optimale.

3.12. *Créances clients*

Les créances clients sont reconnues initialement à leur juste valeur, sur la base de la méthode du taux d'intérêt effectif. Les créances clients sont, le cas échéant, dépréciées pour tenir compte des risques de

NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS  
31 DECEMBRE 2015

recouvrement. Les créances clients sont classées en actif courant dans la mesure où l'échéance de paiement est inférieure à 1 an.

3.13. *Rémunération en actions*

Le Groupe octroie à ses salariés, y compris ses dirigeants, une rémunération qui est fondée sur des actions (options sur actions et actions gratuites). Certains non-salariés (consultants et membres du Conseil d'administration) qui entrent dans la définition donnée par la norme IFRS 2 – *Paiement fondé sur des actions* de la catégorie « employés et assimilés » reçoivent également une rémunération réglée en instruments de capitaux propres (bons de souscription d'actions) en contrepartie des services qu'ils rendent au Groupe.

L'ensemble des attributions actives à ce jour ont été soumises à des conditions de performance rendant l'attribution définitive incertaine tant que les critères de performance ne sont pas remplis. De ce fait, l'évaluation à la juste valeur des services reçus est révisée à chaque clôture jusqu'à l'attribution définitive des paiements en actions. Pour les options de souscription d'actions, les résultats des évaluations sont calculés avec la formule de Black et Scholes. La volatilité à long terme attendue a été déterminée sur la base de la moyenne des historiques de volatilité de la Société. Les dividendes sont considérés comme nuls pour les prochaines années du fait des anticipations du Groupe. Les bons de souscription d'actions attribués à certains consultants et membres du Conseil d'administration font l'objet d'une évaluation à la juste valeur à la date d'attribution selon la formule de Black et Scholes.

Le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres, sur la période d'acquisition des droits. Cette période se termine à la date à laquelle les droits à la rémunération sont pleinement acquis. La charge cumulée enregistrée pour ces transactions à chaque fin d'exercice jusqu'à la date d'acquisition des droits est le reflet de cette période d'acquisition et du nombre d'actions qui seront finalement acquises. L'estimation de la charge est révisée si des informations ultérieures indiquent que le nombre d'actions dont l'acquisition est attendue diffère de l'estimation précédente.

Si le bénéficiaire d'une rémunération réglée en instruments de capitaux propres quitte le Groupe, il n'acquiert pas les droits lui permettant de disposer des instruments de capitaux propres qui lui ont été octroyés et, en conséquence, aucune charge n'est constatée. En revanche, si le bénéficiaire cesse sa collaboration avec le Groupe après la période d'acquisition des droits, ou s'il continue ses activités avec le Groupe sans jamais exercer ses droits, la charge comptabilisée antérieurement ne sera pas reprise.

Si les conditions d'une rémunération en actions sont modifiées, une charge est constatée à minima pour le montant de charge qui aurait été obtenu si aucun changement n'était survenu. De plus, une charge est comptabilisée pour toute augmentation de la valeur de la transaction résultant d'une modification. Elle est valorisée à la date de la modification.

3.14. *Rachat et remise en circulation d'actions ordinaires (actions propres)*

Si le Groupe rachète ses propres instruments de capitaux propres, le montant de la contrepartie payée y compris les coûts directement attribuables est comptabilisé en diminution des capitaux propres. Les actions rachetées sont classées en tant qu'actions propres dans la réserve pour actions propres. Lorsque les actions propres sont vendues ou remises en circulation, le montant reçu est comptabilisé en augmentation des capitaux propres, et le solde positif ou négatif de la transaction est présenté en réserves.

3.15. *Provisions*

Une provision est comptabilisée lorsque le Groupe a une obligation juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un événement passé, dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidités peuvent être estimées de manière fiable. Le montant comptabilisé en provision est la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation à la date de clôture. Aux fins de la détermination de la valeur actualisée de l'obligation, le taux d'actualisation utilisé est un taux avant impôt, qui reflète la valeur temps de l'argent qui a cours sur le marché, ainsi que les risques inhérents au passif. L'augmentation de la provision résultant de la désactualisation est comptabilisée en charge d'intérêt.

NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS  
31 DECEMBRE 2015

À l'exception des passifs éventuels en lien avec les regroupements d'entreprises, ainsi que des acquisitions d'actifs, les passifs éventuels ne sont pas comptabilisés mais font l'objet d'une information dans les notes annexes, sauf si la probabilité d'une sortie de ressources est très faible.

3.16. *Engagements de retraite*

Les engagements du Groupe résultant de régimes de retraite à prestations définies sont déterminés en utilisant la méthode actuarielle des unités de crédit projetées. Ces régimes ne sont pas financés. L'évaluation de ces engagements a lieu à chaque date de clôture. Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions économiques prévalant dans le pays concerné. Les engagements du Groupe sont inscrits au passif du bilan. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en autres éléments du résultat global au cours de l'exercice.

3.17. *Chiffre d'affaires*

Le chiffre d'affaires du Groupe provient de la vente de produits pharmaceutiques (dispositifs médicaux, médicaments, compléments alimentaires) commercialisés en pharmacies et du produit de ventes de tests de diagnostics ophtalmiques.

Le chiffre d'affaires généré par les ventes de produits ophtalmiques et pharmaceutiques est comptabilisé conformément à IAS 18 – *Produits des activités ordinaires*.

Les produits provenant de la vente de produits et de services sont comptabilisés lorsque les risques et avantages significatifs inhérents à la propriété des biens ont été transférés à l'acheteur.

3.18. *Contrats de location*

Les contrats de location qui transfèrent au Groupe la quasi-totalité des risques et des avantages inhérents à la propriété de l'actif loué sont classés comme des contrats de location-financement. À ce titre, ils sont comptabilisés comme tels à l'actif du bilan dès la date de prise d'effet du contrat ; une dette financière est comptabilisée en contrepartie. La valeur de l'actif est déterminée à sa juste valeur ou, si celle-ci est plus faible, à la valeur actualisée des paiements minimaux à effectuer par le Groupe au titre du contrat. Les sommes versées au titre des loyers sont ventilées entre charge financière et amortissement de la dette de manière à obtenir un taux d'intérêt périodique constant sur le solde restant dû au passif. Les intérêts financiers supportés au titre de l'emprunt sont comptabilisés directement en charge financière.

Les contrats de location qui ne transfèrent pas la quasi-totalité des risques et des avantages inhérents à la propriété de l'actif loué au Groupe sont classés comme des contrats de location simple. Les sommes versées au titre des loyers sont enregistrées dans l'état du résultat net sur une base linéaire jusqu'à échéance du contrat de location.

3.19. *Impôt sur le résultat*

L'impôt sur le résultat comprend l'impôt exigible et l'impôt différé. Il est comptabilisé en résultat net sauf s'il se rattache à un regroupement d'entreprises ou à des éléments qui sont comptabilisés directement en capitaux propres ou en autres éléments du résultat global.

L'impôt exigible comprend le montant estimé de l'impôt dû (ou à recevoir) au titre du bénéfice (ou de la perte) imposable d'un exercice et tout ajustement du montant de l'impôt exigible au titre des périodes précédentes. Il est calculé sur la base des taux d'impôts qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture.

Les actifs et les passifs d'impôts exigibles sont compensés à condition de satisfaire à certains critères.

L'impôt différé est comptabilisé sur la base des différences temporelles entre la valeur comptable des actifs et passifs aux fins de la rédaction des comptes rendus financiers et leurs bases fiscales. Les éléments suivants ne donnent pas lieu à la constatation d'impôts différés :



NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS  
31 DECEMBRE 2015

- les différences temporelles liées à la comptabilisation initiale d'un actif ou d'un passif dans une transaction qui n'est pas un regroupement d'entreprises et qui n'affecte ni le bénéfice comptable ni le bénéfice imposable ;
- les différences temporelles liées à des participations dans des filiales, entreprises associées et partenariats dans la mesure où le Groupe est capable de contrôler la date du renversement des différences temporelles et qu'il est probable qu'elles ne s'inverseront pas dans un avenir prévisible.

Les actifs d'impôts différés sont comptabilisés au titre des pertes fiscales, crédits d'impôt non utilisés et des différences temporelles déductibles, dans la mesure où il est probable que le Groupe disposera de bénéfices futurs imposables sur lesquels ceux-ci pourront être imputés. Les actifs d'impôts différés sont examinés à chaque date de clôture et sont dépréciés dans la mesure où il n'est désormais plus probable qu'un bénéfice imposable suffisant sera disponible. Ces dépréciations sont reprises lorsque la probabilité de bénéfices futurs imposables augmente.

Les actifs d'impôts différés non reconnus sont réévalués à chaque date de clôture et sont comptabilisés, s'il devient probable que le Groupe disposera de bénéfices futurs imposables sur lesquels ceux-ci pourront être imputés.

L'impôt différé est évalué aux taux d'impôt dont l'application est attendue sur les différences temporelles lorsqu'elles sont reprises, sur la base des taux d'impôt qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture.

L'évaluation de l'impôt différé doit refléter les conséquences fiscales qui résulteraient de la façon dont le Groupe s'attend, à la date de clôture, à recouvrer ou régler la valeur comptable de ses actifs et passifs.

Les actifs et les passifs d'impôts différés sont compensés à condition de satisfaire à certains critères.

#### *3.20. Événements postérieurs à la clôture*

Les états financiers consolidés sont ajustés pour refléter des événements ultérieurs altérant les montants relatifs aux situations existantes à la date de clôture. Les ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration. Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans la note 27.

#### *4. ESTIMATIONS ET JUGEMENTS COMPTABLES DETERMINANTS*

La préparation des états financiers consolidés nécessite, de la part de la direction du Groupe, d'exercer son jugement, d'effectuer des estimations et de faire des hypothèses qui ont un impact sur l'application des méthodes comptables et sur les montants comptabilisés dans les états financiers. Les valeurs réelles peuvent être différentes des valeurs estimées.

Les estimations et les hypothèses sous-jacentes sont réexaminées de manière continue. Les révisions de ces estimations sont comptabilisées de façon prospective. Les informations sur l'utilisation des estimations, des hypothèses et des jugements dans le cadre de l'application des politiques comptables qui ont l'impact le plus significatif sur les montants reconnus dans les états financiers consolidés sont indiquées ci-dessous.

##### *4.1. Regroupement d'entreprises*

###### *4.1.1. Laboratoires Nicox (précédemment Laboratoires Doliage)*

Le 15 septembre 2014, le Groupe a acquis la société Laboratoires Nicox, société française spécialisée en ophtalmologie. L'apport a conféré au Groupe la propriété de la totalité des actions de la société Laboratoires Nicox. L'apport a été rémunéré par émission de titres de la Société pour un montant total de €5 823 000, qui se composait de l'émission de 447 027 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de €447 027 et d'une prime d'apport de €5 376 000.

NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS  
31 DECEMBRE 2015

Les actions transférées aux vendeurs en paiement de la transaction ont été soumises à une période de restriction de 90 jours de marché lors de l'admission des actions à la négociation. En compensation de cette restriction, il a été stipulé que le Groupe dédommagerait les vendeurs de tout écart défavorable entre la valeur unitaire moyenne des actions du Groupe apporté par les vendeurs à la fin de la période de 90 jours et la valeur unitaire des actions à la date de la vente. Au 31 décembre 2014, un montant de 619 000 € a été comptabilisé dans l'état de la situation financière au poste *Passifs financiers courants liés aux regroupements d'entreprises en contrepartie du poste Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles* dans l'état du résultat net. Au 31 décembre 2015, cette dette a été soldée.

Suite à la période d'évaluation, les immobilisations incorporelles ont augmenté de € 2 340 000 par rapport à l'année précédente. La période d'évaluation applicable pour les fins de la finalisation de l'analyse a été définie conformément au paragraphe 45 de la norme IFRS 3 révisée.

Le *goodwill* dérivant de l'évaluation à la juste valeur de tous les actifs et passifs a été calculé comme suit :

	<b>A la date d'acquisition</b>
	<b>En milliers d'euros</b>
<b>Contrepartie transférée (a)</b>	<b>5 823</b>
Immobilisations incorporelles	3 103
Immobilisations corporelles	3
Autres actifs financiers non courants	10
Stocks	332
Créances clients	212
Subventions à recevoir	67
Autres actifs courants	81
Charges constatées d'avance	15
Trésorerie et équivalents de trésorerie	11
Dettes financières non courantes	(225)
Dette financière courante	(273)
Dettes fournisseurs	(428)
Autres passifs courants	(59)
Passifs d'impôts différés	(780)
<b>Juste valeur des actifs identifiables acquis et des passifs repris (b)</b>	<b>2 068</b>
<b>Goodwill (a) - (b) <sup>(1)</sup></b>	<b>3 755</b>

Pendant la période d'allocation et après le 31 décembre 2014, le Groupe a reconnu les actifs incorporels suivants :

- Marques pour un montant de €1 099 000 ;
- Relations prescripteurs pour un montant de €815 000 ;
- Autorisation de mise sur le marché pour un montant de €426 000 ;
- Passifs d'impôts différés pour un montant de €780 000.

Ces éléments ont conduit à la comptabilisation d'un *goodwill* final de € 3 755 000. Ces ajustements ont été reflétés dans l'état de la situation financière au 31 décembre 2014 en application d'IFRS 3, et un ajustement de € 21 000 a été constaté au résultat net de l'exercice 2014.

(1) Le *goodwill* résiduel est principalement constitué de relations avec de futurs prescripteurs et de synergies non valorisées.

NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS  
31 DECEMBRE 2015

Les techniques d'évaluation utilisées pour déterminer la juste valeur des actifs significatifs sont :

Actifs acquis	Techniques d'évaluation
Immobilisations incorporelles	<i>Méthode des redevances et méthode des bénéfices excédentaires multi périodes : La méthode des redevances repose sur l'estimation des redevances actualisées qui devraient être évitées suite à l'acquisition du brevet ou de la marque. La méthode des bénéfices excédentaires multi périodes prend en compte la valeur actualisée des flux de trésorerie nets qui devraient être générés dans le cadre des relations clients, à l'exception de tout flux de trésorerie lié aux actifs de support.</i>

4.1.2. Nicox Ophthalmics Inc. (précédemment Acix Therapeutics Inc.)

Le 24 octobre 2014, le Groupe a acquis la société Acix Therapeutics Inc., société pharmaceutique américaine de développement en ophtalmologie. L'acquisition apporte au Groupe un portefeuille de médicaments à un stade de développement très avancé ciblant des segments majeurs du marché de l'ophtalmologie. L'apport a conféré au Groupe la propriété de la totalité des actions de la société Nicox Ophthalmics Inc.

La contrepartie de ce transfert a été réglée comme suit : (i) l'émission de 4 125 405 nouvelles actions d'une valeur nominale de €4 125 000 et d'une prime d'émission de €39 088 000 ; (ii) un complément de rémunération allant jusqu'à €40,2 millions sous forme de bons d'attribution d'actions du Groupe (voir note 17.2), dont l'exercice serait soumis à l'obtention d'approbations réglementaires par la *Food and Drug Administration* (FDA). À la date d'acquisition, le Groupe a estimé que le montant de ce complément de rémunération s'élevait à €19 743 000 et a été incorporé dans le coût d'acquisition. La contrepartie totale au moment de l'acquisition était de €62,9 millions.

En raison d'une révision des hypothèses dont la réalisation conditionne les compléments de prix et des effets d'actualisation, d'évolution du cours de change et du cours de l'action de la Société, la juste valeur de ce complément de rémunération a été révisée à hauteur de €14 683 000 au 31 décembre 2014 pour s'élever à €18 898 000 au 31 décembre 2015. La variation de juste valeur a été comptabilisée dans l'état du résultat net au poste *Variations de la juste valeur des contreparties éventuelles* pour respectivement (€5 060 000) et €4 215 000 au titre de l'exercice 2014 et 2015. Au titre de ce complément de rémunération, €16 832 000 ont été classés au poste *Passifs financiers courants liées aux regroupements d'entreprises* de l'état de la situation financière car la condition de réalisation est en date du 1<sup>er</sup> décembre 2016.

Suite à la période d'évaluation, les immobilisations incorporelles ont augmenté de €67 293 000 par rapport à l'année précédente. La période d'évaluation applicable pour les fins de la finalisation de l'analyse a été définie conformément au paragraphe 45 de la norme IFRS 3 révisée.

Le *goodwill* dérivant de l'évaluation à la juste valeur de tous les actifs et passifs a été calculé comme suit :

	<b>A la date d'acquisition</b>
	<b>En milliers d'euros</b>
<b>Contrepartie transférée (a)</b>	<b>62 957</b>
Brevets, droits et licences	64 539
Autres actifs courants	308
Trésorerie et équivalents de trésorerie	240
Autres passifs non courants	(128)
Autres passifs courants	(435)
Passifs d'impôts différés	(24 489)
<b>Juste valeur des actifs identifiables acquis et des passifs repris (b)</b>	<b>40 035</b>
<b>Goodwill (a) - (b) <sup>(1)</sup></b>	<b>22 992</b>

NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS  
31 DECEMBRE 2015

(1) *Le goodwill de Nicox Ophthalmics Inc. est constitué de (i) passifs d'impôts différés comptabilisés comme immobilisations incorporelles après l'allocation du prix d'acquisition et (ii) différents projets de développement de médicaments au stade initial historiquement développés par Nicox Ophthalmics Inc.*

Pendant la période d'allocation et après le 31 décembre 2014, le Groupe a reconnu les actifs incorporels suivants :

- Projets de développement pour un montant de €64 539 000 ;
- Passifs d'impôts différés pour un montant de €24 489 000 ;

Ces éléments ont conduit à la comptabilisation d'un goodwill final de €22 992 000 à la date d'acquisition. Ces ajustements ont été reflétés dans l'état de la situation financière au 31 décembre 2014 en application d'IFRS 3 et n'ont pas eu d'impact sur le résultat net de l'exercice.

Les techniques d'évaluation utilisées pour déterminer la juste valeur d'actifs significatifs sont :

Actifs acquis	Techniques d'évaluation
Immobilisations incorporelles	<i>Méthode des bénéfices excédentaires : La méthode des bénéfices excédentaires multi périodes prend en compte la valeur actualisée des flux de trésorerie nets. L'évaluation des flux de trésorerie nets se base sur des plans d'activité ajustés en fonction du pourcentage de réussite estimé par la direction, et leur valeur a été actualisée selon les taux d'actualisation en ligne avec les pratiques de marché du secteur pharmaceutique.</i>

#### 4.2. Actifs incorporels

##### 4.2.1. Accord de licence avec la société InSite Vision Inc.

En date du 2 février 2015, le Groupe a signé un accord de licence avec la société InSite Vision Inc. pour le développement, la fabrication et la commercialisation de médicaments ophtalmologiques innovants: AzaSite®, BromSite™ et AzaSite Xtra™. L'accord confère au Groupe les droits exclusifs pour ces trois produits en Europe, au Moyen-Orient et en Afrique. Selon les termes de l'accord, le Groupe a procédé à un paiement initial d'un montant de € 2 654 000. De plus, le Groupe pourrait verser des paiements d'étapes supplémentaires liés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, pour un montant total de € 13 750 000.

A la date d'acquisition, le Groupe a valorisé ces paiements d'étapes à un montant de € 1 497 000 enregistrés en augmentation du poste *Immobilisations incorporelles* en contrepartie du poste *Passifs financiers non courants*. Au 31 décembre 2015, ces paiements d'étapes ont été revalorisés pour être portés à un montant de € 202 000. Cette variation de juste valeur du complément de prix d'un montant de € 1 295 000 a été comptabilisée dans l'état du résultat net au poste *Variations de la juste valeur des contreparties éventuelles*.

##### 4.2.2. Acquisition d'AVEye Biotechnologie GmbH

En date du 15 septembre 2014, le Groupe a acquis la société AVEye Biotechnologie GmbH, société autrichienne. Cette acquisition n'a pas été considérée comme entrant dans le champ d'application de la norme IFRS 3 car elle ne constitue pas une acquisition d'activité (« *business* ») au sens de ladite norme. Le Groupe a traité cette acquisition comme l'acquisition d'un actif incorporel. L'apport a été rémunéré par émission de titres Nicox pour un montant total de € 3 247 000 qui se composait : (i) de l'émission de 248 127 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de €248 000 et d'une prime d'apport de €2 999 000 ; (ii) d'un complément de rémunération d'apport d'une valeur maximale de €2 650 000 conditionné à l'obtention d'un marquage CE avec mention d'une propriété antivirale pour le produit défini dans le contrat d'apport. À la date d'acquisition et en date du 31 décembre 2014, le Groupe a estimé que le montant de ce complément de rémunération s'élevait à €840 000.

NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS  
31 DECEMBRE 2015

4.3. Objectifs société

Les objectifs de la Société sont fixés chaque année par le Conseil d'administration. La réalisation de ces objectifs est un des critères à partir desquels est calculée une partie de la rémunération variable de certains salariés. Par ailleurs, les salariés du Groupe et les administrateurs bénéficient d'instruments de rémunération sous la forme de paiements en actions (options de souscription d'actions, actions gratuites et bons de souscription d'actions). L'attribution définitive de ces paiements en actions est soumise à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à hauteur de 70% au moins sur une période d'une année civile, des objectifs annuels du Groupe tels que fixés par le Conseil d'administration pour l'année civile concernée. Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués au titre de 2015 (soit 50 % + 1 option) seront définitivement annulés, l'autre moitié des droits restants en vigueur pour ce qui est des options de souscription d'actions et des actions gratuites. Par ailleurs, l'ensemble des options de souscription d'action et d'actions gratuites attribuées en 2014 serait annulé.

Au 31 décembre 2015, le Groupe a considéré comme probable la réalisation d'au moins 70% de ses objectifs 2015 et a par conséquent valorisé dans ses comptes les instruments de rémunérations sous forme de paiements en action. La rémunération variable de certains salariés dont le calcul est indexé sur les objectifs du Groupe a également été provisionnée. Si ces objectifs s'avéraient finalement non atteints, l'impact de la reprise des charges comptabilisées au 31 décembre 2015 s'élèverait à €342000.

Le Groupe a procédé à une attribution exceptionnelle de bons de souscriptions d'actions et d'actions gratuites autorisées en octobre 2015 dépendant de certains objectifs stratégiques non divulgués. Le Groupe a considéré comme probable la réalisation de 100% de ses objectifs qui seront jugés en juin 2016 et a par conséquent valorisé dans ses comptes les instruments de rémunérations sous forme de paiements en action. Si ces objectifs s'avéraient finalement non atteints, l'impact de la reprise des charges comptabilisées au 31 décembre 2015 s'élèverait à €156 000.

5. PRODUITS ET CHARGES

5.1. Information sectorielle

Le reporting interne mis à la disposition du « Principal décideur opérationnel », en l'occurrence le Comité de direction, correspond à l'organisation managériale du Groupe distinguant (i) les activités commerciales et (ii) les activités Corporate et R&D. Pour les activités commerciales, les secteurs opérationnels regroupent les zones géographiques dans lesquelles le Groupe est présent.

Le Comité de direction du Groupe se compose des membres suivants :

- Président-Directeur Général ;
- Vice-Président exécutif, Corporate Development ;
- Vice-Président exécutif, Directeur général des opérations en Europe et à l'international ;
- Vice-Président exécutif, Directeur scientifique ;
- Directeur Financier ;
- Directeur des Ressources humaines.

