

Assemblée Générale Ordinaire et Extraordinaire de Nicox
convoquée pour le 10 avril 2024

Exposé sommaire de la situation au cours de l'exercice

Communiqué de presse

Nicox fait le point sur les perspectives de son développement, de son portefeuille de produits et de son financement et tiendra une réunion par webcast le 18 mars 2024

- **Ressources concentrées sur le développement clinique du principal programme de Nicox, NCX 470, dans le glaucome**
- **Obtention prévisible au deuxième semestre 2025 des résultats principaux de l'étude clinique de phase 3 Denali sur le NCX 470 chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire**
- **Objectif stratégique de sécuriser un financement pour soutenir le développement clinique du NCX 470**
- **Réduction des coûts en cours ; objectif de développement d'autres actifs au travers de partenariats**
- **Réunion par webcast le 18 mars 2024 à 18h00** (les informations pour participer à cette réunion seront communiquées prochainement)

13 mars 2024 – diffusion à 7h30
Sophia Antipolis, France

Nicox SA (Euronext Growth Paris : FR0013018124, ALCOX, éligible PEA-PME), société internationale spécialisée en ophtalmologie, fait le point sur sa stratégie et ses activités de développement dans le contexte de la restructuration de sa dette et après la nomination de Gavin Spencer en tant que Directeur Général. Une réunion par webcast se tiendra le 18 mars 2024 à 18h00 (plus d'informations sur cette réunion seront communiquées prochainement).

*"Nicox concentre ses ressources sur l'étude pivotale de phase 3 Denali portant sur son principal actif, le NCX 470, dans le glaucome. Cette étude, menée avec notre partenaire de longue date Ocumension Therapeutics, se déroule favorablement avec la randomisation de 80% des patients devant être inclus dans l'étude. Les résultats principaux de l'étude sont attendus au deuxième semestre 2025 et doivent venir à l'appui des futures approbations réglementaires et partenariats aux États-Unis et dans d'autres territoires. Nous réduisons les coûts et la taille de l'organisation et cherchons à faire progresser le développement du NCX 1728 au travers de partenariats. Les produits licenciés commercialisés de Nicox, VYZULTA et ZERVIAE, génèrent un chiffre d'affaires au travers de redevances. Notre équipe expérimentée travaille à l'achèvement de l'étude Denali et nous nous concentrons sur l'obtention d'un financement pour sécuriser la restructuration de la dette et fournir un traitement innovant avec le NCX 470" a déclaré **Gavin Spencer, Directeur Général de Nicox**. " Nous entretenons des discussions avec des partenaires potentiels pour le NCX 470 aux États-Unis et dans d'autres territoires, au-delà de ceux faisant déjà l'objet d'accords de licence, et les tenons informés de l'avancement du programme. "*

Point sur le portefeuille en développement

- NCX 470, principal actif en développement clinique de Nicox, est un nouveau collyre bimatoprost donneur d'oxyde nitrique. L'étude clinique de phase 3 Denali d'évaluation du NCX 470 pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, menée aux États-Unis et en Chine, est en bonne voie pour l'obtention des principaux résultats au deuxième semestre 2025. 80% des patients devant être inclus dans l'étude ont

été randomisés et l'achèvement du recrutement des patients aux Etats-Unis est attendue au quatrième trimestre 2024. Des données de développement à l'appui de la demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis devraient être disponibles au plus tard à l'achèvement de l'étude Denali. La base de données de l'étude ne sera verrouillée que lorsque la visite finale aura été réalisée pour le dernier patient de l'étude en Chine, ce qui détermine le calendrier des résultats de l'étude.

L'étude clinique de phase 3b Whistler visant à évaluer le mécanisme d'action double du NCX 470 dans la réduction de la PIO est en cours et les résultats sont attendus au premier trimestre 2025. L'étude de phase 3b de mesure des vaisseaux rétiniens par tomographie en cohérence optique (OCT, *Optical Coherence Tomography*) visant à explorer les potentiels effets bénéfiques du NCX 470 sur la rétine n'est pas incluse dans le plan de développement actuel, et fera l'objet d'un réexamen lorsque la situation financière le permettra. Aucune de ces deux études de phase 3b n'est requise pour une soumission d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis ou en Chine. Le potentiel du NCX 470 est validé par notre partenariat de longue date avec Ocumension pour la Chine et par le partenariat plus récent avec Kowa pour le Japon. Avec l'achèvement de l'étude Denali, Nicox devrait être en mesure de licencier le NCX 470 pour une commercialisation aux États-Unis et potentiellement dans d'autres territoires. L'étude Mont Blanc et l'étude Denali ont été conçues afin de se conformer aux exigences réglementaires pour des études de sécurité et d'efficacité de phase 3 pour des demandes d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Chine où NCX 470 est exclusivement licencié à Ocumension Therapeutics.

- NCX 1728, un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (PDE-5) donneur de NO, est un actif à un stade non clinique pouvant être développé dans des maladies de la rétine. L'Office des brevets des États-Unis (*United States Patent Office*, USPTO) a récemment délivré un avis d'autorisation pour le brevet couvrant les inhibiteurs de la PDE5 donneurs de NO, dont le NCX 1728, pour lequel la date d'expiration est en 2039. Des données non cliniques ont montré le potentiel de développement du NCX 1728 dans un certain nombre de maladies ophtalmiques et la Société étudie la poursuite du développement de ce candidat médicament au travers de partenariats.
- NCX 4251, une nouvelle suspension ophtalmique innovante et brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone, est au stade de développement clinique pour la sécheresse oculaire. La Société a convenu d'un plan de développement avec la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour un programme de phase 3 sur la sécheresse oculaire. Cet actif est disponible pour un partenariat en dehors de la Chine où il est licencié à Ocumension qui examine actuellement les activités de développement pharmaceutique qui seraient nécessaires pour des études cliniques en Chine.

Point sur les produits générateurs de revenus

- Historiquement, Nicox génère et communique des revenus issus de redevances provenant des ventes de ses produits par ses partenaires, principalement Bausch + Lomb pour la commercialisation de VYZULTA®, ainsi que des revenus de paiements initiaux et d'étape de ses accords de concession de licence. La Société prévoit que viendront s'ajouter à ces revenus, cette année, les redevances de la commercialisation de ZERVIAE® en Chine par Ocumension et, dans le futur, potentiellement, les redevances de la commercialisation du NCX 470 par Ocumension et Kowa, ainsi que celles provenant de partenariats aux Etats-Unis et dans d'autres territoires. Nicox estime que les ventes nettes mondiales annuelles du NCX 470 pourraient dépasser 300 millions¹ de dollars dans les huit années à compter des lancements aux Etats-Unis et en Chine.
- VYZULTA – Nicox continue de percevoir des redevances sur les ventes nettes de VYZULTA. Bausch + Lomb, partenaire exclusif au niveau mondial de Nicox, a annoncé une croissance de 35 % des revenus de VYZULTA en 2023. VYZULTA est commercialisé par Bausch + Lomb dans plus de 15 pays et territoires, notamment aux Etats-Unis, et est également approuvé dans un certain nombre d'autres pays. VYZULTA est indiqué pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.
- ZERVIAE – Les prévisions de la Société supposent que les ventes de ZERVIAE en Chine par notre partenaire chinois exclusif Ocumension représenteront la majorité du chiffre d'affaires provenant de ce

¹ Voir [Communiqué de presse](#) du 10 juillet 2023
www.nicox.com

produit. L'approbation de l'autorisation de mise sur le marché chinois de ZERVIAE est attendue prochainement suite au dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché en avril 2023. Les potentielles ventes nettes annuelles en Chine sont estimées par Ocumension à plus de 100 millions de dollars 7 ans après le lancement. ZERVIAE est actuellement commercialisé aux Etats-Unis par Harrow, Inc. pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites oculaires. En janvier 2024, Nicox a étendu le territoire de l'accord de concession de licence exclusive avec Harrow, Inc. pour y inclure le Canada. Aucun paiement n'était associé à l'extension du territoire et Nicox devrait recevoir des redevances sur toutes les ventes nettes de ZERVIAE au Canada. ZERVIAE fait partie du récent [accord](#) de Harrow avec Apotex pour le Canada.

Point sur l'horizon de trésorerie

La Société est financée au moins jusqu'en novembre 2024, en se concentrant exclusivement sur le développement du NCX 470. La Société poursuit des discussions en vue de conclure des accords générateurs de revenus, notamment la vente ou la licence de certains actifs, et étudie plusieurs options stratégiques visant à étendre son horizon de trésorerie. La Société évalue toutes les options de financement et retiendra la plus appropriée le moment venu.

Au 28 février 2024, la dette financière du Groupe Nicox² s'élevait à €18,2 millions dont €16,9 millions de dette en cours auprès de Kreos Capital VI (UK) Limited (une filiale de BlackRock) et €1,3 million de prêts garantis par l'Etat dans le contexte de la pandémie de COVID-19.

A propos de Nicox

Nicox SA est une société internationale spécialisée en ophtalmologie développant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. Le principal programme en développement clinique de Nicox est le NCX 470, un nouveau collyre bimatoprost donneur d'oxyde nitrique, pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. Nicox génère des revenus provenant de VYZULTA®, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb, dans le glaucome, et de ZERVIAE® dans la conjonctivite allergique. ZERVIAE est licencié dans plusieurs territoires, notamment à Harrow, Inc. pour les Etats-Unis et à Ocumension Therapeutics pour les marchés chinois et de la majorité des pays d'Asie du Sud-Est.

Nicox dont le siège social est à Sophia Antipolis (France), est cotée sur Euronext Growth Paris (Mnémon : ALCOX) et fait partie de l'indice CAC Healthcare.

Pour plus d'informations www.nicox.com

Couverture par les analystes

Bryan, Garnier & Co	Eric Yoo	Paris, France
H.C. Wainwright & Co	Yi Chen	New York, Etats-Unis



Les positions exprimées par les analystes dans leurs notes sur Nicox leurs sont propres et ne reflètent pas celles de la Société. De plus, les informations contenues dans leurs rapports peuvent ne pas être correctes ou à jour. Nicox s'affranchit de toute obligation de corriger ou de mettre à jour les informations contenues dans les rapports des analystes.

Contacts

Nicox Gavin Spencer Directeur Général T +33 (0)4 97 24 53 00 communications@nicox.com	Media / Investors Sophie Baumont Cohesion Bureau +33 6 27 74 74 49 sophie.baumont@cohesionbureau.com
--	--

² Ce chiffre correspond au montant contractuel de la dette qui est différent de celui déclaré selon les normes comptables. Il n'inclut pas la prime de €2,4 millions d'euros due à BlackRock lors du remboursement de l'obligation non amortissable et non convertible, qui serait versée au plus tôt le 1^{er} janvier 2026 ainsi que la valeur actuelle attribuée à l'option de vente accordée dans le cadre de la levée de fonds réalisée en novembre 2022, dont le paiement n'interviendrait qu'en cas d'une opération de fusion par absorption, d'une fusion par création d'une nouvelle société, d'une scission ou d'un changement de contrôle au sens de l'article L.233-3 I du Code de commerce dont la rémunération serait constituée d'actions Nicox d'une valeur inférieure à €1,70, (prix d'exercice des bons de souscription), Armistice peut demander à Nicox d'acheter à leur valeur Black Scholes (selon des modalités prédéfinies) les bons de souscription qui leurs ont été accordés. Le montant de la valeur actuelle ne sera plus publié suite à la décision de la Société de passer des comptes consolidés selon les normes IFRS aux comptes statutaires selon les normes French Gaap.

Enoncés prospectifs

Les informations contenues dans le présent document pourront être modifiées sans préavis. Ces informations contiennent des déclarations prospectives, lesquelles ne constituent pas des garanties quant aux performances futures. Ces déclarations sont fondées sur les anticipations et les convictions actuelles de l'équipe dirigeante de Nicox S.A. et sont tributaires d'un certain nombre de facteurs et d'incertitudes en conséquence desquels les résultats réels pourraient sensiblement différer de ceux décrits dans les déclarations prospectives. Nicox S.A. et ses affiliés, administrateurs, dirigeants, employés, conseils ou mandataires ne prennent pas l'engagement et ne sont pas tenus de publier des mises à jour d'une quelconque déclaration prospective ou de réviser une quelconque déclaration prospective.

Les facteurs de risque susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur l'activité de Nicox SA sont exposés à la section 2.7 du Rapport Annuel et à la section 4 du Rapport semestriel financier et d'activité 2023 qui sont disponibles sur le site de Nicox (www.nicox.com).

Nicox S.A.

Sundesk Sophia Antipolis, Bâtiment C, Emerald Square,,Rue Evariste Galois, 06410 Biot, France
T +33 (0)4 97 24 53 00

Communiqué de presse

Gavin Spencer, dirigeant expérimenté du secteur de la biotechnologie, nommé Directeur Général de Nicox

- **Plus de 25 ans d'expérience dans des fonctions stratégiques et de *Business Development* de premier plan, dont 6 ans en qualité de Chief Business Officer de Nicox**
- **Objectif stratégique prioritaire de sécuriser le financement de l'achèvement de l'étude de phase 3 Denali sur le NCX 470**
- **Cible la conclusion d'accords stratégiques et/ ou de partenariat, notamment une concession de licence pour le NCX 470 aux Etats-Unis**

28 février 2024 – diffusion à 7h30
Sophia Antipolis, France

Nicox SA (Euronext Growth Paris : FR0013018124, ALCOX, éligible PEA-PME), société internationale spécialisée en ophtalmologie, annonce aujourd'hui que son Conseil d'administration a nommé Gavin Spencer, dirigeant expérimenté du secteur des biotechnologies, Directeur Général de Nicox à effet immédiat suite à sa décision de mettre fin au mandat d'Andreas Segerros.

Gavin Spencer précédemment *Executive Vice-President, Chief Business Officer & Head of Corporate Development* de Nicox, dispose de plus de 25 ans d'expérience dans le secteur des sciences de la vie, et apporte un sens aigu des affaires, une solide expertise scientifique et une large expérience dans les domaines stratégique, financier, des affaires, commercial et managérial des sociétés de biotechnologie et des grandes sociétés pharmaceutiques.

« Je suis ravi d'accueillir Gavin Spencer dans ses nouvelles fonctions de Directeur Général de Nicox. Gavin a une expérience exhaustive du secteur, en particulier en ce qui concerne les accords stratégiques et les opérations de financement, ayant été impliqué dans tous les aspects de la vie de la Société pendant de nombreuses années. Gavin a une connaissance approfondie de Nicox et des outils pouvant permettre de maximiser le potentiel de la Société. Nous avons annoncé les résultats positifs de notre candidat médicament NCX 470 dans la première étude clinique de phase 3, et la priorité de Gavin est d'assurer que Nicox réussisse à obtenir les données supplémentaires nécessaires à une demande d'autorisation de mise sur le marché pour le NCX 470 aux Etats-Unis. Son expertise financière sera un atout clé dans ce processus, sa finesse et son jugement seront des atouts pour nos discussions stratégiques et de partenariat. » a déclaré **Jean-François Labbe, Président du Conseil d'administration de Nicox**.

Au cours de sa carrière chez Nicox, depuis 2005, Gavin Spencer a joué un rôle clé dans la construction et la gestion des partenariats de Nicox, notamment dans la conclusion d'accords avec Pfizer, Bausch + Lomb, VISUfarma et Ocumension Therapeutics. Son rôle a également été essentiel dans les levées de fonds et les relations avec les investisseurs pendant de nombreuses années et dans les récentes activités de financement de la Société. Antérieurement, il a travaillé chez Novartis Consumer Health et Boots Healthcare International ; il est titulaire d'un Doctorat en chimie de l'Université d'Aberdeen.

« C'est une période cruciale pour Nicox alors que nous progressons vers l'obtention des données de phase 3 de la deuxième étude pivotale Denali sur le NCX 470 dans le glaucome que nous menons avec notre partenaire chinois de longue date, Ocumension Therapeutics. L'intérêt de ce composé innovant a été confirmé par le récent accord de licence pour le Japon conclu avec Kowa. L'amendement de notre emprunt obligataire annoncé ce matin nous apporte une précieuse marge de manœuvre supplémentaire et nous travaillons à la mise en place d'un financement pour mener à bien l'étude clinique Denali. Avec les données complètes de cette étude, nous pensons que nous serons en mesure de trouver des partenaires licenciés pour ce traitement innovant

*pour le glaucome dans d'autres territoires, y compris les États-Unis. Ajoutés aux actuels chiffres d'affaires de licence de VYZULTA et de ZERVIAE, les partenariats existants et futurs du NCX 470 généreraient des redevances supplémentaires sur les ventes lesquelles, selon nos prévisions, pourraient dépasser 300 millions de dollars dans le monde, à horizon de 8 ans après le lancement commercial aux États-Unis et en Chine. » a déclaré **Gavin Spencer, Directeur Général de Nicox.***

A propos de Nicox

Nicox SA est une société internationale spécialisée en ophtalmologie développant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. Le principal programme en développement clinique de Nicox est le NCX 470, un nouveau collyre bimatoprost donneur d'oxyde nitrique, pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. Nicox génère des revenus provenant de VYZULTA®, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb, dans le glaucome, et de ZERVIAE® dans la conjonctivite allergique. ZERVIAE est licencié dans plusieurs territoires, notamment à Harrow, Inc. pour les États-Unis et à Ocumension Therapeutics pour les marchés chinois et de la majorité des pays d'Asie du Sud-Est.

Nicox dont le siège social est à Sophia Antipolis (France), est cotée sur Euronext Growth Paris (Mnémo : ALCOX) et fait partie de l'indice CAC Healthcare.

Pour plus d'informations www.nicox.com

Couverture par les analystes

Bryan, Garnier & Co	Eric Yoo	Paris, France
H.C. Wainwright & Co	Yi Chen	New York, États-Unis



Les positions exprimées par les analystes dans leurs notes sur Nicox leurs sont propres et ne reflètent pas celles de la Société. De plus, les informations contenues dans leurs rapports peuvent ne pas être correctes ou à jour. Nicox s'affranchit de toute obligation de corriger ou de mettre à jour les informations contenues dans les rapports des analystes.

Contacts

Nicox	Media / Investors
Gavin Spencer Directeur Général T +33 (0)4 97 24 53 00 communications@nicox.com	Sophie Baumont Cohesion Bureau +33 6 27 74 74 49 sophie.baumont@cohesionbureau.com

Enoncés prospectifs

Les informations contenues dans le présent document pourront être modifiées sans préavis. Ces informations contiennent des déclarations prospectives, lesquelles ne constituent pas des garanties quant aux performances futures. Ces déclarations sont fondées sur les anticipations et les convictions actuelles de l'équipe dirigeante de Nicox S.A. et sont tributaires d'un certain nombre de facteurs et d'incertitudes en conséquence desquels les résultats réels pourraient sensiblement différer de ceux décrits dans les déclarations prospectives. Nicox S.A. et ses affiliés, administrateurs, dirigeants, employés, conseils ou mandataires ne prennent pas l'engagement et ne sont pas tenus de publier des mises à jour d'une quelconque déclaration prospective ou de réviser une quelconque déclaration prospective.

Les facteurs de risque susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur l'activité de Nicox SA sont exposés à la section 2.7 du Rapport Annuel et à la section 4 du Rapport semestriel financier et d'activité 2023 qui sont disponibles sur le site de Nicox (www.nicox.com).

Nicox S.A.

Sundesk Sophia Antipolis, Bâtiment C, Emerald Square,, Rue Evariste Galois, 06410 Biot, France
T +33 (0)4 97 24 53 00

Communiqué de presse

Nicox restructure sa dette et réduit sa structure pour étendre son horizon de trésorerie et prioriser les ressources sur l'étude pivotale sur le NCX 470

- **Signature d'un accord de principe pour amender l'emprunt obligataire**
- **Réduction de la structure du Groupe et du Conseil d'administration pour prioriser l'achèvement de la deuxième étude de phase 3 Denali sur le NCX 470**
- **Extension de l'horizon de trésorerie à novembre 2024**
- **Assemblée générale ordinaire et extraordinaire convoquée sur première convocation pour le 10 avril 2024**

28 février 2024 – diffusion à 7h30
Sophia Antipolis, France

Nicox SA (Euronext Growth Paris : FR0013018124, ALCOX, éligible PEA-PME), société internationale spécialisée en ophtalmologie, annonce aujourd'hui avoir signé un accord de principe pour amender son emprunt obligataire avec les fonds et mandats gérés par BlackRock, Inc. et ses filiales ("BlackRock")¹. La restructuration de la dette obligataire vise à faciliter un futur financement et la poursuite d'options stratégiques dans le but de permettre l'achèvement de l'étude clinique de phase 3 Denali sur le NCX 470.

L'entrée en vigueur des contrats amendés et la restructuration de la dette (« Date d'Effet ») est subordonnée d'une part à l'initiation de la réduction des coûts opérationnels décidée par le Conseil d'administration pour prioriser l'achèvement de l'étude Denali et, d'autre part, à la convocation d'une Assemblée Générale Extraordinaire (« AGE ») en vue d'autoriser un financement.

La restructuration de la dette et la réduction des coûts opérationnels prolongeront jusqu'au 30 septembre 2024 la période pendant laquelle seuls les intérêts de la dette seront payés, ce qui aura pour effet de prolonger l'horizon de trésorerie de la Société jusqu'en novembre 2024. Par la suite, la période de paiement des seuls intérêts sera étendue proportionnellement et en fonction des potentielles extensions de l'horizon de trésorerie, à condition que la Société lève au moins €3 millions par augmentation de capital d'ici le 30 septembre 2024, ce qui étendrait l'horizon de trésorerie jusqu'au premier trimestre 2025.

Les activités de développement ophtalmologique et les fonctions clé de la Société se concentreront sur le développement clinique du NCX 470 actuellement en étude pivotale Denali, sur la préparation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et sur la négociation de partenariats et d'autres opportunités stratégiques.

"L'horizon de trésorerie étendu et la réduction des besoins de trésorerie nous donnent la flexibilité nécessaire pour faire progresser le développement de notre actif principal et poursuivre les discussions stratégiques et de partenariat en vue de démontrer les bénéfices du NCX 470 dans le traitement du glaucome, et de créer de la valeur. Nous comptons sur le soutien de nos actionnaires quant à cette stratégie au travers de leur vote à l'Assemblée Générale." a déclaré **Jean François Labbé, Président du Conseil d'administration de Nicox**. *"Nous remercions sincèrement les collaborateurs qui vont quitter la Société pour leur dévouement et leur travail, et leur souhaitons plein succès dans leurs projets futurs. Nous voulons également remercier les trois membres du Conseil d'administration qui nous quittent pour leur contribution à la Société."*

¹ BlackRock Inc. a annoncé la finalisation de son acquisition de Kreos, l'un des principaux fournisseurs de financement de croissance et de crédit à risque pour les sociétés des secteurs de la technologie et de la santé, le 2 août 2023.

Restructuration de l'accord obligataire

Dette obligataire

Le montant total de la dette obligataire, souscrites auprès de Kreos Capital VI (UK) Limited (avec ses sociétés affiliées « Kreos »), sous forme d'obligations amortissables et non amortissables, s'élève à €16.9 millions² au 28 février 2024. De plus amples détails sur la dette sont donnés à la section 23.2.1 des comptes consolidés annuels du rapport annuel de la Société.

Paielements jusqu'au 31 décembre 2025

- Selon les termes de l'accord obligataire actuel avant amendement, Nicox devait commencer à rembourser le principal de la dette à Kreos à partir du 1^{er} février 2024.
- En vertu de l'amendement annoncé ce jour, et en prenant l'hypothèse d'un horizon de trésorerie à novembre 2024, Nicox paiera uniquement les intérêts de la dette jusqu'au 30 septembre 2024. Si Nicox parvient à lever au moins €3 millions au travers d'augmentations de capital d'ici le 30 septembre 2024, la période de paiement des seuls intérêts sera prolongée à chacune des extensions d'horizon de trésorerie, et ce jusqu'au 31 décembre 2025 au plus tard.
- Nicox a la possibilité d'effectuer des remboursements de capital dans le cadre du remboursement des obligations non convertibles amortissables. Si Nicox décide de ne pas effectuer ces paiements, le taux d'intérêt sur la totalité de la dette serait porté à 13,5% (au lieu de 9,25%) jusqu'à ce que ces paiements soient effectués.
- Nicox paiera à Kreos des frais de restructuration de 3 % à la Date d'Effet.

Paielements à partir du 1^{er} janvier 2026

- Les obligations non convertibles non amortissables sont actuellement remboursables au 1^{er} janvier 2026.
- Aux termes de l'accord modifié, Nicox pourra discrétionnairement ne payer qu'une partie de ces sommes au 1^{er} janvier 2026, en contrepartie du règlement d'une commission sur le montant non payé, auquel cas Nicox continuera de payer des intérêts sur le montant restant du jusqu'au 1^{er} juillet 2026, échéance maximale de la dette.
- Les frais de règlement de 3% dus lors du remboursement de la totalité de la dette exigible au 1^{er} juillet 2026 seront portés à 8%, nonobstant le paiement d'éventuels acomptes.
- Sous réserve d'un vote favorable de l'AGE, les obligations convertibles existantes, qui sont toutes non amortissables, seront annulées et remplacées par de nouvelles obligations convertibles à un prix de conversion révisé égal au VWAP 30 jours précédant la signature de l'accord de principe, soit €0,4312, sous réserve d'ajustement en fonction d'une éventuelle augmentation de capital. A défaut d'autorisation de l'Assemblée Générale, Nicox remboursera le prêt obligataire correspondant en numéraire à terme, majoré d'une prime calculée par référence au prix qui aurait été retenu si le vote avait été favorable, soit en prenant en considération toute augmentation du cours de bourse au moment du remboursement. Le remboursement pourra être effectué en espèces ou en espèces et en actions, à la discrétion de Kreos.
- Kreos détient toujours 100 000 bons de souscription pour acquérir des actions Nicox à un prix de €4,2344 issus d'une précédente restructuration de dette en janvier 2021.

Autres obligations de Nicox

Selon les termes convenus pour l'amendement, Nicox s'engage à :

².Ce chiffre correspond au montant contractuel de la dette qui est différent de celui déclaré selon les normes comptables IFRS.
www.nicox.com

- Mettre en œuvre immédiatement la décision du Conseil d'administration de réduire ses activités en France et en Italie pour diminuer les coûts opérationnels et optimiser la structure du Groupe en vue de l'achèvement de la deuxième étude de phase 3 Denali.
- Convoquer une Assemblée Générale Ordinaire et Extraordinaire comportant des résolutions autorisant un potentiel futur financement et l'émission des nouvelles obligations convertibles mentionnées ci-dessus.

Signature de l'amendement

- Les documents contractuels d'amendement doivent être signés par Nicox et Kreos au plus tard le 31 mars 2024.
- Nicox a proposé un business plan pour la durée restante de l'emprunt basé sur des estimations de coûts et de chiffre d'affaires, toute modification matérielle de ce budget nécessitera l'approbation de Kreos.
- Kreos nommera deux censeurs au Conseil d'administration de Nicox, sous réserve de l'approbation de l'AGE.

Horizon de trésorerie et besoins de trésorerie

La restructuration de la dette et les réductions de coûts prolongent l'horizon de trésorerie de la Société jusqu'en novembre 2024, en se concentrant exclusivement sur le développement du NCX 470.

La Société poursuit des discussions en vue de conclure des accords générateurs de revenus, notamment la vente ou la licence de certains actifs, et étudie plusieurs options stratégiques visant à étendre son horizon de trésorerie. La Société évalue toutes les options de financement et retiendra la plus appropriée le moment venu.

Si la Société ne parvient pas à étendre son horizon de trésorerie et donc la période de paiement des seuls intérêts des obligations non convertibles amortissables, la Société devrait rembourser le capital de ces obligations, et pourrait ne pas disposer de ressources financières suffisantes pour le faire, ce qui pourrait la contraindre à vendre des actifs ou à prendre d'autres mesures pour sauvegarder la situation.

Réductions des coûts de structure

La restructuration de la dette comprend une obligation pour la Société de réduire ses coûts opérationnels pour se focaliser uniquement sur les activités liées à l'étude de phase 3 Denali. Pour cela, la Société et sa filiale italienne réduiront leurs effectifs. L'équipe de développement aux États-Unis, considérée essentielle pour l'achèvement de l'étude Denali, n'est pas impactée par ces changements.

Changements en matière de gouvernance d'entreprise

Dans le contexte de réduction de coûts et d'effectifs, des administrateurs de Nicox ont présenté leur démission, avec effet immédiat : Madame Adrienne Graves, Madame Lauren Silvernail et Monsieur Luzi von Bidder. Ces administrateurs ne seront pas remplacés.

La Société ne présentera plus de comptes consolidés selon les normes IFRS et limitera sa communication aux comptes statutaires selon les normes *French Gaap*. De plus amples détails seront donnés dans les comptes annuels 2023, dont la publication est actuellement prévue en avril 2024.

A propos de Nicox

Nicox SA est une société internationale spécialisée en ophtalmologie développant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. Le principal programme en développement clinique de Nicox est le NCX 470, un nouveau collyre bimatoprost donneur d'oxyde nitrique, pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. Nicox génère des revenus provenant de VYZULTA®, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb, dans le glaucome, et de ZERVIA® dans la conjonctivite allergique. ZERVIA® est licencié dans plusieurs territoires, notamment à Harrow, Inc. pour les États-Unis et à Ocumension Therapeutics pour les marchés chinois et de la majorité des pays d'Asie du Sud-Est.

Nicox dont le siège social est à Sophia Antipolis (France), est cotée sur Euronext Growth Paris (Mnémo : ALCOX) et fait partie de l'indice CAC Healthcare.

Pour plus d'informations www.nicox.com

Couverture par les analystes

Bryan, Garnier & Co
H.C. Wainwright & Co

Eric Yoo
Yi Chen

Paris, France
New York, Etats-Unis



Les positions exprimées par les analystes dans leurs notes sur Nicox leurs sont propres et ne reflètent pas celles de la Société. De plus, les informations contenues dans leurs rapports peuvent ne pas être correctes ou à jour. Nicox s'affranchit de toute obligation de corriger ou de mettre à jour les informations contenues dans les rapports des analystes.

Contacts

Nicox Gavin Spencer Directeur Général T +33 (0)4 97 24 53 00 communications@nicox.com	Media / Investors Sophie Baumont Cohesion Bureau +33 6 27 74 74 49 sophie.baumont@cohesionbureau.com
--	--

Enoncés prospectifs

Les informations contenues dans le présent document pourront être modifiées sans préavis. Ces informations contiennent des déclarations prospectives, lesquelles ne constituent pas des garanties quant aux performances futures. Ces déclarations sont fondées sur les anticipations et les convictions actuelles de l'équipe dirigeante de Nicox S.A. et sont tributaires d'un certain nombre de facteurs et d'incertitudes en conséquence desquels les résultats réels pourraient sensiblement différer de ceux décrits dans les déclarations prospectives. Nicox S.A. et ses affiliés, administrateurs, dirigeants, employés, conseils ou mandataires ne prennent pas l'engagement et ne sont pas tenus de publier des mises à jour d'une quelconque déclaration prospective ou de réviser une quelconque déclaration prospective.