Les opérations réalisées dans chacun des secteurs présentés sont résumées ainsi :

Secteurs à présenter	Activités
Activités commerciales	Ce secteur regroupe les activités commerciales réalisées dans les 5 principaux pays d'Europe (Allemagne, France, Italie, Espagne, Angleterre) dans lesquels le Groupe est présent grâce à ses équipes commerciales implantées localement, ainsi que dans certains pays du reste du monde dans lesquels le Groupe opère via des distributeurs. Le reste du monde présente des éléments non significatifs ne justifiant pas aujourd'hui la création d'un secteur distinct.

NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS  
31 DECEMBRE 2015

Activités non commerciales, incluant l'activité de R&D	Ce secteur regroupe principalement les activités non commerciales du Groupe, soit les activités de recherche et développement, ainsi que les activités de <i>Corporate development</i> centrées sur l'évaluation de sociétés et de produits à acquérir ou à prendre en licence.
--	---

Les informations figurant dans cette note sont conformes à la définition des secteurs établie selon les principes comptables de la norme IFRS 8 – *Secteurs opérationnels*. Ce découpage sectoriel reflète la structure opérationnelle et managériale du Groupe.

	Activités commerciales européennes et internationales		Activités non commerciales		Total Groupe	
	2015	2014	2015	2014	2015	2014
<b>En milliers d'euros</b>						
Chiffre d'affaires	9 896	5 848	67	134	9 963	5 982
Coût des ventes	(5 169)	(3 125)	(137)	(166)	(5 306)	(3 291)
Frais commerciaux et administratifs	(14 389)	(13 866)	(10 964)	(10 295)	(25 353)	(24 160)
Frais de recherche et développement	(144)	(297)	(6 159)	(4 135)	(6 303)	(4 432)
Autres produits	831	25	994	1 313	1 825	1 337
Dépréciation des immobilisations incorporelles	-	(879)	-	-	-	(879)
Résultat opérationnel	(9 239)	(12 693)	(19 661)	(8 874)	(28 900)	(21 567)

Le Groupe refacture des honoraires de gestion à ses filiales, notamment pour le développement des activités commerciales européennes et internationales. A ce titre, pour les exercices 2015 et 2014 la refacturation s'est élevée respectivement à €2 033 000 et €2 384 000.

5.2. *Chiffre d'affaires*

	Au 31 décembre	
	2015	2014
<b>En milliers d'euros</b>		
Vente de produits pharmaceutiques (dispositifs médicaux, médicaments, compléments alimentaires) et nutraceutiques	9 963	5 351
Autre <sup>(1)</sup>	-	630
<b>Total du chiffre d'affaires</b>	<b>9 963</b>	<b>5 982</b>

(1) En 2014, le poste Autre se rapporte principalement à la vente des droits de distribution exclusive d'Adenoplus avec Nitto Medic.

5.3. *Autres produits*

	Au 31 décembre	
	2015	2014
<b>En milliers d'euros</b>		
Crédit d'impôt recherche	727	672
Gains de change latents sur actifs et passifs exprimés en devises	50	471
Autre	1 048	194
<b>Total des autres produits</b>	<b>1 825</b>	<b>1 337</b>

**NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS**  
**31 DECEMBRE 2015**

5.4. *Autres charges*

Les *Autres charges* s'élèvent à €807 000 au 31 décembre 2015 contre €646 000 au 31 décembre 2014. En 2015, les autres charges concernent principalement (i) des frais de résiliation de contrat s'élevant à €450 000, (ii) des pertes de change latentes sur actifs et passifs exprimés en devises pour € 117 000, (iii) des frais de régularisation de la TVA pour € 78 000. Au 31 décembre 2014, ce poste est principalement composé d'indemnités de licenciement payées à d'anciens salariés du Groupe ainsi que de pertes de change.

5.5. *Charges par nature*

Les charges par nature suivantes sont réparties dans les rubriques appropriées de l'état du résultat net par destination :

5.5.1. *Frais de personnel*

	Au 31 décembre	
	2015	2014
	En milliers d'euros	
Charges salariales	(10 317)	(9 165)
Charges sociales	(3 423)	(3 152)
Retraites <sup>(1)</sup>	(58)	(61)
Autres avantages postérieurs à l'emploi <sup>(2)</sup>	(180)	(163)
Charges liées aux paiements en actions <sup>(3)</sup>	(1 080)	(1 576)
Cotisations versées au titre de la prévoyance retraite <sup>(4)</sup>	(195)	(162)
<b>Total des frais de personnel</b>	<b>(15 253)</b>	<b>(14 279)</b>

(1) Voir note 18.1.

(2) Voir note 25.

(3) Voir notes 17.1, 17.2 et 17.3.

(4) Voir note 25.

5.6. *Résultat financier net*

	Au 31 décembre	
	2015	2014
	En milliers d'euros	
Produit de cessions des équivalents de trésorerie réévalués à la juste valeur par le biais du résultat	17	240
Gain de change	1 228	292
Autres produits financiers	300	3
<b>Total des produits financiers</b>	<b>1 545</b>	<b>535</b>
Intérêts financiers versés au titre des contrats de location-financement	(6)	(9)
Perte de change	(479)	(170)
Autres frais financiers <sup>(1)</sup>	(64)	(678)
<b>Total des charges financières</b>	<b>(550)</b>	<b>(857)</b>
<b>Résultat financier</b>	<b>996</b>	<b>(322)</b>

(1) Dont un montant de € 678 000 relatif à la dépréciation de titres disponibles à la vente en 2014 (voir note 15).

**NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS**  
**31 DECEMBRE 2015**

6. *IMPOT SUR LE RESULTAT*

	<b>Au 31 décembre</b>	
	<b>2015</b>	<b>2014</b>
	<b>En milliers d'euros</b>	
Charge d'impôt exigible	-	(89)
Charge (produit) d'impôts différés	(35)	(18)
Autre	1	10
<b>Charge d'impôt sur le résultat</b>	<b>(34)</b>	<b>(97)</b>

La réconciliation entre la charge d'impôt nominal et effective au taux standard français de 34,43 % s'explique principalement par les déficits fiscaux reportables non constatés d'actifs d'impôts.

7. *RESULTAT PAR ACTION*7.1. *Résultat de base par action*

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

	<b>Au 31 décembre</b>	
	<b>2015</b>	<b>2014</b>
	<b>En milliers d'euros (à l'exception des données par action)</b>	
Perte de l'exercice attribuable aux porteurs d'actions ordinaires	(27 939)	(23 158)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation <sup>(1)</sup>	22 355 443	16 222 340
<b>Résultat de base par action</b>	<b>(1,25)</b>	<b>(1,43)</b>

(1) Suite au regroupement d'actions approuvé par le Groupe le 13 octobre 2015, et en conformité avec la norme IAS 33.64, le résultat par action a été ajusté rétrospectivement selon un ratio de 5 pour 1.

7.2. *Résultat de base par action des activités poursuivies*

	<b>Au 31 décembre</b>	
	<b>2015</b>	<b>2014</b>
	<b>en milliers d'euros (à l'exception des données par action)</b>	
Perte pour l'exercice attribuable aux actionnaires de la Société dérivant des activités poursuivies	(27 939)	(21 986)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation <sup>(1)</sup>	22 355 443	16 222 340
<b>Résultat de base par action</b>	<b>(1,25)</b>	<b>(1,36)</b>

(1) Suite au regroupement d'actions approuvé par le Groupe le 13 octobre 2015, et en conformité avec la norme IAS 33.64, le résultat par action a été ajusté rétrospectivement selon un ratio de 5 pour 1.

Le résultat dilué par action est calculé en divisant le résultat net de la période attribuable aux porteurs d'actions ordinaires par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation ajusté des effets de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives. Au 31 décembre 2015 et 2014, les actions ordinaires potentielles dérivant de l'exercice des bons de souscription d'actions, des options et des actions gratuites n'ont pas d'effet dilutif. Par conséquent, aucun résultat dilué par action n'est calculé.



**NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS**  
**31 DECEMBRE 2015**

8. *IMMOBILISATIONS CORPORELLES*8.1. *Décomposition par nature des immobilisations*

	<b>Au 31 décembre</b>	
	<b>2015</b>	<b>2014</b>
	<b>En milliers d'euros</b>	
Équipement de laboratoire	1 228	1 216
Équipement informatique	622	611
Matériel de transport	981	828
Mobilier	254	267
Agencement et installations	261	264
<b>Valeur brute totale</b>	<b>3 347</b>	<b>3 186</b>
Équipement de laboratoire	(1 211)	(1,197)
Équipement informatique	(469)	(482)
Matériel de transport	(447)	(129)
Mobilier	(224)	(228)
Agencement et installations	(128)	(247)
<b>Amortissements et dépréciations</b>	<b>(2 480)</b>	<b>(2 283)</b>
<b>Valeur nette des immobilisations corporelles</b>	<b>866</b>	<b>902</b>

8.2. *Variation de l'exercice*

	<b>Valeur brute</b>	<b>Amortissement et dépréciations</b>	<b>Valeur nette</b>
	<b>En milliers d'euros</b>		
<b>Valeur au 31 décembre 2014</b>	<b>3 186</b>	<b>(2 283)</b>	<b>902</b>
Acquisitions	556	(465)	92
Cessions ou mises au rebut	(396)	114	(282)
Reprises	-	154	154
<b>Valeur au 31 décembre 2015</b>	<b>3 347</b>	<b>(2 480)</b>	<b>866</b>

La valeur brute des immobilisations corporelles détenues en vertu de contrats de location-financement et de contrats de location avec option d'achat au 31 décembre 2015 est de €981 000 (€828 000 en 2014) pour une valeur nette de €534 000 (€699 000 en 2014).

La valeur brute des immobilisations à durée de vie indéfinie s'élève à €2 000 000.

Les dotations aux amortissements des immobilisations corporelles sont ventilées dans l'état du résultat net de la façon suivante :

	<b>Au 31 décembre</b>	
	<b>2015</b>	<b>2014</b>
	<b>En milliers d'euros</b>	
Coût de ventes	(27)	(21)
Frais administratifs et commerciaux	(437)	(281)
Frais de recherche et développement	-	(67)
<b>Total des dotations aux amortissements</b>	<b>(465)</b>	<b>(369)</b>

NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS  
31 DECEMBRE 2015

9. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

9.1. Décomposition par nature des immobilisations

	Au 31 décembre	
	2015	2014
	En milliers d'euros	
Brevets, droits, licences	91 114	82 094
Logiciels	541	532
Immobilisations en cours	3 006	-
Activités de recherche et développement acquises séparément	747	747
Marque déposée	2 964	2 964
<b>Valeur brute totale</b>	<b>98 372</b>	<b>86 336</b>
Brevets, droits, licences	(5 269)	(4 855)
Logiciels	(335)	(267)
Activités de recherche et développement acquises séparément	(427)	(356)
Marque déposée	(200)	(60)
<b>Amortissements et dépréciations</b>	<b>(6 231)</b>	<b>(5 537)</b>
<b>Valeur nette des immobilisations incorporelles</b>	<b>92 141</b>	<b>80 799</b>

La valeur brute des immobilisations incorporelles à durée de vie indéfinie s'élève à €2 000 000.

9.2. Variation de l'exercice

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
	En milliers d'euros		
<b>Valeur au 31 décembre 2014</b>	<b>86 336</b>	<b>(5 537)</b>	<b>80 799</b>
Acquisitions	4 572	(921)	3 651
Cessions ou mises au rebut	(308)	68	(240)
Effet de la variation des taux de change	7 751	-	7 751
Reprises	20	159	179
<b>Valeur au 31 décembre 2015</b>	<b>98 372</b>	<b>(6 231)</b>	<b>92 141</b>

Les immobilisations incorporelles incluent principalement (i) le programme de développement d'un collyre antiviral acquis en 2014 auprès de Marinomed Biotechnologie GmbH ; (ii) les actifs incorporels identifiés dans le cadre de l'acquisition de Laboratoires Nicox et Nicox Ophthalmics Inc. (voir note 4.1.1 et note 4.1.2) ; (iii) la licence Adenoplus acquise auprès de la société RPS en 2012 et (iv) le portefeuille de brevets non-licenciés de Nitromed acquis en 2009 et des dossiers d'enregistrement acquis auprès de sociétés à des fins de commercialisation de médicaments.

Les hypothèses retenues dans le cadre du *Purchase Price Allocation* des produits provenant de Nicox Ophthalmics Inc et de Laboratoires Nicox n'ont pas évolué depuis l'acquisition de ces entités en 2014.

Les dotations aux amortissements des immobilisations incorporelles sont ventilées dans l'état du résultat net de la façon suivante :

	Au 31 décembre	
	2015	2014
	En milliers d'euros	
Coût des ventes	(682)	(427)
Frais administratifs et commerciaux	(202)	(190)
Frais de recherche et développement	(10)	(5)
Autres	(27)	-
Dépréciations	-	(879)
<b>Total des dotations aux amortissements</b>	<b>(921)</b>	<b>(1 501)</b>

**NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS**  
**31 DECEMBRE 2015**

10. *GOODWILL*

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
	En milliers d'euros		
<b>Valeur au 31 décembre 2014</b>	<b>29 490</b>	-	<b>29 490</b>
Effet de la variation des taux de change	2 755	-	2 755
<b>Valeur au 31 décembre 2015</b>	<b>32 245</b>	-	<b>32 245</b>

10.1. *Test de dépréciation des UGT incluant un goodwill*

La valeur comptable nette des immobilisations incorporelles attribuée aux UGT après dépréciation se présente comme suit :

	Au 31 décembre 2015				
	Base pour la dépréciation des UGT			Dépréciation	Valeur nette
	France	Italie	États-Unis		
	En milliers d'euros				
Goodwill	3 755	1 819	26 671	-	<b>32 245</b>
Immobilisations incorporelles	2 894	4 992	75 044	-	<b>82 929</b>
Autres actifs nets	(171)	1 250	(29 186)	-	<b>(28 107)</b>
<b>Total</b>	<b>6 478</b>	<b>8 060</b>	<b>72 528</b>	-	<b>87 066</b>

Pour les besoins des tests de dépréciation, le goodwill est affecté aux UGT du Groupe comme suit :

	Au 31 décembre	
	2015	2014
	En milliers d'euros	
France (activités commerciales)	3 755	3 755
Italie (activités commerciales)	1 819	1 819
États-Unis	26 671	23 916
<b>Goodwill</b>	<b>32 245</b>	<b>29 490</b>

A la date de clôture, tous les *goodwill* relatifs aux acquisitions de Nicox Farma, Laboratoires Nicox et Nicox Ophthalmics Inc. ont été alloués définitivement aux UGT.

Les tests de dépréciation réalisés n'ont pas mise en évidence de perte de valeur, ni au 31 décembre 2015, ni précédemment au 31 décembre 2014.

Au 31 décembre 2015, le taux d'actualisation utilisé pour les tests de dépréciation menés sur les UGT *France* et *Italie* est le coût moyen pondéré du capital spécifique au Groupe, qui s'élève respectivement à 10% et à 9% (9% au 31 décembre 2014). Le taux d'actualisation utilisé dans le cadre du test de dépréciation de l'UGT *Etats-Unis* correspond quant à lui au coût moyen pondéré du capital estimé de Nicox Ophthalmics Inc., soit 15% et 17% au 31 décembre 2015 (13% au 31 décembre 2014). Le taux de croissance utilisé pour l'extrapolation des flux de trésorerie au-delà de la période de projection est de 2% pour la France et 2,5% pour l'Italie au 31 décembre 2015 (2,5% au 31 décembre 2014).

Nicox S.A.

NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS  
31 DECEMBRE 2015

La sensibilité des tests de perte de valeur a été vérifiée au regard des variations de paramètres suivants :

	Au 31 décembre 2015	
	France	Italie
Valeur nette au 31 décembre 2015	3 755	1 819
Taux de croissance	2%	2,50%
Sensibilité au taux de croissance (1)	-0,12	0,01
Taux d'actualisation	10%	9%
Sensibilité au taux d'actualisation (1)	16%	10%
Sensibilité au taux EBITDA/CA (2)	-50%	-18%
Impact sur la valeur d'une augmentation de 1% du taux d'actualisation	(2 004)	(2 608)
Impact sur la valeur d'une baisse de 0,5 point du taux de croissance	-697	-969
Impact sur la valeur d'une baisse de 5% du coefficient EBITDA/CA	-760	-753

(1) Taux à partir duquel une dépréciation est nécessaire.

(2) Variation du coefficient entraînant une dépréciation.

	Au 31 décembre 2015
	<u>Etats- Unis</u>
Valeur nette au 31 décembre 2015	26 671
POS	75% et 57%
Sensibilité au taux de POS (1)	61% et 43%
Taux d'actualisation	15% et 17%
Sensibilité au taux d'actualisation (2)	18% et 19,5%
Sensibilité à la baisse du CA (3)	-23%
Impact sur la valeur d'une augmentation de 1% du taux d'actualisation	(9 936)
Impact sur la valeur d'une baisse de 5 points du POS	(8 516)
Impact sur la valeur d'une baisse de 5% du CA	(4978)

(1) une baisse de 14 points de POS entraîne une dépréciation

**NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS**  
**31 DECEMBRE 2015**

(2) une augmentation de 3 points du taux d'actualisation entraîne une dépréciation

(3) un baisse de 23% du CA entraîne une dépréciation

## 11. STOCKS

	Au 31 décembre	
	2015	2014
	En milliers d'euros	
Matières premières et consommables	694	1 236
Produits finis	657	679
Dépréciation des matières premières et consommables	(222)	(191)
Dépréciation des produits finis	(181)	(219)
<b>Total des stocks</b>	<b>948</b>	<b>1 504</b>

## 12. CLIENTS

	Au 31 décembre	
	2015	2014
	En milliers d'euros	
Créances clients	3 057	1 675
Provision pour créances douteuses	(31)	(70)
<b>Total</b>	<b>3 027</b>	<b>1 605</b>

## 13. SUBVENTIONS PUBLIQUES À RECEVOIR

	Au 1 <sup>er</sup> janvier 2015	Subventions publiques reçues sur la période	Remboursements/ utilisations sur la période	Au 31 décembre 2015
En milliers d'euros				
Crédit d'impôt recherche	1 238	727	(1 238)	727
<b>Valeur nette des subventions publiques à recevoir</b>	<b>1 238</b>	<b>727</b>	<b>(1 238)</b>	<b>727</b>

Les subventions publiques accordées au Groupe relatives aux frais de recherche et développement encourus dans le cadre des programmes de recherche sont comptabilisées dans les *Subventions publiques à recevoir* pour la période à laquelle les dépenses relatives à la subvention ont été encourues, sous réserve d'une certitude raisonnable que le Groupe remplisse les conditions liées à la subvention et que cette dernière sera reçue.

## 14. AUTRES ACTIFS COURANTS

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

**NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS**  
**31 DECEMBRE 2015**

	Au 31 décembre	
	2015	2014
	En milliers d'euros	
Créances fiscales	2 133	1 742
Autres créances	881	426
<b>Total des autres actifs courants</b>	<b>3 013</b>	<b>2 168</b>

## 15. AUTRES ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS

	Au 31 décembre	
	2015	2014
	En milliers d'euros	
Dépôts et garanties	250	95
Autre	3	-
<b>Total des actifs financiers non courants</b>	<b>253</b>	<b>95</b>

## 16. CAPITAL EMIS ET RESERVES

Au 31 décembre 2015, le capital social du Groupe est composé de 22 869 670 actions ordinaires de valeur nominale de €1, entièrement libérées ; et de 50 903 actions propres de valeur nominale de €9,12.

Nature des transactions	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions	Valeur nominale
	En milliers d'euros			En euros
<b>Au 1<sup>er</sup> janvier 2014</b>	<b>14 863</b>	<b>397 981</b>	<b>14 863 372</b>	<b>1</b>
Regroupement d'entreprises	4 985	49 230	4 984 958	-
<b>Au 31 décembre 2014</b>	<b>19 848</b>	<b>447 211</b>	<b>19 848 330</b>	<b>1</b>

Nature des transactions	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions	Valeur nominale
	En milliers d'euros			En euros
<b>Au 1<sup>er</sup> janvier 2015</b>	<b>19 848</b>	<b>447 211</b>	<b>19 848 330</b>	<b>1</b>
Emission d'actions ordinaires	3 021	21 908	3 021 340	-
<b>Au 31 décembre 2015</b>	<b>22 870</b>	<b>469 119</b>	<b>22 869 670</b>	<b>1</b>

## 16.1. Options pouvant avoir un effet potentiellement dilutif

## 16.1.1. 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 17.1).

Au cours de l'exercice, aucune option de souscription d'actions n'a été exercée ; 40 000 options de souscription d'actions ont été distribuées donnant droit à 40 000 actions et 112 543 options donnant droit à 112 543 actions 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 230 304 options de souscription d'actions donnant droit de souscrire 230 304 actions.

## Nicox S.A.

### NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS 31 DECEMBRE 2015

#### 16.1.2. 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'actions autorisés par l'Assemblée générale des actionnaires (voir note 17.2).

Au cours de l'exercice, 40 000 bons de souscription d'actions ont été attribués permettant de souscrire 40 000 actions et 5 600 bons de souscription d'actions ont expiré. Au 31 décembre 2015, le nombre total des bons de souscription d'actions en circulation s'élève à 88 000, donnant droits à 88 000 nouvelles actions ordinaires susceptibles d'être émises.

#### 16.1.3. 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 17.3).

Au cours de l'exercice, 480 601 actions gratuites donnant droit à 480 601 actions ont été attribuées, et 26 801 actions gratuites donnant droit à 26 801 actions ont été annulées. Au 31 décembre 2015, le nombre total d'actions gratuites en circulation s'élevait à 656 920 donnant droits à 656 920 actions.

#### 16.2. Réserves et résultat net

	Au 31 décembre	
	2015	2014
	En milliers d'euros	
<b>Résultats non distribués en début d'exercice</b>	<b>(373 461)</b>	<b>(352 083)</b>
Perte de l'exercice	(27 939)	(23 158)
Émission d'actions ordinaires	26	-
Rémunération en actions	1 080	1 576
Autres variations	45	204
<b>Total des réserves et du résultat net en fin d'exercice</b>	<b>(400 249)</b>	<b>(373 461)</b>

En 2014, les *Autres variations* se rapporte à la cession de Nicox Inc., et correspond principalement à l'écart de conversion entre l'augmentation de capital réalisée en dollars au niveau de Nicox Inc. pour les fins de la cession, et la contrevaletur en euros des titres détenus au titre de cette filiale dans le Groupe.

#### 16.3. Réserve de conversion

La réserve de conversion comprend l'ensemble des écarts de conversion provenant de la conversion des états financiers des filiales étrangères dans la monnaie fonctionnelle du Groupe. Cette réserve de conversion s'élevait à €10 049 000 au 31 décembre 2015 contre €2 683 000 au 31 décembre 2014. Le solde à la clôture des deux exercices résulte de l'acquisition de Nicox Ophthalmics Inc.

#### 16.4. Rémunération en actions

Ce poste correspond aux rémunérations octroyées aux salariés et à certains non-salariés (consultants et membres du Conseil d'administration) sous la forme d'un paiement est fondé sur des actions (options de souscription d'actions, bons de souscription d'actions et actions gratuites). Ces éléments sont décrits à la note 17.

### 17. PAIEMENT EN ACTIONS

#### 17.1. Options de souscription ou d'achat d'actions

Le 27 juillet 2012, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 300 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale

**NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS**  
**31 DECEMBRE 2015**

de € 1. L'acquisition définitive de ces options est soumise à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins et sur une période d'au moins deux années civiles, des objectifs annuels tels que fixés par le Conseil d'administration de la Société pour les années civiles concernées. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 22 octobre 2014.

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 200 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de €1. L'acquisition définitive de ces options est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 3 juin 2015.

Le 3 juin 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 600 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options sera soumise, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction ou mandataire social, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation doivent 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. En date du 31 décembre 2015, aucune option n'a encore été attribuée en vertu de ce plan.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2015, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :



17.1.1. Options en circulation au 31 décembre 2015

Date du Conseil d'administration	Options attribuées	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option (en euros)	Options annulées ou expirées	Options en circulation	Options exercées	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options	Nombre d'action en circulation à émettre par exercice des options en tenant compte du regroupement d'actions <sup>(1)</sup>
<b><u>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 17 juin 2009 :</u></b>									
22/03/2012	360 600	22/03/2015	22/03/2018	2,25	219 500	141 100	-	141 100	28 220
02/04/2012	100 000	02/04/2015	02/04/2018	2,91	-	100 000	-	100 000	20 000
<b>Sous-total</b>	<b>460 600</b>				<b>219 500</b>	<b>241 100</b>	<b>-</b>	<b>241 100</b>	<b>48 220</b>
<b><u>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :</u></b>									
13/09/2012	104 720	13/09/2016	13/09/2018	2,62	99 600	5 120	-	5 120	1 024
24/10/2012	60 000	24/10/2016	24/10/2018	2,52	60 000	-	-	-	-
19/12/2012	35 000	19/12/2016	19/12/2018	2,31	-	35 000	-	35 000	7 000
19/02/2013	148 200	20/02/2017	20/02/2019	3,36	87 800	60 400	-	60 400	12 080
09/04/2013	30 000	09/04/2017	04/09/2019	3,01	30 000	-	-	-	-
20/08/2013	110 200	20/08/2017	20/08/2019	2,48	75 000	35 200	-	35 200	7 040
11/11/2013	235 600	11/11/2017	11/11/2019	2,56	167 200	68 400	-	68 400	13 680
06/03/2014	440 917	06/03/2018	06/03/2020	2,6	107 717	333 200	-	333 200	66 640
22/05/2014	132 104	22/05/2018	22/05/2020	2,35	9 004	123 100	-	123 100	24 620
30/07/2014	54 003	30/07/2018	30/07/2020	2,15	4 003	50 000	-	50 000	10 000
<b>Sous-total</b>	<b>1 350 744</b>				<b>640 324</b>	<b>710 420</b>	<b>-</b>	<b>710 420</b>	<b>142 084</b>
<b><u>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :</u></b>									
30/01/2015	200 000	30/01/2019	30/01/2021	1,87	-	200 000	-	200 000	40 000
<b>Total</b>	<b>2 011 344</b>				<b>859 824</b>	<b>1 151 520</b>	<b>-</b>	<b>1 151 520</b>	<b>230 304</b>

(1) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercice des options proposées par le plan :

	<b>Au 31 décembre 2015</b>	
	<b>Nombre d'options<sup>(1)</sup></b>	<b>Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en euros</b>
Options en circulation en début de période	302 847	12,9
Attribuées pendant la période	40 000	9,35
Annulées	(112 543)	13,08
<b>En circulation à la fin de la période</b>	<b>230 304</b>	<b>13,51</b>

(1) En tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 3 ans et 10 mois au 31 décembre 2015 contre 4 ans et 10 mois au 31 décembre 2014.

Conformément à la norme IFRS 2, les options de souscription d'action ont fait l'objet d'une valorisation. L'impact de la valorisation des options de souscription d'actions sur le résultat du Groupe s'élève respectivement à €204 000 au 31 décembre 2015 contre €(678 000) au 31 décembre 2014.

#### 17.2. Bons de souscription d'actions

Le 27 juillet 2012, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de €20 000 par émission à titre gratuit de 100 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 20 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de €1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons devaient être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins, et sur une période d'au moins deux années civiles, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration.

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de €28 000 par émission à titre gratuit de 140 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 28 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de €1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons doivent être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins sur une période d'une année civile, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration.

Le 3 juin 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de €40 000 par émission à titre gratuit de 200 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 40 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de €1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons devront être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance qui seront fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2015, les bons de souscription d'actions (BSA) en circulation :

	Plan n°4	Plan n°5	Plan n°6
Date d'assemblée	Juillet 2012	Octobre 2014	Juin 2015
Date du conseil d'administration	13 septembre 2012	30 octobre 2014	13 octobre 2015
Nombre total d'actions pouvant être souscrites <sup>(1)</sup>	20 000	28 000	40 000
Point de départ d'exercice des BSA	1 <sup>er</sup> avril 2014	30 octobre 2014	<sup>(4)</sup>
Date d'expiration	12 septembre 2017	29 octobre 2019	12 octobre 2020
Prix de souscription par bon (en euros) <sup>(1)</sup>	2,66	2,19	1,73
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	<sup>(2)</sup>	<sup>(3)</sup>	<sup>(4)</sup>
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2015 <sup>(1)</sup>	-	-	-
Nombre cumulé de BSA annulés ou caduques <sup>(1)</sup>	-	-	-
BSA restants en fin d'exercice <sup>(1)</sup>	20 000	28 000	40 000

- (1) Les chiffres tiennent compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015. Le nombre de bons de souscription d'action correspond au nombre de droits attribués par le Conseil d'administration, de sorte que 5 bons de souscription d'actions seront requis pour souscrire une action nouvelle.
- (2) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil d'administration ait constaté, à l'issue de l'année 2013, que les objectifs de la société 2012 et 2013 aient été atteints pour au moins 70%, ce qui fut le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.
- (3) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil d'administration ait constaté que les objectifs de la société pour 2014 aient été atteints pour au moins 70%, ce qui fut le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.
- (4) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil d'administration ait constaté la réalisation, à fin juin 2016, de certains objectifs stratégiques non divulgués. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité. Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits sera annulée, l'autre moitié des droits demeurant en vigueur.

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercices proposés par le plan :

	Au 31 décembre	
	Nombre d'options	Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en euros
Bons de souscription d'actions en circulation en début de période	48 000	11,93
Attribués pendant la période	40 000	8,65
<b>En circulation à la fin de la période</b>	<b>88 000</b>	<b>10,44</b>
Exercibles à la fin de la période	48 000	11,93

Conformément à la norme IFRS 2, les bons de souscription d'actions ont fait l'objet d'une valorisation, les bénéficiaires de ces bons de souscription d'actions entrant dans la catégorie « employés et assimilés » telle que définie par la norme.

L'impact de la valorisation des bons de souscription d'actions sur le résultat du Groupe s'élève respectivement à €(51 000) au 31 décembre 2015 contre €(196 000) au 31 décembre 2014.

### 17.3. Actions gratuites

L'Assemblée Générale Extraordinaire du 27 juillet 2012 a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du Groupe dans la limite de 300 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015) existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions était soumise à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins et sur une période d'au moins deux années civiles, des objectifs annuels du Groupe tels que fixés par le Conseil d'administration pour les années civiles concernées. Toutes les conditions de performance

encadrant les attributions de 2012, 2013 et 2014 en vertu du plan autorisé le 27 juillet 2012 ont été remplies. Cette autorisation a été privée d'effet par l'Assemblée générale des actionnaires du 22 octobre 2014.

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 200 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015) existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions était soumise à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins et sur une période d'une année civile, des objectifs annuels du Groupe tels que fixés par le Conseil d'administration pour l'année civile concernée. Toutes les conditions de performance encadrant les actions gratuites attribuées entre janvier et septembre 2015 en vertu du plan autorisé le 22 octobre 2014 ont été remplies. Cette autorisation a été privée d'effet par l'Assemblée générale des actionnaires du 13 octobre 2015.

Le 13 octobre 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 600 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015) existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées entre octobre et décembre 2015 en vertu du plan autorisé le 13 octobre 2015 est subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation, au 30 juin 2016, de certains objectifs stratégiques. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des actions.

Les dits objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2015, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

17.3.1. Actions gratuites en circulation au 31 décembre 2015

Date du Conseil d'administration	Catégorie <sup>(1)</sup>	Actions attribuées	Point de départ de l'exercice des actions	Actions annulées ou expirées	Actions acquises	Total à émettre	Total à émettre en tenant compte du regroupement d'actions <sup>(2)</sup>
<b>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :</b>							
13/09/2012	A	212 180	13/09/2015	105 480	106 700	-	-
13/09/2012	B	245 970	13/09/2016	38 300	-	207 670	41 534
19/02/2013	A	207 500	19/02/2016	60 800	-	146 700	29 340
19/02/2013	B	212 400	19/02/2017	5 400	-	207 000	41 400
06/03/2014	A	201 690	06/03/2017	68 960	-	132 730	26 546
06/03/2014	B	302 720	06/03/2018	38 460	-	264 260	52 852
22/05/2014	A	2 320	22/05/2017	-	-	2 320	464
22/05/2014	B	38 520	22/05/2018	3 600	-	34 920	6 984
30/07/2014	B	21 600	30/07/2018	1 600	-	20 000	4 000
<b>Sous-total</b>		<b>1 444 900</b>		<b>322 600</b>	<b>106 700</b>	<b>1 015 600</b>	<b>203 120</b>
<b>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :</b>							
30/01/2015	A	285 502	30/01/2019	22 002	-	263 500	52 700
30/01/2015	B	626 504	30/01/2019	112 004	-	514 500	102 900
08/05/2015	B	5 000	08/05/2019	-	-	5 000	1 000
<b>Sous-total</b>		<b>917 006</b>		<b>134 006</b>	<b>-</b>	<b>783 000</b>	<b>156 600</b>
<b>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 13 octobre 2015 :</b>							
13/10/2015	C	1 486 000	13/10/2017	-	-	1 486 000	297 200
<b>Total</b>		<b>3 847 906</b>		<b>456 606</b>	<b>106 700</b>	<b>3 284 600</b>	<b>6560</b>

(1) S'agissant des attributions antérieures au mois d'octobre 2015, le Conseil d'administration avait distingué deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Les actions désignées sous la catégorie « A » sont soumises à une période d'acquisition fixée à trois ans, suivie d'une période de conservation de deux ans. Les actions désignées sous la catégorie « B » sont soumises à une période d'acquisition fixée à quatre ans, sans période de conservation. En octobre 2015, le Conseil d'administration a décidé de ne plus faire de distinction entre les bénéficiaires. Les actions désignées sous la catégorie « C » sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, sans période de conservation.

(2) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

L'impact de la valorisation des actions gratuites sur le résultat du Groupe s'élève respectivement à €(1 233 000) au 31 décembre 2015 contre €(702 000) au 31 décembre 2014.

## 18. PROVISIONS COURANTES ET NON COURANTES

	Au 1 <sup>er</sup> janvier 2014	Dotation	Profits et pertes actuariels	Montant utilisé au cours de l'exercice	Au 31 décembre 2014
<b>En milliers d'euros</b>					
Engagements de retraite	295	61	93	-	449
Autres provisions	-	-	99	-	99
Coûts de restructuration	186	-	-	(186)	-
<b>Total des provisions</b>	<b>481</b>	<b>61</b>	<b>192</b>	<b>(186)</b>	<b>548</b>
Provisions non courantes	421	61	192	(126)	548
Provisions courantes	60	-	-	(60)	-

	Au 1 <sup>er</sup> janvier 2015	Dotation	Profits et pertes actuariels	Montant utilisé au cours de l'exercice	Au 31 décembre 2015
<b>En milliers d'euros</b>					
Engagements de retraite	449	88	(46)	-	492
Autres provisions	99	-	60	(34)	125
<b>Total des provisions</b>	<b>548</b>	<b>148</b>	<b>(46)</b>	<b>(34)</b>	<b>617</b>
Provisions non courantes	548	148	(46)	(34)	617

### 18.1. Engagements de retraite

Le Groupe dispose d'un régime de retraite à prestations définies non financé qui couvre tous les salariés de Nicox S.A., de Nicox Farma et des Laboratoires Nicox. Ce régime relève des dispositions de la convention collective en vigueur dans la Société et prévoit que tout salarié disposant d'au moins cinq années d'ancienneté bénéficie, lors de son départ à la retraite, d'une indemnité égale à trois dixièmes de mois par année à compter de la date de son entrée dans la société, à hauteur de neuf mois de salaire au maximum. L'impact sur le résultat au titre du régime de retraite s'élève à €58 000 au 31 décembre 2015 et à €154 000 au 31 décembre 2014. La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2015 s'élève à €492 000 et à €449 000 au 31 décembre 2014.

Les principales hypothèses actuarielles utilisées aux fins de l'évaluation de l'obligation au titre des prestations définies sont les suivantes :

	<b>Au 31 décembre</b>	
	<b>2015</b>	<b>2014</b>
Taux des cotisations de sécurité sociale	46 %	45 %
Augmentations de salaires	2,5 %	3 %
Taux d'actualisation <sup>(1)</sup>	2,03 %	1,49 %
Conditions de départ à la retraite	volontaire	volontaire
Âge de la retraite	65 ans	65 ans

(1) Le taux retenu dans le cadre de cette évaluation correspond au taux IBOXX Corporates AA.

Le tableau ci-dessous présente la réconciliation du solde d'ouverture et du solde de clôture des engagements nets des régimes à prestations définies et ses composants :

	En milliers d'euros
<b>Au 1<sup>er</sup> janvier 2014</b>	<b>295</b>
Coût des services rendus au cours de la période	52
Frais financiers	9
Gains et pertes actuariels	93
<b>Au 31 décembre 2014</b>	<b>449</b>
Coût des services rendus au cours de la période	82
Frais financiers	7
Gains et pertes actuariels	(46)
<b>Au 31 décembre 2015</b>	<b>492</b>

## 18.2. TFR

Conformément à la loi italienne sur la sécurité sociale, le Groupe provisionne les salaires différés au titre du TFR (*Trattamento Fine di Rapporto*) dus aux salariés de sa filiale italienne. Cette provision est réévaluée chaque année en conformité avec les dispositions légales et les contrats de travail des salariés. Ces salaires différés seront versés aux salariés lors de leur départ de la filiale italienne quelle qu'en soit la raison. La valeur de l'obligation au 31 décembre 2015 s'élève à €312 000 et à €277 000 au 31 décembre 2014.

## 19. PASSIFS FINANCIERS NON COURANTS ET COURANTS

	Au 31 décembre	
	2015	2014
	En milliers d'euros	
Emprunts	152	152
Contrats de location-financement	373	323
Juste valeur des contreparties éventuelles sur acquisition d'immobilisations incorporelles <sup>(1)</sup>	1 042	840
<b>Total passifs financiers non courants</b>	<b>1 567</b>	<b>1 315</b>
Emprunts	-	168
Contrats de location-financement	161	213
Autre	147	159
<b>Total des passifs financiers courants</b>	<b>308</b>	<b>540</b>

(1) Voir notes 4.2.1 et 4.2.2.

## 20. PASSIFS D'IMPÔTS DIFFERES

Au 31 décembre 2015, les passifs d'impôts différés s'élevaient à €30 759 000 contre €27 783 000 au 31 décembre 2014. Ces derniers correspondent aux impôts différés calculés sur la base des ajustements de valeur réalisés dans le cadre de l'exercice d'allocation du prix d'acquisition de Nicox Farma, Laboratoires Nicox et Nicox Ophthalmics Inc. Les actifs d'impôts différés reconnus au bilan ne sont pas significatifs aux 31 décembre 2015 et 2014.

	Au 31 décembre	
	2015	2014
	En milliers d'euros	
Laboratoires Nicox	(728)	(769)
Nicox Ophthalmics Inc.	(28 474)	(25 533)
Nicox Farma	(1 556)	(1 481)
<b>Total des passifs d'impôts différés</b>	<b>(30 759)</b>	<b>(27 783)</b>

Le Groupe dispose de déficits à hauteur de €414 899 000 au 31 décembre 2015 contre €394 225 000 au 31 décembre 2014. La majeure partie de ces déficits provient de la France. Aucun actif d'impôts différés relatif à ces déficits n'a été constaté dans la mesure où le Groupe n'est à ce jour pas assuré de récupérer le crédit d'impôt correspondant à court terme.

## 21. AUTRES PASSIFS COURANTS

	<b>Au 31 décembre</b>	
	<b>2015</b>	<b>2014</b>
	<b>En milliers d'euros</b>	
TVA à payer	1 050	1 358
Provisions relatives aux frais de personnel	2 917	2 939
Autre	534	339
<b>Total des autres passifs courants</b>	<b>4 502</b>	<b>4 636</b>

## 22. ENGAGEMENTS HORS BILAN

### 22.1. Engagements – Paiements éventuels à recevoir

Le Groupe bénéficie d'un certain nombre d'engagements de ses partenaires sur le paiement éventuel de redevances conditionnel à la réalisation d'événements futurs. Les accords les plus significatifs sont décrits dans les paragraphes ci-dessous :

#### 22.1.1. Accords de licence

##### 22.1.1.1. Bausch + Lomb (Valeant)

En mars 2010, le Groupe a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb (société du groupe Valeant), leader de la santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de LATANAPROSTENE BUNOD (solution ophtalmique de latanoprostène bunod à 0,024 %). Bausch + Lomb finance les activités de développement et de commercialisation, et les deux sociétés gèrent leur collaboration via un comité de direction conjoint. L'accord octroie également à Bausch + Lomb les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation d'autres produits contenant du latanoprostène bunod, tels que des combinaisons fixes, pour le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire. Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paiement initial de licence de \$ 10 millions au Groupe à la signature de l'accord. Suite à la décision de poursuivre le développement de LATANAPROSTENE BUNOD après la finalisation de l'étude de phase 2b achevée fin 2011, Bausch + Lomb a versé un paiement d'étape additionnel de \$ 10 millions au Groupe en avril 2012. Le Groupe n'étant pas impliqué dans le développement de Latanaprostene Bunod, les paiements d'étape ont été entièrement comptabilisés en chiffre d'affaires.

Le Groupe pourrait également recevoir, de la part de Bausch + Lomb, des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un total maximum de \$ 162,5 millions, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paiements d'étapes nets pour le Groupe pouvant atteindre un total maximum de \$ 132,5 millions après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009 (voir ci-dessus). Le Groupe devrait également recevoir d'éventuelles redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 11 % après déduction des paiements dus à Pfizer.

Par ailleurs, le Groupe dispose d'une option de co-promotion des produits contenant du latanoprostène bunod aux États-Unis. Suite à la cession de sa filiale commerciale à la fin 2014, le Groupe a finalement informé Bausch + Lomb en août 2015 de sa décision de renoncer à cette option.

Bausch + Lomb disposait également d'une option de développement de composés donneurs d'oxyde nitrique additionnels pour le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire, dont les autres analogues de la prostaglandine F2-alpha issus de la recherche du Groupe. Au cours du troisième trimestre 2013, Bausch + Lomb a décidé de renoncer à cette option. Bausch + Lomb reste pleinement engagé dans le développement du latanaprostene bunod.

Cet accord restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiement de redevances de Bausch + Lomb, à moins d'une résiliation anticipée par le Groupe ou Bausch + Lomb, conformément à la clause de résiliation anticipée prévue au contrat. Le Groupe pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch + Lomb ne met pas en œuvre tous les efforts commerciaux raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. Il pourrait également mettre fin à la totalité de cet accord si Bausch + Lomb conteste ou incite un tiers à contester la validité ou la



propriété de ses brevets sous licence ou encore omet ou se trouve dans l'incapacité de remplir ses obligations de paiement dans le cadre de cet accord. En cas de résiliation, les licences que le Groupe a octroyées à Bausch + Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bausch + Lomb serait soit attribuée au Groupe soit résiliée.

#### 22.1.1.2. Valeant Pharmaceuticals International, Inc.

En novembre 2014, Nicox Inc., la filiale américaine du Groupe spécialisée dans les tests de diagnostic, a été acquise par Valeant Pharmaceuticals International Inc. Selon les termes de cet accord, Valeant a acquis Nicox Inc. pour un montant de 10 millions \$ en numéraire, auquel viennent s'ajouter des paiements supplémentaires en numéraire pouvant aller jusqu'à un total de 10 millions \$, conditionnés à la réalisation par Valeant d'objectifs de ventes pour les produits concernés par l'acquisition. Comme au 31 décembre 2014, au 31 décembre 2015 compte tenu des incertitudes à cette date concernant les futurs objectifs de ventes de Valeant, le Groupe a valorisé à zéro les éventuels compléments de prix à recevoir.

#### 22.1.1.3. Fera Pharmaceutical

En novembre 2015, le Groupe a signé un contrat de licence exclusif avec Fera Pharmaceuticals, société pharmaceutique spécialisée à capitaux privés, pour le développement et la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis. L'accord prévoit que Fera se concentrera dans un premier temps sur le traitement des signes et symptômes de l'arthrose, puis consultera la FDA américaine (*Food and Drug Administration*) au sujet des travaux cliniques supplémentaires requis avant de soumettre un dossier de *New Drug Application* (NDA) pour la naproxcinod. Fera Pharmaceuticals prendra en charge l'ensemble des activités et des coûts de développement clinique, de fabrication et de commercialisation.

Selon les termes du contrat, le Groupe pourrait toucher jusqu'à 35 millions de dollars sous formes de paiements liés à des étapes commerciales, plus 7% de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux Etats-Unis.

A noter que Fera Pharmaceuticals pourrait recevoir des redevances d'un montant non divulgué dans le cas où le naproxcinod serait approuvé et commercialisé en utilisant des données générées par Fera Pharmaceuticals, quels que soient l'indication thérapeutique et le territoire (hors Etats-Unis).

### 22.2. Engagements – Paiements éventuels à verser

À la connaissance du Groupe, les engagements décrits dans les paragraphes suivants représentent l'intégralité des engagements hors bilan significatifs du Groupe, ou qui pourraient s'avérer significatifs dans l'avenir. Une synthèse de ces derniers est présentée dans le tableau ci-après :

Obligations contractuelles	Total	Paiements dus par période		
		À moins d'un an	De un à cinq ans	À plus de cinq ans
En milliers d'euros				
Contrats de location des locaux	452	161	291	-
Contrat de location de véhicules	618	306	313	-
Contrats de conseil et d'assistance en matière de stratégie du Groupe	842	842	-	-
Accords de licence	34 904	13 778	21 126	-
Engagements résultants de dettes financières	37 408	11 151	18 401	7 856
<b>Total</b>	<b>74 225</b>	<b>26 238</b>	<b>40 131</b>	<b>7 856</b>

Le tableau ci-dessous n'inclut pas des redevances à verser à InSite vision assise sur les ventes des produits AzaSite®, BromSite™ et AzaSite Xtra™.