Les facteurs de risque susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur l'activité de Nicox SA sont exposés à la section 2.7 du Rapport Annuel et à la section 4 du Rapport semestriel financier et d'activité 2023 qui sont disponibles sur le site de Nicox (www.nicox.com).

Nicox S.A.

Sundesk Sophia Antipolis, Bâtiment C, Emerald Square, Rue Evariste Galois, 06410 Biot, France
T +33 (0)4 97 24 53 00

Communiqué de presse

Nicox : Contrat de licence avec la société Kowa pour le développement et la commercialisation du NCX 470 au Japon

- **Paiement initial de 3 millions d'euros et potentiels futurs paiements d'étape d'un montant total de 27,5 millions d'euros**
- **Redevances échelonnées sur les ventes nettes de 7% à 12%**
- **Kowa responsable de tous les coûts de développement et de commercialisation du NCX 470 au Japon**
- **Le paiement initial étend l'horizon de trésorerie de Nicox à septembre 2024**

8 février 2024 – diffusion à 7h30
Sophia Antipolis, France

Nicox SA (Euronext Growth Paris : FR0013018124, ALCOX, éligible PEA-PME), société internationale spécialisée en ophtalmologie, annonce aujourd'hui la signature d'un contrat de concession de licence exclusif avec Kowa Company, Ltd., pour le développement et la commercialisation au Japon du NCX 470, un collyre bimatoprost donneur d'oxyde nitrique de Nicox, pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. Kowa, société pharmaceutique japonaise d'envergure mondiale, est engagée dans des activités de recherche, de développement et de marketing novatrices.

*"Nous sommes très heureux que Kowa devienne notre partenaire exclusif pour notre principal actif, le NCX 470, pour le marché japonais. Cet engagement de la part d'un acteur de cette envergure dans le domaine de l'ophtalmologie confirme l'intérêt scientifique et commercial du NCX 470, notamment pour les patients japonais." a déclaré **Emmet Purtill, Vice President of Business Development de Nicox.** "Le Japon représente l'un des plus grands marchés pour les produits thérapeutiques ophtalmiques. Par conséquent, cette collaboration renforce de façon significative le potentiel chiffre d'affaires mondial du NCX 470 dont les ventes nettes mondiales annuelles ont été estimées à 300 millions de dollars par la Société."*

Termes du contrat de concession de licence exclusif

Selon les termes du contrat de licence exclusif, Nicox a concédé à Kowa les droits de développement et de commercialisation du NCX 470 au Japon. Nicox recevra de Kowa un paiement initial non-remboursable de 3 millions d'euros et pourrait recevoir des paiements liés au développement et au franchissement d'étapes réglementaires d'un montant pouvant atteindre 10 millions d'euros, des paiements d'étape liés aux ventes d'un montant pouvant atteindre 17,5 millions d'euros et des redevances échelonnées de 7% à 12% sur les ventes nettes. Kowa sera responsable des coûts de toutes les activités de développement, réglementaires et de commercialisation du NCX 470 au Japon.

La collaboration entre les deux sociétés sera gérée par un comité de direction conjoint. Kowa prévoit de mener, chez des patients japonais, des études cliniques supplémentaires requises pour l'approbation réglementaire du NCX 470 au Japon, dont les données viendront s'ajouter aux données de développement de Nicox.

Point des activités de la Société

En tenant compte du paiement initial du contrat de concession exclusif pour NCX 470 au Japon, la Société estime être financée actuellement jusqu'en septembre 2024, exclusivement sur la base du développement du NCX 470. Pour étendre sa visibilité financière, la Société poursuit des discussions d'accords générateurs de revenus, étudie plusieurs options stratégiques et est en discussion avec ses créanciers pour restructurer sa dette.

A propos de NCX 470

NCX 470, un nouveau collyre bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO) est actuellement en phase 3 de développement clinique pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Les résultats de l'étude Mont Blanc, la première des deux études cliniques de phase 3, ont été [communiqués](#) en octobre 2022. La deuxième étude clinique de phase 3, l'étude Denali, est en cours et les résultats sont attendus en 2025 sur la base du taux actuel de recrutement des patients. Les études Mont Blanc et Denali ont été conçues afin de se conformer aux exigences réglementaires pour des études de sécurité et d'efficacité de phase 3 pour des demandes d'autorisation de mise sur le marché tant aux Etats-Unis qu'en Chine où NCX 470 est exclusivement licencié à Ocumension Therapeutics. Outre les accords de concession de licence au Japon et en Chine, Nicox recherche également un partenariat commercial aux Etats-Unis.

NCX 470 est protégé au niveau mondial par des brevets couvrant la composition de matière jusqu'en 2029, avec une potentielle extension de la durée de la protection pouvant atteindre 5 ans aux Etats-Unis et en Europe, et par un brevet portant sur la formulation du collyre jusqu'en 2039 aux Etats-Unis, en Europe, au Japon, en Chine et dans d'autres territoires.

A propos de Nicox

Nicox SA est une société internationale spécialisée en ophtalmologie développant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. Le principal programme en développement clinique de Nicox est le NCX 470, un nouveau collyre bimatoprost donneur d'oxyde nitrique, pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. Nicox génère des revenus provenant de VYZULTA®, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb, dans le glaucome, et de ZERVIAE® dans la conjonctivite allergique. ZERVIAE est licencié dans plusieurs territoires, notamment à Harrow, Inc. pour les Etats-Unis et à Ocumension Therapeutics pour les marchés chinois et de la majorité des pays d'Asie du Sud-Est.

Nicox dont le siège social est à Sophia Antipolis (France), est cotée sur Euronext Growth Paris (Mnémo : ALCOX) et fait partie de l'indice CAC Healthcare.

Pour plus d'informations www.nicox.com

Couverture par les analystes

Bryan, Garnier & Co H.C. Wainwright & Co	Eric Yoo Yi Chen	Paris, France New York, Etats-Unis
---	---------------------	---------------------------------------



Les positions exprimées par les analystes dans leurs notes sur Nicox leurs sont propres et ne reflètent pas celles de la Société. De plus, les informations contenues dans leurs rapports peuvent ne pas être correctes ou à jour. Nicox s'affranchit de toute obligation de corriger ou de mettre à jour les informations contenues dans les rapports des analystes.

Contacts

Nicox
Gavin Spencer
Executive Vice President, Chief Business Officer
& Head of Corporate Development
T +33 (0)4 97 24 53 00
communications@nicox.com

Enoncés prospectifs

Les informations contenues dans le présent document pourront être modifiées sans préavis. Ces informations contiennent des déclarations prospectives, lesquelles ne constituent pas des garanties quant aux performances futures. Ces déclarations sont fondées sur les anticipations et les convictions actuelles de l'équipe dirigeante de Nicox S.A. et sont tributaires d'un certain nombre de facteurs et d'incertitudes en conséquence desquels les résultats réels pourraient sensiblement différer de ceux décrits dans les déclarations prospectives. Nicox S.A. et ses affiliés, administrateurs, dirigeants, employés, conseils ou mandataires ne prennent pas l'engagement et ne sont pas tenus de publier des mises à jour d'une quelconque déclaration prospective ou de réviser une quelconque déclaration prospective.

Les facteurs de risque susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur l'activité de Nicox SA sont exposés à la section 2.7 du Rapport Annuel et à la section 4 du Rapport semestriel financier et d'activité 2023 qui sont disponibles sur le site de Nicox (www.nicox.com).

Nicox S.A.

Sundesk Sophia Antipolis, Bâtiment C
Emerald Square,
Rue Evariste Galois, 06410 Biot, France
T +33 (0)4 97 24 53 00

Communiqué de presse

Nicox : Résumé financier et point d'activité du quatrième trimestre 2023

- **Randomisation de 75% des patients de l'étude clinique de phase 3 Denali sur le NCX 470**
- **Chiffre d'affaires net de €1,3 million pour le quatrième trimestre 2023 et de €4,2 millions pour l'année 2023, en augmentation de 29% comparé à l'année 2022**
- **Trésorerie de €11,9 millions au 31 décembre 2023**
- **La Société est financée jusqu'en juin 2024, exclusivement sur la base du développement du NCX 470 et continue de rechercher des opportunités pour étendre son horizon de trésorerie**

25 janvier 2024 – diffusion à 7h30
Sophia Antipolis, France

Nicox SA (Euronext Growth Paris : FR0013018124, ALCOX, éligible PEA-PME), société internationale spécialisée en ophtalmologie, présente aujourd'hui un résumé financier et les principales activités de Nicox SA et de ses filiales (le "Groupe Nicox") pour le quatrième trimestre 2023.

"L'étude Denali continue de progresser avec la randomisation de 75 % des patients requis dans cette étude. L'achèvement du recrutement de tous les patients pour l'étude de sécurité à long terme de 12 mois incluse dans l'étude Denali constitue également une étape importante. En parallèle, toutes les activités relatives à la préparation de la demande d'autorisation de mise sur le marché du NCX 470 se poursuivent comme prévu. Nous restons très attentifs à la situation financière de la Société et sommes focalisés sur la recherche de solutions pour étendre son horizon de trésorerie" a déclaré **Andreas Segerros, Directeur Général de Nicox**. *"Le chiffre d'affaires des accords de licence, qui, actuellement, provient principalement des ventes de VYZULTA, continue de croître avec le paiement de redevances nettes annuelles à Nicox d'un montant atteignant pour la première fois plus de 4 millions d'euros. L'approbation et la commercialisation de ZERVIAE en Chine, attendues en 2024, devraient aussi contribuer à une augmentation du chiffre d'affaires issu des collaborations"*.

Résumé financier du quatrième trimestre 2023

Le chiffre d'affaires net¹ du quatrième trimestre 2023 s'est élevé à €1,3 million contre, pour le quatrième trimestre 2022, €1,0 million. Le chiffre d'affaires net de l'ensemble de l'année 2023 s'est élevé à €4,2 millions, soit une augmentation de 29 % par rapport au chiffre d'affaires net pour l'année 2022 de €3,3 millions. Les chiffres d'affaires pour les années 2022 et 2023 sont entièrement composés de paiements de redevances nettes.

Au 31 décembre 2023, le Groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €11,9 millions, contre €14,6 millions au 30 septembre 2023 et €27,7 millions au 31 décembre 2022. La Société estime être financée jusqu'en juin 2024, exclusivement sur la base du développement du NCX 470. La Société poursuit des discussions de concession de licence et pour d'autres accords générateurs de revenus. La Société étudie plusieurs options stratégiques et est en discussion avec ses créanciers pour restructurer sa dette.

Au 31 décembre 2023, la dette financière du Groupe Nicox s'élevait à €21,0 millions dont (i) €18,9 millions de financement obligataire accordé par Kreos Capital en janvier 2019, (ii) €1,3 million de prêts garantis par l'Etat accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19 et (iii) €0,8 million de valeur actuelle

¹ Le chiffre d'affaires net provient du chiffre d'affaires issu de collaborations moins les paiements de redevances.

attribuée à l'option de vente² accordée dans le cadre de la levée de fonds réalisée en novembre 2022. Le paiement de cette dernière dette n'interviendrait qu'en cas d'exercice de l'option de vente, sous réserve des conditions énoncées à la note 2 ci-dessous.

Le nombre de prescriptions de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% aux Etats-Unis n'était pas disponible pour le dernier mois de 2023 pour des raisons techniques indépendantes de la Société. VYZULTA, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb, est commercialisé dans plus de 15 pays, notamment aux Etats-Unis, et est également approuvé dans un certain nombre d'autres pays. VYZULTA est indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

Evènements postérieurs au 31 décembre 2023

- Randomisation de 75% des patients devant être inclus dans l'étude clinique de phase 3 Denali sur NCX 470 menée aux Etats-Unis et en Chine. Tous les patients requis pour l'étude de sécurité à long terme d'une durée de 12 mois incluse dans l'étude Denali ont été recrutés.

Prochaines étapes clé

- **Approbation et lancement commercial de ZERVIAE en Chine par le partenaire de Nicox, Ocumension Therapeutics, attendus début 2024.**
- **Etude clinique de phase 3b Whistler visant à évaluer le mécanisme d'action double (oxyde nitrique et analogue de prostaglandine) du NCX 470 dans la réduction de la PIO :** Les résultats de l'étude Whistler initiée en décembre 2023 sont actuellement attendus au premier trimestre 2025.
- **Etude clinique de phase 3 Denali d'évaluation du NCX 470 chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire :** L'étude Denali est en bonne voie pour l'obtention des principaux résultats en 2025 sur la base du taux actuel de recrutement des patients.

La réalisation et l'achèvement des activités liées au NCX 470 dépendent de l'extension de l'horizon de trésorerie de la Société.

Seul le chiffre relatif à la position de trésorerie du Groupe Nicox au 31 décembre 2022 est audité. Tous les autres chiffres de ce communiqué de presse sont non audités.

A propos de Nicox

Nicox SA est une société internationale spécialisée en ophtalmologie développant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. Le principal programme en développement clinique de Nicox est le NCX 470, un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique, pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. Nicox génère des revenus provenant de VYZULTA®, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb, dans le glaucome, et de ZERVIAE® dans la conjonctivite allergique. ZERVIAE est licencié dans plusieurs territoires, notamment à Harrow, Inc. pour les Etats-Unis et à Ocumension Therapeutics pour les marchés chinois et de la majorité des pays d'Asie du Sud-Est.

Nicox dont le siège social est à Sophia Antipolis (France), est cotée sur Euronext Growth Paris (Mnémo : ALCOX) et fait partie de l'indice CAC Healthcare.

Pour plus d'informations www.nicox.com

Couverture par les analystes

Bryan, Garnier & Co
H.C. Wainwright & Co

Eric Yoo
Yi Chen

Paris, France
New York, Etats-Unis



² Dans le cas d'une opération de fusion par absorption, d'une fusion par création d'une nouvelle société, d'une scission ou d'un changement de contrôle au sens de l'article L.233-3 I du Code de commerce dont la rémunération serait constituée d'actions Nicox d'une valeur inférieure à €1,70, (prix d'exercice des bons de souscription), Armistice peut demander à Nicox d'acheter à leur valeur Black Scholes (selon des modalités prédéfinies) les bons de souscription qui leurs ont été accordés. La valeur actuelle de cette option est révisée à chaque clôture et l'ajustement hors trésorerie de la valeur actuelle est comptabilisé dans le compte de résultat consolidé en tant que produit financier ou charge financière.

Les positions exprimées par les analystes dans leurs notes sur Nicox leurs sont propres et ne reflètent pas celles de la Société. De plus, les informations contenues dans leurs rapports peuvent ne pas être correctes ou à jour. Nicox s'affranchit de toute obligation de corriger ou de mettre à jour les informations contenues dans les rapports des analystes.

Contacts

Nicox

Gavin Spencer
Executive Vice President, Chief Business Officer
& Head of Corporate Development
T +33 (0)4 97 24 53 00
communications@nicox.com

Enoncés prospectifs

Les informations contenues dans le présent document pourront être modifiées sans préavis. Ces informations contiennent des déclarations prospectives, lesquelles ne constituent pas des garanties quant aux performances futures. Ces déclarations sont fondées sur les anticipations et les convictions actuelles de l'équipe dirigeante de Nicox S.A. et sont tributaires d'un certain nombre de facteurs et d'incertitudes en conséquence desquels les résultats réels pourraient sensiblement différer de ceux décrits dans les déclarations prospectives. Nicox S.A. et ses affiliés, administrateurs, dirigeants, employés, conseils ou mandataires ne prennent pas l'engagement et ne sont pas tenus de publier des mises à jour d'une quelconque déclaration prospective ou de réviser une quelconque déclaration prospective.

Les facteurs de risque susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur l'activité de Nicox SA sont exposés à la section 2.7 du Rapport Annuel et à la section 4 du Rapport semestriel financier et d'activité 2023 qui sont disponibles sur le site de Nicox (www.nicox.com).

Nicox S.A.

Drakkar 2 - Bât D
2405 route des Dolines
06560 Valbonne, France
T +33 (0)4 97 24 53 00
F +33 (0)4 97 24 53 99

Communiqué de presse

Nicox : Résumé financier et point d'activité du quatrième trimestre 2023

- **Randomisation de 75% des patients de l'étude clinique de phase 3 Denali sur le NCX 470**
- **Chiffre d'affaires net de €1,3 million pour le quatrième trimestre 2023 et de €4,2 millions pour l'année 2023, en augmentation de 29% comparé à l'année 2022**
- **Trésorerie de €11,9 millions au 31 décembre 2023**
- **La Société est financée jusqu'en juin 2024, exclusivement sur la base du développement du NCX 470 et continue de rechercher des opportunités pour étendre son horizon de trésorerie**

25 janvier 2024 – diffusion à 7h30
Sophia Antipolis, France

Nicox SA (Euronext Growth Paris : FR0013018124, ALCOX, éligible PEA-PME), société internationale spécialisée en ophtalmologie, présente aujourd'hui un résumé financier et les principales activités de Nicox SA et de ses filiales (le "Groupe Nicox") pour le quatrième trimestre 2023.

"L'étude Denali continue de progresser avec la randomisation de 75 % des patients requis dans cette étude. L'achèvement du recrutement de tous les patients pour l'étude de sécurité à long terme de 12 mois incluse dans l'étude Denali constitue également une étape importante. En parallèle, toutes les activités relatives à la préparation de la demande d'autorisation de mise sur le marché du NCX 470 se poursuivent comme prévu. Nous restons très attentifs à la situation financière de la Société et sommes focalisés sur la recherche de solutions pour étendre son horizon de trésorerie" a déclaré **Andreas Segerros, Directeur Général de Nicox**. *"Le chiffre d'affaires des accords de licence, qui, actuellement, provient principalement des ventes de VYZULTA, continue de croître avec le paiement de redevances nettes annuelles à Nicox d'un montant atteignant pour la première fois plus de 4 millions d'euros. L'approbation et la commercialisation de ZERVIAE en Chine, attendues en 2024, devraient aussi contribuer à une augmentation du chiffre d'affaires issu des collaborations"*.

Résumé financier du quatrième trimestre 2023

Le chiffre d'affaires net¹ du quatrième trimestre 2023 s'est élevé à €1,3 million contre, pour le quatrième trimestre 2022, €1,0 million. Le chiffre d'affaires net de l'ensemble de l'année 2023 s'est élevé à €4,2 millions, soit une augmentation de 29 % par rapport au chiffre d'affaires net pour l'année 2022 de €3,3 millions. Les chiffres d'affaires pour les années 2022 et 2023 sont entièrement composés de paiements de redevances nettes.

Au 31 décembre 2023, le Groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €11,9 millions, contre €14,6 millions au 30 septembre 2023 et €27,7 millions au 31 décembre 2022. La Société estime être financée jusqu'en juin 2024, exclusivement sur la base du développement du NCX 470. La Société poursuit des discussions de concession de licence et pour d'autres accords générateurs de revenus. La Société étudie plusieurs options stratégiques et est en discussion avec ses créanciers pour restructurer sa dette.

Au 31 décembre 2023, la dette financière du Groupe Nicox s'élevait à €21,0 millions dont (i) €18,9 millions de financement obligataire accordé par Kreos Capital en janvier 2019, (ii) €1,3 million de prêts garantis par l'Etat accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19 et (iii) €0,8 million de valeur actuelle

¹ Le chiffre d'affaires net provient du chiffre d'affaires issu de collaborations moins les paiements de redevances.

attribuée à l'option de vente² accordée dans le cadre de la levée de fonds réalisée en novembre 2022. Le paiement de cette dernière dette n'interviendrait qu'en cas d'exercice de l'option de vente, sous réserve des conditions énoncées à la note 2 ci-dessous.

Le nombre de prescriptions de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% aux Etats-Unis n'était pas disponible pour le dernier mois de 2023 pour des raisons techniques indépendantes de la Société. VYZULTA, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb, est commercialisé dans plus de 15 pays, notamment aux Etats-Unis, et est également approuvé dans un certain nombre d'autres pays. VYZULTA est indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

Evènements postérieurs au 31 décembre 2023

- Randomisation de 75% des patients devant être inclus dans l'étude clinique de phase 3 Denali sur NCX 470 menée aux Etats-Unis et en Chine. Tous les patients requis pour l'étude de sécurité à long terme d'une durée de 12 mois incluse dans l'étude Denali ont été recrutés.

Prochaines étapes clé

- **Approbation et lancement commercial de ZERVIAE en Chine par le partenaire de Nicox, Ocumension Therapeutics, attendus début 2024.**
- **Etude clinique de phase 3b Whistler visant à évaluer le mécanisme d'action double (oxyde nitrique et analogue de prostaglandine) du NCX 470 dans la réduction de la PIO :** Les résultats de l'étude Whistler initiée en décembre 2023 sont actuellement attendus au premier trimestre 2025.
- **Etude clinique de phase 3 Denali d'évaluation du NCX 470 chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire :** L'étude Denali est en bonne voie pour l'obtention des principaux résultats en 2025 sur la base du taux actuel de recrutement des patients.

La réalisation et l'achèvement des activités liées au NCX 470 dépendent de l'extension de l'horizon de trésorerie de la Société.

Seul le chiffre relatif à la position de trésorerie du Groupe Nicox au 31 décembre 2022 est audité. Tous les autres chiffres de ce communiqué de presse sont non audités.

A propos de Nicox

Nicox SA est une société internationale spécialisée en ophtalmologie développant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. Le principal programme en développement clinique de Nicox est le NCX 470, un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique, pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. Nicox génère des revenus provenant de VYZULTA®, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb, dans le glaucome, et de ZERVIAE® dans la conjonctivite allergique. ZERVIAE est licencié dans plusieurs territoires, notamment à Harrow, Inc. pour les Etats-Unis et à Ocumension Therapeutics pour les marchés chinois et de la majorité des pays d'Asie du Sud-Est.

Nicox dont le siège social est à Sophia Antipolis (France), est cotée sur Euronext Growth Paris (Mnémo : ALCOX) et fait partie de l'indice CAC Healthcare.

Pour plus d'informations www.nicox.com

Couverture par les analystes

Bryan, Garnier & Co
H.C. Wainwright & Co

Eric Yoo
Yi Chen

Paris, France
New York, Etats-Unis



² Dans le cas d'une opération de fusion par absorption, d'une fusion par création d'une nouvelle société, d'une scission ou d'un changement de contrôle au sens de l'article L.233-3 I du Code de commerce dont la rémunération serait constituée d'actions Nicox d'une valeur inférieure à €1,70, (prix d'exercice des bons de souscription), Armistice peut demander à Nicox d'acheter à leur valeur Black Scholes (selon des modalités prédéfinies) les bons de souscription qui leurs ont été accordés. La valeur actuelle de cette option est révisée à chaque clôture et l'ajustement hors trésorerie de la valeur actuelle est comptabilisé dans le compte de résultat consolidé en tant que produit financier ou charge financière.

Les positions exprimées par les analystes dans leurs notes sur Nicox leurs sont propres et ne reflètent pas celles de la Société. De plus, les informations contenues dans leurs rapports peuvent ne pas être correctes ou à jour. Nicox s'affranchit de toute obligation de corriger ou de mettre à jour les informations contenues dans les rapports des analystes.

Contacts

Nicox

Gavin Spencer
Executive Vice President, Chief Business Officer
& Head of Corporate Development
T +33 (0)4 97 24 53 00
communications@nicox.com

Enoncés prospectifs

Les informations contenues dans le présent document pourront être modifiées sans préavis. Ces informations contiennent des déclarations prospectives, lesquelles ne constituent pas des garanties quant aux performances futures. Ces déclarations sont fondées sur les anticipations et les convictions actuelles de l'équipe dirigeante de Nicox S.A. et sont tributaires d'un certain nombre de facteurs et d'incertitudes en conséquence desquels les résultats réels pourraient sensiblement différer de ceux décrits dans les déclarations prospectives. Nicox S.A. et ses affiliés, administrateurs, dirigeants, employés, conseils ou mandataires ne prennent pas l'engagement et ne sont pas tenus de publier des mises à jour d'une quelconque déclaration prospective ou de réviser une quelconque déclaration prospective.

Les facteurs de risque susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur l'activité de Nicox SA sont exposés à la section 2.7 du Rapport Annuel et à la section 4 du Rapport semestriel financier et d'activité 2023 qui sont disponibles sur le site de Nicox (www.nicox.com).

Nicox S.A.

Drakkar 2 - Bât D
2405 route des Dolines
06560 Valbonne, France
T +33 (0)4 97 24 53 00
F +33 (0)4 97 24 53 99

Communiqué de presse

Nicox : Résumé financier et point d'activité du deuxième trimestre 2023

- **Chiffre d'affaires net¹ de €0,9 million pour le deuxième trimestre 2023**
- **Au 30 juin 2023, 12 mois de trésorerie pour un montant de €19.0 millions**
- **Randomisation d'environ 55% des patients de l'étude clinique de phase 3 Denali sur le NCX 470**

19 juillet 2023 – diffusion à 7h30
Sophia Antipolis, France

Nicox SA (Euronext Growth Paris : FR0013018124, ALCOX, éligible PEA-PME), société internationale spécialisée en ophtalmologie, présente un résumé financier et les principales activités de Nicox SA et de ses filiales (le "Groupe Nicox") pour le deuxième trimestre 2023.

*"Nous sommes satisfaits des progrès dans le recrutement des patients de l'étude de phase 3 Denali dont les résultats sont attendus en 2025 et également des potentielles ventes nettes mondiales annuelles du NCX 470 qui sont estimées à plus de 300 millions de dollars. De plus, Nicox a annoncé, il y a quelques semaines, la présentation par d'éminents ophtalmologistes au Congrès mondial du glaucome d'une analyse de données supplémentaires de sous-groupes de patients de l'étude Mont Blanc montrant une supériorité du NCX 470 par rapport au latanoprost dans certains de ces sous-groupes." a déclaré **Andreas Segerros, Directeur Général de Nicox**. "Autre évènement positif de ces derniers mois, notre partenaire chinois, Ocumension Therapeutics, a obtenu le bénéfice de la procédure d'examen prioritaire pour la demande d'autorisation de mise sur le marché de ZERVIAE en Chine. Nous attendons en conséquence le lancement commercial de ZERVIAE prévu en 2024, qui apportera une source de revenus supplémentaire à Nicox. Notre équipe de développement est concentrée sur la réalisation de l'étude Denali, et nous continuons d'examiner les opportunités d'expansion de notre portefeuille avec des programmes supplémentaires."*

Résumé financier du deuxième trimestre 2023

Le chiffre d'affaires net¹ du deuxième trimestre 2023 s'est élevé à €0,9 million (entièrement composé de paiements de redevances nettes) contre, pour le deuxième trimestre 2022, €0,7 millions (entièrement composé de paiements de redevances nettes).

Au 30 juin 2023, le Groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €19,0 millions, contre €21,4 millions au 31 mars 2023 et €27,7 millions au 31 décembre 2022. La Société estime être financée jusqu'en juin 2024, exclusivement sur la base du développement du NCX 470. Nicox évalue toutes les options possibles pour étendre sa visibilité financière, au travers du développement de ses affaires et d'octroi de licences et d'un potentiel financement supplémentaire associé à l'acquisition de nouveaux produits.

Au 30 juin 2023, la dette financière du Groupe Nicox s'élevait à €21,6 millions dont (i) €18,8 millions de financement obligataire accordé par Kreos Capital en janvier 2019, (ii) €1,6 millions de prêts garantis par l'Etat accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19 et (iii) €1,2 millions de valeur actuelle attribuée à l'option de vente² accordée dans le cadre de la levée de fonds réalisée en novembre 2022. Le paiement de cette dernière dette n'interviendrait qu'en cas d'exercice de l'option de vente, sous réserve des conditions énoncées à la note 2 ci-dessus.

¹ Le chiffre d'affaires net provient du chiffre d'affaires issu de collaborations moins les paiements de redevances.

² Dans le cas d'une opération de fusion par absorption, d'une fusion par création d'une nouvelle société, d'une scission ou d'un changement de contrôle au sens de l'article L.233-3 I du Code de commerce dont la rémunération serait constituée d'actions Nicox d'une valeur inférieure à €1,70, (prix d'exercice des bons de souscription), Armistice peut demander à Nicox d'acheter à leur valeur Black Scholes (selon des modalités prédéfinies) les bons de souscription qui leurs ont été alloués. La valeur actuelle de cette option est révisée à chaque clôture et l'ajustement sans impact sur la trésorerie de la valeur actuelle est comptabilisé dans le compte de résultat consolidé en tant que produit financier ou charge financière.

Le nombre total de prescriptions³ de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% aux Etats-Unis a augmenté de 26,2% au deuxième trimestre 2023 par rapport au deuxième trimestre 2022. VYZULTA, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb, est commercialisé dans plus de 15 pays, notamment aux Etats-Unis, et est également approuvé dans un certain nombre d'autres pays. VYZULTA est indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

Evènements postérieurs au 30 juin 2023

- Randomisation d'environ 55% du nombre des patients devant être inclus dans l'étude clinique de phase 3 Denali.
- Laboratorios Grin, partenaire exclusif de Nicox pour ZERVIAE™ (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% au Mexique a notifié à Nicox la résiliation de l'accord de concession de licence à compter du 23 juillet 2023, laquelle n'a pas d'impact financier pour la Société.

Prochaines étapes clé

- **Etude clinique de phase 3 Denali d'évaluation du NCX 470 chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire :** L'étude Denali est en bonne voie, ses principaux résultats sont attendus en 2025. Cette date est basée sur le taux actuel de recrutement des patients.
- **Initiation de deux nouvelles études cliniques de phase 3b visant à évaluer le mécanisme d'action double (oxyde nitrique et analogue de prostaglandine) du NCX 470 dans la réduction de la pression intraoculaire (PIO) et les potentiels effets bénéfiques du NCX 470 sur la rétine :** L'étude Whistler portant sur le mécanisme d'action double du NCX 470 dans la réduction de la PIO devrait démarrer dans les prochains mois. L'étude planifiée visant à explorer les potentiels effets bénéfiques du NCX 470 sur la rétine devrait désormais démarrer en 2024. Chaque étude devrait durer environ une année.
- **Approbation et lancement commercial de ZERVIAE en Chine par Ocumension** attendus en 2024.

Seul le chiffre relatif à la position de trésorerie du Groupe Nicox au 31 décembre 2022 est audité. Tous les autres chiffres de ce communiqué de presse sont non audités.