#### 22.2.1. Accords de licence

##### 22.2.1.1. Pfizer

En août 2009, le Groupe a conclu un contrat avec Pfizer mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et de mars 2006. Selon les termes de ce contrat, le Groupe a recouvré l'ensemble des droits de développement et de

commercialisation du latanoprostène bunod (désormais connu sous le nom de marque LATANAPROSTENE BUNOD), notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de développement. Ce composé est actuellement licencié à Bausch + Lomb (voir ci-dessous). Par ailleurs, le Groupe peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan (latanoprost) appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du Xalatan. En contrepartie, le Groupe s'est engagé à verser à Pfizer deux paiements d'étape dont le montant n'a pas été divulgué, pour un total de US\$ 30 millions (le premier étant lié à l'approbation aux États-Unis, en Europe et au Japon, et le second à la réalisation de niveaux de ventes prédéfinis), ainsi que des redevances sur les ventes futures potentielles. Le Groupe 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.

### 22.2.2. Paiements éventuels

Le Groupe a conclu un certain nombre d'accords d'acquisition ou de licence. Ces accords prévoient des paiements éventuels de certains compléments de prix en lien avec le franchissement d'étapes de développement ou la réalisation d'objectifs commerciaux.

Le tableau ci-dessous résume ces engagements au 31 décembre 2015 :

	Total des engagements	Engagements comptabilisés comme passif au bilan	Engagements hors bilan	À moins d'un an	De un à cinq ans	À plus de cinq ans
<b>En milliers d'euros</b>						
Complément de rémunération Acieux <sup>(1)</sup>	47 580	18 898	28 682	11 151	17 531	-
Complément de rémunération AvEye	2 650	840	1 810	-	870	939
Complément de rémunération InSite	7 119	202	6 916	-	-	6 916
<b>Total</b>	<b>57 348</b>	<b>19 940</b>	<b>37 408</b>	<b>11 151</b>	<b>18 401</b>	<b>7 856</b>

(1) Dans le cadre de cette acquisition (voir note 4.1.2), les paiements éventuels sont définis comme suit : 35 millions \$ pour l'autorisation de mise sur le marché de l'AC 170 aux États-Unis, au plus tard 18 mois après la date de dépôt de dossier auprès de la FDA le 1<sup>er</sup> décembre 2016 ; ou 10 millions \$ si l'autorisation est accordée après cette date, mais dans tous les cas, au plus tard 30 mois après la date de dépôt de dossier auprès de la FDA ou le 1<sup>er</sup> décembre 2017 ; et \$ 10 millions pour chacune des deux autorisations ultérieures de mise sur le marché des produits au plus tard le 1<sup>er</sup> juillet 2021. Cela pourrait porter le montant total des paiements éventuels à un maximum de 55 millions \$. En règle générale, et sous réserve de certaines exceptions négociées, les actions du Groupe distribuées aux actionnaires d'Acieux seront soumises à une période de restriction.

## 23. OBJECTIFS, POLITIQUES ET PROCEDURES DE GESTION DU CAPITAL

Les besoins de financement du Groupe ont été, à ce jour, principalement assurés par des levées de fonds sur le marché financier qui ont généré des augmentations de capital par émission de nouvelles actions. Depuis 2012, le Groupe a réorienté ses activités de façon à bâtir une société internationale, spécialisée en ophtalmologie, centrée sur le développement de médicaments à un stade avancé, et sur la commercialisation de dispositifs médicaux, de produits thérapeutiques et diagnostiques. Cette réorientation a été initiée en 2012 et s'est poursuivie depuis. Dans ce contexte de démarrage des activités commerciales, l'objectif immédiat du Groupe en matière de gestion du capital est de gérer efficacement ses liquidités en suivant le développement de ces nouvelles activités opérationnelles avec attention, afin de préserver un niveau de trésorerie suffisant pour investir dans de nouveaux projets. Dans cette optique, le Groupe étudie les opportunités de fusions et acquisitions potentielles, d'acquisitions de produits ou encore évalue les opportunités de licence de certains produits clés. Il cible des produits à un stade avancé de développement, ou déjà commercialisés dans le domaine de l'ophtalmologie et identifiés comme pouvant présenter un certain potentiel de croissance. La réalisation d'une ou plusieurs de ces opportunités stratégiques pourrait avoir un impact significatif sur les ressources de trésorerie du Groupe en fonction du mode de financement retenu.

## 24. OBJECTIFS ET POLITIQUES DE GESTION DES RISQUES FINANCIERS

Les principaux instruments financiers du Groupe sont constitués d'actifs financiers, de trésorerie et d'équivalents de trésorerie, et de dépôts à court terme. L'objectif de ces instruments est de financer les activités du Groupe. Ce dernier détient également d'autres instruments financiers tels que des créances et dettes commerciales qui sont générées dans le cadre de ses activités opérationnelles.

### 24.1. *Risque de change*

Le groupe communique son information financière en euros. La majorité des dépenses encourues par le groupe sont libellées en euros. Certaines dépenses et certains revenus tirés des ententes conclues avec les partenaires pharmaceutiques du Groupe sont cependant libellés en dollars américains. Au cours de l'exercice 2015, environ 15 % des dépenses opérationnelles (15 % en 2014) ont été réalisées en dollars américains.

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourraient potentiellement avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel du Groupe. Toutefois, au 31 décembre 2015, les engagements du Groupe à l'égard de tiers, libellés en dollars américains, ne sont pas significatifs ; et le Groupe ne détient pas de créances exposées au risque de change. Ce dernier détient également des comptes bancaires libellés en dollars américains et en livres sterling, qui sont convertis en euros dans les comptes consolidés au taux de change en vigueur à la date de clôture. Le montant de trésorerie concerné n'est pas significatif, et par conséquent les fluctuations de l'euro par rapport à ces devises étrangères ne représentent pas un risque majeur aux fins de la valorisation de ces actifs en fin d'année.

Le Groupe n'utilise pas de produits dérivés et n'a pas mis en place de procédures internes spécifiques pour mitiger le risque de change.

Le Groupe ne détient pas d'actifs financiers ni de dette bancaire libellés en devise étrangère.

### 24.2. *Risque de taux d'intérêt*

Dans le cadre de ses activités, le Groupe est exposé aux fluctuations des taux d'intérêts. Le risque de taux d'intérêt affecte le rendement des équivalents de trésorerie et des instruments financiers courants et non courants, et expose le Groupe à une diminution potentielle des produits financiers générés par ces actifs. Le Groupe n'utilise pas de produits dérivés pour mitiger le risque de taux d'intérêt.

### 24.3. *Risque de marché*

Les instruments financiers courants et non-courants détenus par le Groupe peuvent être en partie composés d'actions et d'obligations. Dans la mesure où la juste valeur de ces instruments est, en partie, conditionnelle au prix de marché en vigueur dudit instrument à la date de clôture, le Groupe est exposé au risque de marché. La politique interne en matière d'instruments financiers privilégie cependant les placements sans risque. Au 31 décembre 2015, les instruments financiers sont composés d'obligations privées et de bons du Trésor. L'objectif de ces instruments financiers est de générer un rendement supérieur à l'Eonia pour une période d'investissement minimale recommandée de un an.

### 24.4. *Risque de liquidité*

Le Groupe ne détient pas de prêt auprès d'établissements de crédit qui pourrait se prévaloir d'une clause de remboursement anticipé.

Le Groupe détient un contrat de liquidité qui est adossé à un contrat d'animation du titre de la Société.

Dans l'ensemble, les activités sont déficitaires et devraient le rester à court terme. Au 31 décembre 2015, le Groupe détenait €29 millions en trésorerie et équivalents de trésorerie (€22,6 millions au 31 décembre 2014).

### 24.5. *Risque de crédit*

Il n'existe *a priori* pas de risque de recouvrement de la créance liée au Crédit d'Impôt Recherche, étant donné qu'il s'agit d'une créance de l'Etat français.

Concernant les autres actifs financiers du Groupe, à savoir la trésorerie, les équivalents de trésorerie et les instruments financiers, l'exposition au risque de crédit est conditionnelle à un potentiel défaut de paiement des tiers concernés. A ce jour, les équivalents de trésorerie et les instruments financiers sont composés de fonds communs de placements dont la notation de l'émetteur est décrite aux notes 14 et 15.

L'exposition au risque de crédit est majoritairement influencée par le risque de recouvrement inhérent à chaque client. Cependant il est à noter que la direction prend en considération les facteurs pouvant avoir une incidence sur le profil de risque associé à chaque client, notamment le risque inhérent à l'industrie et au pays dans lesquels le client opère. De plus, le Groupe n'est pas exposé à une concentration significative du risque de crédit. Au 31 décembre 2015, le Groupe n'a pas identifié de risque particulier sur les créances clients qu'il détient.

#### 24.6. Juste valeur

Tous les actifs et passifs financiers du Groupe sont évalués à leur valeur actuelle.

La majorité des passifs financiers du Groupe sont classés dans la catégorie des passifs financiers comptabilisés au coût historique amorti. Seules les modifications des ajustements éventuels de prix d'acquisition provenant d'événements postérieurs à la date d'acquisition et entrant dans le champ d'application de la norme IAS 39 – *Instruments financiers : comptabilisation et évaluation* sont évaluées à la juste valeur à chaque date de clôture, tout changement de juste valeur en résultant étant constaté en résultat. Pour plus d'informations sur les compléments de prix concernés, se référer à la note 3.

### 25. RELATIONS AVEC LES PARTIES LIEES

Le Conseil d'administration a décidé, le 15 juin 2011, qu'en cas de révocation de ses fonctions de Président-Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute grave, M. Garufi pourrait recevoir une indemnité dont le versement serait subordonné à la réalisation, au moment de sa révocation, de l'un au moins des critères de performance suivants préétablis par le Conseil d'administration : 1) au moins un accord de collaboration ou de licence est en cours ; 2) au moins un composé est en phase active de développement clinique par le Groupe. Dans le cas où ni l'un ni l'autre de ces critères ne serait réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée. Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération, définie comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation. Cet engagement a été approuvé par l'Assemblée générale ordinaire du 6 juin 2012. Dans l'éventualité où ce mandataire social serait révoqué en 2015, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 1 050 000, hors charges sociales, sur la base de la rémunération qui lui a été versée au cours du dernier exercice.

Le Groupe a signé un contrat de licence avec Biolipox, devenue Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007) le 18 mai 2006 qui a remplacé les accords du 15 janvier 2003 tels qu'amendés avec effet au 1<sup>er</sup> août 2004 sur le NO-Cetirizine pour administration orale et locale. L'objet de cet accord était principalement de donner acte à Biolipox de son intention de poursuivre le développement du NO-Cetirizine au travers d'un accord de sous-licence et de prévoir les principales conditions d'un tel accord de sous-licence. De plus, le Groupe a conclu avec Biolipox un accord-cadre en date du 15 janvier 2003 portant sur la recherche, le développement et la commercialisation de composés pharmaceutiques concernant les donneurs d'oxyde nitrique, en particulier dans le domaine des maladies respiratoires. Biolipox a un directeur en commun avec la Société, M. Bengt Samuelsson.

Le montant global des rémunérations comptabilisées pour les administrateurs (8 personnes au 31 décembre 2015 et 2014), et les membres du comité de direction (6 personnes au 31 décembre 2015 contre 7 au 31 décembre 2014) se répartit comme suit :

	<b>Au 31 décembre</b>	
	<b>2015</b>	<b>2014</b>
<b>En milliers d'euros</b>		
Avantages à court terme	(2 692)	(1 814)
Avantages postérieurs à l'emploi	(195)	(162)
Autres avantages à long terme	(20)	(101)
Paiements en actions	(876)	(679)
<b>Total</b>	<b>(3 783)</b>	<b>(2 756)</b>

Il est précisé que les dispositions relatives d'une part à la rupture du contrat de travail de certains salariés du Groupe, en cas de changement de contrôle du Groupe ou en cas de rupture de leur contrat de travail à l'initiative du Groupe, et d'autre part à la révocation de son Président-Directeur Général (décrites au paragraphe ci-dessus) s'appliquent à six personnes du Comité de direction (cinq salariés et un mandataire social). Les montants que le Groupe serait susceptible de verser aux six

bénéficiaires salariés dans les deux cas prévus sont mentionnés à la note 26.1 suivante - *Passifs éventuels et engagements envers les salariés et les mandataires sociaux*, sur la base des rémunérations qui leur ont été versées en 2015.

Au 31 décembre 2015, les options de souscription d'actions, les actions gratuites 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 :

<b>Nature des instruments de capitaux propres</b>	<b>Prix d'exercice en euros <sup>(1)</sup></b>	<b>Nombre de BSA, d'options ou d'actions gratuites <sup>(1)</sup></b>	<b>Nombre d'actions à émettre <sup>(1)</sup></b>	<b>Date d'expiration</b>
Actions gratuites	-	395 360	395 360	-
Options de souscription d'actions	11,25	16 820	16 820	22/03/18
Options de souscription d'actions	14,55	20 000	20 000	02/04/18
Options de souscription d'actions	11,55	6 000	6 000	19/12/18
Options de souscription d'actions	16,80	3 000	3 000	19/02/19
Options de souscription d'actions	9,35	40 000	40 000	29/01/21
Bons de souscription d'actions	13,30	20 000	20 000	12/09/17
Bons de souscription d'actions	10,95	28 000	28 000	19/10/19

(1) En tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

#### 25.1. *Passifs éventuels et engagements envers les salariés et les mandataires sociaux*

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 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 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 un an 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 €1 409 000 sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois.

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 un an et dix-huit 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 €1 237 000 sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois. 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 31 décembre 2015.

26. LISTE DES SOCIETES CONSOLIDEES AU 31 DECEMBRE 2015 ET AU 31 DECEMBRE 2014

Filiale consolidée	Date d'entrée dans le périmètre	Siège social	Méthode de consolidation	% intérêt 12/2015	% intérêt 12/2014
Nicox S.A.	1996	2405, route des Dolines 06560, Valbonne Sophia Antipolis France	Société mère	100 %	100 %
Nicox S.r.l.	1999	Via Ariosto 21, Bresso, MI 20091 Italie	Intégration globale	100 %	100 %
Nicox Pharma	2012	2405, route Dolines 06560 Valbonne Sophia Antipolis France	Intégration globale	100 %	100 %
Nicox Farma	2013	Via Ariosto 21, Bresso, MI 20091 Italie	Intégration globale	100 %	100 %
Laboratoires Nicox	2014	81, rue Verdun, 92150 Suresnes France	Intégration globale	100 %	100 %
Nicox Ophthalmics Inc.	2014	470 Atlantic Avenue 4th Floor Boston, MA 02210 États-Unis	Intégration globale	100 %	100 %
Aciex Sec. Corp.	2014	470 Atlantic Avenue 4th Floor Boston, MA 02210 États-Unis	Intégration globale	0 %	100 %
Nicox Pharma GmbH	2014	Kurfürstendamm 21 10719 Berlin Allemagne	Intégration globale	100 %	100 %
Nicox Science Ireland Limited	2014	Riverside One, Sir John Rogerson's Quay, Dublin 2 Irlande	Non consolidée car non significative	100 %	100 %

27. EVENEMENTS POST-CLOTURE

Le 29 janvier 2016, le Groupe a annoncé la signature d'un accord de licence entre Nicox Ophthalmics Inc. et Ora Inc., leader mondial de la recherche clinique et du développement de produits ophtalmiques. Cet accord confère à Ora l'exclusivité mondiale des droits sur le développement et la commercialisation de l'AC-120 du Groupe, un candidat-médicament sans prescription innovant contre le gonflement palpébral matinal. Selon les termes du contrat de licence exclusif, Ora prendra en charge toutes les activités de développement et financera ce programme au travers de sa branche d'investissement. Ora entend ainsi poursuivre le développement clinique de l'AC-120 avant d'octroyer une sous-licence de commercialisation à un tiers. En cas d'approbation de l'AC-120 par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, le Groupe recevrait d'Ora un paiement d'étape de 10 millions \$. De plus, le Groupe recevrait un pourcentage sur l'ensemble des revenus que pourrait recevoir Ora dans le cadre d'un accord de sous-licence.

Le 25 février 2016, le Groupe a annoncé qu'il prévoit de déposer auprès de la FDA un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché américain (*New Drug Application*, NDA) pour l'AC-170 dès le début du deuxième trimestre 2016. Ce candidat-médicament est un collyre innovant à base de cétirizine développé pour traiter le prurit oculaire associé à la conjonctivite allergique. Le Groupe vise, par ailleurs, l'obtention d'un examen prioritaire (*Priority Review*) de l'AC-170 qui, d'après les objectifs de performance fixés par la loi PDUFA, pourrait permettre d'obtenir son autorisation avant fin 2016.

Le Groupe a confirmé le 25 février 2016 qu'il avait toujours l'intention de continuer à concentrer ses ressources sur ses principaux leviers de création de valeur, le latanoprostène bunod et l'AC-170 tel que mentionné précédemment, ainsi que sur ses principaux actifs de R&D, notamment le NCX 4251 pour le traitement de la blépharite et le NCX 470, un nouveau produit en développement pour le traitement du glaucome. Par conséquent, le Conseil d'administration a décidé de minimiser

les investissements futurs dans ses activités commerciales en Europe. Le Groupe évalue donc différentes options stratégiques dont la vente, la poursuite en partenariat ou la restructuration de ses activités commerciales européennes, dans l'objectif de réduire significativement sa consommation actuelle de trésorerie.

#### **20.4 Vérification des informations historiques annuelles**

**Nicox**

Exercice clos le 31 décembre 2015

**Rapport des commissaires aux comptes  
sur les comptes annuels**



**NOVANCES - DAVID & ASSOCIES**  
455, promenade des Anglais  
Immeuble Horizon  
06285 Nice Cedex 03  
S.A.S. au capital de € 62.500

Commissaire aux Comptes  
Membre de la compagnie  
régionale d'Aix-en-Provence - Bastia

**ERNST & YOUNG Audit**  
1/2, place des Saisons  
92400 Courbevoie - Paris-La Défense 1  
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes  
Membre de la compagnie  
régionale de Versailles

Nicox

Exercice clos le 31 décembre 2015

### **Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels**

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2015, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société Nicox, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

#### **I. Opinion sur les comptes annuels**

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

#### **II. Justification des appréciations**

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

Les notes 2.1 « Immobilisations incorporelles et amortissements » et 2.3 « Immobilisations financières » de l'annexe des comptes annuels mentionnent les estimations et jugements comptables déterminants retenus par la direction concernant notamment les actifs incorporels et les actifs financiers.

Nos travaux ont consisté à apprécier les données et les hypothèses sur lesquelles se fondent ces estimations et jugements, à revoir par sondages les calculs effectués par votre société, à examiner les procédures d'approbation de ces estimations par la direction et à vérifier que ces notes annexes donnent une information appropriée sur les hypothèses retenues par votre société.

Nous avons procédé à l'appréciation du caractère raisonnable de ces estimations.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

### III. Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives aux prises de participation et de contrôle et à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Nice et Paris-La Défense, le 14 avril 2016

Les Commissaires aux Comptes

NOVANCES - DAVID & ASSOCIES

ERNST & YOUNG Audit

Jean-Pierre Giraud

Nicolas Pfeuty

## **ANNEXE COMPTES SOCIAUX NICOX SA EXERCICE 2015**

Nicox S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

ACTIF	Notes	Brut	Amortissements (CF.note2.2) &provisions	Net exercice 2015 [12mois]	Net exercice 2014 [12mois]
Frais d'établissement	2.1	58 278	58 278		
Frais de développement	2.1	50 000	15 425	34 575	44 575
Concessions, Brevets et droits similaires	2.1	6 503 888	3 554 321	2 949 566	3 104 549
Autres immobilisations incorporelles	2.1	2 855 893		2 855 893	0
<b>Immobilisations incorporelles</b>	<b>2.1</b>	<b>9 468 058</b>	<b>3 628 024</b>	<b>5 840 034</b>	<b>3 149 124</b>
<b>Immobilisations corporelles</b>	<b>2.2</b>	<b>704 626</b>	<b>507 884</b>	<b>196 742</b>	<b>211 316</b>
Participations	2.3	79 320 315		79 320 315	77 913 973
Autres titres immobilisés	2.3				
Autres immobilisations financières	2.3	1 206 706		1 206 706	3 178 433
<b>Immobilisations financières</b>	<b>2.3</b>	<b>80 527 021</b>		<b>80 527 021</b>	<b>81 092 406</b>
<b>TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE</b>		<b>90 699 705</b>	<b>4 135 908</b>	<b>86 563 798</b>	<b>84 452 846</b>
Avances, acomptes versés sur commandes	2.4	163 364		163 364	
Créances clients et comptes rattachés	2.4	35 129		35 129	15 806
Autres créances	2.4	44 329 477	23 337 883	20 991 594	9 072 762
Valeurs mobilières de placement	2.5	21 669 853		21 669 853	18 035 606
Disponibilités	2.5	1 136 697		1 136 697	9 417 634
Charges constatées d'avance	2.6	244 123		244 123	68 442
<b>TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT</b>		<b>67 578 643</b>	<b>23 337 883</b>	<b>44 240 760</b>	<b>36 610 250</b>
Frais d'émission d'emprunt à étaler					11 050
Ecarts de conversion actif	2.10	8 601		8 601	1 315
<b>TOTAL COMPTES DE REGULARISATION</b>		<b>8 601</b>		<b>8 601</b>	<b>12 365</b>
<b>TOTAL DE L'ACTIF</b>		<b>158 286 949</b>	<b>27 473 791</b>	<b>130 813 159</b>	<b>121 075 461</b>

Nicox S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

PASSIF	Notes			Exercice 2015 [12 mois]	Exercice 2014 [12 mois]
Capital social	2.7			22 869 670	19 848 330
Primes d'émission	2.7			460 463 995	438 556 472
Réserves Réglementées					
Report à nouveau	2.7			(366 484 193)	(342 084 186)
<b>RESULTAT DE L'EXERCICE</b>	<b>2.7</b>			<b>(20 126 481)</b>	<b>(24 400 007)</b>
<b>TOTAL DES CAPITAUX PROPRES</b>	<b>2.7</b>			<b>96 722 991</b>	<b>91 920 609</b>
Provisions pour risques	2.8			1 472 767	308 065
Provisions pour charges	2.8			441 814	411 781
<b>PROVISIONS POUR RISQUES &amp; CHARGES</b>	<b>2.8</b>			<b>1 914 581</b>	<b>719 846</b>
Avances conditionnées				-	-
<b>TOTAL AUTRES FONDS PROPRES</b>				<b>-</b>	<b>-</b>
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit				359 517	107 492
Emprunts et dettes financières divers				28 380 478	25 950 001
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	2.9			1 922 259	881 475
Dettes fiscales & sociales	2.9			1 426 996	1 333 114
Autres dettes	2.9			85 817	152 424
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés					
Produits constatés d'avance					
<b>TOTAL DES DETTES</b>				<b>32 175 066</b>	<b>28 424 506</b>
Ecart de conversion Passif	2.10			521	10 499
<b>TOTAL DU PASSIF</b>				<b>130 813 159</b>	<b>121 075 460</b>

## COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

COMPTE DE RESULTAT	Notes	Export	Exercice 2015	Exercice 2014
Ventes de marchandises				
Production vendue (services)	2.13		2 311 923	2 401 699
<b>CHIFFRE D'AFFAIRES</b>	<b>2.13</b>		<b>2 311 923</b>	<b>2 401 699</b>
Subvention d'exploitation				
Redevances pour concessions de brevet				
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges			14 786 963	12 437 520
Autres produits - redevances pour concessions de brevet	2.13		7 741	126 430
<b>PRODUITS D'EXPLOITATION</b>			<b>17 106 627</b>	<b>14 965 649</b>
Achat de marchandises				
Autres achats et charges externes			(8 689 024)	(9 680 819)
Impôts, taxes et versements assimilés			(88 686)	(174 396)
Salaires et traitements			(2 834 938)	(2 688 625)
Charges sociales			(1 553 071)	(1 319 958)
Dotations aux amortissements sur immobilisations			(309 044)	(1 127 066)
Dotations aux provisions sur immobilisations				
Dotations aux provisions sur actif circulant			(23 054 130)	(14 781 643)
Dotations aux provisions pour risques & charges			(1 490 040)	(390 829)
Autres charges			(272 624)	(189 096)
<b>CHARGES D'EXPLOITATION</b>			<b>(38 291 557)</b>	<b>(30 346 432)</b>
<b>RESULTAT D'EXPLOITATION</b>			<b>(21 184 930)</b>	<b>(15 380 783)</b>
<b>Produits financiers de participations</b>			<b>183 889</b>	
Autres intérêts et produits assimilés			572 393	
Reprises sur provisions et transferts de charges				2 763 837
Différences positives de change			2 100 087	1 853 687
Produits nets sur cessions valeurs mobilières de placement			243 578	239 873
Dotations financières aux amortissements et provisions			(521)	(679 559)
Intérêts et charges assimilées			(1 415)	
Différences négatives de change			(1 349 644)	(135 998)
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement			(157 910)	
<b>RESULTAT FINANCIER</b>			<b>1 590 457</b>	<b>4 041 840</b>
<b>RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS</b>			<b>(19 594 473)</b>	<b>(11 338 943)</b>
Produits exceptionnels sur opérations de Gestion			102 973	81 904
Produits exceptionnels sur opérations en Capital			2 617 385	7 826 797
Reprises sur provision et transfert de charges				
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	2.14		(42 432)	(53 823)
Charges exceptionnelles sur opérations en Capital	2.14		(3 937 087)	(21 587 592)
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions	2.14		-	-
<b>RESULTAT EXCEPTIONNEL</b>			<b>(1 259 161)</b>	<b>(13 732 715)</b>

**Nicox S.A.****COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015**

Impôt sur les bénéfices (crédit impôt recherche)			727 153	671 652
<b>TOTAL DES PRODUITS</b>			22 926 932	27 731 747
<b>TOTAL DES CHARGES</b>			(43 053 411)	(52 131 754)
<b>PERTE</b>			<b>(20 126 481)</b>	<b>(24 400 007)</b>

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES

1.1. Nature de l'activité

Nicox S.A. (« la Société »), Société mère du Groupe, 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 2405, route des Dolines 06560 Valbonne.

Nicox SA est une société spécialisée en ophtalmologie qui construit un portefeuille diversifié de produits ophtalmiques visant à améliorer la vue de nombreux patients, grâce à ses compétences scientifiques, et en matière de partenariats. Le portefeuille de médicaments de Nicox est déjà à un stade de développement avancé. Il inclut notamment un produit au stade pré-NDA aux Etats-Unis (Latanoprostene Bunod pour le glaucome, en partenariat avec Bausch + Lomb / Valeant) ainsi que deux produits au stade pré-AMM en Europe (AzaSite® pour la conjonctivite bactérienne et BromSite™ pour la douleur et l'inflammation après une chirurgie de la cataracte).

i. Projets en développement

a) Ophtalmologie – Phase avancée

- latanoprostène bunod: analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique (NO). Le Latanoprostène bunod est un médicament développé avec Bausch + Lomb pour le traitement potentiel du glaucome et de l'hypertension oculaire, pour lequel Bausch + Lomb prévoit de déposer un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis (NDA, *New Drug Application*) en juillet 2015.
- AzaSite®, une nouvelle formulation d'azithromycine pour la conjonctivite bactérienne, utilisant la technologie DuraSite® conçue pour prolonger la présence d'un médicament sur la surface oculaire. BromSite™ est une nouvelle formulation de bromfénac avec la technologie DuraSite®, pour le traitement de l'inflammation et la prévention de la douleur après une chirurgie de la cataracte.
- NCX4240, un collyre antiviral innovant à base de Carragénose®, en développement pour la conjonctivite virale. Nicox prévoit de réaliser une évaluation clinique de Xailin Viral en tant que dispositif médical et pourrait être mis sur le marché mi-2018.

b) Ophtalmologie – Progrès des autres médicaments ophtalmiques en développement.

NCX 470 et autres composés NO-donneurs

Nicox a décidé d'avancer plusieurs programmes issus de sa plate-forme technologique centrée sur la libération d'oxyde nitrique (NO). Ceux-ci incluent notamment deux programmes ciblant le glaucome : le NCX 470 qui sera amené en phase clinique et des NO-donneurs purs de nouvelle génération actuellement en cours d'optimisation. Des résultats précliniques prometteurs ont été présentés au congrès annuel ARVO 2015.

Le Conseil d'administration a arrêté les états financiers consolidés du 31 décembre 2015, le 14 Avril 2016.

Ces comptes ne seront définitifs qu'après leur approbation par l'Assemblée générale des actionnaires.

1.2. Principes comptables

Les états financiers ont été établis en conformité avec le règlement de l'Autorité des Normes Comptables N° 2014-03 du 5 juin 2014 relatif au Plan Comptable Général.

Les conventions générales comptables ont été appliquées en conformité avec le Plan Comptable Général, dans le respect du principe de prudence, et suivant les hypothèses de base suivantes :

- Continuité de l'exploitation,
- Indépendance des exercices,
- Permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.



**COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015**

Seules sont exprimées les informations significatives. Sauf mention, les montants sont exprimés en Euros.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les principales méthodes utilisées sont présentées ci-après.

Le Conseil d'administration de la Société a arrêté les comptes sociaux le 14 avril 2016. Ils seront soumis pour approbation à l'Assemblée générale des actionnaires qui dispose du pouvoir de les faire modifier.

La Société a préparé ses comptes sociaux conformément au principe de continuité d'exploitation et dispose d'une trésorerie suffisante à un horizon de douze mois suite à l'augmentation de capital réalisée en mars 2015 auprès d'investisseurs privés. Toutefois cette continuité d'exploitation s'apprécie en fonction d'évènements post clôture potentiels qui sont décrits en paragraphe 2.24 notamment l'approbation par la FDA du latanoprostene bunod et le succès des discussions engagées avec des partenaires potentiels pour assurer la croissance de l'activité.

Les principales méthodes utilisées sont les suivantes :

**1.2.1 - Immobilisations incorporelles**

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition, les frais d'acquisition sont donc inclus dans la valeur brute. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

***Frais de recherche et développement***

Les frais de recherche sont intégralement comptabilisés en autres achats et charges externes de l'exercice au cours duquel ils ont été encourus. L'intégralité des frais de développement engagés par la Société est comptabilisée en charge, les critères d'activation n'étant remplis à ce jour par aucun des candidats-médicaments développés par la Société. En effet, en raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, les frais de développement (principalement des coûts de sous-traitance d'études cliniques et de coûts de production de principe actif de candidats-médicaments) ont toujours été comptabilisés en charge sur la ligne « Autres achats et charges externes », la Société n'ayant pas obtenu d'AMM à ce jour sur l'un de ses produits.

Par ailleurs, la Société est en cours d'acquisition de la licence d'utilisation de la marque « Doliage ». Au cours de l'exercice 2015, cette licence a été acquise à hauteur de 50 000 €

***Frais d'établissement***

Les frais d'établissement correspondent aux frais de constitution et de premier établissement de la Société, et sont complètement amortis.

***Logiciels et brevets***

Les immobilisations incorporelles incluent des logiciels informatiques, un portefeuille de brevets acquis au cours de l'exercice 2009 et intégralement déprécié au 31 décembre 2013 et des droits de licence mondiaux (hors Amérique du Nord) acquis au cours de l'exercice 2013 pour des tests diagnostiques ophtalmiques.

Les immobilisations incorporelles incluent également un accord de licence exclusif avec la Sté Insite Vision pour AzaSite® /BromSite® signé durant le premier trimestre 2015, des droits ainsi que les droits du NCX4240 acquis auprès de la Sté Marinomed en Septembre 2014 pour tous les pays à l'exclusion du Japon et de l'Amérique du Nord.

Les sommes versées pour l'acquisition de droits incorporels sont inscrites à l'actif dès lors que ces droits constituent une source de profits futurs probables, et sont dotés d'une pérennité suffisante. Un test de dépréciation est réalisé dès lors qu'il existe un indice de perte de valeur des actifs incorporels.

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

Logiciels informatiques	3 à 5 ans
Droits de licence mondiaux	12 ans

***Autres immobilisations incorporelles***

**COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015**

Les autres immobilisations incorporelles correspondent à des logiciels enregistrés en « immobilisations en cours » à la clôture de l'exercice.

**1.2.2 - Immobilisations corporelles**

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition, les coûts d'acquisition sont donc inclus dans la valeur brute. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

- Agencements et installations divers 10 ans
- Matériel informatique 3 à 5 ans
- Mobilier 10 ans

Le mode d'amortissement reflète le rythme de consommation des avantages économiques des immobilisations en fonction de leur utilisation probable.

**1.2.3 - Immobilisations financières**

Les immobilisations financières sont constituées de dépôts et cautionnements divers, et de titres de participation dans les filiales de la Société.

Les titres de participation sont inscrits au bilan à leur coût d'acquisition hors frais d'acquisition. Cette valeur est comparée en fin de période à la valeur d'usage de ces mêmes titres après prise en compte de la quote-part des capitaux propres correspondant à la participation et des perspectives de rentabilité. Une provision est constatée lorsque la valeur d'usage est inférieure au coût d'acquisition.

Les autres titres immobilisés sont inscrits au bilan à leur coût d'acquisition et font l'objet d'un inventaire à chaque clôture. Après avoir comparé la valeur d'inventaire et le coût d'entrée, il peut en résulter des plus et moins-values latentes. Les moins-values latentes font l'objet de dépréciation sans compensation avec les plus-values latentes.

**1.2.4 - Créances**

Elles sont prises en compte pour leur valeur historique. Elles sont le cas échéant dépréciées pour tenir compte des risques de non recouvrement.

**1.2.5 - Crédit d'impôt recherche**

Le *Crédit d'Impôt Recherche* (CIR) est accordé aux entreprises par les autorités fiscales françaises dans le but de les encourager à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entreprises qui sont en mesure de démontrer qu'elles encourrent des dépenses de recherche répondant aux critères du CIR bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de leur impôt sur le revenu de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, et pendant les trois exercices suivants. Si les impôts dus ne suffisent pas à couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois ans, la différence est remboursée à la Société en liquidités par les autorités fiscales françaises. La Société répond également à certains critères qui la font entrer dans la catégorie des petites et moyennes entreprises, ce qui lui permet de demander un paiement immédiat du CIR. Les dépenses prises en compte dans le calcul du CIR ne comprennent que les dépenses consacrées à la recherche.

Les dépenses de recherche et développement engagées par la Société Nicox S.A., ouvrent droit, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt recherche égal à 30 % des dépenses de recherche éligibles engagées au cours de l'année. Le crédit d'impôt est imputable sur l'impôt sur les sociétés dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle elle a engagé ses dépenses de recherche. Le crédit excédentaire non imputé constitue une créance sur l'Etat qui peut être utilisée pour le paiement de l'impôt dû au titre des trois années suivant celle au titre de laquelle elle est constatée. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée. Au cours du mois de décembre 2010 une disposition fiscale de la Loi de finance 2011 a été adoptée afin de permettre aux PME de demander le remboursement anticipé du crédit d'impôt recherche l'année suivant la constatation de la créance lorsque le crédit d'impôt n'est pas utilisable pour le paiement de l'impôt sur les sociétés.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

**1.2.6 - Valeurs mobilières de placement**

Les valeurs mobilières de placement sont enregistrées à l'actif au cours historique d'acquisition. Une provision pour dépréciation est constituée lorsque la valeur d'inventaire est inférieure au prix d'achat. Les valeurs mobilières de placement constituent une réserve de liquidité pour la Société. Conformément à la recommandation AMF (Bull. COB n°370 de juillet-août 2002), la Société ne réalise pas de compensation entre les moins-values latentes et les plus-values latentes de ces valeurs mobilières de placement.

Les valeurs mobilières de placement comprennent les actions propres détenues dans une perspective de régulation de cours. Ces opérations sont effectuées dans le cadre d'un contrat de liquidité signé avec la société Gilbert Dupont et conformément aux autorisations des Assemblées Générales du 18 Juin 2014 et 3 Juin 2015. Le Conseil d'Administration a décidé, dans sa séance du 29 Juillet 2015, d'utiliser l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale du 3 Juin 2015 aux fins exclusives de régulation des cours de l'action sur le Nouveau Marché, par intervention systématique en contre tendance sur le marché et exclusivement dans le cadre du contrat de liquidité signé avec Gilbert Dupont. Une provision pour dépréciation est constatée sur les actions propres lorsque le cours moyen du dernier mois de l'exercice est inférieur au prix d'achat.

**1.2.7 - Conversion des éléments en devises**

Les opérations en monnaies étrangères sont initialement enregistrées dans la monnaie fonctionnelle au taux de change en vigueur à la date de la transaction. Les actifs et passifs monétaires libellés en monnaies étrangères sont convertis aux cours de change en vigueur à la date de clôture. Les différences de change qui résultent des opérations précitées sont inscrites à l'actif et au passif en écart de conversion. En cas de pertes latentes (écarts de conversion actifs), une provision pour risque de change est constituée. En vertu du principe de prudence conformément aux règles comptables, les profits de change latents (écarts de conversion passifs) ne sont pas comptabilisés en résultat.

La Société n'a pas utilisé d'instrument de couverture pour couvrir son risque devise.

**1.2.8 - Provisions**

Les provisions correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'échéance ou le montant sont incertains, auxquels la Société peut être confrontée dans le cadre de ses activités. Une provision est comptabilisée lorsque la Société a une obligation juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un événement passé, dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidité peuvent être estimées de manière fiable.

Les passifs éventuels ne sont pas comptabilisés mais font l'objet d'une information dans les notes annexes sauf si la probabilité d'une sortie de ressources est très faible.

**1.2.9 - Engagement de retraite envers le personnel**

Les engagements de la Société résultant de régimes de retraite à prestations définies sont déterminés en utilisant la méthode actuarielle des unités de crédit projetées. Ces régimes ne sont pas financés. L'évaluation de ces engagements a lieu à chaque date de clôture. Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions économiques prévalant dans le pays. Les engagements de la Société sont inscrits au passif du bilan. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en charge au cours de l'exercice.

Certains avantages sont également fournis par des régimes à cotisations définies dont les cotisations sont inscrites en charges lorsqu'elles sont encourues.

Les hypothèses utilisées pour calculer ces engagements sont précisées dans le tableau ci-dessous :

	Au 31 décembre	
	2015	2014
Taux d'actualisation (1).....	2.03 %	1,49 %
Augmentations futures des salaires.....	2.5 %	3 %
Tables de mortalité .....	INSEE 2015	INSEE 2014

(1) Source : E Corp.AA supérieur à 10 ans.

**COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015**

**1.2.10 - Evénements postérieurs à la clôture**

Les états financiers de la Société sont ajustés pour refléter des mouvements ultérieurs relatifs à des conditions existantes à la date de clôture.

Ces ajustements ont lieu jusqu'à la date d'approbation des comptes par le Conseil d'administration.

Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans les notes.

**1.2.11 - Eléments du compte de résultat**

- Produits d'exploitation générés par les accords de licence et de développement

Les produits d'exploitation de la société peuvent provenir, (I) des concessions de licences correspondant à des candidats médicaments en cours de développement n'ayant pas encore obtenu leur autorisation de mise sur le marché, (II) des prestations de recherche et développement afférentes à ces contrats de concessions, (III) des contributions des partenaires aux efforts de recherche et développement, (IV) des ventes ou des redevances sur les ventes de médicaments ou de dispositifs médicaux.

Au 31 Décembre 2015, le chiffre d'affaires de la Société correspond uniquement aux revenus générés par les accords de licence et aux prestations de recherche et développement conclus avec des sociétés pharmaceutiques. Les contrats de recherche et développement prévoient généralement diverses composantes, telles que des montants facturables à la signature, des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis et des remboursements de frais de recherche et développement. Ces contrats prévoient généralement une clause pouvant attribuer des redevances sur les ventes futures de produits.

Le traitement comptable diffère selon la nature des éléments :

- Les concessions de licence sont enregistrées immédiatement en redevances lorsque l'accord est signé, que le montant est non remboursable et que la société n'a pas d'engagement de développements futurs. Les revenus liés aux contrats de recherche et développement sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication de la société dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques. Les montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis sont reconnus en redevances après validation finale par le cocontractant.

- Charges d'exploitation

La Société sous-traite ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. En comptabilité, la Société enregistre ces dépenses en fonction de l'avancement des travaux. Le degré d'avancement est déterminé sur la base des informations communiquées par les partenaires externes, corroborées par des analyses internes.

**1.2.12 -Intégration fiscale**

**La Société Nicox SA est à la tête d'un groupe fiscale comprenant elle-même et la société Laboratoires Nicox. Aux termes de la convention d'intégration fiscale, chaque société calcule son éventuel impôt comme si elle était imposée séparément.**

**2. COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT**

## Nicox S.A.

### COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

#### 2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements

<b>Immobilisations incorporelles en Euros</b>	<b>31.12.14</b>	<b>Acquisitions</b>	<b>Cessions et mises au rebut</b>	<b>Autres</b>	<b>31.12.15</b>
Frais d'établissement	58 278	-	-		<b>58 278</b>
Frais de recherche développement	50 000		-		<b>50 000</b>
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	3 803 887	<b>50 000(2)</b>	-		<b>3 853 887</b>
Autres immobilisations incorporelles en cours(1)	2 650 000	<b>2 855 893</b>		-	<b>5 505 893</b>
<b>Total des immobilisations incorporelles</b>	<b>6 562 165</b>	<b>2 905 893</b>		-	<b>9 468 058</b>

(1) Le compte autres immobilisations incorporelles en-cours est constitué au 31 Décembre 2015, des études encours, à savoir Azasite, Bromsite, et Carragélose, respectivement pour 2 497 400 €, 358 493 € et 2 650 000€

(2) Correspond aux paiements trimestriels de l'acquisition de la marque « Doliage ». Cette licence sera complètement acquise et payée au 30/09/16.

<b>Amortissement et dépréciations des immobilisations incorporelles en Euros</b>	<b>31.12.14</b>	<b>Dotations</b>	<b>Reprises</b>	<b>31.12.15</b>
Frais d'établissement	58 278	-	-	58 278
Frais de recherche développement	5 425	10 000	-	15 425
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels (1) & (2)	3 349 338	204 983	-	3 554 321
<b>Total amortissement des immobilisations incorporelles</b>	<b>3 413 041</b>	<b>214 983</b>	-	<b>3 628 024</b>

#### 2.2 Immobilisations corporelles et amortissements

<b>Immobilisations corporelles en Euros</b>	<b>31.12.14</b>	<b>Acquisitions</b>	<b>Cessions et mises au rebut</b>	<b>Autres *</b>	<b>31.12.15</b>
Installations générales, agencements	-	-	-		-
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules	714 765	83 199	(93 159)		704 626
Autres immobilisations corporelles en cours			-		
<b>Total des immobilisations corporelles</b>	<b>714 765</b>	<b>83 199</b>	<b>(93 159)</b>		<b>704 805</b>

(\*) Principalement des reclassements de comptes à comptes

## Nicox S.A.

### COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

<b>Amortissement et dépréciations des immobilisations corporelles en Euros</b>	<b>31.12.14</b>	<b>Dotations</b>	<b>Reprises</b>	<b>31.12.15</b>
Installations générales, agencements	65 127			65 127
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules	438 323	97 489	(93 055)	442 757
Immobilisations en cours	-			-
<b>Total amortissement des immobilisations corporelles</b>	<b>503 450</b>	<b>97 489</b>	<b>(93 055)</b>	<b>507 884</b>

### 2.3 Immobilisations financières

Les immobilisations financières courantes sont composées de dépôts et cautionnements relatifs au bail des bureaux de la Société, aux titres de participation de la Société Nicox dans ses filiales.

<b>Immobilisations financières en Euros</b>	<b>31.12.14</b>	<b>Acquisitions</b>	<b>Cessions</b>	<b>31.12.15</b>
Dépôts & cautionnements	29 737	150 990	-	180 727
Autres participations acquisitions (1)	77 913 973	4 896 521	3 490 179(1)	79 320 315
Autres titres immobilisés				-
Autres immobilisations financières	3 148 696	1 025 979	3 148 696(2)	1 025 979
<b>Total des immobilisations financières</b>	<b>81 092 406</b>	<b>6 073 490</b>	<b>6 638 875</b>	<b>80 527 021</b>

(1) En septembre 2015, la Filiale AVEye a été liquidée. L'incorporel détenu par AVEye a été vendu à la Société avant la liquidation. Les 3 490 179 € correspondent à la sortie des titres de participations.

(2) Représentent la garantie à première demande arrivée à son terme en Janvier 2015.