A propos de Nicox

Nicox SA est une société internationale spécialisée en ophtalmologie développant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. Le principal programme en développement clinique de Nicox est le NCX 470, un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique, pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. La Société mène également des activités de recherche sur le NCX 1728, un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 donneur de NO, dans les maladies de la rétine. NCX 4251, une suspension ophtalmique innovante, brevetée, de nanocristaux de propionate de fluticasone, pour une application oculaire topique pour la sécheresse oculaire, est en cours de développement par Ocumension Therapeutics en Chine dans le cadre d'un accord de licence exclusif, et est disponible pour un partenariat ailleurs. Nicox génère des revenus provenant de VYZULTA®, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb, dans le glaucome, et de ZERVIAE® dans la conjonctivite allergique. ZERVIAE est licencié dans plusieurs territoires, notamment à Eyevance Pharmaceuticals, LLC, (une filiale détenue par Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) pour les Etats-Unis et à Ocumension Therapeutics pour les marchés chinois et de la majorité des pays d'Asie du Sud-Est.

Nicox dont le siège social est à Sophia Antipolis (France), est cotée sur Euronext Growth Paris (Mnémo : ALCOX) et fait partie de l'indice CAC Healthcare.

Pour plus d'informations sur Nicox, ses produits ou son portefeuille : www.nicox.com

³ Données de Bloomberg comparant les semaines comprises entre le 7 avril 2023 et le 30 juin 2023 avec les semaines comprises entre le 8 avril 2022 et le 1^{er} juillet 2022.

Couverture par les analystes

Bryan, Garnier & Co	Eric Yoo	Paris, France
Edison Investment Research	Pooya Hemami	London, Royaume Uni
H.C. Wainwright & Co	Yi Chen	New York, Etats-Unis
Kepler Cheuvreux	Arsene Guekam	Paris, France



Les positions exprimées par les analystes dans leurs notes sur Nicox leurs sont propres et ne reflètent pas celles de la Société. De plus, les informations contenues dans leurs rapports peuvent ne pas être correctes ou à jour. Nicox s'affranchit de toute obligation de corriger ou de mettre à jour les informations contenues dans les rapports des analystes.

Contacts

Nicox

Gavin Spencer
Executive Vice President, Chief Business Officer
& Head of Corporate Development
T +33 (0)4 97 24 53 00
communications@nicox.com

Enoncés prospectifs

Les informations contenues dans le présent document pourront être modifiées sans préavis. Ces informations contiennent des déclarations prospectives, lesquelles ne constituent pas des garanties quant aux performances futures. Ces déclarations sont fondées sur les anticipations et les convictions actuelles de l'équipe dirigeante de Nicox S.A. et sont tributaires d'un certain nombre de facteurs et d'incertitudes en conséquence desquels les résultats réels pourraient sensiblement différer de ceux décrits dans les déclarations prospectives. Nicox S.A. et ses affiliés, administrateurs, dirigeants, employés, conseils ou mandataires ne prennent pas l'engagement et ne sont pas tenus de publier des mises à jour d'une quelconque déclaration prospective ou de réviser une quelconque déclaration prospective.

Les facteurs de risque susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur l'activité de Nicox SA sont exposés à la section 2.7 du Rapport Annuel qui est disponible sur le site de Nicox (www.nicox.com).

Nicox S.A.

Drakkar 2 - Bât D
2405 route des Dolines
06560 Valbonne, France
T +33 (0)4 97 24 53 00
F +33 (0)4 97 24 53 99

Communiqué de presse

Nicox : Potentiel chiffre d'affaires net mondial annuel du NCX 470 estimé à plus de 300 millions de dollars

- **Profil thérapeutique du NCX 470 reçu positivement par des professionnels de la vue aux Etats-Unis dans une étude de marché réalisée par une agence spécialisée indépendante de premier plan**
- **Les potentielles ventes nettes mondiales annuelles du NCX 470 pourraient atteindre au moins 300 millions de dollars dans les huit années à compter des lancements commerciaux aux États-Unis et en Chine**
- **Nicox recherche des partenariats commerciaux aux Etats-Unis et au Japon pour le NCX 470**

10 juillet 2023 – diffusion à 7h30
Sophia Antipolis, France

Nicox SA (Euronext Growth Paris : FR0013018124, ALCOX, éligible PEA-PME), société internationale spécialisée en ophtalmologie, communique aujourd'hui sur une étude de marché aux Etats-Unis visant à évaluer le potentiel commercial du NCX 470, un bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO), en développement pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et donne une estimation de ses potentielles ventes nettes mondiales annuelles.

“Une agence indépendante de premier plan a conduit, à la demande de Nicox, une étude de marché aux États-Unis qui a confirmé l'intérêt des ophtalmologistes et des optométristes pour la potentielle utilisation du NCX 470 comme option thérapeutique pour les patients qui n'atteignent pas leur pression intraoculaire cible. L'étude de marché a également fourni des analyses pour nourrir notre stratégie relative au prix de vente et au remboursement, qui ont été prises en compte pour notre évaluation de chiffre d'affaires potentiel.” a déclaré Andreas Segerros, Directeur Général de Nicox. “Sur la base des données de cette étude de marché, d'informations fournies par Ocumension Therapeutics, notre partenaire en Chine et en Asie du Sud-Est, et d'estimations de ventes dans d'autres territoires, nous considérons que les ventes nettes mondiales annuelles du NCX 470 pourraient atteindre plus de 300 millions de dollars dans les huit années à compter des lancements aux Etats-Unis et en Chine.”

A propos de NCX 470

NCX 470, un nouveau collyre bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO) est actuellement en phase 3 de développement clinique pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Les résultats de l'étude Mont Blanc, la première des deux études cliniques de phase 3, ont été [communiqués](#) en octobre 2022. La deuxième étude clinique de phase 3, l'étude Denali, est en cours et les résultats sont attendus¹ en 2025. Les études Mont Blanc et Denali ont été conçues afin de se conformer aux exigences réglementaires pour des études de sécurité et d'efficacité de phase 3 pour des demandes d'autorisation de mise sur le marché tant aux Etats-Unis qu'en Chine où NCX 470 est exclusivement licencié à Ocumension Therapeutics.

NCX 470 est protégé au niveau mondial par des brevets couvrant la composition de matière jusqu'en 2029, avec une potentielle extension de la durée de la protection pouvant atteindre 5 ans aux Etats-Unis et en Europe, et par des brevets portant sur la formulation jusqu'en 2039 aux Etats-Unis, en Europe, au Japon et en Chine et dans d'autres territoires.

¹ Cette date est basée sur des projections d'augmentation du recrutement tenant compte notamment de la levée des restrictions liées au COVID-19 en Chine.

Hypothèses retenues pour la prévision des ventes

L'étude de marché primaire réalisée aux États-Unis a pris pour hypothèse que le NCX 470 obtiendrait l'approbation de la FDA américaine avec les profils de sécurité et d'efficacité observés dans l'étude de phase 3 Mont Blanc. L'étude de marché a été effectuée auprès de leaders d'opinion clé dans l'ophtalmologie, de prescripteurs et de tiers payants dans une phase qualitative, puis auprès de 100 prescripteurs du glaucome dans une enquête quantitative menée sur internet. En tenant compte de la généralisation attendue de médicaments, en basant le prix hors rabais par référence à des produits de marque sélectionnés et en appliquant des rabais pertinents, le potentiel de ventes annuelles nettes aux seuls États-Unis a été estimé entre 115 et 165 millions de dollars à la huitième année. Ocumension Therapeutics, le partenaire licencié exclusif en Chine et en Asie du Sud-Est de Nicox, a également réalisé une évaluation de marché et a fourni une prévision des ventes de NCX 470 pour ces territoires. Il a été pré-supposé un calendrier identique pour l'approbation du NCX 470 aux États-Unis et en Chine, avec une soumission des demandes d'autorisation de mise sur le marché dans ces territoires après les résultats de l'étude de phase 3 Denali attendus en 2025². L'estimation des ventes nettes mondiales inclut également les évaluations des potentielles ventes en dehors des États-Unis et de la Chine. Nicox recherche des partenaires commerciaux aux États-Unis et au Japon. Des partenariats dans d'autres territoires pouvant se référer à l'approbation américaine seraient également recherchés à l'approche de celle-ci. Nos hypothèses incluent la mise en place de ces partenariats à une période permettant de maximiser le potentiel de revenus. Ces hypothèses n'incluent pas des ventes en Europe susceptibles de constituer une source de revenus supplémentaire, sous réserve des exigences de l'Agence européenne des médicaments sur la voie réglementaire appropriée pour une éventuelle approbation.

A propos de Nicox

Nicox SA est une société internationale spécialisée en ophtalmologie développant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. Le principal programme en développement clinique de Nicox est le NCX 470, un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique, pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. La Société mène également des activités de recherche sur le NCX 1728, un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 donneur de NO, dans les maladies de la rétine. NCX 4251, une suspension ophtalmique innovante, brevetée, de nanocristaux de propionate de fluticasone, pour une application oculaire topique pour la sécheresse oculaire, est en cours de développement par Ocumension Therapeutics en Chine dans le cadre d'un accord de licence exclusif, et est disponible pour un partenariat ailleurs. Nicox génère des revenus provenant de VYZULTA®, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb, dans le glaucome, et de ZERVIA® dans la conjonctivite allergique. ZERVIA est licencié dans plusieurs territoires, notamment à EyeVance Pharmaceuticals, LLC, (une filiale détenue par Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) pour les États-Unis et à Ocumension Therapeutics pour les marchés chinois et de la majorité des pays d'Asie du Sud-Est.

Nicox dont le siège social est à Sophia Antipolis (France), est cotée sur Euronext Growth Paris (Mnémon : ALCOX) et fait partie de l'indice CAC Healthcare.

Pour plus d'informations sur Nicox, ses produits ou son portefeuille : www.nicox.com.

Couverture par les analystes

Bryan, Garnier & Co	Eric Yoo	Paris, France
Edison Investment Research	Pooya Hemami	London, Royaume Uni
H.C. Wainwright & Co	Yi Chen	New York, États-Unis
Kepler Cheuvreux	Arsene Guekam	Paris, France



Les positions exprimées par les analystes dans leurs notes sur Nicox leurs sont propres et ne reflètent pas celles de la Société. De plus, les informations contenues dans leurs rapports peuvent ne pas être correctes ou à jour. Nicox s'affranchit de toute obligation de corriger ou de mettre à jour les informations contenues dans les rapports des analystes.

Contacts

Nicox

Gavin Spencer
Executive Vice President, Chief Business Officer
& Head of Corporate Development
T +33 (0)4 97 24 53 00

² Ibid

Enoncés prospectifs

Les informations contenues dans le présent document pourront être modifiées sans préavis. Ces informations contiennent des déclarations prospectives, lesquelles ne constituent pas des garanties quant aux performances futures. Ces déclarations sont fondées sur les anticipations et les convictions actuelles de l'équipe dirigeante de Nicox S.A. et sont tributaires d'un certain nombre de facteurs et d'incertitudes en conséquence desquels les résultats réels pourraient sensiblement différer de ceux décrits dans les déclarations prospectives. Nicox S.A. et ses affiliés, administrateurs, dirigeants, employés, conseils ou mandataires ne prennent pas l'engagement et ne sont pas tenus de publier des mises à jour d'une quelconque déclaration prospective ou de réviser une quelconque déclaration prospective.

Les facteurs de risque susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur l'activité de Nicox SA sont exposés à la section 2.7 du Rapport Annuel qui est disponible sur le site de Nicox (www.nicox.com).

Nicox S.A.

Drakkar 2 - Bât D
2405 route des Dolines
06560 Valbonne, France
T +33 (0)4 97 24 53 00
F +33 (0)4 97 24 53 99

Communiqué de presse

Procédure d'examen prioritaire de la demande d'autorisation de mise sur le marché chinois de ZERVIAE par Ocumension Therapeutics, partenaire de Nicox

- **Ocumension Therapeutics, partenaire licencié de Nicox, a annoncé le 26 avril 2023 que la demande d'autorisation de mise sur le marché de ZERVIAE en Chine bénéficiera de la procédure d'examen prioritaire**
- **En conséquence, l'approbation et le lancement commercial de ZERVIAE® en Chine, attendus en 2024, devraient être accélérés**

28 avril 2023 – diffusion à 7h30
Sophia Antipolis, France

Nicox SA (Euronext Paris : FR0013018124, COX, éligible PEA-PME), société internationale spécialisée en ophtalmologie, a annoncé aujourd'hui que la demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'approbation de la commercialisation de ZERVIAE® (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24 %, en Chine, déposée par son partenaire licencié exclusif chinois, Ocumension Therapeutics, bénéficie de la procédure d'examen et d'approbation prioritaire de la *National Medical Products Administration of the People's Republic of China* (NMPA), ce qui devrait accélérer le processus d'approbation et potentiellement le lancement commercial de ZERVIAE en Chine.

ZERVIAE est la première et unique formulation sous forme de collyre de l'antihistaminique cétirizine, le principe actif du ZYRTEC®. ZERVIAE est actuellement commercialisé aux Etats-Unis pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. Le marché des prescriptions de produits pour la conjonctivite allergique en Chine devrait atteindre près de 500 millions de dollars d'ici 2030. Ocumension estime de potentielles ventes nettes annuelles en Chine à plus de 100 millions de dollars d'ici 7 ans.

La demande d'autorisation de mise sur le marché de ZERVIAE repose sur les données fournies par Nicox dans le cadre de l'accord de licence et sur l'étude clinique de phase 3 supplémentaire réalisée par Ocumension en Chine. Dans cette étude chinoise, ZERVIAE était comparé à la solution ophtalmique de difumarate d'émédastine, 0,05%, un antihistaminique commercialisé sous le nom de spécialité EMADINE®. ZERVIAE s'est avéré non inférieur au difumarate d'émédastine dans le critère d'évaluation principal d'efficacité entre la valeur de base du score de démangeaison et celle dans les 24 heures précédant la visite au Jour 14. ZERVIAE s'est montré sûr et bien toléré, sans différence avec la proportion de patients présentant des effets indésirables avec le difumarate d'émédastine.

La procédure d'examen et d'approbation prioritaire de la NMPA vise à accélérer une approbation pour les médicaments qui répondent à des besoins médicaux non satisfaits ou qui ont le potentiel d'offrir des améliorations significatives par rapport aux options de traitement existantes. La soumission de ZERVIAE à une procédure d'examen et d'approbation prioritaire de la NMPA devrait accélérer l'approbation de la demande de mise sur le marché, une étape importante vers la commercialisation de ZERVIAE.

ZERVIAE fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour le développement et la commercialisation pour le marché chinois et les marchés de la majorité des pays d'Asie du Sud Est. Tous les frais de commercialisation sont à la charge d'Ocumension, et Nicox pourrait potentiellement recevoir d'Ocumension des paiements d'étape liés aux ventes d'un montant pouvant atteindre jusqu'à 17,2 millions de dollars ainsi que des redevances de 5% à 9% sur les ventes nettes de ZERVIAE.

Le communiqué de presse publié par Ocumension est disponible sur ce [lien](#).

A propos de Nicox

Nicox SA est une société internationale spécialisée en ophtalmologie développant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. Le principal programme en développement clinique de Nicox est le NCX 470, un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique, pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. La Société mène également des activités de recherche sur le NCX 1728, un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 donneur de NO, dans les maladies de la rétine. NCX 4251, une suspension ophtalmique innovante, brevetée, de nanocristaux de propionate de fluticasone, pour une application oculaire topique pour la sécheresse oculaire, est en cours de développement par Ocumension Therapeutics en Chine dans le cadre d'un accord de licence exclusif, et est disponible pour un partenariat ailleurs. Nicox génère des revenus provenant de VYZULTA®, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb, dans le glaucome, et de ZERVIA® dans la conjonctivite allergique. ZERVIA est licencié dans plusieurs territoires, notamment à EyeVance Pharmaceuticals, LLC, (une filiale détenue par Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) pour les Etats-Unis et à Ocumension Therapeutics pour les marchés chinois et de la majorité des pays d'Asie du Sud-Est.

Nicox dont le siège social est à Sophia Antipolis (France), est cotée sur Euronext Paris (Compartiment C : Mid Caps ; Mnémon : COX) et fait partie de l'indice CAC Healthcare.

Pour plus d'informations sur Nicox, ses produits ou son portefeuille : www.nicox.com.

Couverture par les analystes

Bryan, Garnier & Co	Eric Yoo	Paris, France
Edison Investment Research	Pooya Hemami	London, Royaume Uni
H.C. Wainwright & Co	Yi Chen	New York, Etats-Unis
Kepler Cheuvreux	Arsene Guekam	Paris, France



Les positions exprimées par les analystes dans leurs notes sur Nicox leurs sont propres et ne reflètent pas celles de la Société. De plus, les informations contenues dans leurs rapports peuvent ne pas être correctes ou à jour. Nicox s'affranchit de toute obligation de corriger ou de mettre à jour les informations contenues dans les rapports des analystes.

Contacts

Nicox

Gavin Spencer
Executive Vice President, Chief Business Officer
& Head of Corporate Development
T +33 (0)4 97 24 53 00
communications@nicox.com

Enoncés prospectifs

Les informations contenues dans le présent document pourront être modifiées sans préavis. Ces informations contiennent des déclarations prospectives, lesquelles ne constituent pas des garanties quant aux performances futures. Ces déclarations sont fondées sur les anticipations et les convictions actuelles de l'équipe dirigeante de Nicox S.A. et sont tributaires d'un certain nombre de facteurs et d'incertitudes en conséquence desquels les résultats réels pourraient sensiblement différer de ceux décrits dans les déclarations prospectives. Nicox S.A. et ses affiliés, administrateurs, dirigeants, employés, conseils ou mandataires ne prennent pas l'engagement et ne sont pas tenus de publier des mises à jour d'une quelconque déclaration prospective ou de réviser une quelconque déclaration prospective.

Les facteurs de risque susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur l'activité de Nicox SA sont exposés au chapitre 3 du Document d'enregistrement universel, rapport annuel et rapport de gestion 2021 déposé auprès de l'AMF le 29 avril 2022 dont le premier amendement a été déposé auprès de l'AMF le 19 mai 2022, au chapitre 2 du second amendement déposé auprès de l'AMF le 22 novembre 2022, au chapitre 2 de la Note d'opération déposée auprès de l'AMF le 22 novembre 2022 qui sont disponibles sur le site de Nicox (www.nicox.com).

Nicox S.A.

Drakkar 2 - Bât D
2405 route des Dolines
06560 Valbonne, France
T +33 (0)4 97 24 53 00
F +33 (0)4 97 24 53 99

Communiqué de presse

Nicox : Résumé financier et point d'activité du premier trimestre 2023

- **Chiffre d'affaires net de €0,8 million pour le premier trimestre 2023**
- **Trésorerie de €21,4 millions au 31 mars 2023**

19 avril 2023 – diffusion à 7h30
Sophia Antipolis, France

Nicox SA (Euronext Paris : FR0013018124, COX, éligible PEA-PME), société internationale spécialisée en ophtalmologie, présente un résumé financier et les principales activités de Nicox SA et de ses filiales (le "Groupe Nicox") pour le premier trimestre 2023.

Résumé financier du premier trimestre 2023

Le chiffre d'affaires net¹ du premier trimestre 2023 s'est élevé à €0,8 million (entièrement composé de paiements de redevances nettes) contre, pour le premier trimestre 2022, €0,7 millions (entièrement composé de paiements de redevances nettes).

Au 31 mars 2023, le Groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €21,4 millions contre €27,7 millions au 31 décembre 2022. La Société estime être financée jusqu'au deuxième trimestre 2024, exclusivement sur la base du développement du NCX 470.

Au 31 mars 2023, la dette financière du Groupe Nicox s'élevait à €22,8 millions dont (i) €18,8 millions de financement obligataire accordé par Kreos Capital en janvier 2019, (ii) €1,7 millions de prêts garantis par l'Etat accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19 et (iii) €2,3 millions de valeur actuelle attribuée à l'option de vente² accordée dans le cadre de la levée de fonds réalisée en novembre 2022. Le paiement de cette dette n'interviendrait qu'en cas d'exercice de l'option de vente, sous réserve des conditions énoncées à la note 2 ci-dessous.

Le nombre total de prescriptions³ de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% aux Etats-Unis a augmenté de 23% au premier trimestre 2023 par rapport au premier trimestre 2022. VYZULTA, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb, est commercialisé dans plus de 15 pays et est également approuvé dans un certain nombre d'autres pays. VYZULTA est indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

Point des activités

- Le partenaire licencié exclusif chinois de Nicox, Ocumension Therapeutics, a [soumis](#) en avril 2023 une demande d'autorisation de mise sur le marché en Chine pour ZERVIAE® (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% pour le prurit oculaire associé aux conjonctivites. L'approbation et le lancement commercial de ZERVIAE attendus en 2024 apporteront à Nicox une nouvelle source de revenus sous forme de redevances basées sur de potentielles ventes nettes annuelles en Chine estimées par Ocumension à plus de 100 millions de dollars d'ici 7 ans. Tous les frais de commercialisation sont à la

1 Le chiffre d'affaires net provient du chiffre d'affaires issu de collaborations moins les paiements de redevances.

2 Dans le cas d'une opération de fusion par absorption, d'une fusion par création d'une nouvelle société, d'une scission ou d'un changement de contrôle au sens de l'article L.233-3 I du Code de commerce dont la rémunération serait constituée d'actions Nicox d'une valeur inférieure à €1,70, (prix d'exercice des bons de souscription), Armistice peut demander à Nicox d'acheter à leur valeur Black Scholes (selon des modalités prédéfinies) les bons de souscription qui leurs ont été alloués. La valeur actuelle de cette option est révisée à chaque clôture et l'ajustement hors trésorerie de la valeur actuelle est comptabilisé dans le compte de résultat consolidé en tant que produit financier ou charge financière.

3 Données de Bloomberg comparant la période des semaines se terminant du 6 janvier 2023 au 31 mars 2023 avec la période des semaines se terminant du 7 janvier 2022 au 1^{er} avril 2022.

charge d'Ocumension, et Nicox pourrait potentiellement recevoir d'Ocumension des paiements d'étape liés aux ventes d'un montant pouvant atteindre 17,2 millions de dollars, ainsi que des redevances de 5% à 9% sur les ventes nettes de ZERVIAE.

Prochaines étapes clé

- **Communication des résultats de l'étude Mont Blanc sur le NCX 470 à des conférences clé dans le domaine de l'ophtalmologie** : l'analyse approfondie des données de l'étude de phase 3 Mont Blanc est achevée. Des présentations ont été faites au Congrès Annuel de l'American Glaucoma Society, AGS, (2-5 mars 2023, Austin, Texas, Etats-Unis) et sont prévues à d'autres conférences dont le Congrès Annuel de l'Association for Research in Vision and Ophthalmology, ARVO, (23-27 avril 2023, New Orleans, Louisiane, Etats-Unis) et le World Glaucoma Congress, WGC, (28 juin-1^{er} juillet 2023, Rome, Italie) ainsi que des publications dans des revues.
- **Etude clinique de phase 3 Denali d'évaluation du NCX 470 chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire** : Principaux résultats attendus en 2025. Cette date est basée sur des projections d'augmentation du recrutement tenant compte notamment de la levée des restrictions liées au COVID-19 en Chine.
- **Initiation de deux nouvelles études cliniques de phase 3b visant à évaluer le mécanisme d'action double (oxyde nitrique et analogue de prostaglandine) dans la réduction de la pression intraoculaire (PIO) et les potentiels effets bénéfiques du NCX 470 sur la rétine** prévue au premier semestre 2023.
- **Approbation et lancement commercial de ZERVIAE en Chine par le partenaire licencié Ocumension** attendus en 2024.

Les procédures d'audit sur les comptes consolidés au 31 décembre 2022 ont été effectuées. Le rapport de certification sera émis après finalisation des procédures requises pour les besoins de la publication du rapport annuel. Tous les autres chiffres de ce communiqué de presse sont non audités.

A propos de Nicox

Nicox SA est une société internationale spécialisée en ophtalmologie développant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. Le principal programme en développement clinique de Nicox est le NCX 470, un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique, pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. La Société mène également des activités de recherche sur le NCX 1728, un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 donneur de NO, dans les maladies de la rétine. NCX 4251, une suspension ophtalmique innovante, brevetée, de nanocristaux de propionate de fluticasone, pour une application oculaire topique pour la sécheresse oculaire, est en cours de développement par Ocumension Therapeutics en Chine dans le cadre d'un accord de licence exclusif, et est disponible pour un partenariat ailleurs. Nicox génère des revenus provenant de VYZULTA®, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb, dans le glaucome, et de ZERVIAE® dans la conjonctivite allergique. ZERVIAE est licencié dans plusieurs territoires, notamment à EyeVance Pharmaceuticals, LLC, (une filiale détenue par Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) pour les Etats-Unis et à Ocumension Therapeutics pour les marchés chinois et de la majorité des pays d'Asie du Sud-Est.

Nicox dont le siège social est à Sophia Antipolis (France), est cotée sur Euronext Paris (Mnémo : COX) et fait partie de l'indice CAC Healthcare.

Pour plus d'informations sur Nicox, ses produits ou son portefeuille : www.nicox.com.

Couverture par les analystes

Bryan, Garnier & Co	Eric Yoo	Paris, France
Edison Investment Research	Pooya Hemami	London, Royaume Uni
H.C. Wainwright & Co	Yi Chen	New York, Etats-Unis
Kepler Cheuvreux	Arsene Guekam	Paris, France



Les positions exprimées par les analystes dans leurs notes sur Nicox leurs sont propres et ne reflètent pas celles de la Société. De plus, les informations contenues dans leurs rapports peuvent ne pas être correctes ou à jour. Nicox s'affranchit de toute obligation de corriger ou de mettre à jour les informations contenues dans les rapports des analystes.

Contacts

Nicox

Gavin Spencer
Executive Vice President, Chief Business Officer
& Head of Corporate Development
T +33 (0)4 97 24 53 00
communications@nicox.com

Enoncés prospectifs

Les informations contenues dans le présent document pourront être modifiées sans préavis. Ces informations contiennent des déclarations prospectives, lesquelles ne constituent pas des garanties quant aux performances futures. Ces déclarations sont fondées sur les anticipations et les convictions actuelles de l'équipe dirigeante de Nicox S.A. et sont tributaires d'un certain nombre de facteurs et d'incertitudes en conséquence desquels les résultats réels pourraient sensiblement différer de ceux décrits dans les déclarations prospectives. Nicox S.A. et ses affiliés, administrateurs, dirigeants, employés, conseils ou mandataires ne prennent pas l'engagement et ne sont pas tenus de publier des mises à jour d'une quelconque déclaration prospective ou de réviser une quelconque déclaration prospective.

Les facteurs de risque susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur l'activité de Nicox SA sont exposés au chapitre 3 du Document d'enregistrement universel, rapport annuel et rapport de gestion 2021 déposé auprès de l'AMF le 29 avril 2022 dont le premier amendement a été déposé auprès de l'AMF le 19 mai 2022, au chapitre 2 du second amendement déposé auprès de l'AMF le 22 novembre 2022, au chapitre 2 de la Note d'opération déposée auprès de l'AMF le 22 novembre 2022 qui sont disponibles sur le site de Nicox (www.nicox.com).

Nicox S.A.

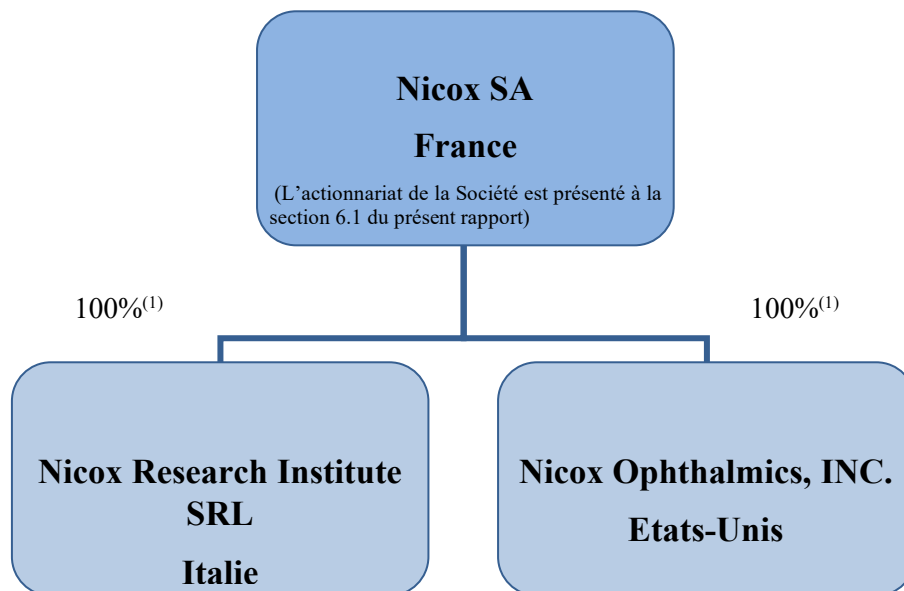
Drakkar 2 - Bât D
2405 route des Dolines
06560 Valbonne, France
T +33 (0)4 97 24 53 00
F +33 (0)4 97 24 53 99

PARTIE 1 – RAPPORT DE GESTION SUR L’EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2022

1. Activités du groupe

1.1. Présentation du groupe et de la place occupée par la Société

Organigramme



⁽¹⁾ Pourcentage du capital et des droits de vote.

Informations concernant la Société

Nicox SA

Drakkar 2 – Bât D
2405 route des Dolines
Sophia Antipolis – 06560 Valbonne – France

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 le 7211Z.
Code LEI : 969500EZGEO9W4JXR353

Nicox SA est la maison mère du Groupe, constituée le 27 février 1996 et est cotée sur le marché Euronext Growth Paris (ALCOX) depuis le 28 avril 2023. Précédemment, la Société était cotée sur le marché Euronext Paris (COX.PA) depuis le 3 novembre 1999. Le siège social, situé à Valbonne Sophia Antipolis, France, inclut les départements Finance, Juridique, Corporate Development, Communication & Relations Investisseurs. Nicox a deux filiales internationales, l'une en Caroline du Nord, Etats-Unis, axée sur le développement, l'autre à Milan, Italie, axée sur la recherche et le développement non-clinique. Ses filiales entrent dans le périmètre de consolidation.

Au 31 décembre 2022, Nicox employait 28 personnes, parmi lesquelles des équipes soutenant les activités de développement aux États-Unis et en France ainsi que les activités de recherche et de développement préclinique en Italie.

Liste des filiales de la Société

Nicox Ophthalmics Inc.

4819 Emperor Blvd
Suite 400, Durham
NC 27703 – États-Unis d'Amérique

Nicox Ophthalmics Inc. a été créée le 25 septembre 2007 et est dédiée au développement thérapeutique. L'équipe de développement a une expérience approfondie en chimie, fabrication et contrôles (CMC) et en développement clinique, fortement axée sur l'ophtalmologie. L'équipe collabore avec des organismes de fabrication et de recherche clinique de premier plan sous contrat pour la conduite de nos études.

Nicox Research Institute Srl

Via Ludovico Ariosto, 21
20091 Bresso – Milan – Italie

Nicox Research Institute Srl, constituée le 21 septembre 1999, est le centre de recherche et de développement non-clinique de la Société. Il comprend une équipe de scientifiques avec une expertise significative dans la synthèse, l'analyse chimique et la réalisation de tests biologiques des molécules donneuses d'oxyde nitrique (NO) ainsi que dans le développement à un stade précoce de nouvelles entités moléculaires. L'équipe de scientifiques collabore avec des organismes de recherche et des universités de haute qualité dans le monde entier et gère également le large portefeuille de brevets de Nicox.

Informations sur les participations

Voir la note 28 des États financiers consolidés et la note 2.23 des États financiers annuels figurant en Parties 3 et 4 du présent Rapport annuel.

1.2. Activités du groupe

1.2.1. Résumé des principales activités de la Société

Nicox est une société internationale spécialisée en ophtalmologie développant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. Nicox a un programme en phase 3 de développement clinique dans le glaucome (la première étude a été achevée, la seconde étude est en cours), un candidat à un stade de développement préclinique dans les maladies de la rétine, un candidat médicament au stade de développement dans la sécheresse oculaire avec un partenaire licencié pour le marché chinois, et deux produits licenciés commercialisés par des partenaires exclusifs :

- NCX 470, un nouveau collyre bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO) est en phase 3 de développement clinique pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'étude Mont Blanc, la première des deux études cliniques de phase 3 a été achevée et les résultats annoncés en octobre 2022. La deuxième étude de phase 3, Denali, est en cours et les résultats sont attendus en 2025. Les études

Mont Blanc et Denali ont été conçues afin de se conformer aux exigences réglementaires pour des études de sécurité et d'efficacité de phase 3 pour des demandes d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Chine. Deux études de phase 3b supplémentaires visant à évaluer le mécanisme d'action double du NCX 470 dans la réduction de la PIO et les potentiels effets bénéfiques du NCX 470 sur la rétine devraient démarrer au premier semestre 2023. Nicox recherche des partenariats pour le NCX 470 pour les marchés américain et japonais. Le NCX 470 fait l'objet d'un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour la Chine et l'Asie du Sud-Est.

- NCX 1728, un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (PDE-5) donneur de NO est le principal candidat d'une nouvelle classe de molécules donneuses de NO basées sur l'activité modulée par le NO. Le NCX 1728 est actuellement en évaluation préclinique pour un développement dans les maladies de la rétine.
- NCX 4251, une suspension ophtalmique innovante et brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone, est en développement pour les patients atteints de sécheresse oculaire. Le futur développement du NCX 4251 aux États-Unis nécessitera une mise à niveau de l'échelle de fabrication suivie de deux études cliniques d'efficacité supplémentaires, chacune évaluant un signe et un symptôme de la sécheresse oculaire, des données de sécurité à long terme et certaines données cliniques et non cliniques supplémentaires permettant la soumission de demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. La Société recherche un partenaire pour un développement du NCX 4251 pour le marché américain. Le NCX 4251 fait l'objet d'un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour la Chine.
- VYZULTA[®], indiqué pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif mondial avec Bausch + Lomb. VYZULTA est commercialisé dans plus de 15 pays, dont les États-Unis, et est également approuvé dans un certain nombre d'autres pays.
- ZERVIAE[®], indiqué pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques, est commercialisé aux Etats-Unis par le partenaire exclusif américain de Nicox, Eyevance Pharmaceuticals, une filiale de la société Santen Pharmaceutical Co., Ltd. Le partenaire chinois exclusif de Nicox, Ocumension Therapeutics, pour le développement et la commercialisation de ZERVIAE en Chine et dans la majorité des pays d'Asie du Sud-Est a achevé une étude clinique de phase 3 en Chine pour ZERVIAE et a déposé en avril 2023 une demande d'autorisation de mise sur le marché chinois. Cette demande bénéficie de la procédure d'examen et d'approbation prioritaire de la *National Medical Products Administration of the People's Republic of China* (NMPA). ce qui devrait accélérer le processus d'approbation et le lancement commercial de ZERVIAE attendus en Chine en 2024.. ZERVIAE fait également l'objet d'accords de concession de licence exclusifs pour son développement et sa commercialisation dans d'autres territoires.

Le principal candidat médicament de Nicox, NCX 470, utilise la même technologie que VYZULTA, produit de Nicox commercialisé licencié à un partenaire, qui s'appuie sur l'expertise exclusive de la Société pour développer de nouvelles molécules brevetables, des nouvelles entités moléculaires (NMEs), qui libèrent du NO. Le NO est une petite molécule messager naturelle bien connue qui cible une enzyme intracellulaire, la guanylate cyclase soluble (sGC). Le NO, présent dans les tissus oculaires, joue un rôle essentiel dans la régulation de la PIO. Une entité donneuse de NO peut être liée avec d'autres agents

pharmaceutiques pour augmenter son efficacité dans la réduction de la PIO. La libération de NO et l'activation de la sGC qui en découle est l'un des mécanismes qui, selon la Société conduit à la réduction de la PIO par les nouvelles molécules de Nicox. L'ajout de NO à des molécules bien connues telles que les analogues de prostaglandine (PGAs), la classe de médicaments la plus couramment prescrite dans la réduction de la PIO, ajoute un potentiel second mécanisme d'action et Nicox estime qu'il pourrait permettre à certains des produits ou des candidats médicaments de la Société de réduire davantage la PIO que la molécule parente seule. De plus, l'ajout d'une entité de NO modifie probablement les propriétés de l'analogue de prostaglandine seul permettant le dosage d'une concentration plus élevée d'analogue de prostaglandine sans l'augmentation proportionnelle des effets secondaires associés. *Candidats médicaments*

- NCX 470, dont le développement est issu de la propre plateforme de recherche de composés donneurs de NO de la Société, est le principal candidat médicament de Nicox. NCX 470, une nouvelle entité moléculaire (NME), est un collyre bimatoprost donneur de NO, sous forme de solution ophtalmique, actuellement en phase 3 de développement clinique pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. La première étude clinique de phase 3 Mont Blanc, une étude internationale, en double insu, d'une durée de 3 mois, en groupes parallèles, qui visait à évaluer la sécurité et l'efficacité de la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,1% par rapport à la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005% pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, a été achevée et les résultats ont été annoncés en octobre 2022. Dans l'étude Mont Blanc, NCX 470 a atteint l'objectif primaire de non-infériorité dans la réduction de la PIO comparé au traitement de référence, latanoprost, et a atteint l'efficacité requise pour une approbation aux États-Unis. Cependant, l'objectif secondaire d'efficacité, la supériorité statistique au latanoprost, n'a pas été atteint. NCX 470 s'est montré statistiquement supérieur au latanoprost dans la réduction de la PIO par rapport à la valeur de base à 4 des 6 points d'évaluation, et numériquement supérieur à l'ensemble des 6 points d'évaluation. NCX 470 est le premier produit non combiné à démontrer une non-infériorité statistique et une réduction de la PIO numériquement plus importante comparé à un analogue de prostaglandine dans une étude pivotale. Une deuxième étude de phase 3 sur le NCX 470, l'étude Denali, initiée en novembre 2020, avec un protocole similaire à celui de l'étude Mont Blanc est actuellement conjointement conduite dans des sites cliniques aux États-Unis et en Chine et financée à parts égales par Nicox et Ocumension Therapeutics, son partenaire chinois pour le développement et la commercialisation du NCX 470 en Chine, en Corée et en Asie du Sud-Est. La partie chinoise de l'étude Denali a été initiée en décembre 2021. L'étude Denali, a un protocole similaire à celui de l'étude Mont Blanc. Dans l'étude Denali, qui comprend également une étude de sécurité à long terme, 670 patients devraient être randomisés dans approximativement 60 sites cliniques aux États-Unis et en Chine, avec environ 80% des patients recrutés aux États-Unis et les 20% restants en Chine. L'étude Mont Blanc et l'étude Denali ont été conçues afin de se conformer aux exigences réglementaires pour des études de sécurité et d'efficacité de phase 3 pour des demandes d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et en Chine. Les résultats de l'étude Denali sont attendus en 2025. Cette date est basée sur des projections d'augmentation du recrutement tenant compte notamment de la levée des restrictions liées au COVID-19 en Chine. Nicox recherche des partenariats pour le NCX 470 pour les marchés américain et japonais. Le NCX 470 fait l'objet d'un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour la Chine et l'Asie du Sud-Est.

Dans une étude clinique de phase 2 Dolomites, multicentrique, de dose-réponse, menée aux États-Unis, la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,065% a démontré une non-infériorité et une

supériorité statistique, sur la base du plan d'analyse statistique pré-spécifié de réduction de la PIO diurne moyenne au 28^{ème} jour, par rapport à la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005%, le leader du marché américain en termes de prescriptions d'analogues de prostaglandine. Les molécules du VYZULTA et du NCX 470, découvertes avec notre plateforme de recherche, sont conçues pour réduire la PIO grâce à un double mécanisme d'action. Ce double mécanisme d'action combinerait l'activation de la guanylate cyclase soluble (sGC) par la libération de NO avec l'activation des récepteurs aux prostaglandines F ou FP par des analogues de prostaglandine (PGAs) dans le but d'accroître la capacité de ces composés à réduire la PIO par rapport aux composés actifs correspondants. Dans le cas du NCX 470, la plateforme de recherche de Nicox de composés donneurs de NO a été utilisée afin d'ajouter un groupe donneur de NO au bimatoprost. Le bimatoprost, connu sous le nom de spécialité LUMIGAN, est un analogue de prostaglandine, leader actuel du marché en termes de valeur de ventes parmi toutes les thérapies du glaucome aux Etats-Unis et en Europe, les deux plus importants marchés au niveau mondial. Le potentiel double mécanisme d'action du NCX 470 pourrait réduire la PIO en augmentant l'écoulement du flux du liquide intraoculaire (humeur aqueuse) tant par la voie primaire ou conventionnelle, via le réseau trabéculaire, que par la voie secondaire ou non-conventionnelle, via le réseau uvéoscléral. L'écoulement par la voie primaire pourrait être augmenté par le NO libéré par le NCX 470 via l'activation de la sGC et la relaxation du réseau trabéculaire alors que l'écoulement par la voie secondaire pourrait être accru par l'activation par le bimatoprost libéré par le NCX 470 des récepteurs FP. Par ailleurs, des études exploratoires sur le NCX 470 dans un modèle non clinique de lésions de cellules rétinienne induites par l'endothéline-1 (ET-1) ont étudié les effets protecteurs potentiels du NCX 470 sur la rétine et la tête du nerf optique. Les résultats suggèrent que le NCX 470 améliore la perfusion oculaire et la fonction rétinienne dans des yeux lésés par rapport au véhicule et que, par conséquent, le NCX 470 pourrait avoir des effets thérapeutiques en plus de la réduction de la PIO.

- NCX 1728, un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (PDE-5) donneur de NO, est le principal candidat d'une nouvelle classe de molécules donneuses de NO dans laquelle les effets modulés par le NO sont renforcés et prolongés par l'action concomitante de l'activité inhibitrice de la phosphodiesterase-5 (PDE-5). Il a été démontré que l'activité inhibitrice de la PDE-5 renforce tant l'efficacité que la durée des effets modulés par le NO. Cette classe de molécule a le potentiel d'être développée dans des maladies de la rétine. Le NCX 1728 est actuellement en évaluation préclinique pour un développement dans les maladies de la rétine.

Produits et candidats médicaments licenciés

- NCX 4251, nouvelle suspension ophtalmique innovatrice et brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone de Nicox, est en développement comme traitement topique administré sur le bord des paupières pour les patients atteints de sécheresse oculaire avec un mode d'administration unique. Le propionate de fluticasone, principe actif du NCX 4251, est un corticostéroïde bien établi, commercialisé depuis plus de vingt ans dans plusieurs indications non ophtalmologiques, dont l'asthme et la rhinite allergique. Le propionate de fluticasone a une affinité pour les récepteurs aux glucocorticoïdes environ dix fois supérieure à celle de la dexaméthasone, un corticostéroïde couramment utilisé en ophtalmologie. Le propionate de fluticasone n'a pas encore été approuvé pour une utilisation ophtalmique topique. Le NCX 4251 à 0,1%, administré une fois par jour, contre un groupe témoin, chez des patients présentant des épisodes aigus de blépharite a été évalué dans l'étude clinique de phase 2b Mississippi. Le principal critère d'évaluation de l'étude Mississippi était la proportion de patients obtenant au

Jour 15 une guérison complète des trois signes et symptômes caractéristiques de la blépharite, rougeur de la paupière, présence de débris sur la paupière et inconfort palpébral ainsi que deux critères secondaires d'évaluation axés sur les signes et symptômes de la sécheresse oculaire. L'étude Mississippi n'a pas atteint les critères d'évaluation principal ou secondaires d'efficacité. A la suite de l'analyse *post hoc* des résultats suggérant une efficacité du NCX 4251 dans la réduction de symptômes de sécheresse oculaire, chez des patients présentant une gravité plus importante (modérée à sévère) des signes et symptômes clé de sécheresse oculaire et d'une réunion positive avec la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, le développement du NCX 4251 a été axé sur la sécheresse oculaire. La Société a décidé d'arrêter le développement en interne du NCX 4251 et de chercher un partenaire pour un développement du NCX 4251 pour le marché américain. Le futur développement du NCX 4251 aux États-Unis nécessitera une mise à niveau de l'échelle de fabrication suivie de deux études cliniques d'efficacité supplémentaires, chacune visant à évaluer un signe et un symptôme de la sécheresse oculaire, des données de sécurité à long terme et certaines données cliniques et non cliniques supplémentaires pour permettre une soumission de demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. Le NCX 4251 fait l'objet d'un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour la Chine.

- VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024%, produit de Nicox commercialisé licencié à un partenaire, est le premier produit approuvé par la FDA américaine à utiliser une molécule issue de sa propre plateforme de recherche de composés donneurs de NO. Dans VYZULTA, un groupe donneur de NO était lié au latanoprost, le principe actif du XALATAN, un analogue de prostaglandine (PGA) de structure apparentée aux prostaglandines. Les analogues de prostaglandine appartiennent à une catégorie de molécules utilisées en ophtalmologie pour réduire la PIO, réduction qu'ils pourraient induire par l'activation de récepteurs FP situés à la surface des cellules. Aux États-Unis, les analogues de prostaglandine sont la classe de médicaments de première ligne la plus couramment prescrite pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome et d'hypertension oculaire. VYZULTA est le premier analogue de prostaglandine dont l'un des métabolites est l'oxyde nitrique approuvé par la FDA américaine pour la réduction de la PIO. Le NO pourrait réduire la PIO en augmentant l'élimination de l'humeur aqueuse de l'œil via l'activation de la guanylate cyclase soluble (sGC), un mécanisme différent de celui des analogues de prostaglandine. Ainsi, VYZULTA pourrait avoir un mécanisme d'action double dans une seule molécule. Avant l'approbation de VYZULTA par la FDA américaine, aucun autre produit donneur de NO n'a été approuvé aux États-Unis pour la réduction de la PIO. VYZULTA fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif mondial avec Bausch + Lomb. VYZULTA est commercialisé dans plus de 15 pays, dont les États-Unis, et est également approuvé dans un certain nombre d'autres pays.
- ZERVIAE® (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24%, le deuxième produit de Nicox approuvé par la FDA américaine, est une nouvelle formulation de la cétirizine développée et approuvée pour la première fois sous la forme d'un collyre. ZERVIAE, indiqué pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques, est le premier traitement topique pour les allergies oculaires à utiliser la cétirizine, principe actif du ZYRTEC®, un antihistaminique oral bien établi, qui est commercialisé depuis plus de vingt ans. La Société estime que l'efficacité et le profil de sécurité de la cétirizine orale, bien identifiés par les praticiens, favoriseront l'adoption de la solution ophtalmique ZERVIAE. En 2017, Nicox a accordé à Eyevance Pharmaceuticals les droits exclusifs de commercialisation de ZERVIAE aux États-Unis et lui a transféré l'autorisation de mise sur le marché américain. ZERVIAE est

commercialisé par Eyevance aux Etats-Unis depuis mars 2020. ZERVIAE fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour son développement et sa commercialisation sur les marchés chinois et de la majorité d'Asie du Sud-Est. En février 2022, Ocumension a achevé une étude clinique de phase 3 en Chine pour ZERVIAE. Sous toute réserve de données supplémentaires requises par la NMPA (*National Medical Products Administration*) chinoise, cette étude de phase 3 en plus de l'ensemble des données utilisées par la FDA américaine pour l'approbation de ZERVIAE aux États-Unis pourraient être suffisantes pour une demande d'autorisation de mise sur le marché en Chine. En avril 2023, Ocumension a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché chinois. Cette demande bénéficie de la procédure d'examen et d'approbation prioritaire de la *National Medical Products Administration of the People's Republic of China* (NMPA), ce qui devrait accélérer le processus d'approbation et le lancement commercial de ZERVIAE attendus en Chine en 2024. ZERVIAE fait également l'objet d'accords de concession de licence exclusifs avec Samil Pharmaceutical en Corée du Sud et au Vietnam, avec ITROM Pharmaceutical Group dans les Etats Arabes du Golfe et avec Laboratorios Grin au Mexique.

Marché des produits ophtalmiques

Les traitements actuels du glaucome à angle ouvert et de l'hypertension oculaire sont dominés par deux classes de médicaments, les analogues de prostaglandine topiques et les bêtabloquants topiques, diverses combinaisons ayant été introduites au cours des vingt dernières années. Depuis que les analogues de prostaglandine ont commencé à remplacer les bêtabloquants topiques comme les agents de première ligne réduisant la PIO dans le glaucome, plusieurs ont été approuvés et la concurrence des génériques est importante dans cette classe. Aux Etats-Unis, les analogues de prostaglandine ont désormais remplacé les bêtabloquants en tant que traitement de première ligne. Lors de son approbation aux Etats-Unis, VYZULTA était le premier collyre approuvé au cours des 20 dernières années avec une nouvelle approche pour réduire la PIO, ce qui a conduit, selon l'analyse de la Société, à une demande significative chez les professionnels de la santé oculaire de traitements avec de nouveaux mécanismes d'action pour réduire la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

Les traitements actuels de la conjonctivite allergique sont des antihistaminiques oculaires oraux et topiques, les cas les plus sérieux nécessitant des corticostéroïdes topiques ou même par voie orale. Les méthodes de traitement et les molécules sont bien connues et la plupart des antihistaminiques oraux topiques sont maintenant disponibles en tant que génériques aux États-Unis. Un certain nombre de produits auparavant délivrés sur ordonnance uniquement sont désormais disponibles sans ordonnance.

Le marché de la sécheresse oculaire comprend des produits pharmaceutiques délivrés sur ordonnance pour un usage chronique et à court terme ainsi qu'une part importante de larmes artificielles délivrées sans ordonnance. Le principal mode de traitement pharmaceutique est par action anti-inflammatoire. Certains produits délivrés sur ordonnance pour un usage à court terme sont utilisés de manière chronique ou en traitement d'appoint en cas d'exacerbations aiguës chez des patients déjà sous traitement chronique. Un nombre important de corticostéroïdes génériques sont disponibles pour un usage à court terme, et un des principaux traitements chroniques de spécialité (RESTASIS) est disponible en tant que générique.

Selon IQVIA Health Analytics, les ventes mondiales de produits ophtalmiques ont atteint 24,9 milliards de dollars en 2021 et ont augmenté à raison de 5,9% par an depuis 2017. Aux Etats-Unis seuls, les ventes de produits ophtalmiques ont atteint 9,8 milliards de dollars en 2021, augmentant également à raison de 5,2% par an depuis 2017. En ce qui concerne les marchés cibles de la Société, les ventes mondiales des traitements ciblant le glaucome ont totalisé 5,9 milliards de dollars, sur le marché mondial de 24,9 milliards de dollars pour les médicaments ophtalmiques. Aux Etats-Unis, les ventes des traitements pour

le glaucome ont généré un total de 2,9 milliards de dollars en 2021, avec un taux de croissance annuel de 2,4% depuis 2017 et représentant 30% des 9,8 milliards de dollars générés au total par les ventes de médicaments ophtalmiques en 2021 aux Etats-Unis. Le marché américain des prescriptions de produits pour la sécheresse oculaire en 2021 serait estimé à 6,1 millions de prescriptions pour une valeur de 3,4 milliards de dollars. Par ailleurs, les traitements topiques disponibles sur prescription pour les allergies oculaires ont généré environ 257 millions de dollars en 2021 aux Etats-Unis, ce chiffre n'incluant pas les ventes substantielles de médicaments vendus sans ordonnance.

Brevets principaux

Le portefeuille de brevets pour les produits et candidats médicaments de Nicox comprend des brevets et des demandes de brevet portant sur des compositions de matières des compositions pharmaceutiques et des méthodes d'utilisation. Des brevets couvrent VYZULTA aux Etats-Unis (jusqu'en 2025 avec une possible extension de la durée de la protection jusqu'en 2030, une éligibilité à une extension de la durée de la protection a été confirmée par l'Office Américain des Brevets et des Marques (*United States Patent and Trademark Office*, USPTO), ZERVIAE (aux Etats-Unis jusqu'en 2030 et 2032, en Europe, au Japon et au Canada jusqu'en 2030), NCX 470 (protection mondiale pour le brevet couvrant sa composition de matière aux Etats-Unis jusqu'en 2029 avec une potentielle extension de la durée de la protection pouvant atteindre 5 ans aux Etats-Unis et en Europe et protection pour le brevet portant sur la formulation jusqu'en 2039 aux Etats-Unis, en Europe, au Japon et en Chine) et NCX 4251 (protection mondiale par brevets jusqu'en 2033 et en 2040 par la délivrance de brevets européen, japonais et chinois supplémentaires).

1.2.1.1. Les principaux atouts de la Société

Nicox estime que les atouts concurrentiels clé suivants constituent le fondement de sa capacité à développer des solutions de traitement innovantes pour les patients et à devenir un leader en ophtalmologie :

- Son portefeuille à un stade avancé de développement clinique, qui comprend des traitements répondant à des besoins médicaux insuffisamment ou non satisfaits en ophtalmologie, dont le glaucome et la sécheresse oculaire, en développement à la fois en interne et avec des partenaires ;
- Sa plateforme de recherche reconnue de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) qui, selon la Société, fournit un avantage concurrentiel pour la découverte de candidats médicaments innovants pour le traitement de la réduction de la pression intraoculaire (PIO), comme validé par VYZULTA, par les résultats de l'étude clinique de phase 2 Dolomites et les résultats de l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc pour le NCX 470 ;
- Sa capacité démontrée à nouer des partenariats réussis avec, à la fois des sociétés biopharmaceutiques leaders sur le marché, tel que le démontre l'accord de concession de licence mondial exclusif avec Bausch + Lomb pour VYZULTA, des collaborations de développement régionaux, tels que le démontrent les accords de licence exclusifs avec la société d'ophtalmologie chinoise, Ocumension Therapeutics, ainsi que des partenariats de commercialisation, tels que le démontrent les accords de concession de licence avec Eyevance Pharmaceuticals, Samil Pharmaceutical, ITROM Pharmaceutical Group et Laboratorios Grin ;
- Son expérience significative en matière de découverte et de développement de médicaments ophtalmiques, ainsi que l'importante expérience opérationnelle, financière et de société cotée

de son équipe managériale et de son conseil d'administration. Les principaux dirigeants et administrateurs de la Société ont occupé des postes de direction dans de grandes entreprises de produits pharmaceutiques ophtalmologiques tels qu'Alcon, Inc., Allergan, Inc., Novartis, ISTA Pharmaceuticals, Inc., et Santen Ltd.

1.2.1.2. Stratégie de la Société

La Société prévoit d'optimiser les ressources internes en faisant progresser le développement clinique de son principal actif NCX 470 tout en recherchant un partenaire commercial pour les marchés américains et japonais pour ce produit. La Société prévoit également de maximiser ses autres actifs en concluant de nouveaux partenariats. La Société envisage également une croissance externe grâce à des transactions stratégiques. La stratégie est soumise à l'obtention de financements suffisants ou complémentaires si nécessaire.

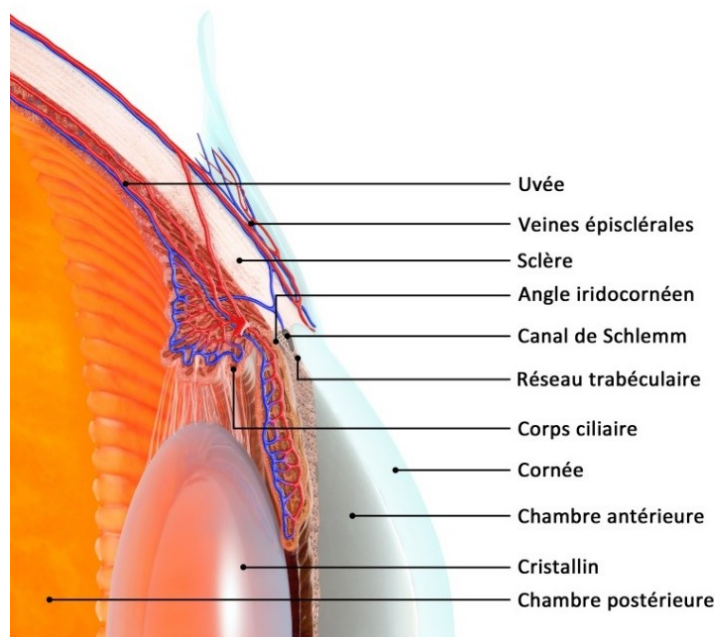
Les éléments clé de sa stratégie sont les suivants :

- ***Faire progresser son principal candidat médicament, le NCX 470, en phase 3 de développement*** pour le glaucome à angle ouvert ou l'hypertension oculaire ***au travers du développement clinique jusqu'à son approbation aux États-Unis.***
- ***Optimiser le développement au travers de partenariats.*** Nicox cherche à optimiser le développement et la commercialisation de ses candidats médicaments au travers de collaborations nationales afin de s'appuyer sur les ressources d'un partenaire, tels que les partenariats conclus avec Ocumension pour le NCX 470 pour les marchés chinois, de Corée et d'Asie du Sud-Est et pour le NCX 4251 pour le marché chinois. Nicox recherche un partenaire pour le développement du NCX 4251 en dehors du marché chinois où il est exclusivement licencié à Ocumension, et des partenaires commerciaux pour le NCX 470 pour les marchés américains et japonais. Dans certains cas, la Société pourrait conclure un partenariat pour un de ses programmes pour un développement exclusif.
- ***Démontrer la valeur de son portefeuille à un stade précoce de développement.*** Nicox prévoit de poursuivre l'évaluation pré-clinique du NCX 1728, un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (PDE-5) donneur de NO, le principal candidat d'une nouvelle classe de molécules donneuses de NO, entièrement basées sur une activité modulée par le NO, pour un développement dans les maladies de la rétine.
- ***Évaluer les opportunités de croissance de son portefeuille*** à partir d'opportunités externes.

1.2.1.3. Information sur l'œil

L'œil est un globe fibreux qui garde sa géométrie sphérique en étant rempli d'un liquide nommé humeur aqueuse dans la partie antérieure de l'œil adjacente à la cornée (également appelé segment antérieur) et un gel nommé humeur vitrée dans la partie postérieure de l'œil adjacente à la rétine (également appelé segment postérieur). La partie antérieure et la partie postérieure de l'œil ont toutes deux une pression adéquate pour maintenir la forme de l'œil et ainsi garantir un cheminement sans obstacle et optiquement clair de la lumière au travers de la cornée et du cristallin vers la rétine. Pour maintenir la pression dans la partie antérieure de l'œil, et donc la forme de l'œil, l'humeur aqueuse est constamment produite dans la partie antérieure de l'œil par un tissu appelé corps ciliaire et s'écoule à travers la pupille jusque dans l'angle défini par l'avant de l'iris et l'arrière de la cornée.

Tout blocage ou dysfonctionnement de ce système de drainage peut entraîner une pression intraoculaire (PIO) anormalement élevée qui résulte souvent dans l'apparition du glaucome. S'il n'est pas traité, le glaucome peut progresser et entraîner une perte de vision irréversible.



1.2.1.4. Le portefeuille de la Société

Nicox estime avoir un portefeuille solide dans le glaucome et vaste dans des pathologies oculaires du segment antérieur (le devant de l'œil) avec un candidat médicament en phase 3 de développement clinique en interne, un candidat médicament en développement avec un partenaire licencié pour le marché chinois, un candidat à un stade préclinique de développement et deux produits licenciés commercialisés.

Stades de développement

Candidats médicaments en développement interne	Non clinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3	AMM	Mise sur le marché	Etapes attendues
NCX 470 nouveau bimatoprost donneur de NO¹ Glaucome & Hypertension oculaire (Ocumension pour les marchés chinois et d'Asie du Sud-Est)					Etude Mont Blanc achevée		Recherche de partenariats commerciaux aux Etats-Unis et en Chine
				Etude Denali comprenant une étude de sécurité à long terme			Principaux résultats attendus en 2025
				Etude OCT			Initiation étude de phase 3b au 1 ^{er} semestre 2023
				Etudes Episcleral Venous Pressure			Initiation étude de phase 3b au 1 ^{er} semestre 2023
NCX 1728 inhibiteur de la PDE5 donneur de NO² Maladies de la rétine							Programme non clinique sur le mécanisme d'action dans des maladies de la rétine

Produits et candidats médicaments licenciés	Non clinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3	AMM	Mise sur le marché	Statut
NCX 4251 Sécheresse oculaire⁵ Chine							Licencié sur le marché chinois Recherche de partenariat en dehors de la Chine ³
VYZULTA® Glaucome & Hypertension oculaire⁵ Mondial							Croissance attendue des ventes aux Etats-Unis et à l'international
ZERVIAE® Conjonctivite allergique⁵ Etats-Unis Marchés chinois et d'Asie du Sud-Est							Promotion aux Etats-Unis ⁴ Approbation demande autorisation de mise sur le marché chinois en 2024

- En complément de notre partenariat en Chine, la Société recherche activement des partenariats commerciaux aux Etats-Unis et au Japon pour maximiser la valeur du NCX 470. L'étude Denali en cours n'est pas financée au-delà de l'horizon de liquidité du 2^{ème} trimestre 2024. De nouvelles études non cliniques et cliniques portant sur le mécanisme d'action double et les potentiels effets bénéfiques du NCX 470 sur la rétine devraient générer des résultats dans les prochains 12 à 18 mois qui pourraient renforcer le profil thérapeutique du NCX 470. La date des principaux résultats de l'étude Denali en 2025 est basée sur des projections d'augmentation du recrutement tenant compte notamment de la levée des restrictions liées au COVID-189 en Chine.
- Les coûts prévisionnels des activités non cliniques sur NCX 1728 ne sont pas significatifs
- La valeur nette comptable du NCX 4251 a été ramenée à zéro (réduction de €15,1 millions en 2021 et de €11,0 millions au 1^{er} semestre 2022) aux États-Unis en raison des surcoûts et des délais subséquents au changement d'indication, suivi de la décision de licencier le produit
- À la suite d'une dépréciation (€12,7 millions) de valeur aux Etats-Unis en 2021 tenant compte de l'évolution du marché américain des topiques antiallergiques, la valeur nette comptable résiduelle de ZERVIAE (€26 millions) correspond principalement à la valeur de l'actif affecté au territoire chinois dont les droits ont été licenciés au partenaire Ocumension
- Les frais de développement et, le cas échéant, de commercialisation de ces produits et candidats médicaments sont à la charge du partenaire

Présentation générale

Le portefeuille de Nicox comprend des candidats médicaments aux stades de développement clinique et pré-clinique susceptibles de répondre à des besoins non satisfaits dans diverses affections oculaires. Les candidats médicaments ciblant la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et les maladies de la rétine sont issus de sa propre plateforme de recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO). Le portefeuille de la Société comprend également une formulation innovante et brevetée d'un corticostéroïde d'usage bien établi, utilisée précédemment dans d'autres indications et domaines thérapeutiques, en développement pour la sécheresse oculaire.