#### \*Acquisition d'entreprises

##### a) Laboratoires Nicox (Précédemment « Laboratoires Doliage »)

Le 15 septembre 2014, la société Nicox a acquis la société Laboratoires Doliage, société française spécialisée en ophtalmologie. L'acquisition apporte à Nicox un portefeuille de produit ophtalmique rentable et permet de compléter l'infrastructure commerciale de Nicox en France avec un potentiel supplémentaire pour certains marchés à l'export tels que l'Europe du Sud et l'Afrique du Nord. L'acquisition a conféré à la société Nicox la propriété de la totalité des actions de la société Laboratoires Doliage. L'apport a été rémunéré par émission de titres Nicox pour un montant total de 5 000 000 € qui se composait de l'émission de 2 235 134 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de 447 026,80 € et d'une prime d'apport de 4 552 973,20 €; d'un complément de rémunération d'apport conditionné à la valorisation des titres Nicox à l'issue de la période de restriction de cessions des actions provenant de l'apport à laquelle était soumise les apporteurs. Le complément d'apport a été payé en 2015 pour un montant de 618 767 €

##### b) Nicox Ophthalmics Inc (Précédemment t Acix Therapeutics Inc)

Le 24 octobre 2014, la société Nicox S.A. a acquis la société Acix Therapeutics Inc., société pharmaceutique américaine de développement en ophtalmologie. L'acquisition apporte à Nicox un portefeuille de médicament à un stade de développement très avancé ciblant des segments majeurs du marché de l'ophtalmologie. L'apport a conféré à la société Nicox S.A. la propriété de la totalité des actions de la société Acix Therapeutics Inc. L'apport a été rémunéré par émission de titres Nicox pour un montant total de 47 479 912,80 € (65 M\$ sur la base du taux de change EUR/\$ à la date de signature du Merger Agreement) qui se composait de l'émission de 20 627 024 actions nouvelles d'une valeur nominale de 4 125 404,80 € et d'une prime d'apport de 43 354 507,20 €; d'un complément de rémunération d'apport pouvant atteindre un maximum de 40,2 M€ (55 M\$ sur la base du même taux de change) sous forme de bons d'attribution d'action Nicox dont l'exercice serait conditionné à

## Nicox S.A.

### COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

l'obtention d'approbations réglementaires par la Food and Drug Administration (FDA). Au 31 Décembre 2015 ce complément de rémunération s'élève à 18 898 000 €

#### 2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice

Le tableau des créances est présenté ci-dessous avec mention des échéances :

Créances (montants en Euros)	Total	A moins d'un an	A plus d'un an
Avances et acomptes	-	-	-
Créances clients	35 129	35 129	-
Autres créances	0	0	-
Securité sociale et autres organismes sociaux	981	981	-
Etat, taxe sur la valeur ajoutée	482 205	482 205	-
			-
Etat, crédit d'impôt recherche et CICE	739 793(1)	739 793(1)	-
Créances sur filiale	42 822 600	-	42 822 600
Débiteurs divers	447 262	447 262	-
<b>Charges Constatées D'avances</b>	<b>244 123</b>	<b>244 123</b>	
<b>Total créances</b>	<b>44 772 093</b>	<b>1 949 493</b>	<b>42 822 600</b>

(1) Comprend un Crédit d'impôt recherche d'un montant de 727 153 €

#### 2.5 Disponibilités et valeurs mobilières de placement

Les revenus des placements de trésorerie réalisés par la Société constituent l'essentiel du résultat financier net sur les deux exercices précédents.

Les valeurs mobilières de placements s'élèvent à 21 669 853 € au 31 décembre 2015 et sont investies en fonds communs de placement monétaires à court terme, liquides, facilement convertibles en un montant connu de trésorerie et soumis à un risque négligeable de changement de valeur. L'échéance recommandée de ces placements est comprise entre trois et douze mois et la sensibilité au risque de taux est très faible.

La plus-value latente nette non comptabilisée sur les valeurs mobilières de placement s'élève à 57 123€ au 31 décembre 2015, contre 174 584 € au 31 décembre 2014. Au 31 décembre 2015, il n'existe pas de moins-value latente non provisionnée.

#### 2.6 Charges constatées d'avance

Les charges constatées d'avance se répartissent selon le tableau suivant :

Charges constatées d'avance en Euros	Au 31 décembre 2015
Assurances	1 978
Déplacements, billets d'avions	33 873
Loyers	25 263
Maintenance	9 877
Honoraires Consultants	141 782
Frais généraux	10 457
Documentation	9 070
<b>Annonces, catalogues</b>	<b>11 823</b>
<b>Total charges constatées d'avance</b>	<b>244 123</b>

#### 2.7 Capitaux propres

## Nicox S.A.

### COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

#### 2.7.1 - Généralités

Au 31 Décembre 2015 le capital social est composé de 22 869 669 actions ordinaires de 1€ de valeur nominale entièrement libérées.

Par ailleurs, la Société détient au 31 Décembre 50 173 actions propres au cours de 9.12€ soit une valeur totale de 457 576,72

#### *Capital Autorisé*

	Au 31 décembre	
	2015	2014
	22 869 669( 1)	99 241 648

(1) nombre d'actions après le regroupement d'actions en décembre 2015

*Actions ordinaires émises et entièrement libérées*

	En nombre d'actions	En €
Au 31 décembre 2013 (valeur nominale 0.2 € avant regroupement d'action)	74 316 858	14 863 371,60
<b>Au 31 décembre 2014 (valeur nominale 0.2 € avant regroupement )</b>	99 241 648	19 848 329,60
Augmentation de capital (levée de fonds, actions de VN 0.2 €.....)	15 000 000	3 000 000,00
Emission d'actions gratuites de valeur nominale 0.2 €.....	106 700	21 340
<b>Au 31 décembre 2015, 114 348 348 actions de valeur nominale 0.2 € soit 22 869 669.actions de valeur nominale 1€</b>	<b>114 348 348</b>	<b>22 869 669,60</b>

Le tableau de variation des capitaux propres est présenté ci-dessous :

	6. Actions ordinaires		Primes liées au capital	Pertes cumulées	Total des capitaux propres
	Nombre	Montant			
<b>Au 31 décembre 2014</b>	<b>99 241 648</b>	<b>19 848 329.60</b>	<b>438 556 473.00</b>	<b>(366 484 192.77)</b>	<b>91 920 609</b>
Frais d'acquisition de filiale imputable sur la prime d'apport	-	-	-	-	-
Acquisition de filiale par émission d'actions	-	-	-	-	-
Emission d'actions ordinaires par voie d'instruments de Capitaux Propres	15 000 000	3 000 000.00	21 907 522.06	-	24 907 522
Emission d'actions Gratuites	106 700	21 340.00			21 340



COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

Résultat de l'exercice	-	-	-	(20 126 481,07)	(20 126 481,07)
<b>Au 31 Décembre 2015</b>	<b>114 348 348</b> <b>Soit</b> <b>22 869 669 de</b> <b>valeur</b> <b>nominale à 1€</b>	<b>22 869 669.60</b>	<b>460 463 995.06</b>	<b>(386 610 673.84)</b>	<b>96 722 991</b>

2.7.2 - Options de souscription d'actions

La Société 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.

Le 27 juillet 2012, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 300 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de €1. L'acquisition définitive de ces options est soumise à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins et sur une période d'au moins deux années civiles, des objectifs annuels tels que fixés par le Conseil d'administration de la Société pour les années civiles concernées. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 22 octobre 2014.

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 200 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de €1. L'acquisition définitive de ces options est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 3 juin 2015.

Le 3 juin 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 600 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de €1. L'acquisition définitive de ces options sera soumise, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction ou mandataire social, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation doivent être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil

**Nicox S.A.**

**COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015**

d'administration. Cette autorisation est consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée. En date du 31 décembre 2015, aucune option n'a encore été attribuée en vertu de ce plan.

Nicox S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2015, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'administration	Options attribuées	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option (en euros)	Options annulées ou expirées	Options en circulation	Options exercées	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options	Nombre d'action en circulation à émettre par exercice des options en tenant compte du regroupement d'actions <sup>(1)</sup>
<b>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 17 juin 2009 :</b>									
22/03/2012	360 600	22/03/2015	22/03/2018	11,25	219 500	141 100	-	141 100	28 220
02/04/2012	100 000	02/04/2015	02/04/2018	2,91	-	100 000	-	100 000	20 000
<b>Sous-total</b>	<b>460 600</b>				<b>219 500</b>	<b>241 100</b>	<b>-</b>	<b>241 100</b>	<b>48 220</b>
<b>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :</b>									
13/09/2012	104 720	13/09/2016	13/09/2018	2,62	99 600	5 120	-	5 120	1 024
24/10/2012	60 000	24/10/2016	24/10/2018	2,52	60 000	-	-	-	-
19/12/2012	35 000	19/12/2016	19/12/2018	2,31	-	35 000	-	35 000	7 000
19/02/2013	148 200	20/02/2017	20/02/2019	3,36	87 800	60 400	-	60 400	12 080
09/04/2013	30 000	09/04/2017	04/09/2019	3,01	30 000	-	-	-	-
20/08/2013	110 200	20/08/2017	20/08/2019	2,48	75 000	35 200	-	35 200	7 040
11/11/2013	235 600	11/11/2017	11/11/2019	2,56	167 200	68 400	-	68 400	13 680
06/03/2014	440 917	06/03/2018	06/03/2020	2,6	107 717	333 200	-	333 200	66 640
22/05/2014	132 104	22/05/2018	22/05/2020	2,35	9 004	123 100	-	123 100	24 620
30/07/2014	54 003	30/07/2018	30/07/2020	2,15	4 003	50 000	-	50 000	10 000
<b>Sous-total</b>	<b>1 350 744</b>				<b>640 324</b>	<b>710 420</b>	<b>-</b>	<b>710 420</b>	<b>142 084</b>
<b>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :</b>									
30/01/2015	200 000	30/01/2019	30/01/2021	1,87	-	200 000	-	200 000	40 000
<b>Total</b>	<b>2 011 344</b>				<b>859 824</b>	<b>1 151 520</b>	<b>-</b>	<b>1 151 520</b>	<b>230 304</b>

(2) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercice des options proposées par le plan :

	Au 31 décembre 2015	
	Nombre d'options <sup>(1)</sup>	Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en euros
Options en circulation en début de période	302 847	12.9
Attribuées pendant la période	40 000	9,35
Annulées	(112 543)	13.08
<b>En circulation à la fin de la période</b>	<b>230 304</b>	<b>13.51</b>

(2) En tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 3 ans et 10 mois au 31 décembre 2015 contre 4 ans et 10 mois au 31 décembre 2014.

**2.7.3 - Bons de souscription d'actions**

Le 27 juillet 2012, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de €20 000 par émission à titre gratuit de 100 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 20 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de €1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons devaient être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins, et sur une période d'au moins deux années civiles, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration.

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de €28 000 par émission à titre gratuit de 140 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 28 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de €1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons doivent être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins sur une période d'une année civile, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration.

Le 3 juin 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de €40 000 par émission à titre gratuit de 200 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 40 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de €1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons devront être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance qui seront fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2015, les bons de souscription d'actions (BSA) en circulation :

	Plan n°4	Plan n°5	Plan n°6
Date d'assemblée	Juillet 2012	Octobre 2014	Juin 2015
Date du conseil d'administration	13 septembre 2012	30 octobre 2014	13 octobre 2015
Nombre total d'actions pouvant être souscrites <sup>(1)</sup>	20 000	28 000	40 000
Point de départ d'exercice des BSA	1 <sup>er</sup> avril 2014	30 octobre 2014	<sup>(4)</sup>
Date d'expiration	12 septembre 2017	29 octobre 2019	12 octobre 2020
Prix de souscription par bon (en euros) <sup>(1)</sup>	2,66	2,19	1,73
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	<sup>(2)</sup>	<sup>(3)</sup>	<sup>(4)</sup>
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2015 <sup>(1)</sup>	-	-	-
Nombre cumulé de BSA annulés ou caduques <sup>(1)</sup>	-	-	-
BSA restants en fin d'exercice <sup>(1)</sup>	20 000	28 000	40 000

(5) Les chiffres tiennent compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015. Le nombre de bons de souscription d'action correspond au nombre de droits attribués par le Conseil d'administration, de sorte que 5 bons de souscription d'actions seront requis pour souscrire une action nouvelle.

(6) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil d'administration ait constaté, à l'issue de l'année 2013, que les objectifs de la société 2012 et 2013 aient été atteints pour au moins 70%, ce qui fut le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(7) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil d'administration ait constaté que les objectifs de la société pour 2014 aient été atteints pour au moins 70%, ce qui fut le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(8) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil d'administration ait constaté la réalisation, à fin juin 2016, de certains objectifs stratégiques non divulgués. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité. Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits sera annulée, l'autre moitié des droits demeurant en vigueur.

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercices proposés par le plan.

	Au 31 décembre	
	Nombre d'options	Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en euros
Bons de souscription d'actions en circulation en début de période	48 000	11.93
Attribués pendant la période	40 000	8,65
<b>En circulation à la fin de la période</b>	<b>88 000</b>	<b>10.44</b>
Exerçables à la fin de la période	48 000	11.93

**2.7.4 - Actions gratuites**

L'Assemblée Générale Extraordinaire du 27 juillet 2012 a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du Groupe dans la limite de 300 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015) existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions était soumise à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins et sur une période d'au moins deux années civiles, des objectifs annuels du Groupe tels que fixés par le Conseil d'administration pour les années civiles concernées. Toutes les conditions de performance encadrant les attributions de 2012, 2013 et 2014 en vertu du plan autorisé le 27 juillet 2012 ont été remplies. Cette autorisation a été privée d'effet par l'Assemblée générale des actionnaires du 22 octobre 2014.

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe

**COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015**

dans la limite de 200 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015) existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions était soumise à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins et sur une période d'une année civile, des objectifs annuels du Groupe tels que fixés par le Conseil d'administration pour l'année civile concernée. Toutes les conditions de performance encadrant les actions gratuites attribuées entre janvier et septembre 2015 en vertu du plan autorisé le 22 octobre 2014 ont été remplies. Cette autorisation a été privée d'effet par l'Assemblée générale des actionnaires du 13 octobre 2015.

Le 13 octobre 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 600 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015) existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées entre octobre et décembre 2015 en vertu du plan autorisé le 13 octobre 2015 est subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation, au 30 juin 2016, de certains objectifs stratégiques. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des actions.

Nicox S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2015, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'administration	Catégorie <sup>(1)</sup>	Actions attribuées	Point de départ de l'exercice des actions	Actions annulées ou expirées	Actions acquises	Total à émettre	Total à émettre en tenant compte du regroupement d'actions <sup>(2)</sup>
<b>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :</b>							
13/09/2012	A	212 180	13/09/2015	105 480	106 700	-	-
13/09/2012	B	245 970	13/09/2016	38 300	-	207 670	41 534
19/02/2013	A	207 500	19/02/2016	60 800	-	146 700	29 340
19/02/2013	B	212 400	19/02/2017	5 400	-	207 000	41 400
06/03/2014	A	201 690	06/03/2017	68 960	-	132 730	26 546
06/03/2014	B	302 720	06/03/2018	38 460	-	264 260	52 852
22/05/2014	A	2 320	22/05/2017	-	-	2 320	464
22/05/2014	B	38 520	22/05/2018	3 600	-	34 920	6 984
30/07/2014	B	21 600	30/07/2018	1 600	-	20 000	4 000
<b>Sous-total</b>		<b>1 444 900</b>		<b>322 600</b>	<b>106 700</b>	<b>1 015 600</b>	<b>203 120</b>
<b>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :</b>							
30/01/2015	A	285 502	30/01/2019	22 002	-	263 500	52 700
30/01/2015	B	626 504	30/01/2019	112 004	-	514 500	102 900
08/05/2015	B	5 000	08/05/2019	-	-	5 000	1 000
<b>Sous-total</b>		<b>917 006</b>		<b>134 006</b>	<b>-</b>	<b>783 000</b>	<b>156 600</b>
<b>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 13 octobre 2015 :</b>							
13/10/2015	C	1 486 000	13/10/2017	-	-	1 486 000	297 200
<b>Total</b>		<b>3 847 906</b>		<b>456 606</b>	<b>106 700</b>	<b>3 284 600</b>	<b>656 920</b>

(2) S'agissant des attributions antérieures au mois d'octobre 2015, le Conseil d'administration avait distingué deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Les actions désignées sous la catégorie « A » sont soumises à une période d'acquisition fixée à trois ans, suivie d'une période de conservation de deux ans. Les actions désignées sous la catégorie « B » sont soumises à une période d'acquisition fixée à quatre ans, sans période de conservation. En octobre 2015, le Conseil d'administration a décidé de ne plus faire de distinction entre les bénéficiaires. Les actions désignées sous la catégorie « C » sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, sans période de conservation.

(3) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

## Nicox S.A.

### COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

#### 2.8 Provisions pour risques et charges

Le tableau des provisions inscrites au bilan est présenté ci-dessous :

Provisions inscrites au bilan en €	31.12.2014	Dotations	Provisions Utilisées	31.12.15
<b>Provisions pour risques et charges</b>				
Provision pour dettes et créances	308 065	1 459 212 <sup>(2)</sup>	294 511	1 472 767
Provision pour Indemnité de Fin de Carrière (IFC)	411 781	30 033	0	441 814
<b>Total des provisions pour risques et charges</b>	<b>719 846</b>	<b>1 489 245</b>	<b>294 511</b>	<b>1 914 581</b>
Provisions pour actif circulant (1)	14 781 643	23 054 130	14 497 890	23 337 883 <sup>(1)</sup>
<b>Total des provisions inscrites au bilan</b>	<b>15 501489</b>	<b>19 557 608</b>	<b>294 511</b>	<b>34 764 586</b>

(1) Ce montant comprend la provision pour dépréciation des comptes courants des filiales SNC Pharma (22 731 297 €), Pharma GmbH (22 989 €) et Nicox Ireland (583 597 €).

(2) Correspond à la provision sur la situation nette de la filiale SNC Pharma au 31/12/15.

#### 2.9 Échéances des dettes à la clôture de l'exercice

Le tableau des dettes est présenté ci-dessous avec mention des échéances :

Dettes en Euros	Total	A moins d'un an	Entre 1 et 5 ans	A + de 5 ans
Emprunts et dettes établissements crédits	359 517	359 517		
Emprunts et dettes financières divers (1)	19 940 379 <sup>(1)</sup>	19 940 379 <sup>(1)</sup>		
Fournisseurs & comptes rattachés	1 922 259	1 922 259		
Dettes envers le personnel	662 903	662 903		
Organismes sociaux	585 715	585 715		
Etat : Impôts et taxes à payer	178 377	178 377		
Dettes filiales et comptes courants d'actionnaires	8 440 099		8 440 099	
Autres dettes	85 817	85 817		



## Nicox S.A.

### COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

<b>Total des dettes</b>	<b>32 175 066</b>	<b>23 734 967</b>	<b>8 440 099</b>	
-------------------------	-------------------	-------------------	------------------	--

(1) Ce montant est composé des différentes dettes rattachées à des participations, à savoir, AVEye pour 840 179 € Acixx Ophthalmics Inc pour 18 898 000 € et de la dette Azasite/Bromsite pour 202 200 €

Le poste « factures non parvenues » inclus dans le poste « fournisseurs et comptes rattachés » s'élève à 632 698 € et correspond pour l'essentiel à des frais de recherche et développement, des activités promotionnelles et des frais généraux divers.

Le tableau relatif au poste « factures non parvenues » est présenté ci-dessous :

<b>Fournisseurs factures non parvenues</b>	<b>Montants en Euros</b>
Honoraires consultants	314 491
Honoraires juridiques, comptables...	311 667
Frais généraux	6 540
<b>Total Fournisseurs factures non parvenues</b>	<b>632 698</b>

Le tableau, ci-dessous, présente les charges à payer pour les postes « personnel charges à payer », « organismes sociaux » et « Etat : Impôts et taxes à payer » :

<b>Charges fiscales et sociales à payer</b>	<b>Montants en Euros</b>
Personnel, autres charges à payer	20 744
Personnel, dettes provisionnées pour congés payés et primes à payer	642 159
Charges sociales provisionnées	319 829
Charges sociales à payer	41 801
Etat & autres charges à payer	402 462
<b>Total des charges fiscales et sociales à payer</b>	<b>1 426 995</b>

Un accord collectif sur la « formation professionnelle tout au long de la vie et la gestion prévisionnelle des emplois et des compétences » a été signé dans le secteur d'activité de la Société en date du 24 septembre 2004, régissant notamment le Droit Individuel à la Formation. Celui-ci peut permettre de réaliser des actions de perfectionnement et de développement des compétences en lien avec les emplois de l'entreprise et de l'industrie du médicament et leurs évolutions prévisibles; il permet également de suivre une action de bilan de compétences ou une action de validation des acquis de l'expérience. Compte tenu de l'incertitude quant à la sortie de ressource probable relative à cet engagement et de la difficulté d'en estimer le coût, la Société Nicox ne constitue aucune provision à ce titre.

A compter du 1<sup>er</sup> janvier 2015, le Compte Professionnel de Formation (CPF) s'est substitué au DIF.

#### **2.10 Ecart de conversion**

Suite à la réévaluation au cours de clôture de dettes et créances en devises, la Société a comptabilisé au 31 décembre 2015 des écarts de conversion selon le tableau suivant :

## Nicox S.A.

### COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

<b>Ecarts de conversion Actif en Euros</b>	
Créances sur filiale en devises	0
Trésorerie et disponibilités	
Clients et compte rattachés	8 601
<b>Total écarts de conversion Actif</b>	<b>8 601</b>

Au 31 décembre 2015 le compte Ecart de conversion Passif se présente ainsi:

<b>Ecarts de conversion Passif en Euros</b>	
Autres	0 521
<b>Total écarts de conversion Passif</b>	<b>521</b>

#### 2.11 Frais de Recherche & Développement

Les charges d'exploitation de la Société comprennent les frais de Recherche & Développement pour un montant de 1 604 013 au 31 Décembre 2015 et 2 860 610 € au 31 Décembre 2014.

Au 31 décembre 2015, les frais de recherche et de développement correspondaient principalement à des dépenses liées aux activités de recherche de la filiale italienne et aux activités réglementaires en cours.

#### 2.12 Produits d'exploitation

Les produits d'exploitation se résument à une unique reprise sur provision de la dépréciation du compte courant de la filiale SNC Pharma dotée en 2014 pour 14 758 654 €

#### 2.13 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet

##### *Chiffre d'affaires*

Au 31 décembre 2015 le chiffre d'affaires se décompose comme suit :

<b>Chiffre d'affaires en Euros</b>	
Refacturation aux filiales	2 311 923
<b>Total</b>	<b>2 311 923</b>

##### *Autres produits*

Au 31 décembre 2015, les autres produits se décomposent comme suit :

<b>Autres produits</b>	<b>Montants en Euros</b>
Autres produits	7 741
<b>Total</b>	<b>7 741</b>

#### 2.14 Charges et produits exceptionnels

Au 31 décembre 2015, les charges exceptionnelles de Nicox S.A. s'analysent comme suit :

## Nicox S.A.

### COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

Charges Exceptionnelles	Montants en Euros
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	42 432
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	3 490 220
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions	446 867
<b>Total des charges exceptionnelles</b>	<b>3 979 519</b>

Les charges exceptionnelles sur opération en capital concernent uniquement la sortie des titres suite à la liquidation de la Sté AVEye

#### 2.15 Charges et produits financiers

Au 31 décembre 2015, les charges et produits financiers de Nicox S.A. s'analysent comme suit :

Charges financières	Montants en Euros
Dotations financières aux amortissements et aux provisions	521
Intérêts et charges assimilés	1 415
Différences négatives de change(1)	1 349 644
Charges nettes sur Cessions de VMP	157 910
<b>Total des charges financières</b>	<b>1 509 490</b>

Les Différences négatives de change incluent un montant de 818 197 € correspondant à la réévaluation des comptes bancaires détenus en devises étrangères (dollars).