De plus, la Société a deux produits commercialisés ; VYZULTA, licencié exclusivement au partenaire de Nicox, Bausch + Lomb, commercialisé dans plus de 15 pays, dont les États-Unis, et également approuvé dans un certain nombre d'autres pays et ZERVIAE, commercialisé depuis mars 2020 aux États-Unis par son partenaire exclusif américain Eyevance.

Utilisation de l'oxyde nitrique (NO) en ophtalmologie

Nicox a développé une position de leader dans l'application thérapeutique des composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) dans le domaine de l'ophtalmologie. Les composés de Nicox sont conçus pour libérer du NO avec un bénéfice pharmacologique qui pourrait être obtenu localement à l'échelle tissulaire via l'activation de l'enzyme intracellulaire située dans les tissus oculaires, la guanylate cyclase soluble (sGC), par le NO.

Le NO est une petite molécule messenger naturelle bien connue qui cible une enzyme intracellulaire, la sGC qui convertit la guanosine triphosphate en un messenger secondaire la guanosine monophosphate cyclique (cGMP). Cette machinerie cellulaire qui synthétise le NO endogène est présente dans les tissus oculaires, de même que d'autres molécules impliquées dans la cascade de signalisation du NO via l'activation de la sGC. L'augmentation, NO stimulé, de la concentration en cGMP dans le réseau trabéculaire conduit à la séquestration du calcium intracellulaire, à la relaxation de ce réseau trabéculaire et, par conséquent, à l'augmentation du flux d'humeur aqueuse sortant du segment antérieur de l'œil par la voie de drainage primaire ou conventionnelle (via le réseau trabéculaire, canal de Schlemm, veines aqueuses, et veines épisclérales). Tous les mécanismes précédemment décrits pourraient conduire à la réduction de la PIO. L'effet du NO sur la cascade de signalisation de la sGC pourrait être intensifié ou prolongé par les stimulateurs de la sGC qui interagissent de façon synergique avec le NO pour augmenter la production de cGMP. De plus, l'effet du NO sur la réduction de la PIO pourrait être intensifié et/ou prolongé par les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (PDE-5), qui inhibent la dégradation de la cGMP. Des études ont montré que l'administration topique de donneurs de NO classiques tels que la nitroglycérine, le mononitrate d'isosorbide réduit la PIO, confortant ainsi le rôle du NO dans sa régulation. Les patients atteints de glaucome à angle ouvert présentent des niveaux plasmatiques de marqueurs de NO inférieurs aux individus sans glaucome. Plusieurs études menées sur des modèles animaux ainsi que sur des patients atteints de glaucome ont montré que la libération de NO active la sGC et réduit la PIO.

Le principal candidat médicament en développement clinique de la Société, le NCX 470, un nouveau collyre bimatoprost donneur de NO et son produit commercialisé avec le même mécanisme d'action, VYZULTA, libèrent tous deux métabolites actifs, à savoir le NO et les analogues de prostaglandine respectifs (l'acide latanoprost pour VYZULTA et le bimatoprost acide pour NCX 470), observés avec les molécules parents respectives. En concevant ses molécules propriétaires avec un double mode d'action, la Société vise à augmenter leur efficacité respective de réduction de la PIO par rapport aux molécules agissant par un seul mode d'action. Sur la base de cette approche, son produit approuvé et licencié,

VYZULTA[®], la seule molécule donneuse de NO approuvée aux Etats-Unis pour une indication ophtalmique, et son candidat médicament, NCX 470, actuellement en phase 3 de développement clinique, ont atteint l'objectif primaire d'efficacité de non-infériorité dans la réduction de la pression intraoculaire (PIO) comparé au traitement de référence, latanoprost 0,005%, dans l'étude de phase 3 Mont Blanc. Les résultats ont démontré que NCX 470 a un robuste effet de réduction de la pression intraoculaire, avec une bonne tolérabilité. NCX 470 est le premier produit non combiné à démontrer une non-infériorité statistique et une réduction de la pression intraoculaire numériquement plus importante comparé à un analogue de prostaglandine dans une étude pivotale.

Plateforme de recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO)

En utilisant son expertise exclusive dans le développement de nouvelles molécules brevetables, qui sont de nouvelles entités moléculaires, NEMs, qui libèrent du NO, le centre de recherche de Nicox a généré des composés à fort potentiel et les a évalués dans des études non cliniques dans le domaine de l'ophtalmologie, développant un portefeuille de brevets significatif.

Nicox a concentré ses efforts en matière de recherche sur des pathologies oculaires dans lesquelles le NO pourrait jouer un rôle majeur dans le contrôle de la PIO ou la santé rétinienne. La plateforme de recherche de Nicox a produit des composés donneurs de NO, VYZULTA et NCX 470. Ces enseignements clé sont appliqués à des groupements donneurs de NO liés à d'autres composés de classes thérapeutiques différentes, non PGAs, dans le but de renforcer les effets modulés par le NO. Le NCX 1728, un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (PDE-5) donneur de NO, est le principal candidat de cette nouvelle classe de molécules donneuses de NO dans laquelle les effets modulés par le NO sont renforcés et prolongés par l'activité concomitante inhibitrice de la PDE-5 dans la même molécule. Il a été démontré que l'inhibition de la PDE-5 renforce tant l'efficacité que la durée des effets modulés par le NO. Cette nouvelle classe de molécules a le potentiel d'être développée dans des maladies de la rétine. Le NCX 1728 est actuellement en évaluation préclinique pour un développement dans les maladies de la rétine.

Mécanisme d'action de l'oxyde nitrique et des analogues de prostaglandine donneurs d'oxyde nitrique

Des résultats suggèrent que les analogues de prostaglandine, prescrites pour réduire la PIO élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, ont un mécanisme d'action qui fonctionne au travers de l'activation des récepteurs FP aux prostaglandines qui mettrait principalement en jeu une régulation positive de certaines enzymes, se traduisant par un élargissement des espaces interstitiels du muscle ciliaire et contribuant à augmenter l'écoulement par la voie uvéosclérale de l'humeur aqueuse. Cette voie est connue sous le nom de voie non conventionnelle ou voie secondaire. Cependant, la voie conventionnelle ou voie primaire, par laquelle l'humeur aqueuse sort de l'œil via le réseau trabéculaire jusqu'au canal de Schlemm, vaisseau circonférentiel situé dans l'angle de l'œil entre la cornée et l'iris qui recueille l'humeur aqueuse de la chambre antérieure et le distribue dans les veines, est considérée comme un facteur limitant important pour l'écoulement de l'humeur aqueuse et l'écoulement au travers de cette voie primaire ou conventionnelle diminue en cas de glaucome. Les analogues de prostaglandine pourraient seulement avoir un petit impact sur cette voie.

La voie primaire ou voie conventionnelle étant connue pour être sensible à l'oxyde nitrique (NO), Nicox a cherché à créer un composé qui à la fois libérerait un analogue de prostaglandine ciblant la voie uvéosclérale ou voie secondaire par l'activation des récepteurs FP, et, en même temps, libérerait du NO afin de stimuler la guanylate cyclase soluble (sGC) pour cibler la voie primaire ou voie conventionnelle, afin d'obtenir un mode d'action double innovant. C'est en étudiant ce mécanisme que le latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA) a été découvert dans le centre de recherche de Nicox. Le

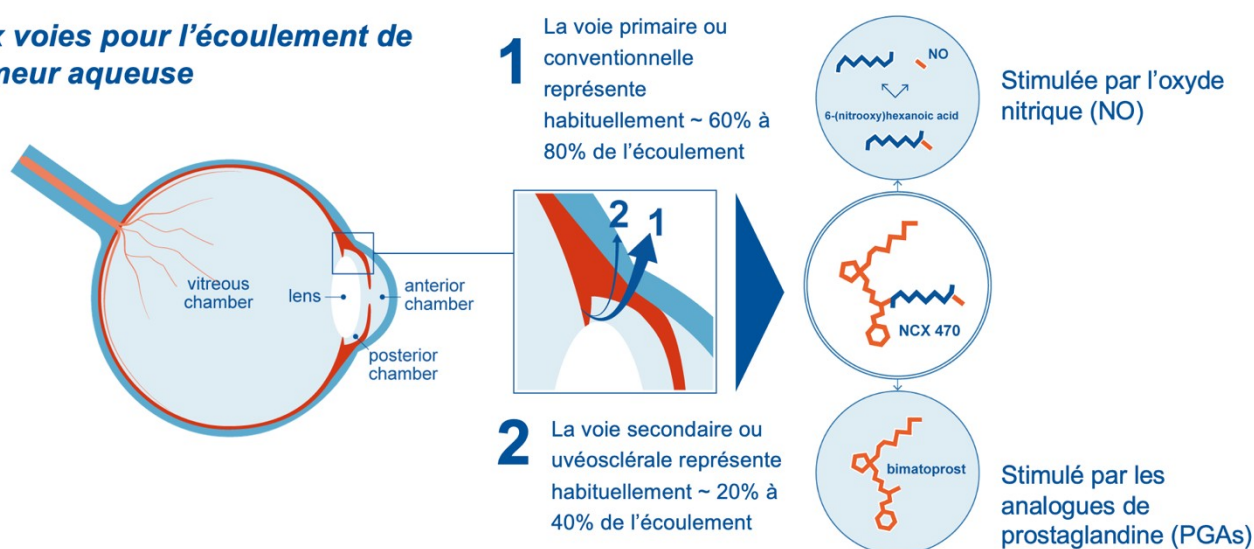
latanoprostène bunod est une version donneuse de NO d'un médicament existant, le latanoprost, qui appartient à la catégorie des analogues de prostaglandine F2-alpha. Le latanoprostène bunod est métabolisé, après application sur la surface oculaire, d'une part en acide de latanoprost et d'autre part en un autre composé, qui est lui-même métabolisé pour libérer du NO.

Des données non cliniques et cliniques démontrent que le latanoprostène bunod réduit davantage la PIO que le latanoprost seul dans plusieurs modèles animaux et chez des patients atteints de glaucome. Le partenaire licencié de Nicox, Bausch + Lomb, a effectué des études non cliniques pour étudier les effets du latanoprostène bunod sur la contractilité des cellules du trabéculum primaire humain, afin de déterminer si le latanoprostène bunod pouvait réaliser cette réduction supplémentaire de la PIO par son action sur la voie d'écoulement conventionnelle. Les résultats de ces études non cliniques soutiennent la théorie selon laquelle le latanoprostène bunod a un mécanisme d'action double et peut cibler les deux voies d'écoulement aqueuses pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. Ces données ont été étayées par les résultats d'une étude clinique de phase 2 comparant le latanoprostène bunod au latanoprost menée chez des patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire ainsi que par les études cliniques de phase 3 qui ont conduit à l'approbation du produit aux États-Unis.

Comme mentionné ci-dessus, NCX 470 est un nouveau collyre bimatoprost donneur de NO qui libère de l'oxyde nitrique et du bimatoprost, un analogue de prostaglandine approuvé par la FDA américaine, qui est le produit de spécialité leader actuel du marché américain en termes de ventes commercialisé sous le nom de spécialité LUMIGAN. NCX 470 est le premier produit non combiné à démontrer une non-infériorité statistique et une réduction de la PIO numériquement plus importante comparé à un analogue de prostaglandine dans une étude pivotale. NCX 470 et VYZULTA sont conçus tous deux pour réduire la PIO selon deux modes d'action différents. Après instillation dans l'œil, NCX 470 et VYZULTA sont métabolisés dans l'œil, d'une part, en analogues de prostaglandine l'acide de bimatoprost et l'acide de latanoprost respectivement, et d'autre part, en molécule donneuse de NO. Cette molécule donneuse de NO est ensuite transformée, se décomposant en composés donneurs de NO et en composés organiques inactifs. L'analogue de prostaglandine, l'un des composants actifs de NCX 470 et de VYZULTA, est libéré dans l'œil et pourrait interagir avec des récepteurs de prostaglandine F2-alpha. Cette interaction déclencherait des cascades de signaux intracellulaires se traduisant à terme par une réorganisation du muscle ciliaire lisse dans l'uvée, la couche intermédiaire de l'œil, lequel à son tour améliore le drainage du fluide présent dans l'œil ou humeur aqueuse de la chambre remplie de liquide située à l'avant de l'œil, vers l'arrière via l'uvée et la sclère (l'enveloppe blanche, dure et fibreuse de l'œil) ; cet écoulement est connu sous le nom de voie d'écoulement uvéosclérale non conventionnelle ou voie secondaire. Le NO, second composant actif libéré par NCX 470 et VYZULTA, semble améliorer le drainage de l'humeur aqueuse par la voie conventionnelle ou voie primaire en modulant les tissus oculaires connus sous le nom de réseau trabéculaire, et en modifiant la structure du canal de Schlemm, un canal situé à l'intérieur de l'œil. Le NO libéré pourrait déclencher des signaux aboutissant à une réduction de la contractilité et du volume cellulaires pour permettre une amélioration de la voie d'écoulement conventionnelle.

Le schéma ci-dessous montre les mécanismes d'action des analogues de prostaglandine donneurs de NO : l'écoulement de l'humeur aqueuse par le réseau trabéculaire, également connu sous le nom de voie primaire ou conventionnelle, est sensible au NO et l'écoulement de l'humeur aqueuse par la voie uvéosclérale, voie secondaire ou non conventionnelle, est sensible aux prostaglandines.

Deux voies pour l'écoulement de l'humeur aqueuse



À propos du glaucome

Le glaucome est une pathologie oculaire dans lesquelles le nerf optique, s'il n'est pas traité, peut conduire à une perte de la vision irréversible. Le glaucome est actuellement considéré comme l'une des trois causes principales de cécité irréversible au niveau mondial. Le glaucome est fréquemment lié à une pression intraoculaire élevée (PIO) et est souvent dû à l'obstruction des systèmes de drainage dans la partie antérieure de l'œil. Les médicaments actuels agissent en réduisant la PIO afin de ralentir la progression de la pathologie. Il est généralement admis que chaque réduction d'1 mmHg de PIO entraîne une réduction de la progression de la maladie d'environ 10%. Un grand nombre de collyres disponibles e réduisent la quantité de fluide produite par l'œil, où améliorent son écoulement hors de l'œil. 40% des patients n'atteignent pas la PIO au niveau de pression souhaité avec les monothérapies existantes, ce qui risque de faire progresser la maladie et de faire perdre la vue. Malgré des thérapies de première ligne bien établies, y compris le traitement de référence, le latanoprost, il reste un besoin non satisfait pour une thérapie avec une plus grande efficacité de réduction de la PIO qui soit à la fois sûre et bien tolérée.

Une PIO élevée ne provoque habituellement pas de symptômes, sauf dans les cas de glaucome aigu à angle fermé où la PIO peut être trois ou quatre fois plus élevée que la pression normale et provoquer des douleurs et conduire à une détérioration du nerf optique et à une perte visuelle, si elle n'est pas traitée. L'altération du nerf optique et la perte de vision peuvent également toucher les patients présentant une PIO normale, des patients atteints de glaucome normotensif, auxquels sont administrés des médicaments visant la réduction de la PIO. Une étude réalisée en 1998, *The Normal Tension Glaucoma Study*, montre qu'une réduction de la PIO permet de ralentir la progression du glaucome à pression normale, forme de glaucome où la PIO du patient se situe dans des niveaux normaux.

En 2021, les ventes mondiales des traitements ciblant le glaucome s'élevaient à 5,9 milliards de dollars, sur les 24,9 milliards de dollars du marché mondial des médicaments ophtalmiques. Aux Etats-Unis, les ventes de traitements ciblant le glaucome ont totalisé 2,9 milliards de dollars en 2021, ou 30% des 9,8 milliards de dollars du marché américain des médicaments ophtalmiques. Aux Etats-Unis, 1,3 milliards de dollars, soit environ 43%, des ventes de médicaments ciblant le glaucome étaient des ventes d'analogues de prostaglandine, dont 80% étaient des produits de spécialité dont principalement LUMIGAN pour 63%. Près de 80% des prescriptions d'analogues de prostaglandine correspondent à des

génériques du latanoprost. Dans les traitements standards aux Etats-Unis, les analogues de prostaglandine sont actuellement utilisés comme pharmacothérapie de première ligne.

Bien qu'il ne soit pas issu d'études comparatives directes, le tableau ci-dessous fournit un résumé des informations d'étiquetage de la FDA américaine pour les pharmacothérapies de première ligne actuellement utilisées.

Résumé des informations d'étiquetage de la FDA américaine pour les pharmacothérapies de première ligne actuellement approuvées pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

	XALATAN⁽¹⁾ (latanoprost 0.005%)	LUMIGAN⁽¹⁾ (bimatoprost 0.01%)	TRAVATAN Z⁽¹⁾ (travoprost 0.004%)	VYZULTA⁽²⁾ (latanoprostene bunod 0.024%)	ROCKLATAN⁽¹⁾ (latanoprost 0.005% et netarsudil 0.02%)
Réduction de la PIO	6 à 8 mmHg	Jusqu'à 7,5 mmHg (7 à 8 mmHg pour bimatoprost 0,03%)	7 à 8 mmHg	Jusqu'à 7 à 9 mmHg	6,8 à 9,2 mmHg 1 à 3 mmHg supérieure au latanoprost ou netarsudil (1,58 mmHg supérieure au latanoprost 0,005% à 3 mois) ⁽³⁾
PIO moyenne de base du patient.....	24 à 25 mmHg	23,5 mmHg (26 mmHg pour bimatoprost 0,03%)	25 à 27 mmHg	26,7 mmHg	23,6 mmHg ⁽⁴⁾
Effets indésirables	Sensation de corps étranger 13%, kératite ponctuée 10% ; picotements 9% ; hyperémie conjonctivale 8%	Hyperémie conjonctivale 31% (45% pour bimatoprost 0,03%)	Hyperémie conjonctivale 30% à 50%	Hyperémie conjonctivale 6% ; irritation oculaire 4% ; douleur oculaire 3% ; douleur à l'instillation 2%	Hyperémie conjonctivale 59% ; douleur à l'instillation 20% ; cornea verticillata 15% ; hémorragie conjonctivale 11%

(1) Indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire élevée chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire

(2) Indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire

(3) voir Section 14, Etudes cliniques, Figures 1 et 2 de la notice de ROCKLATAN pour la PIO diurne au 90ème jour pour ROCKLATAN vs Latanoprost incluant à la fois les valeurs de PIO de Mercury-1 et Mercury-2 (1,5; 1,7; 1,3; 1,5;2,0; et 1,5 mmHg)

(4) voir Section 14, Etudes cliniques, Figures 1 et 2 de la notice de ROCKLATAN pour la PIO de base pour ROCKLATAN incluant la fois les valeurs de PIO de Mercury-1 et Mercury-2 (24,8; 23,7; 22,6; 24,7;23,3; 22,4 mmHg)

Pour les patients dont le glaucome n'est pas bien contrôlé avec un seul collyre d'analogue de prostaglandine, des thérapies d'appoint sont prescrites en plus des analogues de prostaglandine sous forme

de second, troisième et quatrième collyres. Les thérapies d'appoint incluent des bêtabloquants, des alpha-agonistes, des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, des inhibiteurs de la rho kinase ou leurs combinaisons à doses fixes. À mesure que le nombre de médicaments augmente, l'observance par le patient diminue et, par conséquent, une opportunité pour des traitements plus efficaces en une unique administration demeure. Les ventes totales de traitements d'appoint ont représenté un montant d'environ 1,6 milliard de dollars des 2,9 milliards de dollars de ventes de traitements ciblant le glaucome en 2021. 3,5% de la population mondiale entre 40 et 80 ans seraient actuellement affectés par les formes les plus courantes du glaucome et en 2021 environ 34,8 millions de prescriptions pour des médicaments traitant le glaucome auraient été générés aux États-Unis.

Portefeuille de candidats médicaments

NCX 470 – principal candidat médicament de Nicox

NCX 470, une nouvelle entité moléculaire (NME), est un nouveau collyre bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO) en phase 3 de développement clinique pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'étude Mont Blanc, la première des deux études cliniques de phase 3, qui visait à évaluer l'efficacité et la sécurité du NCX 470 a été achevée et les résultats annoncés en octobre 2022. Dans l'étude Mont Blanc, NCX 470 a atteint l'objectif primaire de non-infériorité dans la réduction de la PIO comparé au traitement de référence, latanoprost, et a atteint l'efficacité requise pour une approbation aux États-Unis. Cependant, l'objectif secondaire d'efficacité, la supériorité statistique au latanoprost, n'a pas été atteint. NCX 470 s'est montré statistiquement supérieur au latanoprost dans la réduction de la PIO par rapport à la valeur de base à 4 des 6 points d'évaluation, et numériquement supérieur à l'ensemble des 6 points d'évaluation, NCX 470 est le premier produit non combiné à démontrer une non-infériorité statistique et une réduction de la PIO numériquement plus importante comparé à un analogue de prostaglandine dans une étude pivotale.

Une deuxième étude de phase 3 sur le NCX 470, l'étude Denali, avec un protocole similaire à celui de l'étude Mont Blanc est actuellement conduite dans des sites cliniques aux États-Unis et en Chine.

NCX 470 est conçu pour libérer à la fois du bimatoprost et du NO pour réduire la PIO au travers de deux voies d'administration chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Le bimatoprost, commercialisé sous le nom de spécialité LUMIGAN par Allergan Inc., est le principal produit de spécialité en termes de ventes de la classe des analogues de prostaglandine, la classe de médicaments la plus couramment utilisée pour le traitement de la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Le bimatoprost est généralement considéré comme étant légèrement meilleur que le latanoprost pour réduire la PIO.

En décembre 2018, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour le développement et la commercialisation du NCX 470 sur le marché chinois. En mars 2020, les droits exclusifs d'Ocumension ont été étendus aux marchés de Corée et d'Asie du Sud-Est. Nicox recherche des partenariats pour le NCX 470 pour les marchés américain et japonais.

Principaux résultats de la première étude clinique de phase 3 sur le NCX 470, l'étude Mont Blanc

En octobre 2022, Nicox a annoncé les résultats de l'étude Mont Blanc, la première étude clinique de phase 3, une étude internationale, en double insu, d'une durée de 3 mois, en groupes parallèles, qui visait à évaluer la sécurité et l'efficacité de la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,1% par rapport à la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005% pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. La dose 0,1% de NCX 470 a été sélectionnée à l'issue de l'étape adaptative de design initiale de l'étude clinique qui comprenait également la dose 0,65% de NCX

470. Le latanoprost est le traitement de première ligne le plus largement prescrit dans le glaucome à angle ouvert ou l'hypertension oculaire. Dans l'étude Mont Blanc, 691 patients ont été recrutés dans 56 sites aux Etats-Unis et un site en Chine. L'évaluation primaire de l'efficacité était basée sur la réduction de la PIO moyenne par rapport aux valeurs de base aux mêmes temps d'évaluation aux 6 points d'évaluation : 8h00 et 16h00 à la 2^{ème} semaine, la 6^{ème} semaine et au 3^{ème} mois.

L'effet de réduction de la PIO par rapport à la valeur de base était de 8,0 à 9,7 mmHg pour NCX 470 contre 7,1 à 9,4 mmHg pour latanoprost (aux temps d'évaluation de la PIO à 8h00 et 16h00 pour les visites à la 2^{ème} semaine, à la 6^{ème} semaine et au 3^{ème} mois).

Une non-infériorité par rapport au latanoprost a été atteinte dans l'analyse primaire d'efficacité. La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95,1 % sur la différence d'effet du traitement entre NCX 470 et latanoprost en termes de variation de la valeur de base aux temps d'évaluation de la PIO aux visites de suivi (2^{ème} semaine, 6^{ème} semaine et 3^{ème} mois) était $\leq 1,5$ mmHg et ≤ 1 mmHg à l'ensemble des 6 points d'évaluation.

Dans une analyse secondaire d'efficacité pré-spécifiée des temps d'évaluation de la PIO, NCX 470 était statistiquement supérieur ($p < 0,049$) au latanoprost dans la réduction de la PIO par rapport à la valeur de base à 4 des 6 points d'évaluation, et numériquement supérieur à l'ensemble des 6 points d'évaluation, mais n'a pas atteint la supériorité statistique globale pré-spécifiée comme critère secondaire d'efficacité. La différence maximale de réduction de la PIO entre le NCX 470 et le latanoprost était de 1,0 mmHg en faveur du NCX 470.

NCX 470 a été bien toléré ; l'effet indésirable le plus fréquent était l'hyperémie conjonctivale chez 11,9% des patients ayant reçu NCX 470 contre 3,3% des patients ayant reçu latanoprost. Il n'y a eu ni effet indésirable grave oculaire ni événement indésirable grave non oculaire lié au traitement. 4,3% des patients ayant reçu NCX 470 n'ont pas complété l'étude comparé à 5,1% des patients ayant reçu latanoprost.

Deuxième étude clinique de phase 3 sur le NCX 470, l'étude Denali, en cours

En novembre 2020, Nicox a initié la deuxième étude clinique de phase 3, l'étude Denali, menée conjointement et financée à parts égales par Nicox et Ocumension, son partenaire exclusif chinois. La partie chinoise de l'étude Denali a été initiée en décembre 2021. L'étude Denali, dont le protocole est similaire à celui de l'étude Mont Blanc, est une étude clinique d'une durée de 3 mois qui vise également à évaluer la sécurité et l'efficacité de la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,1% par rapport à la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005% pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Dans l'étude Denali, qui comprend également une étude de la sécurité à long terme d'une durée de 12 mois, environ 670 patients devraient être randomisés dans approximativement 60 sites cliniques aux Etats-Unis et en Chine, avec environ 80% des patients recrutés aux Etats-Unis et les 20% restants en Chine. Les principaux résultats de l'étude Denali sont attendus en 2025. Cette date est basée sur des projections d'augmentation du recrutement tenant compte notamment de la levée des restrictions liées au COVID-19 en Chine.

L'étude Mont Blanc et l'étude Denali ont été conçues afin de se conformer aux exigences réglementaires pour des études de sécurité et d'efficacité de phase 3 pour des demandes d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Chine et fourniront également des données aux autres pays acceptant le même ensemble de données cliniques pour approbation. Ces deux études, outre certaines données cliniques et

non cliniques supplémentaires, sont nécessaires pour compléter les soumissions de demandes d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Chine.

Etudes cliniques de phase 3b sur le NCX 470 supplémentaires

Deux nouvelles études cliniques de phase 3b visant à évaluer le mécanisme d'action double (NO et analogue de prostaglandine) dans la réduction de la PIO et les potentiels effets bénéfiques du NCX 470 sur la rétine devraient démarrer au 1^{er} semestre 2023. Ces études cliniques évalueront l'effet du NCX 470 sur la pression veineuse épisclérale (EVP, *Episcleral Venous Pressure*) et le drainage à travers le réseau trabéculaire et la perfusion oculaire via l'angiographie par tomographie en cohérence optique (OCT, *Optical Coherence Tomography*) sur les vaisseaux rétiniens. Ces études sont conçues pour valider le mécanisme d'action double du NCX 470 chez l'Homme et potentiellement démontrer certains des effets bénéfiques sur la rétine qui ont été observés dans des modèles non cliniques.

Principaux résultats de l'étude clinique Dolomites de phase 2 sur le NCX 470

L'étude clinique de phase 2 Dolomites, randomisée, en double-insu, de dose-réponse, visait à définir une concentration de NCX 470 pour réduire la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, dans le but d'avancer son développement clinique. L'étude a recruté 433 patients répartis dans 25 sites aux Etats-Unis. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit du NCX 470 0,021%, 0,042% ou 0,065% ou du latanoprost solution ophtalmique 0,005% une fois par jour le soir pendant 28 jours.

Les trois dosages du NCX 470 (0,021%, 0,042% et 0,065%) ont tous atteint le critère pré-spécifié d'efficacité primaire de non-infériorité sur le latanoprost dans la réduction de la PIO diurne moyenne par rapport à la valeur de base au 28^{ème} jour. Dans une analyse d'efficacité secondaire pré-spécifiée de réduction de la PIO diurne moyenne par rapport à la valeur de base au 28^{ème} jour, les deux dosages intermédiaire et plus élevé du NCX 470 (0,042% et 0,065%), ont atteint le critère d'efficacité secondaire de supériorité statistique sur le latanoprost, sur la base du plan d'analyse statistique pré-spécifié de l'étude. Spécifiquement, la réduction de la PIO diurne moyenne par rapport à la valeur de base au 28^{ème} jour a été de 7,8 mmHg pour le dosage 0,021% de NCX 470 (valeur-p pour NCX 470 versus latanoprost statistiquement non significative) ; de 8,2 mmHg pour le dosage 0,042% de NCX 470 (valeur p pour NCX 470 versus latanoprost =0,0281) ; et de 8,7 mmHg pour le dosage 0,065% de NCX 470, (valeur p pour le NCX 470 versus latanoprost =0,0009) comparé à 7,4 mmHg pour le latanoprost 0,005%. La réduction dose-dépendante de la PIO diurne moyenne par rapport à la valeur de base au 28^{ème} jour a montré une amélioration de la réduction de la PIO pour chaque incrément testé de la concentration de NCX 470, ce qui permet d'envisager un potentiel de réduction supplémentaire de la PIO à une concentration plus élevée de NCX 470.