Produits financiers	Montants en Euros
Produits Financiers de placements	183 889
Autres intérêts et produits assimilés	572 393
Reprises sur provisions et transferts de charges (1)	-
Produits nets sur cession de VMP	243 578
Différences positives de change	2 100 087
<b>Total des produits financiers</b>	<b>3 099 947</b>

#### 2.16 Autres engagements financiers

##### 2.16.1 - Engagements donnés

A la connaissance de la Société, les engagements présentés décrits dans les paragraphes suivants, représentent l'intégralité des engagements hors bilan significatifs de la Société, ou qui pourraient le devenir dans le futur. Une synthèse de ces derniers est présentée dans les tableaux ci-après :

Obligations contractuelles	Total	Paiements dus par période		
		A moins d'un an	De un à cinq ans	A plus de cinq ans
Contrats de location locaux	431 343	139 931	291 412	-
Contrats de location véhicules	118 923	43 836	75 087	-

## Nicox S.A.

### COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

Engagements dans la Recherche et Développement		-	-	
Contrats de conseil et d'assistance en matière de stratégie de la Société	842 260	842 260	-	-
Accords de licences	34 904 026	13777905	21 126 121	-
Engagements de dettes financières	37 407 956	11 151 249	18 400 912	7 855 795
<b>Total</b>	<b>73 704 508</b>	<b>25 955 180</b>	<b>39 893 533</b>	<b>7 855 795</b>

#### *Accords de licences*

En mars 2010, la Société a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb (société du groupe Valeant), leader de la santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de LATANAPROSTENE BUNOD (solution ophtalmique de latanoprostène bunod à 0,024 %). Bausch + Lomb finance les activités de développement et de commercialisation, et les deux sociétés gèrent leur collaboration via un comité de direction conjoint. L'accord octroie également à Bausch + Lomb les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation d'autres produits contenant du latanoprostène bunod, tels que des combinaisons fixes, pour le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire. Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paiement initial de licence de \$ 10 millions à la Société à la signature de l'accord. Suite à la décision de poursuivre le développement de LATANAPROSTENE BUNOD après la finalisation de l'étude de phase 2b achevée fin 2011, Bausch + Lomb a versé un paiement d'étape additionnel de \$ 10 millions au Groupe en avril 2012. La Société n'étant pas impliquée dans le développement de Latanoprostene Bunod, les paiements d'étape ont été entièrement comptabilisés en chiffre d'affaires.

La Société pourrait également recevoir, de la part de Bausch + Lomb, des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un total maximum de \$ 162,5 millions, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paiements d'étapes nets pour la Société pouvant atteindre un total maximum de \$ 132,5 millions après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009 (voir ci-dessous). La Société devrait également recevoir d'éventuelles redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 11 % après déduction des paiements dus à Pfizer.

Par ailleurs, la Société dispose d'une option de co-promotion des produits contenant du latanoprostène bunod aux États-Unis. Suite à la cession de sa filiale commerciale à la fin 2014, la Société a finalement informé Bausch + Lomb en août 2015 de sa décision de renoncer à cette option.

Bausch + Lomb disposait également d'une option de développement de composés donneurs d'oxyde nitrique additionnels pour le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire, dont les autres analogues de la prostaglandine F2-alpha issus de la recherche du Groupe. Au cours du troisième trimestre 2013, Bausch + Lomb a décidé de renoncer à cette option. Bausch + Lomb reste pleinement engagé dans le développement du latanoprostene bunod.

Cet accord restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiement de redevances de Bausch + Lomb, à moins d'une résiliation anticipée par la Société ou par Bausch + Lomb, conformément à la clause de résiliation anticipée prévue au contrat. La Société pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch + Lomb ne met pas en œuvre tous les efforts commerciaux raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. Elle pourrait également mettre fin à la totalité de cet accord si Bausch + Lomb conteste ou incite un tiers à contester la validité ou la propriété de ses brevets sous licence ou encore omet ou se trouve dans l'incapacité de remplir ses obligations de paiement dans le cadre de cet accord. En cas de résiliation, les licences que la Société a octroyées à Bausch + Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bausch + Lomb serait soit attribuée à la Société soit résiliée.

## Nicox S.A.

### COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

En novembre 2014, Nicox Inc., la filiale américaine de la Société spécialisée dans les tests de diagnostic, a été acquise par Valeant Pharmaceuticals International Inc. Selon les termes de cet accord, Valeant a acquis Nicox Inc. pour un montant de 10 millions \$ en numéraire, auquel viennent s'ajouter des paiements supplémentaires en numéraire pouvant aller jusqu'à un total de 10 millions \$, conditionnés à la réalisation par Valeant d'objectifs de ventes pour les produits concernés par l'acquisition. Comme au 31 décembre 2014, au 31 décembre 2015 compte tenu des incertitudes à cette date concernant les futurs objectifs de ventes de Valeant, la Société a valorisé à zéro les éventuels compléments de prix à recevoir.

En Novembre 2015, la Société a signé un contrat de licence exclusif avec Fera Pharmaceuticals, société pharmaceutique spécialisée à capitaux privés, pour le développement et la commercialisation du naproxcinod de Nicox aux Etats-Unis. Le naproxcinod est un anti-inflammatoire de type CINOD. Selon les termes du contrat, Nicox pourrait toucher Jusqu'à 35 millions de dollars sous forme de paiements liés à des étapes commerciales, plus 7% de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux Etats-Unis. Fera prendra en charge l'ensemble des activités et des coûts de développement clinique, de fabrication et de commercialisation. Nicox conserve tous les droits du naproxcinod en dehors des Etats-Unis.

En août 2009, la Société a conclu un contrat avec Pfizer mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et de mars 2006. Selon les termes de ce contrat, la Société a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du latanoprostène bunod (désormais connu sous le nom de marque LATANAPROSTENE BUNOD), notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de développement. Ce composé est actuellement licencié à Bausch + Lomb (voir ci-dessus). Par ailleurs, la Société peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan (latanoprost) appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du Xalatan. En contrepartie, la Société s'est engagé à verser à Pfizer deux paiements d'étape., pour un total de US\$ 30 millions (le premier étant lié à l'approbation aux États-Unis, en Europe et au Japon, et le second à la réalisation de niveaux de ventes prédéfinis), ainsi que des redevances sur les ventes futures potentielles. La Société 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.

#### *Garanties*

En dehors des litiges liés aux activités courantes de la Société, et dont il est permis de penser qu'ils sont d'ores et déjà convenablement provisionnés ou qu'il est peu probable qu'ils engendrent un coût significatif pour la Société, les éléments suivants doivent être signalés.

Depuis juin 2005, la Société 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 six 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, la société Nicox devrait verser une indemnité d'un montant total de 1 409 000 € sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois.

En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative de la Société chaque bénéficiaire, à l'exclusion du PDG, recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre douze et dix-huit mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, la Société devrait verser une indemnité d'un montant total de 1 237 000 € sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois.. 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, la Société n'a pas comptabilisé de provision à ce titre au 31 décembre 2014.

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

## Nicox S.A.

### COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

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 2016, la Société devrait verser une indemnité d'un montant total de 1 449 000 € sur la base de la rémunération qui lui a été versée au cours du dernier exercice

Enfin, le 2 septembre 2014 une garantie à première demande d'un montant de 150 000 € a été signée par Nicox SA pour le compte de Nicox Pharma, en faveur de TEMSYS-ALD AUTOMOTIVE, dans le cadre de contrats de location de véhicules automobiles en longue durée avec prestation de services associés.

#### 2.17 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux

Le montant global des rémunérations comptabilisées au 31 Décembre 2015 pour les six Administrateurs, est récapitulé dans le tableau ci-dessous :

	2015	2014
	(en milliers d'€)	
Avantages à court terme	(781)	(648)
Avantages postérieurs à l'emploi	(51)	(48)
<b>Total</b>	<b>(832)</b>	<b>(696)</b>

Au 31 décembre 2015, les options de souscription d'actions, les bons de souscription d'actions et les actions gratuites en circulation attribués à des mandataires sociaux se répartissent comme suit :

Nature des instruments de capitaux propres	Prix d'exercice en €	Nombre de BSA d'options ou d'actions gratuites	Nombre d'actions à émettre	Date d'expiration
Actions gratuites.....	-	186 000	186 000	-
Options de souscription d'actions	1.87	50 000	50 000	30/01/201
Bons de souscription d'actions.....	13.30	20 000	20 000	12/09/17
Bons de souscription d'actions.....	10.95	28 000	28 000	19/10/19

Nicox S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

2.18 Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau

(1) L'Emetteur s'entend comme étant la société mère, Nicox S.A.

Nicox SA								
	Ernst & Young Audit				Deloitte / Novances			
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014
<b>Audit</b>								
• Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
• Emetteur <sup>(1)</sup>	189 637,96	124 100	20,58%	50.78 %	52915	53 000	77.91 %	65.43%
• Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
• Emetteur	732 053	120 265	79,42%	49.22 %	15 000	28 000	22.09%	34.57%
<i>Sous-total</i>	<i>921 691</i>	<i>244 365</i>	<i>100 %</i>	<i>100 %</i>	<i>67 915</i>	<i>81 000</i>	<i>100 %</i>	<i>100 %</i>
<b>Autres prestations rendues par les réseaux</b>								
• fiscal	21 583,36	-			-	-	-	-
• Autres (à préciser si > 10% des honoraires d'audit)		-			-	-	-	-
<i>Sous total</i>	<i>21 583,36</i>	<i>-</i>			<i>-</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>-</i>
<b>TOTAL</b>	<b>943 274</b>	<b>244 365</b>			<b>67 915</b>	<b>81 000</b>		

## **Nicox S.A.**

### **COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015**

#### **2.19 Effectif**

A la clôture de l'exercice, la Société emploie 26 personnes

Sur les 26 personnes salariées de la Société :

- 23 sont en CDI et 3 en CDD
- 15 travaillent dans les services Administration & Corporate et 11 dans les autres services

#### **2.20 Impôts et situation fiscale latente**

A la clôture de l'exercice la situation fiscale de la Société s'analyse comme suit :

- Crédit d'impôt recherche cumulé au 31 décembre 2014 : 727 153 €
- Déficit ordinaire indéfiniment reportable : 396 122 795 €

#### **2.21 Filiales et participation**

A la clôture de l'exercice Nicox SA détient six filiales :

- Nicox Srl. société à responsabilité limitée de droit italien créée en octobre 1999 et détenue à 100% par Nicox S.A.
- Nicox Pharma société en nom collectif créée en août 2012 et détenue à 99% par Nicox SA et à 1% par Nicox SRL.
- Farma anciennement Eupharmed, société à responsabilité limitée de droit italien rachetée le 6 décembre 2013 par Nicox SA et détenue à 100 %.
- Nicox Science Ireland Limited créée le 3 juillet 2014 et détenue à 100% par Nicox SA
- AVEye Biotechnologie GmbH, Société autrichienne acquise en date du 15 septembre 2014 et liquidé en Juillet 2015
- Laboratoires Nicox SAS anciennement Laboratoires Doliage SAS, société française acquise le 15 septembre 2014 et détenue à 100% par Nicox SA
- Nicox Ophthalmics Inc, société américaine acquise le 22 octobre 2014 détenue à 100% par Nicox SA



## Nicox S.A.

### COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

Tableau des filiales et participations :

En Euros	Nicox Research Institute S.r.l.	Nicox Pharma	Farma (Ex.Eupharmed)	Laboratoires Nicox	Nicox Ophthalmics Inc.	Nicox Science Ireland
Capital Social	100 000	100	512 023	722 891	919	1
Capitaux propres autres que le capital (avant affectation du résultat)	(2 956 406)	(15 095 560)	129 942	(448 440)	(5 131 655)	-
Quote-part de capital détenue	100%	99%	100 %	100%	100 %	100 %
Valeur comptable des titres détenus brute	1 009 759	99	6 313 775	5 618 768	66 377 912	1
Prêts et avances consentis par la Société et non encore remboursés		27 758 483	3 949 791	1 003 646	4 558 685	583 597.49
Cautions et avals donnés par la Société	-	150 000 €	-	-	-	-
Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice clos au 31 décembre 2015	1 819 547	4 347 276	5 860 831	2 559 996	0	-
Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos au 31 décembre 2015)	141 238	(9 115 746)	(40 428)	(913 961)	(3 974 429)	-
Dividendes encaissés par la Société au cours de l'exercice	-	-	-	-	-	-

(1) Exercice exceptionnel de 3 mois afin de clôturer au 31 décembre comme toutes les filiales du Groupe Nicox

#### 2.22 Relations avec les parties liées

##### *2.22.1 - Engagements soumis à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2014.*

Au cours de l'exercice 2015, il n'a pas été conclu de convention ou d'engagement soumis à l'article L225-38 du code de commerce. De ce fait, il n'y aura pas d'engagement à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale appelé à statuer sur les comptes clos au 31 décembre 2014.

##### *2.22.2- Engagements soumis à l'approbation de précédentes assemblées générales ordinaires et dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice.*

Accord de sous-licence et de distribution entre Nicox SA et Nicox Pharma en date du 14 septembre 2012. L'objet de cet accord est de sous-licencier à Nicox Pharma certains droits consentis à Nicox SA en vertu de l'accord "Worldwide ocular products development, licensing and distribution agreement" conclu avec RPS en date du 1er juillet 2012. Nicox

## Nicox S.A.

### COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

Pharma a reçu certains droits pour le monde entier, hors Etats-Unis et Canada. La signature de cet accord a été autorisée par le Conseil d'administration du 13 septembre 2012, notifiée aux Commissaires aux comptes le 17 septembre 2012 et approuvée par l'assemblée générale ordinaire du 20 juin 2013.

Le 15 juin 2011, la Société a conclu avec Michele Garufi un accord transactionnel mettant fin à un litige concernant le non-paiement par la Société de cotisations patronales aux caisses de sécurité sociale et de retraite entre mars 1996 et décembre 2002, période au cours de laquelle Michele Garufi exerçait déjà les fonctions de Président Directeur Général. Aux termes de cette transaction, la Société s'est engagée à verser directement à l'INPS (organisme de retraite italien) les sommes nécessaires au rachat, au bénéfice de Michele Garufi, de droits à retraite correspondant à une période maximale de 6 ans et 9 mois, dans la limite de 200 000 €, étant précisé que les taxes, charges et cotisations patronales qui seraient dues par la Société ne sont pas incluses dans ce maximum de 200 000€ et dès lors s'y ajouteront, le cas échéant. Cette convention a été autorisée préalablement à la signature par le Conseil d'administration du 15 juin 2011 ; elle a été notifiée aux Commissaires aux comptes le 21 juin 2011 et approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 6 juin 2012.

Engagement du Conseil d'administration du 15 juin 2011 au bénéfice du Président Directeur Général portant sur des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions renouvelant un précédent engagement en les mêmes termes du 3 avril 2008 (qui avait été approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008).

Cet engagement prévoit qu'en cas de révocation de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute grave, il pourrait recevoir une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de sa révocation, de l'un au moins des critères de performance suivants :

- qu'au moins un accord de collaboration ou de licence soit en cours ;
- qu'au moins un composé soit en phase active de développement clinique par la Société.

Dans le cas où ni l'un, ni l'autre de ces critères ne serait réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée. Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation. Cet engagement, notifié aux Commissaires aux comptes le 21 juin 2011, a été approuvé par l'assemblée générale ordinaire du 6 juin 2012.

Accord de confidentialité conclu le 5 octobre 2010 entre Nicox et SpePharm Holding BV, société néerlandaise, dans le contexte de discussions en vue d'une éventuelle alliance stratégique entre les deux entités. Cette convention est soumise aux dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où Nicox et SpePharm Holding BV ont un mandataire social commun, Jean-François Labbé. Elle a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 29 juillet 2010, notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 19 octobre 2010 et approuvée par l'assemblée générale ordinaire du 15 juin 2011. Ce contrat a pris fin le 5 Octobre 2015.

Accord de confidentialité du 4 février 2010 conclu entre Nicox et Xanodyne Pharmaceuticals, Inc., société américaine, dans le contexte de discussions en vue d'un éventuel accord pour l'acquisition des actions de Xanodyne par Nicox. Cette convention est soumise aux dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où Nicox et Xanodyne Pharmaceuticals, Inc. avaient un mandataire social commun, Vaughn Kailian. Elle a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 17 décembre 2009, notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 16 février 2010 et approuvée par l'assemblée générale ordinaire du 15 juin 2011. Il est précisé que Vaughn Kailian a démissionné de ses fonctions d'administrateur a effet du 11 août 2014.

Accord de confidentialité du 29 septembre 2008 entre Nicox et Relivia Srl, société italienne de recherche et développement, dans le contexte de discussions en vue d'un éventuel accord de collaboration portant sur un composé de Nicox. Cette convention est soumise aux dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où Michele Garufi, Président Directeur Général de la société, était Président du Conseil d'administration de Relivia Srl. Elle a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 25 juillet 2008, notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 1er octobre 2008 et approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 17 juin 2009.

Contrat de licence avec Biolipox, devenue Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), du 28 mai 2006 qui a remplacé les accords du 15 janvier 2003 tels qu'amendés avec effet au 1er août 2004 sur le NO-Cetirizine pour administration orale et locale. L'objet de cet accord est principalement de donner acte à Biolipox, devenue Orexo AB, de son intention de poursuivre le développement du NO-Cetirizine au travers d'un accord de sous-licence et de prévoir les principales conditions d'un tel accord de sous-licence. Pour le reste, les termes du contrat du 15 janvier 2003 tel qu'amendés sont repris de manière plus détaillée dans ce nouvel accord. Cette convention est soumise aux dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où Orexo AB, venue aux droits de Biolipox, avait un administrateur en commun avec la Société, Bengt Samuelsson. Elle a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 15 décembre 2005, notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 23 mai 2006 et approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007. Il est précisé que le Professeur Samuelsson a

## Nicox S.A.

### COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2015

atteint, lors de l'assemblée générale ordinaire de 2013, l'âge limite de 79 ans prévu dans les statuts et ses fonctions ont donc pris fin le 20 juin 2013.

Accord-cadre entre Nicox et Biolipox, devenue Orexo AB et ses amendements, portant sur la recherche, le développement et la commercialisation des composés pharmaceutiques concernant les NO-donneurs, notamment dans le domaine des maladies respiratoires du 15 janvier 2003. Ses amendements sont destinés à préciser les modalités de l'application de l'accord à certains composés. Les conventions conclues entre Nicox SA et Biolipox, devenue Orexo AB, du 15 janvier 2003 ont été soumises à la procédure prévue à l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où Nicox et Biolipox, devenue Orexo AB, avaient, au moment de leur conclusion, deux administrateurs communs, Björn Odlander et Bengt Samuelsson, étant rappelé que Björn Odlander a démissionné de ses fonctions d'administrateur le 20 décembre 2004 et que les fonctions de Bengt Samuelsson ont pris fin le 20 juin 2013. Ces accords, dont la conclusion a été autorisée par le Conseil d'administration le 12 décembre 2002, ont été approuvés par l'assemblée générale ordinaire du 5 juin 2003.

#### 2.23 Comptes consolidés

Des comptes consolidés ont été préparés par Nicox S.A. au 31 décembre 2015. Les comptes consolidés du Groupe comprennent en intégration globale les comptes de Nicox S.A., de ses filiales détenues à 100%, Nicox Research Institute, Nicox Farma, Laboratoires Nicox, Acix Therapeutics Inc, Nicox Science Ireland, ainsi que les comptes de Nicox Pharma détenue à 99% par SA. Les soldes et opérations réciproques entre les sociétés du Groupe ont été éliminés. Les comptes de toutes les filiales sont clôturés le 31 décembre.

#### 2.24 Evènements postérieurs à la clôture

Le 29 janvier 2016, la Société a annoncé la signature d'un accord de licence entre Nicox Ophthalmics Inc. et Ora Inc., leader mondial de la recherche clinique et du développement de produits ophtalmiques. Cet accord confère à Ora l'exclusivité mondiale des droits sur le développement et la commercialisation de l'AC-120 de la Société, un candidat-médicament sans prescription innovant contre le gonflement palpébral matinal. Selon les termes du contrat de licence exclusif, Ora prendra en charge toutes les activités de développement et financera ce programme au travers de sa branche d'investissement. Ora entend ainsi poursuivre le développement clinique de l'AC-120 avant d'octroyer une sous-licence de commercialisation à un tiers. En cas d'approbation de l'AC-120 par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, la Société recevrait d'Ora un paiement d'étape de 10 millions \$. De plus, la Société recevrait un pourcentage sur l'ensemble des revenus que pourrait recevoir Ora dans le cadre d'un accord de sous-licence.

Le 25 février 2016, la Société a annoncé qu'elle prévoit de déposer auprès de la FDA un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché américain (*New Drug Application*, NDA) pour l'AC-170 dès le début du deuxième trimestre 2016. Ce candidat-médicament est un collyre innovant à base de cétirizine développé pour traiter le prurit oculaire associé à la conjonctivite allergique. La Société vise, par ailleurs, l'obtention d'un examen prioritaire (*Priority Review*) de l'AC-170 qui, d'après les objectifs de performance fixés par la loi PDUFA, pourrait permettre d'obtenir son autorisation avant fin 2016.

La Société a confirmé le 25 février 2016 qu'elle avait toujours l'intention de continuer à concentrer ses ressources sur ses principaux leviers de création de valeur, le latanoprostène bunod et l'AC-170 tel que mentionné précédemment, ainsi que sur ses principaux actifs de R&D, notamment le NCX 4251 pour le traitement de la blépharite et le NCX 470, un nouveau produit en développement pour le traitement du glaucome. Par conséquent, le Conseil d'administration a décidé de minimiser les investissements futurs dans ses activités commerciales en Europe. La Société évalue donc différentes options stratégiques dont la vente, la poursuite en partenariat ou la restructuration de ses activités commerciales européennes, dans l'objectif de réduire significativement sa consommation actuelle de trésorerie.

**COMPTES SOCIAUX – 31 DECEMBRE 2015**

**2.25 Tableau des résultats des 5 derniers exercices**

	31-déc-15	31-déc-14	31-déc-13	31-déc-12	31-déc-11
<b>CAPITAL EN FIN D'EXERCICE</b>					
Capital social	22 869 669	19 848 330	14 863 372	14 578 965	14 563 133
-Nombre d'actions ordinaires	22 869 669	99 241 648	74 316 858	72 894 827	72 815 665
-Nombre d'action à créer par droit de souscription	975 224	2 935 675	2 144 099	1 551 271	988 370
<b>OPERATIONS &amp; RESULTATS</b>					
Chiffre d'affaires hors taxes	2 311 923	2 401 699	824 005	284 171	158 287
Résultat avant impôts, participation, dotations aux amortissements & provisions	10 758 553	-23 973 478	-5 521 603	-9 225 361	-16 286 321
Impôt sur les bénéfices (crédit d'impôt recherche)	727 153	671 652	-499 508	-524 537	-866 419
Participation des salariés					
Dotations aux amortissements & provisions	-1 799 084	-1 098 181	-11 462 065	-797 430	-508 723
Résultat net	- 20 126 481	- 24 400 007	-16 484 160	-9 498 254	-15 928 625
Résultat distribué					
<b>RESULTAT PAR ACTION</b>					
Résultat après impôt, participation, mais avant dotations aux amortissements & provisions	-0.44	-0.23	-0.07	-0,12	-0,21
Résultat net	-0.88	-0.25	-0.22	-0.13	-0.22
Résultat net dilué	-0.88	-0.24	-0.22	-0,13	-0,22
Dividende attribué			-	-	-
<b>PERSONNEL</b>					
Effectif moyen	24	25	24	23	32
Masse salariale	2 864 938	3 287 760	3 011 508	4 422 039	3 682 706
Somme versée au titre des avantages sociaux [sécurité sociale, œuvres sociales, etc.]	1 565 711	1 259 381	1 622 218	1 924 861	1 834 455

## 2.26 OBJECTIFS ET POLITIQUES DE GESTION DES RISQUES FINANCIERS

Les principaux instruments financiers de la Société sont constitués d'actifs financiers, de trésorerie et d'équivalents de trésorerie, et de dépôts à court terme. L'objectif de ces instruments est de financer les activités de la Société. Cette dernière détient également d'autres instruments financiers tels que des créances et dettes commerciales qui sont générées dans le cadre de ses activités opérationnelles.