Dans des analyses supplémentaires d'efficacité secondaire pré-spécifiée de réduction de la PIO diurne moyenne par rapport à la valeur de base au 28^{ème} jour, NCX 470 0,065% a atteint le critère d'efficacité secondaire de supériorité statistique sur le latanoprost au 7^{ème} jour (p=0,004) et au 14^{ème} jour (p=0,0174) en plus du 28^{ème} jour (p=0,0009, décrit ci-dessus). Dans des analyses d'efficacité secondaire pré-spécifiées, le dosage 0,065% du NCX 470 a montré une supériorité statistique dans la réduction de la PIO en abaissant celle-ci par rapport à la valeur de base à tous les temps d'évaluation (PIOs à 8h00, 10h00 et 16h00) au 28^{ème} jour comparativement au latanoprost, avec une différence atteignant 1,4 mmHg (p=0,0214 à 8h00, p=0,0008 à 10h00, and p=0,0015 à 16h00). L'amplitude de la réduction de la PIO par rapport à la valeur de base aux trois temps d'évaluation (PIOs à 8h00, 10h00 et 16h00) aux 7^{ème}, 14^{ème} et 28^{ème} jour a été de 7,6 à 9,8 mmHg pour la concentration 0,065% du NCX 470 comparée aux 6,3 à 8,8 mmHg pour le

latanoprost. De plus, au 28^{ème} jour, 44% des patients ayant reçu du NCX 470 0,065% ont eu une réduction de 1 mmHg ou plus de la PIO diurne moyenne par rapport à la valeur de base comparativement à la valeur moyenne obtenue de 7,4 mmHg avec le groupe latanoprost ; (valeur p non significative) ; 37% des patients ont eu une réduction de 2 mmHg ou plus (valeur p non significative) ; 27% des patients ont eu une réduction de 3 mmHg ou plus (p=0,0175) : 16% des patients ont eu une réduction de 4 mmHg ou plus (p=0,0822) et 12% des patients ont eu une réduction de 5 mmHg ou plus (p=0,0150) par rapport à la moyenne du groupe latanoprost. De plus, une plus grande proportion de patients ayant reçu du NCX 470 0,065% ont obtenu une réduction de la PIO moyenne diurne au 28^{ème} jour de 40% ou plus (p=0,0287), de 35% ou plus (p=0,0393), de 30% ou plus (valeur-p statistiquement non significative), de 25% ou plus (p=0,0479), de 20% ou plus (p=0,0115) à celle des patients ayant reçu le latanoprost.

NCX 470 a été bien toléré lorsqu'administré une fois par jour pendant 28 jours chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Seuls 3 des 433 patients de l'étude ont cessé le traitement pour cause d'effet indésirable. La majorité des effets indésirables au cours de cette étude ont été faibles. L'effet indésirable le plus fréquent a été l'hyperémie conjonctivale, la majorité de ces hyperémies ayant été faibles, observée chez 16,8% des patients ayant reçu le dosage 0,065% du NCX 470, à comparer aux 6,5% des patients ayant reçu le latanoprost. De façon notable, les effets indésirables de type hyperémie conjonctivale ont plafonné à partir de la concentration 0,042%, concentration pour laquelle l'hyperémie a été reporté chez 22,2% des patients. Il n'y a eu ni effet indésirable grave, ni mise en évidence d'effets secondaires systémiques liés au traitement.

Etudes non cliniques sur le NCX 470

Dans des modèles non cliniques de PIO chez des lapins, des chiens et des primates non-humains, les données démontrent que le NCX 470 peut réduire la PIO de façon plus importante que le bimatoprost seul (jusqu'à 3,5 mmHg de réduction supplémentaire de PIO avec NCX 470 par rapport au bimatoprost chez les primates non-humains) lorsqu'il est testé avec des solutions contenant des molécules en nombre et concentration équivalents. Qui plus est, et de façon remarquable, dans un modèle non clinique d'hypertension oculaire chez le lapin, dans lesquels le bimatoprost est connu pour ne pas avoir d'effet sur la PIO, il s'est avéré que le NCX 470 réduisait la PIO avec une réduction jusqu'à 8,4 mmHg du fait du NO seul, suggérant que la partie donneuse de NO de la molécule produit une action de réduction de la PIO.

Etudes non cliniques exploratoires sur le NCX 470

Des études exploratoires dans un modèle non clinique de lésions de cellules rétinienne induites par l'endothéline-1 (ET-1) ont étudié les effets protecteurs potentiels du NCX 470 sur la rétine et la tête du nerf optique. Les données obtenues suggèrent que le NCX 470 améliore la perfusion oculaire et la fonction rétinienne dans des yeux lésés par rapport au groupe témoin et que, par conséquent, le NCX 470 pourrait avoir des effets thérapeutiques en plus de réduire la pression intraoculaire.

Des expériences non cliniques ont été réalisées pour déterminer l'effet du NCX 470 sur la réactivité vasculaire oculaire et la fonction rétinienne après une administration oculaire topique répétée dans un modèle bien défini de lésion d'ischémie/reperfusion du nerf optique chez le lapin, induite par l'ET-1. Pendant deux semaines, l'ET-1 seul a été administré deux fois par semaine, puis concomitamment avec le NCX 470 ou avec un groupe témoin pendant 4 semaines supplémentaires. La dose d'ET-1 administrée deux fois par semaine a augmenté la résistance au flux sanguin de l'artère ophtalmique après une période de deux semaines (p<0,05 par rapport à la valeur de base), et cette augmentation de la résistance a persisté au cours des quatre semaines suivantes dans le groupe avec ET-1 et le groupe témoin, atteignant environ 40 % de la valeur de base à la semaine 6. Cet effet négatif a été significativement inversé pour les yeux

traités avec le NCX 470 à 0,1% deux fois par jour ($p < 0,05$ par rapport au groupe témoin) à la semaine 6. De plus, la dose d'ET-1 a entraîné une diminution marquée des réponses des photorécepteurs, qui s'est poursuivie pour les yeux traités avec le groupe témoin. La diminution a été presque complètement inversée à la semaine 6 pour les yeux traités avec le NCX 470 ($p < 0,05$ par rapport au groupe témoin). Ces effets ne sont que partiellement observés avec le bimatoprost administré à la dose commerciale (LUMIGAN 0,01% solution ophtalmique) ou à des doses équimolaires comme celle libérée par le NCX 470.

NCX 1728 - Principal candidat d'une nouvelle classe de molécules donneuses de NO basées sur l'activité modulée par le NO

NCX 1728, un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (PDE-5) donneur de NO, est le principal candidat d'une nouvelle classe de molécules donneuses de NO dans laquelle les effets modulés par le NO sont renforcés et prolongés par l'action concomitante, dans la même molécule, de l'activité inhibitrice de la phosphodiesterase-5 (PDE-5). Il a été démontré que l'activité inhibitrice de la PDE-5 renforce tant l'efficacité que la durée des effets modulés par le NO. Cette classe de molécules a le potentiel d'être développée dans des maladies de la rétine. Le NCX 1728 est actuellement en évaluation préclinique pour un développement dans les maladies de la rétine.

Produits et candidats médicaments licenciés

NCX 4251

NCX 4251, qui s'appuie sur une molécule connue, est une suspension innovante et brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone en développement comme traitement topique pour les patients atteints de sécheresse oculaire, avec un mode d'administration unique sur le bord des paupières à l'aide d'un bâtonnet applicateur minimisant une potentielle exposition de la cornée au corticostéroïde, laquelle peut induire des effets secondaires indésirables identifiés avec les stéroïdes topiques actuels, tel qu'une augmentation de la pression intraoculaire. NCX 4251 a été évalué dans une étude clinique de phase 2 Danube et une étude clinique de phase 2b plus large Mississippi, les deux études portant sur des patients atteints de blépharite. Le principal critère d'évaluation de l'étude Mississippi était la proportion de patients obtenant au Jour 15 une guérison complète des trois signes et symptômes caractéristiques de la blépharite, rougeur de la paupière, présence de débris sur la paupière et inconfort palpébral ainsi que deux critères secondaires d'évaluation axés sur les signes et symptômes de la sécheresse oculaire. L'étude Mississippi n'a pas atteint les critères d'évaluation principal ou secondaires d'efficacité. À la suite de l'analyse *post hoc* des résultats et d'une réunion avec la FDA américaine le développement du NCX 4251 a été axé sur la sécheresse oculaire.

Le propionate de fluticasone, le principe actif du NCX 4251, qui n'a pas fait l'objet d'une précédente utilisation dans une formulation topique ophtalmique approuvée, présente une affinité pour les récepteurs aux glucocorticoïdes environ 10 fois supérieure à celle de la dexaméthasone, un corticostéroïde couramment utilisé en ophtalmologie. Le fluticasone est un glucocorticoïde possédant de puissantes propriétés anti-inflammatoires, approuvé dans de nombreuses spécialités médicamenteuses au cours des 20 dernières années pour le traitement d'indications diverses comprenant des affections dermatologiques, la rhinite et l'asthme.

Au premier semestre 2022, la Société a décidé d'arrêter le développement en interne du produit et de chercher un partenaire pour développer ce produit pour le marché américain, le plan de développement de NCX 4251 n'étant pas financé.

Le futur développement du NCX 4251 aux États-Unis nécessitera une mise à niveau de l'échelle de fabrication suivie de deux études cliniques d'efficacité supplémentaires, chacune évaluant un signe et un symptôme de la sécheresse oculaire, fournissant des données de sécurité à long terme et certaines données cliniques et non cliniques supplémentaires permettant la soumission d'une demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis.

Dans l'hypothèse où la Société trouverait un partenaire pour poursuivre le développement de NCX 4251 aux États-Unis, l'approbation réglementaire du NCX 4251 au titre de la section 505(b)(2) de la procédure réglementaire de la FDA américaine comme pour ZERVATE, serait la procédure à suivre car elle permettrait d'une part de s'appuyer sur les conclusions préalables de la FDA concernant la sécurité et l'efficacité du propionate de fluticasone, et d'autre part sur des articles spécialisés venant appuyer la demande d'autorisation de mise sur le marché.

En juillet 2019, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour le développement et la commercialisation de NCX 4251 sur le marché chinois. La Société recherche un partenaire pour un développement du NCX 4251 pour le marché américain.

À propos de la sécheresse oculaire

La sécheresse oculaire est une affection courante qui se produit lorsque la qualité et/ou la quantité des larmes ne sont pas en mesure d'hydrater ou de lubrifier les yeux correctement. Cette lubrification insuffisante peut entraîner sécheresse, inflammation, douleur, inconfort, irritation, diminution de la qualité de vie et, dans les cas graves, déficience visuelle permanente.

Le marché de la sécheresse oculaire comprend à la fois des produits délivrés sur ordonnance à usage chronique et à court terme et une part importante de produits délivrés sans ordonnance, principalement des larmes artificielles. Le marché américain des prescriptions de produits pour la sécheresse oculaire en 2021 était estimé à 6,1 millions de prescriptions pour une valeur de 3,4 milliards de dollars. Il est estimé qu'environ 34 millions d'adultes souffrent de sécheresse oculaire aux États-Unis seulement.

La valeur nette comptable du NCX 4251 a été ramenée à zéro (réduction de €15,1 millions en 2021 et de €11,0 millions au 1^{er} semestre 2022) aux États-Unis en raison des surcoûts et des délais subséquents au changement d'indication, suivi de la décision de licencier le produit.

Etude clinique de phase 2b Mississippi

Nicox a achevé l'étude clinique de phase 2b Mississippi qui a évalué le NCX 4251, suspension ophtalmique de propionate de fluticasone à 0,1% administrée une fois par jour, comparé au groupe témoin, chez des patients présentant des épisodes aigus de blépharite. 224 patients ont été recrutés dans 8 sites cliniques aux États-Unis. Les patients ont terminé la phase de traitement de deux semaines ainsi que la période requise de suivi post-traitement d'une même durée. L'étude avait pour critère d'évaluation principal la proportion de patients obtenant au jour 15 une guérison complète des trois signes et symptômes caractéristiques de la blépharite, rougeur de la paupière, présence de débris sur la paupière et inconfort palpébral et deux critères d'évaluation secondaires axés sur les signes et symptômes de la sécheresse oculaire.

Résultats de l'étude clinique de phase 2b Mississippi dans la blépharite

Les résultats de l'étude clinique Mississippi ont été annoncés en septembre 2021. L'étude de phase 2b Mississippi n'a pas atteint les critères d'évaluation principal et secondaires d'efficacité. Cependant, un signal d'efficacité potentielle du NCX 4251 a été observé dans l'étude avec le NCX 4251 à 0,1% montrant

une amélioration numérique par rapport au groupe témoin dans le principal critère d'évaluation des résultats de guérison complète au jour 15 de la rougeur de la paupière, de la présence de débris sur la paupière et d'inconfort palpébral. NCX 4251 a également montré une différence statistiquement significative contre placebo dans le critère d'évaluation exploratoire du changement par rapport à la valeur de base du score composite des mêmes signes et symptômes clé au 8^{ème} jour ($p=0,03$), au 11^{ème} jour ($p=0,01$) et au 15^{ème} jour ($p=0,01$). Le NCX 4251 s'est avéré sûr et bien toléré pendant les 14 jours de traitement sans événement indésirable grave, et tous les événements indésirables pour le groupe ayant reçu le traitement NCX 4251 étaient légers. Aucune interruption de l'étude en raison d'un événement indésirable n'a été reportée.

Résultats Post Hoc de l'étude clinique de phase 2b Mississippi dans la sécheresse oculaire

Des résultats *post-hoc* positifs dans l'étude clinique de phase 2b Mississippi suggèrent une efficacité du NCX 4251, suspension ophtalmique de propionate de fluticasone à 0,1% administrée une fois par jour dans la réduction des symptômes de sécheresse oculaire dans un sous-groupe de patients. Les analyses *post hoc* ont identifié un sous-groupe de patients (123 sur 224 patients) présentant des scores de la valeur de base $\geq 2,0$ sur une échelle de 0 (aucun) à 4 (sévère) pour un signe clé de la sécheresse oculaire, la coloration à la fluorescéine de la partie inférieure de la cornée. Dans ce groupe de patients, l'analyse a montré une différence statistiquement significative par rapport au groupe témoin pour le changement par rapport à la valeur de base des scores de sécheresse oculaire qui ont été évalués par une échelle visuelle analogique (*Visual Analog Scale*) au Jour 8 ($p=0,0085$), au Jour 11 ($p=0,0020$) et au Jour 15 ($p<0,0016$). Des différences statistiquement significatives par rapport au placebo ont également été observées pour d'autres symptômes de la sécheresse oculaire (photophobie, vision floue, sensation de brûlure/picotement, sensation de présence d'un corps étranger, démangeaisons et douleurs oculaires) à tous les temps d'évaluation du traitement (Jour 8, Jour 11 et Jour 15). Pour certains symptômes, les effets du traitement ont perduré jusqu'à deux semaines après la fin du traitement. Au Jour 15, la différence dans la réduction par rapport à la valeur de base dans la coloration à la fluorescéine de la partie inférieure de la cornée a atteint une valeur p de 0,0524 qui, selon nous, pourrait atteindre une signification statistique avec une population de patients plus importante.

Principaux résultats de l'étude clinique de phase 2 Danube pour le NCX 4251

En décembre 2019, Nicox a achevé l'étude clinique de phase 2 Danube, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle, versus placebo, de première administration chez l'homme, en dose croissante, d'une durée de 14 jours, menée aux Etats-Unis. Cette étude clinique de phase 2 visait à évaluer la sécurité et la tolérabilité du NCX 4251 par rapport au groupe témoin chez des patients présentant des épisodes aigus de blépharite. 36 patients répartis dans des sites cliniques aux Etats-Unis ont été randomisés au cours de l'étude. L'étude clinique de phase 2 Danube a atteint l'objectif principal de sélection de la dose de NCX 4251 pour avancer son développement.

Le traitement NCX 4251 0,1%, administré une fois par jour (QD), a été sélectionné pour avancer vers une étude clinique de phase 2b plus large.

La dose sélectionnée a également démontré une efficacité prometteuse sur les paramètres exploratoires de l'étude de réduction des signes et symptômes de la sécheresse oculaire.

Résumé de l'étude clinique de phase 2 Danube

Tous les patients de chacune des cohortes de l'étude : NCX 4251 0,1% versus groupe témoin une fois par jour (n=10 pour NCX 4251 et n=5 pour le groupe témoin) et NCX 4251 0,1% versus placebo deux fois par jour (n=10 pour NCX 4251 et n=11 pour le groupe témoin) ont achevé avec succès la période de dosage de 14 jours suivie d'une période d'évaluation de la sécurité de 14 jours.

NCX 4251 0,1%, administré tant une fois par jour (QD) que deux fois par jour (BID), a été bien toléré. Il n'y a eu ni effet indésirable grave, ni effet indésirable systémique lié au traitement, ni effet indésirable de type élévation de la pression intraoculaire (PIO), effet secondaire le plus couramment observé avec les corticostéroïdes topiques ophtalmiques.

Bien que l'étude n'ait pas été dimensionnée pour une évaluation de l'efficacité, l'analyse combinée préalablement définie des deux doses QD et BID du NCX 4251 0,1%, a montré une réduction statistiquement significative du score composite de rougeur de la paupière, de débris sur la paupière, et d'inconfort palpébral au 14^{ème} jour, critère principal d'évaluation de l'étude (n=20 pour NCX 4251 0,1% et n=16 pour le groupe témoin avec p=0,047 pour l'œil étudié et p=0,025 pour l'œil étudié et l'œil controlatéral combinés). Vingt pour cent des patients ayant reçu une dose quotidienne de NCX 4251 ont obtenu une guérison complète, contre 0% chez les patients traités avec du placebo. En raison de la petite taille de l'échantillon, ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. La guérison complète a été définie comme un score de zéro pour la rougeur des paupières, les débris sur les paupières et l'inconfort des paupières, également appelé score composite de zéro.

Des analyses exploratoires des signes et symptômes de la sécheresse oculaire, incluant une évaluation des symptômes basée sur une échelle analogue visuelle et des signes, basée sur une coloration cornéenne et conjonctivale à la fluorescéine, ont révélé une potentielle réduction encourageante par rapport aux valeurs de base pré-étude.

VYZULTA®

Présentation générale

VYZULTA (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024 %, est un analogue de prostaglandine dont l'un des métabolites est l'oxyde nitrique (NO). A la date de son approbation, VYZULTA était le premier collyre basé sur une nouvelle approche pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO), approuvé en 20 ans. VYZULTA a été approuvé en novembre 2017 par la FDA américaine pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Bausch + Lomb, un leader de la santé oculaire, possède les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de VYZULTA qui est commercialisé dans plus de 15 pays, dont les États-Unis, et également approuvé dans un certain nombre d'autres pays. D'autres lancements sont attendus en 2023 et au-delà.

Une étude clinique de phase 2 et deux études cliniques de phase 3 ont démontré respectivement avec VYZULTA (comparé au latanoprost pour l'étude de phase 2 et comparé au timolol pour les deux études de phase 3) une réduction de la PIO plus importante à de nombreux temps d'évaluation de l'étude et un profil de sécurité comparable à celui de deux médicaments actuellement disponibles pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

Nicox estime qu'il existe un besoin médical insuffisamment ou non satisfait de médicaments augmentant la réduction de la PIO dans le marché du glaucome et VYZULTA offre un traitement différent grâce à ses caractéristiques :

- **Augmentation de la réduction de la PIO :** Dans les études cliniques de phase 3, VYZULTA, administré une fois par jour, a démontré une réduction de la PIO statistiquement significativement plus importante que la solution ophtalmique de maléate de timolol 0,5 % administrée deux fois par jour au cours de la journée à trois mois de traitement. Après analyse des résultats regroupés de ces études, la réduction de la PIO à 3 mois de traitement par rapport aux valeurs de base se situait entre 7,5 à 9,1 mmHg pour VYZULTA. De plus, au cours de prolongations ouvertes des deux études de phase 3 visant à évaluer la sécurité, VYZULTA a démontré un effet continu de réduction de la PIO sans perte d'efficacité pendant 12 mois (traitements d'une durée de 12 mois dans la première étude de phase 3 et d'une durée de 6 mois pour la seconde étude de phase 3). Dans l'étude clinique de phase 2 randomisée portant sur 413 sujets, VYZULTA a démontré une réduction de la PIO statistiquement significativement plus importante que celle observée avec la solution ophtalmique de latanoprost 0,005 % après quatre semaines de traitement. La dose VYZULTA 0,024 % (N=83) a montré une réduction diurne statistiquement significative supérieure à la valeur moyenne de base $p < 0,01$ comparée à la dose de latanoprost 0,005 % au 28^{ème} jour, avec une différence pour la dose VYZULTA qui a atteint 1 mmHg de plus (statistiquement significative : $p < 0,01$).
- **Mécanisme d'action double innovant :** VYZULTA est le premier analogue de prostaglandine approuvé par la FDA américaine pour la réduction de la PIO, dont l'un des métabolites est le NO. VYZULTA est la seule monothérapie administrée une fois par jour qui réduit la PIO par deux potentiels modes d'action distincts modulés par une prostaglandine et le NO.
- **Profil de tolérabilité établi :** Dans les études cliniques de phase 3, 562 patients ont reçu du VYZULTA. Administré une fois par jour, le soir, VYZULTA a été bien toléré, sans aucun effet indésirable grave lié à son utilisation. Les effets indésirables oculaires les plus fréquents avec une incidence $\geq 2\%$ sont des hyperémies conjonctivales (6%), des irritations oculaires (4%), des douleurs oculaires (3%), et des douleurs à l'instillation (2%).

Avec VYZULTA, comme avec les autres analogues de prostaglandine, une pigmentation accrue de l'iris et de la paupière peut survenir, la pigmentation de l'iris pouvant devenir permanente. Des modifications progressives des cils, dont une augmentation du nombre de cils, un allongement ou une réduction de la taille des cils, peuvent intervenir mais sont généralement réversibles après l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus fréquents observés sont des hyperémies conjonctivales, des irritations oculaires, des douleurs oculaires et des douleurs à l'instillation.

ZERVIAE®

Présentation générale

ZERVIAE, nom de spécialité pour la solution ophtalmique de cétirizine, 0,24% de Nicox, est une formulation innovatrice de la cétirizine développée et approuvée pour la première fois pour une application topique oculaire. La cétirizine, principe actif du ZYRTEC®, est un antihistaminique de deuxième génération (antagoniste du récepteur H1) qui se lie de manière compétitive aux sites récepteurs de l'histamine. La cétirizine, dans une formulation orale approuvée, a une efficacité et un profil de sécurité systémiques bien identifiés avec une exposition mondiale résultant de 20 ans d'utilisation par voie orale. ZERVIAE est la première et unique formulation sous forme de collyre de l'antihistaminique cétirizine.

En mai 2017, la FDA américaine a approuvé la demande d'autorisation de mise sur le marché de ZERViate pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques.

En septembre 2017, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Eyevance Pharmaceuticals pour la commercialisation de ZERViate aux Etats-Unis où il est commercialisé depuis mars 2020.

En mars 2019, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour le développement et la commercialisation de ZERViate sur le marché chinois. En mars 2020, les droits exclusifs ont été étendus à la majorité des marchés d'Asie du Sud-Est. En février 2022, Ocumension a achevé une étude clinique de phase 3 pour ZERViate en Chine. ZERViate s'est avéré statistiquement non inférieur au difumarate d'émédastine, un antihistaminique commercialisé sous le nom de spécialité EMADINE®. Sous toute réserve de données supplémentaires requises par la NMPA (*National Medical Products Administration*) chinoise, cette étude de phase 3 en plus de l'ensemble des données cliniques utilisées par la FDA américaine pour ZERViate aux États-Unis pourraient être suffisantes pour une demande d'autorisation de mise sur le marché en Chine pour une approbation pour commercialisation de ZERViate en Chine. Une demande d'autorisation de mise sur le marché chinois a été déposée en avril 2023. Cette demande bénéficie de la procédure d'examen et d'approbation prioritaire de la *National Medical Products Administration of the People's Republic of China* (NMPA), ce qui devrait accélérer le processus d'approbation et le lancement commercial de ZERViate attendus en Chine en 2024. En décembre 2019, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Samil Pharmaceutical pour le développement et la commercialisation de ZERViate en Corée du Sud. Cet accord a été étendu au Vietnam en février 2022.

En août 2020, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec ITROM Pharmaceutical Group pour le développement et la commercialisation de ZERViate dans les Etats Arabes du Golfe.

En mai 2021, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Laboratorios Grin pour le développement et la commercialisation de ZERViate au Mexique.

L'efficacité de ZERViate a été démontrée dans trois études de phase 3 randomisées, en double-insu et contrôlée vs placebo, utilisant le modèle CAC (*Conjunctival Allergen Challenge*) chez des patients sensibles à la conjonctivite allergique. Le début et la durée d'action ont été évalués dans deux de ces études, et les patients ayant reçu du ZERViate ont montré une réduction du prurit oculaire statistiquement et cliniquement significative par rapport au groupe témoin à 15 minutes et 8 heures après instillation ($p < 0,05$).

L'autorisation réglementaire de ZERViate a été obtenue via la section 505(b)(2) de la procédure réglementaire de la FDA, ce qui a permis d'une part, de s'appuyer sur les conclusions préalables de la FDA concernant la sécurité et l'efficacité de la cétirizine et, d'autre part, sur des articles spécialisés venant appuyer la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Dans sept études cliniques menées sur des patients souffrant de conjonctivite allergique ou risquant de développer une conjonctivite allergique, les effets indésirables les plus fréquents sont apparus chez environ 1% à 7% du groupe ayant reçu du ZERViate ou du groupe témoin. Ces réactions étaient l'hypérémie oculaire, la douleur au point d'instillation et la réduction de l'acuité visuelle.

À propos de la conjonctivite allergique

La conjonctivite allergique se produit lorsqu'une réaction allergique provoque une conjonctivite, une inflammation de la fine couche de tissu qui recouvre la surface blanche de l'œil et la surface intérieure

des paupières. Elle peut affecter un œil ou les deux yeux. Les signes et les symptômes de la conjonctivite peuvent inclure rougeurs de l'œil, larmoiements excessifs, brûlures et démangeaisons, écoulements d'aspect purulent, vision floue et sensibilité accrue à la lumière.

Plus de 75 millions de personnes souffriraient de conjonctivite allergique aux États-Unis et l'incidence de la conjonctivite allergique se situerait entre 15% et 40%. Selon IQVIA Health Analytics, le marché annuel aux États-Unis des prescriptions pour les traitements de la conjonctivite allergique représentait un total d'environ 257 millions de dollars en 2021, ce qui n'inclut pas les ventes substantielles sans ordonnance de collyres. Les spécialités sur prescription représentent environ 30% des parts du marché en valeur.

Par suite d'une dépréciation (€12,7 millions) de valeur aux États-Unis tenant compte de l'évolution du marché américain des topiques antiallergiques, la valeur nette comptable résiduelle de ZERVIA correspond principalement à la valeur de l'actif affecté au territoire chinois dont les droits ont été licenciés au partenaire Ocumension.

Programme licencié non principal

Naproxcinod

Le naproxcinod est un candidat médicament anti-inflammatoire de la classe des CINOD, *Cyclooxygenase-Inhibiting Nitric Oxide-Donating* (Inhibiteur de Cyclooxygénase Donneur d'Oxyde Nitrique). Le naproxcinod fait l'objet d'un accord de concession de licence aux États-Unis avec Fera Pharmaceuticals. Fera a examiné des opportunités de développement du naproxcinod dans plusieurs indications et a mené des études de développement non cliniques sur le naproxcinod dans des modèles d'infection par la COVID-19 ainsi que dans des modèles de drépanocytose. Fera concentrera le développement du naproxcinod dans la drépanocytose et dans d'autres indications thérapeutiques non divulguées dans lesquelles les propriétés du naproxcinod pourraient être bénéfiques. En février 2022, Fera a obtenu de la FDA américaine la désignation de médicament orphelin (*Orphan Drug Designation*, ODD) pour le naproxcinod pour le traitement de la drépanocytose.

Nicox a précédemment finalisé un vaste programme clinique pour le naproxcinod pour le traitement de l'arthrose, comprenant notamment trois études cliniques de phase 3 conduites chez plus de 2700 patients. Nicox a déposé un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché pour le naproxcinod pour le traitement de l'arthrose en 2009 et a reçu une lettre de réponse complète (*Complete Response Letter*) en 2010 dans laquelle la FDA américaine exigeait des données supplémentaires substantielles sur la sécurité d'emploi à long terme du produit. La Société ne prévoit plus de développer le naproxcinod dans l'arthrose.

1.2.2. Contrats commerciaux, industriels et financiers et propriété intellectuelle

1.2.2.1. Principaux accords de collaboration

Bausch + Lomb

En mars 2010, Nicox a signé un accord de licence exclusif mondial avec Bausch + Lomb, un leader de la santé oculaire, allouant à Bausch + Lomb les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du latanoprostène bunod. Le latanoprostène bunod est commercialisé par Bausch + Lomb sous le nom de spécialité VYZULTA qui est commercialisé dans plus de 15 pays, dont les États-Unis, et également approuvé dans un certain nombre d'autres pays.

Bausch + Lomb est responsable du financement des 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 (le principe actif de VYZULTA), tels que des combinaisons fixes, pour la réduction de la pression intraoculaire et pour le traitement du glaucome.

Selon les termes de l'accord signé en 2010, Bausch + Lomb a versé à Nicox un paiement initial de licence de 10 millions de dollars à la signature de l'accord. À la suite de la décision de poursuivre le développement du latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA) après la finalisation de l'étude clinique de phase 2 achevée fin 2011, Bausch + Lomb a versé à Nicox un paiement d'étape de 10 millions de dollars en avril 2012.

Suite à l'approbation de VYZULTA par la FDA américaine en novembre 2017, Nicox a reçu 17,5 millions de dollars de la part de Bausch + Lomb et a versé 15 millions de dollars à Pfizer selon les termes de l'accord signé en 2009 par lequel Nicox a récupéré les droits sur le latanoprostène bunod. En mars 2018, Nicox et Bausch + Lomb ont amendé le contrat signé en 2010. L'amendement prévoit qu'à compter du 1^{er} janvier 2019, les redevances dues à Nicox en vertu de l'accord initial seront augmentées de 1 % pour les ventes nettes excédant 300 millions de dollars par an. Les redevances s'échelonnent désormais de 10% à 16%, en quatre seuils, le seuil maximum pouvant être atteint si le montant des ventes mondiales nettes excède 500 millions de dollars par an. En tenant compte des redevances dues par Nicox à Pfizer, le montant net des redevances revenant à Nicox s'échelonnera de 6% à 12% contre 6% à 11% initialement. Ces redevances pourraient se poursuivre jusqu'en 2030 aux États-Unis, sous réserve d'une extension de la durée du brevet, et au-delà de 2030 dans d'autres pays, en fonction de la date de lancement de VYZULTA. De plus, le montant des paiements d'étape potentiels dus à Nicox par Bausch + Lomb a été augmenté de 20 millions de dollars, répartis entre les trois paiements d'étape existants correspondant à des montants croissants de ventes nettes. Le premier montant additionnel sera ajouté au paiement d'étape qui serait dû à l'atteinte d'un montant annuel de ventes nettes de 300 millions de dollars et le dernier montant sera ajouté au paiement d'étape qui serait dû à l'atteinte d'un montant de ventes nettes de 700 millions de dollars. En conséquence, le montant total des paiements d'étape potentiels dus à Nicox a été augmenté, passant de 145 millions de dollars à 165 millions de dollars. Nicox est éligible à recevoir un paiement d'étape d'un montant de 5 millions de dollars net (montant de 20 millions de dollars avant déduction des paiements dus à Pfizer) lors de l'atteinte de ventes nettes de VYZULTA de 100 millions de dollars et reçoit des redevances nettes de Bausch + Lomb entre 6% et 12% après déduction des paiements dus à Pfizer selon les termes de l'accord conclu en 2009.

En vertu de l'accord avec Bausch + Lomb, Nicox disposait d'une option de co-promotion des produits contenant du latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA) aux États-Unis. En août 2014, Nicox a informé Bausch + Lomb de sa décision d'exercer l'option. Cependant, les deux sociétés sont convenues que Nicox ne participerait pas à la co-promotion du latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA) aux États-Unis.

Bausch + Lomb disposait également, conformément à l'accord, d'une option de développement de composés donneurs d'oxyde nitrique additionnels pour la réduction de la pression intraoculaire et pour le traitement du glaucome, y compris d'autres analogues de la prostaglandine F2-alpha donneurs d'oxyde nitrique issus de la recherche Nicox. Au cours du troisième trimestre 2013, Bausch + Lomb a décidé de renoncer à cette option.

L'accord de licence avec Bausch + Lomb 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 par Bausch + Lomb, conformément à la clause contenue dans l'accord. La durée des obligations de paiement des redevances selon les termes de l'accord, est fixée pays par pays et pour chaque produit sous licence. Elle commence à partir de la date de la première commercialisation dans un pays donné et pour un produit sous licence donné, et s'achève au plus tard (i) à la date à laquelle il n'existe plus aucune revendication

en vigueur relative à un brevet non expiré ou brevet collectif protégeant le latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA) ou un produit sous licence; (ii) à la date d'expiration de toute période d'exclusivité commerciale, de protection de données ou d'exclusivité des données, applicable à un produit sous licence dans un pays concerné; et (iii) dix ans après la date de première commercialisation. S'il n'y a pas eu de date de commercialisation d'un produit sous licence avant expiration de (i) et (ii), l'obligation de paiement des redevances prend fin au plus tard à expiration de (i) et (ii).

Nicox pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch + Lomb ne mettait pas en œuvre des efforts commerciaux raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. Nicox pourrait également mettre fin à la totalité de l'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 prévues 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.

Eyeavance Pharmaceuticals LLC

En septembre 2017, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Eyeavance, une filiale de la société Santen Pharmaceutical Co., Ltd, pour la commercialisation de ZERVIAE aux Etats-Unis.

Selon les termes de l'accord, Nicox a reçu d'Eyeavance un paiement non remboursable de 6 millions de dollars en 2017 et un paiement d'étape de 3 millions de dollars en juillet 2019 suite à la réalisation par Nicox d'activités réglementaires et de fabrication sous sa responsabilité. De plus, Nicox pourrait recevoir d'Eyeavance jusqu'à 37,5 millions de dollars de paiements d'étapes additionnels subordonnés à la réalisation d'objectifs de vente prédéfinis, dont 30 millions de dollars subordonnés à des ventes annuelles de 100 millions de dollars et au-delà. Nicox recevra également des redevances de 8% à 15%, en fonction des futures ventes nettes de ZERVIAE. Nicox est aussi engagée à payer à Eyeavance une somme d'un montant de 469 000 dollars, montant lié à des coûts de fabrication qui ont résulté d'un retard dans la réalisation de certaines activités. Cette somme est directement déduite du paiement des redevances à Nicox.

Eyeavance a la licence exclusive de commercialisation de ZERVIAE aux Etats-Unis où ZERVIAE est commercialisé depuis mars 2020. En février 2021, Eyeavance a conclu un partenariat avec Hikma Pharmaceuticals pour élargir la promotion de ZERVIAE auprès de professionnels de la santé américains non spécialistes du domaine de la santé oculaire. Toutes les ventes continueront d'être enregistrées par Eyeavance et généreront des redevances pour Nicox.

L'accord de licence avec Eyeavance restera en vigueur au plus tard jusqu'au quinzième anniversaire du lancement commercial de ZERVIAE ou jusqu'à expiration du dernier brevet de licence aux Etats-Unis. Eyeavance peut renouveler l'accord pour deux périodes additionnelles de cinq ans, en respectant un préavis de trois mois. Par ailleurs, Eyeavance peut résilier l'accord à sa convenance avec un préavis de 90 jours, et les deux parties peuvent résilier l'accord en cas de violation substantielle de ses obligations par l'autre partie, moyennant une période de réparation de 90 jours. En cas d'expiration ou de résiliation anticipée de l'accord, Eyeavance et d'autres parties liées au contrat pourraient terminer tout travail en cours et vendre les stocks existants à la date de fin de contrat. En cas de résiliation de l'accord, tous les droits accordés à Eyeavance seraient caducs.

Fera Pharmaceuticals

En novembre 2015, Nicox a conclu un contrat de licence exclusive avec Fera, accordant à Fera des droits exclusifs de développement et de commercialisation du naproxcinod aux États-Unis. Ce contrat a fait l'objet d'avenants en septembre 2018 puis en décembre 2020 et mai 2022.

Selon les termes du contrat tel que modifié, Nicox pourrait percevoir jusqu'à 40 millions de dollars sous forme d'un paiement d'étape unique lié aux ventes si les ventes annuelles atteignent 1 milliard de dollars (quelle que soit l'indication), plus 7% de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux États-Unis. En cas de développement du naproxcinod pour le COVID-19, les droits accordés à Fera pourraient, sous certaines conditions, également inclure l'Union Européenne et le Royaume-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 si Nicox cède ou licencie les droits du naproxcinod ou de tout produit dérivé hors des États-Unis à un tiers, si celui-ci utilise une propriété intellectuelle appartenant à Fera, quels que soient l'indication thérapeutique ou le territoire concerné. Un comité de pilotage conjoint est 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.

Le contrat restera en vigueur au plus tard jusqu'au dixième anniversaire du lancement commercial ou jusqu'à l'expiration du dernier brevet couvert par l'accord. Si l'accord arrive à son terme naturel ou en cas de résiliation du fait d'une violation d'une l'obligation substantielle par Nicox, les licences deviendront gratuites et perpétuelles, et Fera aura tous les droits afférents au produit aux États-Unis. Dans le cas où Fera, en dépit d'efforts commerciaux raisonnables, n'a pas déposé de dossier d'autorisation de mise sur le marché pour le produit avant le 31 décembre 2020, Fera devra présenter un plan en vue de ce dépôt faute de quoi Nicox pourra résilier le contrat. Fera pourrait mettre fin à cet accord à tout moment moyennant un préavis d'un mois. Dans ce cas ou dans celui d'une violation substantielle par Fera de ses obligations, l'ensemble des droits relatifs aux autorisations réglementaires, aux droits de propriété intellectuelle relatifs au produit, et l'ensemble des données (notamment cliniques, non cliniques, réglementaires, de formulation et de commercialisation) seront attribuées à Nicox ou lui seront octroyées par licence (si l'attribution n'est pas possible).

ITROM Pharmaceutical group

En août 2020 Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec ITROM Pharmaceutical Group pour l'enregistrement et la commercialisation de ZERVIAE pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques dans les États Arabes du Golfe comprenant le Royaume d'Arabie Saoudite, les Émirats Arabes Unis et le Qatar. ITROM est un groupe des sociétés de commercialisation et de distribution pharmaceutique régionale, spécialisée dans l'introduction au marché et représentation des produits innovants en ophtalmologie depuis 1999, basée à Dubaï et reconnue au niveau international.

Nicox a concédé à ITROM les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIAE à Bahreïn, en Égypte, en Irak, en Jordanie, au Koweït, en Libye, à Oman, au Qatar, au Royaume d'Arabie Saoudite, aux Émirats Arabes Unis et au Yémen. Nicox pourrait recevoir des redevances de 15% sur les ventes nettes de ZERVIAE dans certains territoires clés et de 10% dans d'autres territoires. Nicox recevra également un paiement d'étape à la signature de l'accord et pourrait recevoir un paiement d'étape lors du lancement commercial de ZERVIAE. ITROM sera responsable, à ses frais, des activités de développement et de commercialisation de ZERVIAE dans les territoires cités dans l'accord.

L'approbation de ZERVIAE devrait pouvoir intervenir sur la seule base du dossier d'autorisation de mise sur le marché approuvé aux Etats-Unis.

Laboratorios Grin

En mai 2021, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Laboratorios Grin pour l'enregistrement et la commercialisation au Mexique de ZERVIAE™ (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. Grin, une filiale à 100% de Lupin Limited, est une société pharmaceutique spécialisée mexicaine qui développe, fabrique et commercialise des produits ophtalmiques de spécialité.

Nicox a concédé à Grin les droits exclusifs de développement et de commercialisation de la solution ophtalmique de cétirizine, 0,24% au Mexique. Nicox recevra un montant non divulgué à la signature du contrat et des potentiels paiements d'étape liés à l'approbation réglementaire et aux ventes. Nicox pourrait recevoir des redevances basées sur un pourcentage à deux chiffres des ventes nettes de ZERVIAE. Grin sera responsable, à ses frais, du développement, de la fabrication et de la commercialisation de ZERVIAE au Mexique.

Ocumension Therapeutics

En décembre 2018, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension pour le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 470 pour les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire sur un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan (« le marché chinois »). La deuxième étude clinique de phase 3 Denali sur le NCX 470 est actuellement conjointement menée et financée à parts égales par Nicox et Ocumension. La première étude clinique de phase 3 Mont Blanc a été achevée et les résultats annoncés en octobre 2022. Les études Mont Blanc et Denali ont été conçues afin de se conformer aux exigences réglementaires pour des études de sécurité et d'efficacité de phase 3 pour des soumissions de demandes d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Chine. Les études fourniront également des données aux pays acceptant le même ensemble de données cliniques pour approbation. Toutes les activités de développement sont supervisées par un Comité de Gouvernance Conjoint comprenant des représentants des deux sociétés, Ocumension étant responsable d'entreprendre toutes les activités à ses propres frais. Selon les termes de l'accord signé en 2018, Nicox a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 470, à leurs frais, dans le territoire précité. Selon les termes de l'accord, Nicox a reçu d'Ocumension un paiement initial de 3 millions d'euros et était éligible à recevoir un paiement supplémentaire de 2,5 millions d'euros lorsque Nicox initiera une étude clinique de phase 3 pour le NCX 470 en dehors du territoire objet de l'accord. Nicox était également éligible à recevoir des paiements d'étapes potentiels supplémentaires d'un montant pouvant atteindre d'une part, 14,5 millions d'euros liés à l'avancement du développement de NCX 470 jusqu'à l'approbation réglementaire et, d'autre part, des paiements d'un montant pouvant atteindre 16,25 millions d'euros répartis sur trois étapes commerciales distinctes lorsque les ventes potentielles atteindront 200 millions d'euros sur le territoire précité, ainsi que des redevances échelonnées de 6% à 12% sur les ventes.

L'accord de licence a été amendé en mars 2020 et selon les termes de ce nouvel amendement, Ocumension a payé à Nicox un montant de 15 millions d'euros (au lieu de l'ensemble des paiements d'étape du contrat original), a acquis des droits exclusifs supplémentaires pour le NCX 470 pour la Corée et l'Asie du Sud-Est et a convenu de payer 50% des coûts de la deuxième étude clinique de phase 3 Denali dans le glaucome pour le NCX 470. Aucun futur paiement d'étape pour le NCX 470 ne sera dû par Ocumension à Nicox. Dans le cas où l'étude conjointe ne serait pas menée à son terme, des remboursements partiels et limités

de ce paiement pourraient dus. Les redevances échelonnées de 6% à 12% de l'accord original restent inchangées et s'appliqueront aux ventes dans les territoires initiaux et supplémentaires.

En mars 2019, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension pour le développement et la commercialisation sur le marché chinois de son produit, ZERVIA[®] pour le traitement des conjonctivites allergiques. Nicox a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIA, à leurs frais, dans le territoire précité. En mars 2020, Nicox a amendé avec Ocumension Therapeutics cet accord de concession de licence allouant à Ocumension les droits exclusifs de ZERVIA étendus à la majorité des pays d'Asie du Sud-Est. Selon les termes d'un nouvel amendement à l'accord conclu en juillet 2021, Ocumension a effectué un paiement à Nicox d'un montant de 2 millions de dollars au titre du paiement anticipé de toutes les étapes futures de développement et réglementaires pour ZERVIA. Nicox est toujours éligible à recevoir d'Ocumension les mêmes paiements d'étape liés aux ventes d'un montant pouvant atteindre jusqu'à 17 millions d'euros ainsi que des redevances échelonnées de 5% à 9% sur les ventes nettes de ZERVIA. Les potentielles ventes nettes annuelles en Chine sont estimées par Ocumension à plus de 100 millions de dollars d'ici 7 ans. Les autres termes de l'accord original restent inchangés. Toutes les activités de développement sont supervisées par un Comité de Gouvernance Conjoint comprenant des représentants des deux sociétés, Ocumension étant responsable de toutes les activités à ses propres frais. En février 2022, une étude clinique de phase 3 pour le ZERVIA en Chine a été achevée et une demande d'autorisation de mise sur le marché en Chine a été déposée en avril 2023. Cette demande bénéficie de la procédure d'examen et d'approbation prioritaire de la *National Medical Products Administration of the People's Republic of China* (NMPA), ce qui devrait accélérer le processus d'approbation et le lancement commercial de ZERVIA en Chine attendus en 2024.

En juin 2019, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension pour le développement et la commercialisation de son candidat médicament, NCX 4251 sur le marché chinois. Ocumension est responsable, à ses propres frais, de toutes les activités de développement nécessaires à l'approbation du NCX 4251 dans le territoire précité. Ces activités sont supervisées par un Comité de Gouvernance Conjoint comprenant des représentants des deux sociétés. Nicox a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation du NCX 4251 dans la blépharite dans le territoire précité. Comme prévu dans les termes de l'accord, Nicox et Ocumension ont par la suite convenu de changer l'indication cible pour la sécheresse oculaire sans changement quant aux conditions financières ou autres conditions contractuelles. Selon les termes de l'accord, Nicox a reçu un paiement initial de 2,3 millions de dollars et pourrait potentiellement recevoir des paiements d'étape liés au développement et aux ventes d'un montant pouvant atteindre jusqu'à 11,3 millions de dollars (10 millions d'euros) ainsi que des redevances échelonnées de 5% à 10% sur les ventes de NCX 4251.

Pfizer

En août 2009, Nicox a conclu avec Pfizer un contrat mettant fin à ses précédents accords de collaboration datés d'août 2004 et de mars 2006. Selon les termes de ce contrat, Nicox a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation pour le latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA), 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 a également accès à certaines informations de développement du XALATAN (solution ophtalmique de latanoprost) 0,005 % appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du XALATAN. En contrepartie, Nicox s'est engagé à verser à Pfizer deux paiements d'étape ; l'un d'un montant de 15 millions de dollars lié à l'approbation de VYZULTA aux Etats-Unis (ou d'un montant inférieur s'il n'est approuvé qu'en Europe et au Japon), l'autre d'un montant de 15 millions de dollars lié

à la réalisation d'objectifs de ventes prédéfinis. Le premier paiement d'étape a été réalisé en décembre 2017. Pfizer pourrait également recevoir des redevances sur les ventes. Le pourcentage des redevances dues à Pfizer sur les potentielles futures ventes est à un chiffre et se trouve en bas de fourchette pour les ventes aux Etats-Unis et les ventes réalisées directement par Nicox hors Etats-Unis. Concernant les ventes réalisées par les licenciés de la Société hors Etats-Unis, le montant des redevances dues à Pfizer est le plus élevé du pourcentage applicable aux ventes réalisées hors Etats-Unis et d'un pourcentage à deux chiffres (en bas de fourchette) du chiffre d'affaires que Nicox reçoit de ces licenciés. Nicox a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement potentiel de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

Samil Pharmaceutical

En décembre 2019, la Société a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Samil Pharmaceutical Co., Ltd pour le développement et la commercialisation en Corée du Sud de ZERVIA[®] (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. Nicox a concédé à Samil les droits exclusifs pour développer et commercialiser ZERVIA en Corée du Sud et l'accord a été étendu en février 2022 pour inclure le Vietnam. Samil Pharmaceutical est considéré comme l'une des sociétés coréennes de premier plan spécialisée dans les thérapies ophtalmiques, dont la recherche et le développement de médicaments dans le domaine de l'ophtalmologie.

Nicox est éligible à recevoir des redevances de 10% sur les ventes nettes de ZERVIA en Corée du Sud et un paiement d'étape de 5% sur les ventes nettes pour chaque année civile pour laquelle celles-ci excèderaient un montant d'environ 900 000 dollars (au taux de change en vigueur). Nicox recevra également des paiements à l'occasion de la signature du contrat, et potentiellement lors de l'approbation et du lancement commercial, lesquels représenteraient un montant au total d'environ 250 000 dollars. Samil Pharmaceutical sera responsable, à ses frais, des activités de développement et de commercialisation de ZERVIA en Corée du Sud et au Vietnam. L'approbation de ZERVIA dans ce territoire devrait nécessiter, au-delà du dossier approuvé d'autorisation de mise sur le marché américain (*New Drug Application*, NDA), un transfert des activités de fabrication et le développement pharmaceutique qui lui est associé.

Il est précisé que les accords de collaboration mentionnés ci-dessus ne sont pas assortis de pénalités en cas de résiliation. La résiliation des accords Bausch & Lomb et EyeVance auraient par ailleurs l'impact le plus significatif pour la Société.

1.2.2.2. Autres accords de licence

Nicox a actuellement d'autres partenariats en sommeil. Par exemple, dans le cadre de sa collaboration avec Portola Pharmaceuticals, Inc., Nicox dispose des droits exclusifs pour développer conjointement certaines de leurs petites molécules non cliniques pour des indications ophtalmiques topiques, mais, à ce jour, aucun composé n'a été sélectionné pour être développé dans le cadre de cet accord. Au regard de sa collaboration avec Merck, ce dernier peut choisir de développer certains des composés donneurs d'oxyde nitrique de Nicox dans le domaine cardiovasculaire. À l'heure actuelle, ces partenariats ne devraient pas avoir d'impact sur la situation financière à venir de la Société.

1.2.2.3. Fabrication et approvisionnement

Nicox ne dispose d'aucune usine de fabrication ni d'aucune plateforme logistique. Nicox doit donc conclure des accords avec des tiers pour la fabrication et l'approvisionnement de ses candidats médicaments en cours de développement. Ces tiers peuvent soit en assurer la fabrication et l'assemblage eux-mêmes, soit sous-traiter une ou plusieurs étapes à d'autres prestataires externes.

L'activité de Nicox est dès lors soumise à des risques liés à sa dépendance envers des fournisseurs tiers. Ces risques sont exposés plus en détail à la section 2.7 « Facteurs de risque » du présent Rapport annuel.

1.2.3. Brevets

1.2.3.1. Politique de protection de la 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 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 2.7 « Facteurs de risques » du présent Rapport annuel traitant des facteurs de risque liés à la protection incertaine procurée par les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle.

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

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.

1.2.3.2. Nature et couverture des familles de brevets détenues par la Société

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 non-stéroïdiens, des prostaglandines, des inhibiteurs d'angiotensine et des donneurs d'oxyde nitrique.

Au 31 décembre 2022, le portefeuille de brevets de Nicox comprenait 432 brevets délivrés, 122 demandes de brevets en instance et 4 demandes de brevets dans le cadre du *Patent Cooperation Treaty* (PCT). Aux États-Unis, le portefeuille de brevets de Nicox comprend 46 brevets délivrés et 12 demandes de brevets. De plus, 19 brevets européens ont été délivrés par l'Office Européen des Brevets (OEB) et validés dans les principaux pays européens, et 9 demandes de brevets européens sont en cours d'examen auprès de l'OEB.

Le latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA) est protégé aux États-Unis par quatre brevets qui expirent en 2025. Une demande d'extension de la durée de protection a été déposée en décembre 2017. En mars 2021, l'Office Américain des Brevets et des Marques (*United States Patent and Trademark Office*, USPTO) a publié une communication confirmant que le brevet couvrant VYZULTA est éligible à une extension de la durée de protection. Le délai est d'environ deux ans pour une décision finale de l'Office Américain des Brevets et des Marques et la délivrance d'un certificat d'extension de la durée de brevet. Une extension de la durée de brevet pourrait offrir une protection supplémentaire jusqu'en 2030. Le 17 mai 2022, Gland Pharma Limited a soumis une notification de certification du paragraphe IV concernant la protection par brevet de Vyzulta® référencé dans le l'Orange Book de la FDA.

En Europe, un brevet couvrant le latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA) a été délivré en février 2016 et validé dans 36 états membres de l'EPC (*European Patent Convention*), 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 déposée (SPC, *Supplementary Protection Certificate*).

Teva Pharmaceutical Industries Ltd a formé opposition à l'encontre du brevet européen couvrant le latanoprostène bunod devant l'Office Européen des Brevets (OEB) le 23 novembre 2016. Le 13 juillet 2018, l'Office Européen des Brevets a rejeté cette opposition et a décidé de maintenir le brevet tel que délivré. Teva Pharmaceuticals a interjeté appel de cette décision de l'OEB le 12 septembre 2018. Le 20 juin 2022, Teva a retiré l'appel. Le 7 juillet 2022, la chambre de recours de l'OEB a clos la procédure de recours. La décision de l'OEB est devenue définitive et le brevet est maintenu tel que délivré.

Au Japon, le latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA) est protégé par un brevet qui expire en 2024.

ZERVIA est protégé aux États-Unis par 4 brevets expirant en 2030 et 2032, répertoriés dans *Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations* (communément appelé Orange Book), publié par la FDA américaine. Le 5 janvier 2022, l'Office Européen des Brevets (OEB) a délivré un brevet européen qui couvre ZERVIA jusqu'en 2030.

Au Japon, ZERVIA fait l'objet de 2 brevets qui expirent en mars 2030.

Le NCX 4251 est protégé aux États-Unis et en Europe par des brevets expirant en 2033.

En juillet 2020, Nicox a déposé une demande de brevet PCT et des demandes de brevet nationales aux États-Unis, en Europe (EPC), en Chine, au Japon, à Taiwan et en Argentine couvrant le procédé de préparation de la formulation du NCX 4251 et la formulation de NCX 4251 comme produit. Les brevets européen, japonais et chinois ont été délivrés, apportant une couverture pour le NCX 4251 jusqu'en 2040. Si un brevet de la même famille de brevets est délivré, il assurera une couverture par brevet mondiale jusqu'en 2040.

Le NCX 470 est couvert par une famille de brevets qui inclut le brevet délivré US 8 101 658 qui expire en 2029 et le brevet européen EP 2 274 279 qui a été validé en France, en Allemagne, en Italie, en Espagne et au Royaume-Uni. La famille de brevets produit comprend également des brevets délivrés au Canada, au Japon, en Chine, à Hong Kong, en Argentine et en Inde qui sont en vigueur jusqu'en 2029. Le brevet US 8 101 658 est éligible pour une extension de la durée du brevet qui, si elle devait être accordée, pourrait se traduire par un recul de la date d'expiration pour une durée pouvant atteindre 5 ans.

En juillet 2019, Nicox a déposé une demande de brevet PCT et des demandes de brevet nationales aux Etats-Unis, en Europe (EPC), en Chine, au Japon, à Taiwan et en Argentine couvrant la formulation de NCX 470 en développement. Les brevets ont été délivrés aux Etats-Unis, en Europe, au Japon et en Chine prolongeant la protection du brevet de formulation du NCX 470 jusqu'en 2039.

En février 2018, Nicox a déposé une demande de brevet européen et en février 2019 une demande de brevet correspondante PCT couvrant un procédé de synthétisation industrielle du NCX 470. En Europe, le brevet a été accordé le 30 septembre 2020 et a été validé dans 17 états membres de l'*European Patent Convention* (EPC). Ce brevet protège le procédé et le produit préparé par le procédé jusqu'en 2038. La demande de brevet nationale aux Etats-Unis dans le cadre du *Patent Cooperation Treaty* (PCT) a été accordée en avril 2021, les demandes de brevets nationales aux Etats-Unis et dans d'autres pays, si accordées, fourniraient une couverture par brevet mondiale pour le NCX 470 jusqu'en 2039. Entre 2020 et 2022, Nicox a déposé trois demandes de brevet supplémentaires couvrant les procédés industriels améliorés pour la synthèse du NCX 470. Ces familles de brevet dans le cadre du PCT, si elles sont accordées, apporteront une protection par brevet jusqu'en 2042.

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 l'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. 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 valident les arguments de la Société en faveur de telles prolongations, ni, si ces extensions sont accordées, leur durée.

Ci-dessous sont listées les différentes familles de brevets détenues par la Société au 31 décembre 2022. Pour chaque famille de brevets, un tableau reprend les différents membres de la famille en vigueur, par pays, avec la date d'expiration maximale possible sous réserve du paiement régulier des redevances de maintien en vigueur et l'absence de remise en cause de la validité du brevet concerné.

VYZULTA™ (latanoprostène bunod)**Nom de la famille de brevets : DERIVES DE PROSTAGLANDINES**

Cette famille de brevets couvre des dérivés nitroxy d'analogues F2α de prostaglandines ayant une activité pharmacologique améliorée et une tolérance renforcée ainsi que leur utilisation pour le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire et ses formes pharmaceutiques sont spécifiquement divulguées et revendiquées.

Le latanoprostène bunod est utilisé pour le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire et ses formulations pharmaceutiques sont spécifiquement divulguées et revendiquées.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N°brevet/ N°publication	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Europe#	EP 1 704 141	27-Dec-2004	24-Fev-2016	27-Dec-2024
	Europe§	EP 3 002 277	27-Dec-2004	16-Nov-2019	27-Dec-2024
	Etats-Unis	US 7,273,946^	05-Jan-2005	25-Sep-2007	03-Oct-2025
	Etats-Unis	US 7,629,345^	05-Jan-2005	08-Dec-2009	05-Jan-2025
	Etats-Unis	US 7,910,767	05-Jan-2005	22-Mar-2011	05-Jan-2025
	Etats-Unis	US 8,058,467^	05-Jan-2005	15-Nov-2011	05-Jan-2025
	Etats-Unis	US 7,449,469	05-Jan-2005	11-Nov-2008	05-Jan-2025
	Japon	JP 3 984 283	27-Dec-2004	13-Juil-2007	27-Dec-2024
	Chine	CN 100469765	27-Dec-2004	18-Mar-2009	27-Dec-2024
	37 autres pays		Dec-2004/Jan-2005	Août-2006/Mai-2018	Dec-2024 / 5-Jan-2025
En cours d'examen	6 pays		27-Dec-2004	-	27-Dec-2024

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

(#) EP 1 704 141 a été validé dans 37 états membres de l'European Patent Convention (EPC). Le 23 novembre 2016, Teva Pharmaceutical Industries Ltd a formé opposition à l'encontre du brevet européen couvrant le latanoprostène bunod devant l'Office Européen des Brevets (OEB). Le 13 juillet 2018, l'OEB a rejeté cette opposition et a décidé de maintenir le brevet tel que délivré. Teva Pharmaceuticals a interjeté appel de cette décision de l'OEB le 12 septembre 2018. En mars 2019, Nicox a déposé sa déclaration d'appel. Le 20 juin 2022, Teva a retiré l'appel. Le 7 juillet 2022, la chambre de recours de l'OEB a clos la procédure de recours. La décision de l'OEB est devenue définitive et le brevet est maintenu tel que délivré.

(§) EP 3 002 277 a été validé en FR, DE, IT, GB, ES et IE

(^) U.S. 7,273,946, U.S. 7,629,345 et U.S. 8,058,467 sont référencés dans l'Orange Book pour VYZULTA

Le 17 mai 2022, Gland Pharma Limited a soumis une notification de certification du paragraphe IV concernant la protection par brevet de Vyzulta® référencé dans l'Orange Book de la FDA

En décembre 2017, Nicox a déposé des demandes d'extension de la protection (PTE, Patent Term Extension) pour U.S. 7,273,946, U.S. 8,058,467 et U.S.7,629,345 auprès de l'*United States Patent and Trademark* (USPTO)

En avril 2021, l'Office Américain des Brevets et des Marques (*United States Patent and Trademark* (USPTO)) a confirmé que les brevets sont éligibles à une extension de la durée de protection.

NCX 470 (Bimatoprost donneur de NO)

Nom de la famille de brevet : PROSTAMIDES DONNEURS D'OXYDE NITRIQUE

Cette famille de brevets couvre des dérivés de nitroxy de bimatoprost et leur utilisation pour traiter le glaucome et l'hypertension oculaire.