### 2.26.1 Risque de change

La Société communique son information financière en euros. La majorité des dépenses encourues par la Société sont libellées en euros. Certaines dépenses et certains revenus tirés des ententes conclues avec les partenaires pharmaceutiques de la Société sont cependant libellés en dollars américains. Au cours de l'exercice 2015, environ 15 % des dépenses opérationnelles ont été réalisées en dollars américains.

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourraient potentiellement avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel de la Société. Toutefois, au 31 décembre 2015, les engagements de la Société à l'égard de tiers, libellés en dollars américains, ne sont pas significatifs ; et la Société ne détient pas de créances exposées au risque de change. Cette dernière détient également des comptes bancaires libellés en dollars américains, qui sont convertis en euros dans les comptes sociaux au taux de change en vigueur à la date de clôture. Le montant de trésorerie concerné n'est pas significatif, et par conséquent les fluctuations de l'euro par rapport à ces devises étrangères ne représentent pas un risque majeur aux fins de la valorisation de ces actifs en fin d'année.

La Société n'utilise pas de produits dérivés et n'a pas mis en place de procédures internes spécifiques pour mitiger le risque de change.

La Société ne détient pas d'actifs financiers ni de dette bancaire libellés en devise étrangère.

### 2.26.2 Risque de taux d'intérêt

Dans le cadre de ses activités, la Société a exposé aux fluctuations des taux d'intérêts. Le risque de taux d'intérêt affecte le rendement des équivalents de trésorerie et des instruments financiers courants et non courants, et expose la Société à une diminution potentielle des produits financiers générés par ces actifs. La Société n'utilise pas de produits dérivés pour mitiger le risque de taux d'intérêt.

### 2.26.3 Risque de marché

Les instruments financiers courants et non-courants détenus par la Société peuvent être en partie composés d'actions et d'obligations. Dans la mesure où la juste valeur de ces instruments est, en partie, conditionnelle au prix de marché en vigueur dudit instrument à la date de clôture, la Société est exposé au risque de marché. La politique interne en matière d'instruments financiers privilégie cependant les placements sans risque. Au 31 décembre 2015, les instruments financiers sont composés d'obligations privées et de bons du Trésor. L'objectif de ces instruments financiers est de générer un rendement supérieur à l'Eonia pour une période d'investissement minimale recommandée de un an.

### 2.26.4 Risque de liquidité

La Société ne détient pas de prêt auprès d'établissements de crédit qui pourrait se prévaloir d'une clause de remboursement anticipé.

Dans l'ensemble, les activités sont déficitaires et pourraient le rester à court terme. Au 31 décembre 2015, la Société détenait €29,6 millions en trésorerie et équivalents de trésorerie (€22,6 millions au 31 décembre 2014).

### 2.26.5 Risque de crédit

Il n'existe *a priori* pas de risque de recouvrement de la créance liée au Crédit d'Impôt Recherche, étant donné qu'il s'agit d'une créance de l'Etat français.

Concernant les autres actifs financiers de la Société, à savoir la trésorerie, les équivalents de trésorerie et les instruments financiers, l'exposition au risque de crédit est conditionnelle à un potentiel défaut de paiement des tiers concernés. A ce jour, les équivalents de trésorerie et les instruments financiers sont composés de fonds communs de placements.

## **20.5 Informations financières intermédiaires et autres**

Sans objet.

## **20.6 Politique de distribution des dividendes**

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

## **20.7 Procédures judiciaires et d'arbitrages**

Il n'existe pas de procédure administrative, gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu, au cours des 12 derniers mois, des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société et du Groupe.

## **20.8 Changement significatif de la situation financière ou commerciale depuis le 1er janvier 2016**

Les principaux événements marquants depuis le 1er janvier 2016 sont indiqués à la section 5.1 du présent document.

## **21 INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES**

### **21.1 Capital social**

#### **21.1.1 Capital social statutaire et actions en circulation**

##### Actions en circulation :

Nombre d'actions ordinaires au 31 mars 2016 : 22 899 009

Valeur nominale de chaque action ordinaire : €1

Au 31 décembre 2015, les données étaient les suivantes :

Nombre d'actions ordinaires : 22 869 669

Valeur nominale de chaque action ordinaire : €1

##### Capital statutaire (mis à jour au 14 avril 2016):

€22 869 669 divisé en 22 899 009 actions

Valeur nominale de chaque action ordinaire : €1

#### **21.1.2 Actions non représentatives du capital**

Il n'existe pas d'actions non représentatives du capital.

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

L'Assemblée générale ordinaire du 3 juin 2015 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, 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, sur décision du Conseil d'administration, en vue de :

- la conservation et la remise ultérieure d'actions à titre de paiement ou d'échange, notamment dans le cadre d'opérations de croissance externe, conformément aux pratiques de marché reconnues et à la réglementation applicable ;
- 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 la Société ;
- l'annulation de tout ou partie des actions ainsi rachetées sous réserve de l'adoption de la quatorzième résolution ci-après, par voie de réduction de capital ;
- l'animation du marché ou la liquidité de l'action Nicox, par un prestataire de services d'investissement dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;
- la mise en œuvre de toute pratique de marché qui viendrait à être reconnue par la loi ou l'Autorité des marchés financiers.

Cette autorisation a été donnée pour une durée expirant à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015, sans toutefois pouvoir excéder une durée maximum de 18 mois à compter du 3 juin 2015, date de l'assemblée générale ayant accordé l'autorisation.

La Société a mis en œuvre un programme de rachat d'actions autorisé par l'assemblée générale ordinaire du 3 juin 2015 de l'objectif d'animation du marché ou de la liquidité de l'action Nicox par un prestataire d'investissement dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers.

Ni la Société ni ses filiales ne détiennent d'actions propres.

#### **21.1.4 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**

Au 31 décembre 2015, il existe des options et des bons de souscription d'actions ainsi que des attributions d'actions gratuites en cours de période d'acquisition. Ils sont détaillés à la section 17.2 du présent document.



### 21.1.5 Délégations d'augmentation de capital en cours de validité

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 3 juin 2015 (et du 13 octobre 2015 s'agissant de l'autorisation relative aux actions gratuites – point 10)	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation	Utilisation de la délégation au cours de l'année 2015
1. Emission de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec maintien du DPS des actionnaires	11 424 000 <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	6 854 000 <sup>(2) (3)</sup>	26 mois <sup>(1)</sup>	non utilisée
3. Emission de valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du DPS des actionnaires par placement privé	6 854 000 <sup>(2) (3)</sup>	26 mois <sup>(1)</sup>	non utilisée
4. Augmentation du nombre de titres à émettre pour les émissions avec ou sans DPS décidées en vertu des résolutions 1. à 3. ci-dessus	15% de l'émission initiale <sup>(4)</sup>	26 mois <sup>(1)</sup>	non utilisée
5. Augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfiques ou primes	11 424 000 <sup>(2)</sup>	26 mois <sup>(1)</sup>	non utilisée
6. 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
7. Augmentation de capital au profit d'investisseurs qualifiés	6 854 000 <sup>(2)</sup>	18 mois <sup>(1)</sup>	non utilisée
8. Augmentation de capital au profit des adhérents à un plan d'épargne	60 000 <sup>(2)</sup>	26 mois <sup>(1)</sup>	non utilisée
9. Attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions aux salariés et mandataires sociaux	600 000	38 mois <sup>(1)</sup>	Emission de 200 000 options de souscription d'actions (6)
10. Attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre aux salariés et mandataires sociaux (AGE du 13 octobre 2015)	600 000 <sup>(5)</sup>	38 mois <sup>(1)</sup>	Emission de 1 486 000 droits à actions gratuites (7)
11. Emission de bons de souscription d'actions à personnes dénommées	200 000	12 mois	Emission de 200 000 bons de souscription d'actions (6)

(1) A compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire du 3 juin 2015.

(2) Dans la limite du plafond nominal global de €11 424 000.

- (3) 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 10 séances de bourse précédant la fixation du prix éventuellement diminuée d'une décote maximale de 10%).
- (4) Dans la limite du plafond nominal global de 11 424 000 pour la résolution 1. Ci-dessus et également du plafond nominal global de €6 854 000 pour les résolutions 2. et 3. ci-dessus
- (5) Dans la limite de 10% du capital.
- (6) Permettant de souscrire 40 000 actions suite au regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.
- (7) Donnant droit à 297 000 actions suite au regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

### 21.1.6 Information sur le capital de toute société du Groupe faisant l'objet d'une option

Non applicable.

### 21.1.7 Historique du capital social pour la période couverte par les informations financières historiques

Date	Opération	Nombre BSA/BAA options / actions gratuites	Nombre d'actions Emises /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)
28/02/2012 (AGE 22/05/2007)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	67 200	75 995	15 199		14 578 332,20	72 891 661	0,20
26/07/2012 (AGE 22/05/2007)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	1 000	1 131	226,20		14 578 558,40	72 892 792	0,20
24/10/2012 (AGE 22/05/2007)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	1 800	2 035	407		14 578 965,40	72 894 827	0,20
22/01/2013 (AGE 22/05/2007)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	62 500	70 681	14 136,20		14 593 101,60	72 965 508	0,20
30/05/2013	Rectification d'erreur matérielle portant sur une action	-	(1)	(0.20)		14 593 101,40	72 965 507	0,20
05/12/2013 (AGE 27 /07/2013)	Rémunération d'un apport (titres de la société italienne EuPharmed)	-	1 351 351	270 270,20		14 863 371,60	74 316 858	0,20
02/06/2014 (AGE 27/07/2012)	Augmentation de capital suite à l'exercice de Bons d'attribution d'actions émis en rémunération de l'apport des titres d'EuPharmed	821 996	821 996	164 399,20		15 027 770,80	75 138 854	0,20

25/09/2014 (AGE 27/07/2012)	Rémunération d'un apport (titre de la société Laboratoires Doliage)	-	2 235 134	447 026,80		15 474 797,60	77 373 988	0,20
25/09/2014 (AGE 27/07/2012)	Rémunération d'un apport (titre de la société AVEye Biotechologie GmbH)	-	1 240 636	248 127 ,20		15 722 924,80	78 614 624	0,20
24/10/2014 (AGE 22/10/2014)	Rémunération d'un apport (titres de la société Aciox Therapeutics, Inc.)	-	20 627 024	4 125 404, 80		19 848 329,60	99 241 648	0,20
10/03/2015 (AGE 22/10/2014)	Augmentation de capital réservée à une catégorie de bénéficiaires	-	15 000 000	3 000 000		22 848 329,60	114 241 648	0,20
15/09/2015 (AGE 27/07/2012)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	106 700	21 340 (1)	21 340		22 869 669, 60	114 348 348	0,20
03/12/2015 (AGE 13/10/2015)	Regroupement par 5 des actions					22 869 669	22 869 669	1

(1) Chiffre tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

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.

## 21.2 Actes constitutifs et statuts

### 21.2.1 Objet social

Aux termes de l'article 2 des statuts, la Société a pour objet en France et à l'étranger :

- La recherche, le développement, l'expérimentation, la mise au point, la mise sur le marché, l'exploitation, la fabrication, et la distribution en gros, notamment à l'exportation et à l'importation, de dispositifs médicaux, compléments alimentaires, produits pharmaceutiques ou parapharmaceutiques, par tous moyens, directement ou indirectement.
- La protection par tous moyens des éléments de propriété intellectuelle sur lesquels elle pourra prétendre à un titre ainsi que tous droits d'exploitation ou statut de ses candidats ou produits acquis, licenciés ou développés en propre.

- L'acquisition, l'exploitation ou la cession de tous droits de propriété intellectuelle ainsi que de tout savoir-faire dans le domaine des dispositifs médicaux, compléments alimentaires, produits pharmaceutiques ou parapharmaceutiques et la commercialisation, directement ou indirectement, de tous dispositifs médicaux, compléments alimentaires, produits pharmaceutiques ou parapharmaceutiques,
- La création, l'acquisition, la location, la prise en location-gérance de tous fonds de commerce, la prise à bail, l'installation et l'exploitation de tous établissements ; et
- Plus généralement, la participation à toute entreprise ou société créée ou à créer ainsi que la réalisation de toutes opérations juridiques, économiques, financières, industrielles, civiles et commerciales, mobilières ou immobilières, se rattachant directement ou indirectement, en tout ou en partie, à l'objet ci-dessus ou à tout autre objet similaire ou connexe.

### **21.2.2 Dispositions contenues dans les statuts et le règlement intérieur du Conseil d'administration concernant les membres des organes d'administration**

Voir le Chapitre 16 – Fonctionnement des organes d'administration et de direction

### **21.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions existante**

Toutes les actions sont de même catégorie et bénéficient statutairement des mêmes droits. Les engagements de conservation de titres par le Président Directeur Général sont décrits dans le Chapitre 15.

### **21.2.4 Modification des droits des actionnaires**

Les droits des actionnaires ne peuvent être modifiés que par l'Assemblée générale extraordinaire, dans le cadre de la réglementation applicable. Les statuts ne prévoient pas de dispositions spécifiques.

### **21.2.5 Assemblées générales**

Les décisions collectives des actionnaires sont prises en assemblées générales dans les conditions définies par la loi. Toute assemblée générale régulièrement constituée représente l'universalité des actionnaires.

Les délibérations des assemblées générales obligent tous les actionnaires, même absents, dissidents ou incapables.

Les assemblées générales sont convoquées et réunies dans les conditions fixées par la loi.

Tout actionnaire, quel que soit le nombre d'actions qu'il possède, peut participer aux assemblées générales. Les actionnaires peuvent choisir entre l'une des trois modalités suivantes de participation :

- Assister personnellement à l'assemblée ;
- Donner procuration à toute personne de leur choix dans les conditions légales et réglementaires applicables ou adresser une procuration à la Société sans indication de mandataire ;
- Voter par correspondance ou à distance.

Pour pouvoir assister aux assemblées, s'y faire représenter ou voter par correspondance ou à distance, les actionnaires devront justifier de l'inscription des titres à leur nom ou à celui de l'intermédiaire inscrit pour leur compte le deuxième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris, soit dans les comptes nominatifs tenus par la Société, soit dans les comptes de titres au porteur tenu par l'intermédiaire habilité.

L'inscription des titres dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité devra être constatée par une attestation de participation délivrée par ce dernier.

Une attestation sera également délivrée à l'actionnaire souhaitant participer physiquement aux assemblées et qui n'a pas reçu sa carte d'admission le deuxième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris.

L'intermédiaire qui a satisfait aux dispositions légales en vigueur peut, en vertu d'un mandat général de gestion des titres, transmettre pour une assemblée le vote ou le pouvoir d'un propriétaire d'actions n'ayant pas son domicile sur le territoire français.

La Société est en droit de demander à l'intermédiaire visé ci-dessus de fournir la liste des propriétaires non-résidents des actions auxquelles ces droits de vote sont attachés.

Les actionnaires peuvent, dans les conditions fixées par la loi et les règlements, adresser leur formule de procuration et de vote par correspondance concernant toute assemblée générale, soit sous forme de papier, soit, sur décision du Conseil d'administration mentionnée dans l'avis de réunion et de convocation, par voie électronique.

Les assemblées générales délibèrent dans les conditions de quorum et de majorité fixées par les dispositions légales et réglementaires applicables. Sont également réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, si le Conseil d'administration le décide au moment de la convocation de l'Assemblée, les actionnaires qui participent à l'Assemblée par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification dans les conditions fixées par la réglementation applicable au moment de son utilisation.

#### **21.2.6 Disposition des statuts, d'une charte ou d'un règlement qui pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de contrôle**

Le Conseil d'administration est délégataire de pouvoirs pour l'émission de valeurs mobilières par décision de l'assemblée générale extraordinaire du 3 juin 2015. Ces délégations sont présentées à la section 21.1.7.

#### **21.2.7 Franchissement de seuils statutaires**

Aux termes de l'article 10.2 des statuts, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à posséder, de quelque manière que ce soit, au sens des articles L. 233 7 et suivants du Code de commerce, un nombre de titres représentant, immédiatement ou à terme, une fraction égale à 2% du capital et/ou des droits de vote de la Société aux assemblées ou de tout multiple de ce pourcentage jusqu'à 50% et ce même si ce multiple dépasse le seuil légal de 5%, devra informer la Société du nombre total de titres qu'elle possède par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, adressée au siège social, dans un délai de 5 jours de bourse à compter du franchissement de l'un de ces seuils, ou par tout autre moyen équivalent pour les actionnaires ou porteurs de titres résidents hors de France.

Cette obligation d'information s'applique dans les mêmes conditions que celles prévues ci-dessus chaque fois que la fraction du capital social et/ou des droits de vote possédée devient inférieure à l'un des seuils prévus ci dessus.

En cas de non-respect des stipulations ci-dessus, les actions excédant le seuil donnant lieu à déclaration sont privées du droit de vote si cette privation est demandée par un ou plusieurs actionnaires possédant ensemble ou séparément 0,5% au moins du capital et/ou des droits de vote de la société, dans les conditions visées à l'article L. 233-7 sixième alinéa du Code de commerce.

En cas de régularisation, les droits de vote correspondants ne peuvent être exercés jusqu'à l'expiration du délai prévu par la loi ou la réglementation en vigueur.

### **21.2.8 Modifications du capital social**

Toute modification du capital social ou des droits de vote attachés aux titres qui le composent est soumise aux prescriptions légales, les statuts ne prévoyant pas de dispositions spécifiques.

### **21.2.9 Autres renseignements de caractère général**

*Registre du commerce et des sociétés, code APE*

Nicox SA est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Grasse sous le numéro 403 942 642.

Le code APE de Nicox SA est le 7211 Z. Il correspond à l'activité de recherche développement en biotechnologies.

*Exercice social*

L'exercice social commence le 1er janvier et finit le 31 décembre de chaque année.

*Répartition des bénéfices (article 22 des statuts)*

Le compte de résultat qui récapitule les produits et charges de l'exercice fait apparaître par différence, après déduction des amortissements et des provisions, le bénéfice de l'exercice.

Sur le bénéfice de l'exercice diminué, le cas échéant, des pertes antérieures, il est prélevé 5% au moins pour constituer le fonds de réserve légale. Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le fonds de réserve atteint le dixième du capital social ; il reprend son cours lorsque, pour une raison quelconque, la réserve légale est descendue au-dessous de ce dixième.

Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice diminué des pertes antérieures et des prélèvements effectués pour la dotation de la réserve légale et augmenté du report bénéficiaire.

Ce bénéfice est réparti entre tous les actionnaires proportionnellement au nombre d'actions appartenant à chacun d'eux.

Les dividendes sont prélevés par priorité sur les bénéfices de l'exercice. L'assemblée générale peut, en outre, décider la mise en distribution de sommes prélevées sur les réserves dont elle a la disposition, en indiquant expressément les postes de réserve sur lesquels les prélèvements sont effectués.

L'assemblée générale a la faculté d'accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende ou des acomptes sur dividende mis en distribution, une option entre le paiement en numéraire ou en actions des dividendes ou acomptes sur dividendes.

*Titres au porteur identifiable (article 19.3 des statuts)*

L'intermédiaire qui a satisfait aux dispositions légales en vigueur peut, en vertu d'un mandat général de gestion des titres, transmettre pour une assemblée le vote ou le pouvoir d'un propriétaire d'actions n'ayant pas son domicile sur le territoire français. La Société est en droit de demander à l'intermédiaire visé ci-dessus de fournir la liste des propriétaires non-résidents des actions auxquelles ces droits de vote sont attachés.

Conformément à l'article L. 228-2 du Code de commerce, la Société peut recourir à tout moment auprès d'Euroclear France à la procédure des titres au porteur identifiables.

*Conditions de modification des statuts*

En vertu de l'article L225-96 du code de commerce, seule l'Assemblée Générale Extraordinaire est habilitée à modifier les statuts de la Société.

Il est toutefois prévu en application de l'article 4 des statuts de la Société, que lors d'un transfert du siège social de la Société décidé par le Conseil d'administration, celui-ci est autorisé à modifier les statuts en conséquence.

### **21.3 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.

(Source : Euronext Paris)

Mois	Cours de l'action (en €)			Volume des transactions
	Plus bas	Plus haut	Cours moyen	en nombre de titres
Avril 2015	1,850	2,019	1,913	493 225
Mai 2015	1,840	1,932	1,883	337 530
Juin 2015	1,680	1,998	1,862	480 048
Juillet 2015	1,773	2,047	1,873	462 204
Août 2015	1,689	2,028	1,846	625 158
Septembre 2015	1,571	1,962	1,803	455 631
Octobre 2015	1,571	1,962	1,803	455 631
Novembre 2015	1,550	1,859	1,662	445 300
Décembre 2015	5,783	9,500	7,942	238 568
Janvier 2016	6,320	9,394	7,719	93 718
Février 2016	6,320	7,850	6,881	57 490
Mars 2016	6,610	7,400	6,990	57421



## **22 CONTRATS IMPORTANTS**

Les contrats importants pour le Groupe sont décrits à la section 6.2.

**23 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET  
DECLARATIONS D'INTERETS**

Non applicable.

## **24 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC**

Les documents sociaux de la Société (statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents), et les informations financières historiques du Groupe pour les trois derniers exercices peuvent être consultés au siège social de la Société et une copie peut en être obtenue.

L'ensemble des informations réglementées (telles que définies par l'article 221-1 du Règlement général de l'AMF) sont disponibles sur le site internet de la Société ([www.nicox.com](http://www.nicox.com)). Les informations réglementées présentées dans le présent Document de Référence sont les suivantes : rapport financier annuel pour 2015 ; le rapport sur les conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration et les procédures de Contrôle Interne et de gestion des risques ; et le communiqué relatif aux honoraires des contrôleurs légaux des comptes.

### **24.1 Responsable de la communication financière**

Dr. Gavin M. Spencer  
Executive Vice President Corporate Development  
Nicox SA  
Drakkar D  
2405 route des Dolines  
CS 10313 Sophia Antipolis  
06560 Valbonne - France  
Tel : +33.(0)4.97.24.53.00  
Télécopie : +33.(0)4.97.24.53.99  
Site internet : [www.nicox.com](http://www.nicox.com)  
E-mail : [spencer@nicox.com](mailto:spencer@nicox.com)

### **24.2 Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières**

Information financière semestrielle 1 <sup>er</sup> semestre 2016:	22 septembre 2016
Résultats annuels 2016:	30 mars 2017

## **25 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS**

Voir la note 26 des états financiers consolidés (périmètre de consolidation) et la note 2.21 des comptes sociaux (tableau des filiales et participations), figurant au Chapitre 20 du présent document de référence.