NCX 470 est spécifiquement divulgué et revendiqué.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N° Brevet/ N° Application	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Europe#	EP 2 274 279	11-Mai-2009	31-Juil-2013	11-Mai-2029
	Etats-Unis	US 8,101,658	11-Mai-2009	24-Jan-2012	11-Mai-2029
	Japon	JP 5 401 540	11-Mai-2009	01-Nov-2013	11-Mai-2029
	Chine§	CN 102099330	11-Mai-2009	30-Avr-2014	11-Mai-2029
	Canada	CA 2,723,704	11-Mai-2009	22-Août-2017	11-Mai-2029
	Inde	IN 307590	11-Mai-2009	19-Fev-2019	11-Mai-2029
	Argentine	AR 076731	11-Mai-2009	31-Oct-2016	11-Mai-2029

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

(#) EP 2 274 279 a été validé en FR, DE, IT, GB et ES

(§) Le brevet chinois a été étendu à Hong Kong (HK 1160835)

NCX 470 formulation du collyre

Nom de la famille de brevets : COMPOSITIONS OPHTALMIQUES CONTENANT UN PROSTAMIDE DONNEUR D'OXYDE NITRIQUE

Cette famille de brevets couvre des compositions ophtalmiques aqueuses sous forme de solution contenant du NCX 470 et du macrogol 15 hydroxystearate comme seul agent solubilisant et un procédé pour leur préparation.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet/ N°Publication	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Europe [#]	EP 3 593 788	10-Juil-2019	28-Oct-2020	10-Juil-2039
	Etats-Unis	US 10,688,073	10-Juil-2019	23-Juin-2020	10- Juil -2039
	Etats-Unis	US 11,020,368	11-Mar-2020	01-Juin-2021	10-Juil-2030
	Chine [§]	CN 110237031	10-Juil-2019	11-Fev-2022	10-Juil-2039
	Chine [§]	CN 111249228	4-Mar-2020	03-Mai-2022	10-Juil-2039
	Japon	JP 7080268	4-Mar-2020	26-Mai-2022	10-Juil-2039
	Japon	JP 6672512	10-Juil-2019	02-Mar-2022	10-Juil-2039
	Brunei Darussalam	BN/N/0001/2021	10-Juil-2019	29-Dec-2021	10-Juil-2039
En cours d'examen	Europe	EP 3 718 535	29-Avr-2020	-	10-Juil-2039
	Etats-Unis	US 2021-0128458	11-Jan-2021	-	10-Juil-2039
	Etats-Unis	US 2021-0220316	29-Mar-2021	-	10-Juil-2039
	Japon	JP 2022-084562	24-Mai-2022	-	10-Juil-2039
	17 autres pays	-	10-Juil-2019	-	10-Juil-2039

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

(#) EP 3 583 788 a été validé dans 38 états membres de l'European Patent Convention (EPC) et en Bosnie-Herzégovie, Montenegro, Moldovie, Maroc, Tunisie et Hong Kong et enregistré au Cambodge

(§) Les brevets chinois ont été étendus à Hong Kong et Macao (J/005948, J/006238)

NCX 470 procédé de préparation

Nom de la famille de brevets : PROCEDE DE PREPARATION D'UN ANALOGUE DE PROSTAGLANDINE DONNEUR D'OXYDE NITRIQUE

Cette famille de brevets couvre un procédé de préparation à grande échelle de l'acide hexanoïque, 6-(nitrooxy)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(ethylamino)-7-oxo-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phenylethyl)-2-propen-1-yl ester (NCX470)

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet / N°Publication	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Europe [#]	EP 3 530 649	21-Fev-2018	30-Sept-2020	21-Fev-2038
	Europe [§]	EP 3 757 089	10-Juil-2020	11-Mai-2022	21-Fev-2028
	Etats-Unis	US 10,988,438	12-Fev-2019	27-Avt-2021	12-Fev-2039
En cours d'examen	Chine	CN 111757868	12-Fev-2019	-	12-Fev-2039
	Japon	JP 2021-514371	12-Fev-2019	-	12-Fev-2039
	14 autres pays	-	Fev-2019	-	12-Fev-2039

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

(#) EP 3 530 649 a été validé dans 7 états membres de l'European Patent Convention (EPC)

(§) EP 3757 089 a été validé en FR, DE, IT, GB, ES et IE

NCX 470 procédé de préparation

Nom de la famille de brevets : PROCEDE DE PREPARATION D'UN ANALOGUE DE PROSTAGLANDINE DONNEUR D'OXYDE NITRIQUE

Cette famille de brevets couvre un procédé de préparation amélioré de l'acide hexanoïque, 6-(nitrooxy)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(ethylamino) Ester de -7-oxo-2-heptén-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phenylethyl)-2-propen-1-yle (NCX470).

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet/ N°Publication	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration
En cours d'examen	Europe	EP 3 772 511	05-Août-2019	-	05-Août-2039
	Etats-Unis	US 2022/274924	03- Août -2020	-	003-Août-2040
	Chine	CN 114174261	03-Août-2020	-	03-Août-2040
	4 autres pays	-	03-Août-2020	-	03-Août-2040

NCX 470 procédé de préparation

Nom de la famille de brevets : PROCEDE DE PREPARATION D'UN ANALOGUE DE PROSTAGLANDINE DONNEUR D'OXYDE NITRIQUE

Cette famille de brevets couvre un procédé de préparation de l'acide hexanoïque, 6-(nitrooxy)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(ethylamino)-7-oxo-2-heptén-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phenylethyl)-2-propén-1-yl ester (NCX470) ayant une pureté chimique élevée. L'invention décrit également la préparation d'acide 6-(nitrooxy)hexanoïque très pur qui est un intermédiaire clé de la synthèse.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet/ N°Publication	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Actif	PCT§	WO 2022/167070	3-Fev-2021	-	-
En cours d'examen	2 pays	-	28-Jan-2022	-	28-Jan-2042

(§) PCT application WO 2022/167070 entrera dans les phases nationale/régionale en août 2023

ZERVIA® (cétirizine)**Nom de la famille de brevets : FORMES OPHTALMIQUES ET METHODE D'UTILISATION**

Cette famille de brevets couvre des formes ophtalmiques topiques contenant de la Cétirizine et ses sels, où la Cétirizine est présente à hauteur de 0,1% à 0,25% (m/v), et une méthode pour soulager les signes et symptômes de la conjonctivite allergique par administration topique des formes ophtalmiques.

ZERVIA®, forme ophtalmique à 0,24% de chlorhydrate de Cétirizine et son utilisation pour le traitement des démangeaisons oculaires associées à la conjonctivite allergique sont spécifiquement revendiquées.

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc.

Statut du brevet	Territoire	N° Brevet/ N°Application	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Etats-Unis	US 9,254,286 [^]	15-Mar-2010	09-Fev-2016	09-Juil-2032
	Etats-Unis	US 8,829,005 [^]	21-Mai-2013	09-Sep-2014	15-Mar-2030
	Etats-Unis	US 9,750,684 [^]	29-Dec-2015	05-Sept-2017	15-Mar-2030
	Etats-Unis	US 9,993,471 [^]	10-Mar-2017	12-Juin-2018	15-Mar-2030
	Etats-Unis	US 8,569,273	22-Sept-2010	29-Oct-2013t	15-Mar-2030
	Etats-Unis	US 10,675,279	06-Juin-2018	09-Juin-2020	15 Mar 2030
	Etats-Unis	US 10,987,352	03-Avr-2020	27-Avr-2021	15 Mar 2030
	Japon	JP 6033677	15-Mar-2010	04-Nov-2016	15-Mar-2030
	Japon	JP 6144393	12-Août-2016	19-Mai-2017	15-Mar-2030
	Japon	JP 6893573	13-Mai-2020	03-Juin-2021	15-Mar-2030
	Japon	JP 7088980	13-Mai-2020	13-Juin2022	15-Mar-2030
	Japon	JP 6449202	12-Août-2016	14-Dec-2018	15-Mar-2030
	Europe [#]	EP 2 408 453	15-Mar-2010	05-Jan-2022	15-Mar-2030
	Canada	CA 2,755,679	15-Mar-2010	12-Sept-2017	15-Mar-2030
En cours d'examen	Etats-Unis	US2020/0405711	11-Sept-2020	-	15-Mar-2030
	Etats-Unis	US 2021/0290617	27-Mai-2021	-	15-Mar-2030
	Europe	EP 3 943 069	16-Jan-2021	-	15-Mar-2030
	Japon	JP 2021138760	15-Juin-2021		15-Mar-2030

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

([^]) U.S. 9,254,286, U.S. 8,829,005, U.S. 9,750,684 et U.S. 9,993,471 sont référencés dans l'Orange Book pour ZERVIA®

([#]) EP 2 408 453 a été validé en FR, DE, IT, ES, GB, PT et TR

NCX 4251 (propionate de fluticasone nanocristallin Form A)**Nom de la famille de brevets : PREPARATION DES AGENTS HYDROPHOBES THERAPEUTIQUES, METHODE DE FABRICATION ET D'UTILISATION**

Cette famille de brevets couvre des nanocristallins de forme A de propionate de fluticasone où les nanocristallins ont la direction de l'axe cristallographique C substantiellement normale à la surface qui définit l'épaisseur des nanocristallins et une moyenne de la taille de la particule de 100 nm à 1000 nm.

Cette famille de brevets couvre également des nanosuspensions comprenant des nanocristallins de propionate de fluticasone (forme A), des méthodes pour traiter ou soulager les symptômes de blépharite, de l'inflammation oculaire post-opératoire, de la sécheresse oculaire ou de l'allergie oculaire ainsi que la méthode de sonocristallisation de préparation des nanocristallins de propionate de Fluticasone.

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc.

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet/ N°Publication	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration *
Délivré	Etats-Unis	US 8,765,725	07-jan-2013	01-juillet-2014	07-jan-2033
	Etats-Unis	US 10,174,071	26-juillet-2017	08-janv-2019	06-mai-2033
	Etats-Unis	US 10,954,263	29-nov-2018	23-mars-2021	06-mai-2033
	Japon	JP 6285419	06-mai-2013	09- fév-2018	06-mai-2033
	Japon	JP 6564891	01-fév-2018	02-août-2019	06-mai-2033
	Japon	JP 6752940	17-juin-2019	21-août-2020	06-mai-2033
	Japon	JP 6972255	19-août-2020	05-nov-2021	06-mai-2033
	Europe [^]	EP 2 847 207 [^]	06-mai-2013	27-mars-2019	06-mai-2033
	Europe [#]	EP 3 517 541 [#]	11-fév-2019	15-juillet-2020	06-mai-2033
	Chine [§]	CN 107880091	23-nov-2017	18-déc-2020	06-mai-2033
	Chine [§]	CN 104350063	06-mai-2013	05-jan-2018	06-mai-2033
	Canada	CA 2.872.845	06-mai-2013	09-nov-2021	06-mai-2033
	5 autres pays	-	06-mai-2013	2018-2020	06-mai-2033
En cours d'examen	Europe	EP 3 741 772 A1	29-mai-2020	-	06-mai-2033
	Etats-Unis	2021/300963	17-fév-2021	-	06-mai-2033
	3 autres pays		06-mai-2013	-	06-mai-2033

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets.

([^]) EP 2 847 207 a été validé dans 13 états membres de l'European Patent Convention (EPC)

([#]) EP 3 517 541 a été validé dans 25 états membres de l'European Patent Convention (EPC)

([§]) Les brevets chinois ont été étendus à Hong Kong et Macao (HK 1207087, HK 1252481, J/004743)

NCX 4251 (Suspensions de nanocristaux de propionate de fluticasone Forme A)

Nom de la famille de brevets : PROCEDE DE PREPARATION DE SUSPENSIONS DE NANOCRISTAUX DE PROPIONATE DE FLUTICASONE FORME A AQUEUSE STERILE OPHTALMIQUE

Cette famille de brevets couvre la préparation de suspensions aqueuses contenant des nanocristaux de propionate de fluticasone (Forme A) ayant une granulométrie moyenne de 100 nm à 1000 nm.

Cette famille de brevets décrit également la nanosuspension contenant des nanocristaux de propionate de fluticasone en cours de développement et un procédé de traitement de la blépharite, de la blépharite postérieure, du dysfonctionnement des glandes de Meibomius ou de la sécheresse oculaire, le procédé comprenant l'application topique sur les paupières, les cils ou le bord des paupières de la nanosuspension aqueuse ophtalmique.

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc.

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet/ N°Publication	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Europe [§]	EP 3 769 753	21-Juil-2020	17-Nov-2021	21-Juil-2040
	Etats-Unis	US 11,406,596	21-Juil-2020	09-Août-2022	21-Juil-2040
	Chine [#]	CN 111821261	21-Juil-2020	26-Juil-2022	21-Juil-2040
	Jaoan	JP 7021301	21-Juil-2020	07-Fev-2022	21-Juil-2040
En cours d'examen	Etats-Unis	US 2022/241296	21-Jan-2022	-	21-Juil-2040
	Etats-Unis	US 2022/0323352	27-Juil-2022	-	21-Juil-2040
	Japon	JP 2022062172	3-Fev-2022		21-Juil-2040
	Chine	CN 115120557	21-Juil-2020	-	21-Juil-2040
	17 autres pays		21-Juil-2020	-	21-Juil-2040

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

(§) EP 3 769 753 a été validé dans tous les états membres (38) de l'European Patent Convention (EPC) et en Bosnie-Herzégovine, au Monténégro, en Moldavie, au Maroc, et en Tunisie et enregistré au Cambodge

(#) Le brevet chinois a été étendu à Hong Kong et Macao

NCX 4280 (précédemment AC-120)

Nom de la famille de brevets : METHODE POUR LE TRAITEMENT ET LA PREVENTION DU GONFLEMENT PALBEPRAL

Cette famille de brevets couvre l'utilisation d'une composition comprenant de l'Oxymétazoline et de la glycérine pour traiter le gonflement palpébral. Cette famille de brevets divulgue également des compositions pharmaceutiques topiques comprenant un agent osmotiquement actif et un agent vasoconstricteur. L'agent osmotiquement actif préféré est la glycérine et l'agent vasoconstricteur préféré est choisi entre l'Oxymétazoline ou la Naphazoline.

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc

Statut du brevet	Territoire	N° Brevet	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Etats-Unis	US 8,685,439	26-avril-2007	01-avril-2014	09-juillet-2030
En cours d'examen	Etats-Unis	US 2021/0177807	07-déc-2020	-	26-avril-2027

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

NCX 4240

Nom de la famille de brevets : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE EFFICACE DANS L'INDICATION DE LA CONJONCTIVITE VIRALE

La famille de brevets couvre une composition pharmaceutique comprenant le iota carrageenan en tant que principe actif antiviral ainsi que son utilisation dans le traitement prophylactique ou thérapeutique des infections virales de l'œil causées par un adénovirus de sous-type D ou le virus de la grippe de sous-type H7.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N° Brevet	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration
Délivré	Etats-Unis	US 10,220,055	20-Jan-2015	05-Mar-2019	20-Jan-2035
	Canada	CA 2,937,402	20-Jan-2015	12-Juil-2022	20-Jan-2035
	Japon	JP 6635343	20-Jan-2015	27-Dec-2019	20-Jan-2035
	Mexique	MX 375356	20-Jan-2015	23-Sept-2020	20-Jan-2035

Prostaglandines donneurs de NO-

Nom de la famille de brevet : DÉRIVÉS DE PROSTAGLANDINE LIBÉRANT DE L'OXYDE NITRIQUE POUR LE TRAITEMENT DU GLAUCOME À TENSION NORMALE

Cette famille de brevets couvre l'utilisation du NCX116 (VYZULTA) dans une méthode pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à pression normale.

Titulaire du brevet : Nicox SA et Bausch & Lomb

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet/ N°Publication	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Etats-Unis	US 11,058,691	07-Nov-2017	13-Juil-2021	21-Mar-2038
	Japon	JP 7055802	07-Nov-2017	08-Avr-2022	07-Nov-2037
En cours d'examen	Canada	CA 3,043,000	07-Nov-2017	-	07-Nov-2037
	Brésil	BR1120190093303	07-Nov-2017	-	07-Nov-2037
	Corée	KR 20190104993	07-Nov-2017	-	07-Nov-2037
	Turquie	NA	07-Nov-2017	-	07-Nov-2037

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

Prostaglandines donneurs de NO

Nom de la famille de brevets : DÉRIVÉS DU FLUPROSTÉNOL DONNEURS D'OXYDE NITRIQUE

Les Etats-Unis ont accordé un brevet couvrant les dérivés du 15-nitrooxy de fluprostenol, l'utilisation de ces composés pour le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire, ainsi que la formulation pharmaceutique contenant les dérivés du 15-nitrooxy de fluprostenol.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet/ N°Publication	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Etats-Unis	US 10,280,138	28-Jan-2016	07-Mai-2019	28-Jan-2036

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

Prostaglandines donneurs de NO

Nom de la famille de brevets : DERIVES DE L'ACIDE LIBRE DE LATANOPROST DONNEURS D'OXYDE NITRIQUE

Les Etats-Unis ont accordé un brevet couvrant les dérivés du 15-nitrooxys de latanoprost ou de l'acide libre de latanoprost, l'utilisation de ces composés pour le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire ainsi que la formulation contenant les dérivés du 15-nitrooxyde latanoprost ou de l'acide libre de latanoprost.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet/ N°Publication	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Etats-Unis	US 10,047,047	22-Mar-2016	14-Août-2018	22-Mar-2036

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

Prostaglandines donneurs de NO

Nom de la famille de brevets : COMPOSES DE PROSTAGLANDINES OPTIMISES PAR DE L'OXYDE NITRIQUE, COMPOSITIONS ET MODES D'UTILISATION

La famille de brevets couvrant les composés de prostaglandines optimisés par de l'oxyde nitrique dans lesquels le groupe donneur d'oxyde nitrique est une molécule hétérocyclique, les méthodes pour traiter les troubles ophtalmiques comprenant l'administration d'une prostaglandine optimisée par un oxyde nitrique, seule ou en combinaison avec un autre agent thérapeutique.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet/ N°Publication	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Etats-Unis	US 8,067,414	19-Mar-2007	29-Nov-2011	31-Jan-2028
	Etats-Unis	US 8,846,674	18-Oct-2011	30-Sept-2014	19-Mar-2027
	Canada	CA 2,647,859	19-Mar-2007	05-Jan-2016	19-Mar-2027

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

Inhibiteurs de la PDE-5 donneurs de NO et NCX 1728

Nom de la famille de brevets : INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTERASE DE TYPE 5 DONNEURS D'OXYDE NITRIQUE

Cette famille de brevets couvre les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5). L'invention inclut les composés et les méthodes de traitement d'une condition oculaire associée avec une élévation de la pression intraoculaire telle que l'hypertension oculaire et le glaucome.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet/ N°Publication	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
En cours d'examen	Europe	EP 3 833 395	31-Juil-2019	-	31-Juil-2039
	Etats-Unis	US 2021/322413	31-Juil-2019	-	31-Juil-2039
	Japon	JP 2021/533152	31-Juil-2019	-	31-Juil-2039
	Chine	CN 112566670	31-Juil-2019	-	31-Juil-2039
	10 autres pays		July/Aug-2019	-	July/Aug-2039

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

Inhibiteurs de la PDE-5 donneurs de NO et NCX 1728

Nom de la famille de brevets : COMPOSES POUR LE TRAITEMENT DU GLAUCOME ET DE L'HYPERTENSION OCULAIRE

Cette famille de brevets couvre les composés ophtalmiques comprenant un NO-PDE5 inhibiteur et un analogue de prostaglandine sélectionné parmi les composés suivants : latanoprost, bimatoprost, travoprost ou tafluprost. L'invention comprends également l'utilisation de ces combinaisons pour le traitement du glaucome, du glaucome à pression normale, de l'hypertension oculaire ainsi que des conditions ou pathologies oculaires associées à une pression intraoculaire élevée.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet/ N°Publication	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
En cours d'examen	Europe	EP 4 100 014	03-Fev-2021	-	03-Fev-2041
	Etats-Unis [§]	NA	03-Fev-2021	-	03-Fev-2041
	Japon [§]	NA	03-Fev-2021	-	03-Fev-2041
	Chine	CN 115038449	03-Fev-2021	-	03-Fev-2041
	Canada	CA 3,166,602	03-Fev-2021	-	03-Fev-2041

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

(§) Ces demandes de brevet sont des phases nationales/régionales de la demande PCT publiée sous le numéro WO 2021/156275 ; les numéros de publication ne sont pas encore disponibles

Donneurs d'oxyde nitrique

Nom de la famille de brevets : COMPOSES DONNEURS D'OXYDE NITRIQUE

La famille de brevets est associée à de l'oxyde nitrique libérant des dérivés isohexides (isosorbide, isomannite , isoidite) et des compositions comprenant un oxyde nitrique libérant un dérivé isohexide et au moins un composé sélectionné parmi les familles thérapeutiques suivantes: anti-inflammatoires non stéroïdiens, anti-thrombotiques, anti-inflammatoires stéroïdiens, ACE inhibiteurs, Antagoniste des récepteurs Angiotensin II, bloqueurs des récepteurs bêta-adrénergiques, Agoniste des récepteurs bêta-adrenergiques, statines, prostaglandines.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Europe§	EP 2 238 143	15-Jan-2009	15-Août-2012	15-Jan-2029
	Etats-Unis	US 8,003,811	15-Jan-2009	23-Août-2011	15-Jan-2029
	Japon	JP 5441928	15-Jan-2009	27-Dec-2013	15-Jan-2029
	Canada	CA 2,706,082	15-Jan-2009	3-Oct-2017	15-Jan-2029

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

(§) EP 2 238 143 a été validé en FR, DE, IT, GB et ES

Donneurs d'oxyde nitrique

Nom de la famille de brevets : COMPOSES DONNEURS D'OXYDE NITRIQUE SUR UNE STRUCTURE DE BASE DE QUINONE-

La famille de brevets couvre les composés donneurs d'oxyde nitrique ayant une structure de base de quinone, les procédés de leurs préparations et l'utilisation des composés pour traiter les conditions pathologiques pour lesquelles un déficit de NO joue un rôle important dans leur pathogénicité.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Europe [§]	EP 2 707 354	23-Oct-2012	29-Avr-2015	23-Oct-2032
	Etats-Unis	US 9,061,962	23-Oct-2012	23-Juin-2015	23-Oct-2032
	Etats-Unis	US 9,079,821	22-Jan-2014	14-Juil-2015	23-Oct-2032
	Japon	JP 6158194	23-Oct-2012	16-Juin-2017	23-Oct-2032
	Chine [#]	CN 103687843	23-Oct-2012	16-Nov-2016	23-Oct-2032
	Chine [#]	CN 103739499	13-Jan-2014	7-Sept-2016	23-Oct-2032
	Canada	CA 2,839,390	23-Oct-2012	15-Sept-2015	23-Oct-2032

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

(§) EP 2 707 354 a été validé en FR, DE, IT, GB et ES

(#) Le brevet chinois a été étendu à Hong Kong (HK 1196124, HK1197054)

Donneurs d'oxyde nitrique

Nom de la famille de brevets : COMPOSES DONNEURS D'OXYDE NITRIQUE SUR UNE STRUCTURE DE BASE DE QUINONE POUR UNE UTILISATION OPHTALMIQUE

La famille de brevets couvre les composés donneurs d'oxyde nitrique ayant une structure de base de quinone pour leur utilisation dans le traitement ou la prophylaxie du glaucome à pression intraoculaire élevée, du glaucome à pression intraoculaire normale et de l'hypertension oculaire.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Europe [§]	EP 2 911 656	10-Oct-2013	02-Dec-2020	10-Oct-2033
	Etats-Unis	US 9,446,015	10-Oct-2013	20-Sept-2016	10-Oct-2033
	Canada	CA 2,888,837	10-Oct-2013	02-Feb-2021	10-Oct-2033
	Japon	JP 6405312	10-Oct-2013	21-Sept-2018	10-Oct-2033
	Chine [#]	CN 104994845	10-Oct-2013	17-Nov-2017	10-Oct-2033

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

(§) EP 2 911 656 a été validé en FR, DE, IT, GB, IE et ES

(#) Le brevet chinois a été étendu à Hong Kong (HK1216505)

Donneurs d'oxyde nitrique

Nom de la famille de brevets : COMPOSES DONNEURS D'OXYDE NITRIQUE SUR UNE STRUCTURE DE BASE DE QUINONE POUR UNE UTILISATION OPHTALMIQUE

La famille de brevets couvre les composés donneurs d'oxyde nitrique ayant une base de quinone et leur utilisation dans le traitement ou la prophylaxie du glaucome et de l'hypertension oculaire.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Europe [§]	EP 2 986 288	14-Avr-2014	12-Air-2017	14-Avr-2034
	Etats-Unis	US 9,598,349	14-Avr-2014	21-Mar-2017	14-Avr-2034
	Canada	CA 2 909 622	14-Avr-2014	18-May-2021	14-Avr-2034
	Japon	JP 6306148	14-Avr-2014	16-Mar-2018	14-Avr-2034
	Chine [#]	CN 105263487	14-Avr-2014	22-Sept-2017	14-Avr-2034

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

(§) EP 2 986 288 a été validé en FR, DE, IT, GB, IE et ES

(#) Le brevet chinois a été étendu à Hong Kong (HK1220371)

Donneurs d'oxyde nitrique

Nom de la famille de brevets : COMPOSITIONS OPHTALMIQUES CONTENANT UN DONNEUR D'OXYDE

La famille de brevets couvre les composés comprenant un 4-nitrooxybutane-1-ol alkyl ester comme donneur d'oxyde nitrique et un médicament ophtalmique, l'utilisation de ces compositions pour contrôler la pression intraoculaire élevée associée au glaucome, à une hypertension oculaire ou à d'autres conditions ou pathologies.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Europe [§]	EP 3 021 870	07-Juil-2014	21-Fev-2018	07-Juil-2034
	Etats-Unis	US 9,895,335	07-Juil-2014	28-Fev-2018	07-Juil-2034
	Canada	CA 2,918,179	07-Juil-2014	16-Mar-2021	07-Juil-2034

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

(§) EP 3 021 870 a été validé en FR, DE, IT, GB, IE et ES

Donneurs d'oxyde nitrique

Nom de la famille de brevets : COMPOSES CARNOSINE DONNEURS D'OXYDE NITRIQUE

La famille de brevets couvre les composés dérivés de la carnosine donneurs d'oxyde nitrique, les procédés pour leur préparation et leur utilisation dans le traitement ou la prophylaxie du glaucome et de l'hypertension oculaire.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Europe [§]	EP 2 993 172	4-Sept-2014	19-Avr-2017	04-Sept-2034
	Etats-Unis	US 10,093,696	2-Sept-2015	09-Oct-2018	02-Sept-2035
	Canada	CA 2,959,795	2-Sept-2015	29-Nov-2022	02-Sept-2035
	Japon	JP 6616403	2-Sept-2015	15-Nov-2019	02-Sept-2035
	Chine [#]	CN 106795122	2-Sept-2015	27-Sept-2019	02-Sept-2035

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

(§) EP 2 993 172 a été validé en FR, DE, IT, GB, IE et ES

(#) Le brevet chinois a été étendu à Hong Kong (HK1237769)

Donneurs d'oxyde nitrique

Nom de la famille de brevets : COMBINAISONS DE PROSTAGLANDINES ET DE DONNEURS D'OXYDE NITRIQUE

La famille de brevets couvre des composés comprenant un isomannide donneur d'oxyde nitrique et une prostaglandine F2 α analogue, l'utilisation des composés pour le traitement du glaucome et de la pression intraoculaire élevée.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Europe [§]	EP 3 220 905	17-Nov-2015	09-Oct-2019	17-Nov-2035
	Etats-Unis	US 10,610,509	17-Nov-2015	07-Avr-2020	17-Nov-2035
	Japon	JP 6820847	17-Nov-2015	07-Jan-2021	17-Nov-2035
	Chine [#]	CN 106999452	17-Nov-2015	16-Oct-2020	17-Nov-2035
	Canada	CA 2,968,010	17-Nov-2015	NA	17-Nov-2035

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

(§) EP 3 220 905 a été validé en FR, DE, IT, GB, IE et ES

(#) Le brevet chinois a été étendu à Hong Kong (HK1241269)

Donneurs d'oxyde nitrique

Nom de la famille de brevets : COMPOSES DONNEURS D'OXYDE NITRIQUE

La famille de brevets couvre les dérivés d'acides aminés donneurs d'oxyde nitrique et leur utilisation pour traiter les pathologies cardiovasculaires, l'inflammation, la douleur, la fièvre, les troubles gastro-intestinaux, les pathologies ophtalmiques, les désordres hépatiques, les maladies rénales, les pathologies respiratoires, les désordres immunologiques, les dysfonctions du métabolisme osseux, les maladies du système nerveux central et périphérique, les dysfonctions de l'appareil génital, les maladies infectieuses, pour l'inhibition de l'agrégation ou de l'adhésion plaquettaire, pour traiter les conditions pathologiques résultant d'une prolifération cellulaire anormale, pour les maladies vasculaires.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Europe [§]	EP 2 125 695	30-Jan-2008	26-Oct-2016	30-Jan-2028
	Etats-Unis	US 9,266,820	30-Jan-2008	23-Fev-2016	30-Jan-2028
	Canada	CA 2,677,387	30-Jan-2008	21-Juin-2016	30-Jan-2028

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

(§) EP 2 125 695 a été validé en FR, DE, IT, GB et ES

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) donneurs d'oxyde nitrique

Nom de la famille de brevets : COMPOSES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS NITROSES, ET MODES D'UTILISATION

La famille de brevets couvre les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens nitrosés, composés comprenant un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) nitrosé et un composé qui donne, transfère ou libère de l'oxyde nitrique, stimule la production endogène d'oxyde nitrique, élève les taux endogènes de facteurs relaxants dérivés de l'endothélium ou est un substrat pour la synthétase de l'oxyde nitrique, et/ou au moins un agent thérapeutique.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Etats-Unis	US 8,304,409	11-Dec-2009	06-Nov-2012	03-Juil-2023
	Etats-Unis	US 8,222,277	28-Dec-2010	17-Juil-2012	03-Juil-2023
	Etats-Unis	US 7,163,958	03-Juil-2003	16-Jan-2007	03-Juil-2023
	Etats-Unis	US 7,754,772	23-Mai-2005	13-Juil-2010	03-Juil-2023
	Etats-Unis	US 7,883,714	11-Dec-2009	08-Fev-2011	03-Juil-2023
	Etats-Unis	US 8,088,762	11-Dec-2009	03-Jan-2012	03-Juil-2023

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) donneurs d'oxyde nitrique

Nom de la famille de brevets : FORMULATION PHARMACEUTIQUE DE DERIVES NITROOXY D'AINS

La famille de brevets couvre les formulations pharmaceutiques de capsules en gélatine comprenant un AINS libérant de l'oxyde nitrique, un ou plusieurs surfactants, un dérivé acide p-amino-phenyl-carboxylic de formule $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{COOH}$ ($m = 0-10$) comme protecteur carbonyl et optionnellement une huile ou une matière grasse semi-solide et/ou un alcool à courte chaîne. Cette famille de brevet couvre la formulation du Naproxinod..

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Etats-Unis	US 8,691,869	29-Juin-2006	08-Avr-2014	28-Juil-2028
	Japon	JP 5238499	29-Juin-2006	05-Avr-2013	29-Juin-2026
	Canada	CA 2,616,508	29-Juin-2006	24-Fev-2015	29-Juin-2026
	Pays de la fédération russe	RU 2406482	29-Juin-2006	20-Dec-2010	29-Juin-2026

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) donneurs d'oxyde nitrique

Nom de la famille de brevets : METHODE POUR TRAITER LES CRISES VASO-OCCLUSIVES ASSOCIEES A L'ANEMIE FALCIFORME (OU DREPANOCYTOSE)

La famille de brevets couvre une méthode pour traiter les crises vaso-occlusives (CVO) associées à l'anémie falciforme (ou drépanocytose) par l'administration d'une dose thérapeutique effective de Naproxcinod

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet/ N°Publication	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
En cours d'examen	Ets-Unis [#]	US 2021/0244699	08-Fev-2021	-	08-Fev-2041
	Europe	EP 4 103 171	08-Fev-2021	-	08-Fev-2041
	Japon [§]	NA	08-Fev-2021	-	08-Fev-2041
	Chine [§]	NA	08-Fev-2021	-	08-Fev-2041
	Canada	CA 3,167,343	08-Fev-2021	-	08-Fev-2041

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

(§) Ces demandes de brevet sont des phases nationales/régionales de la demande PCT publiée sous le numéro WO 2021/160543 ; les numéros de publication ne sont pas encore disponibles.

(#) US 2021/0244699 a été référencé sous les noms de Nicox SA et Fera Pharmaceuticals LLC

Nanocristaux de forme C d'acétonide de triamcinolone

Nom de la famille de brevets : PREPARATION D'AGENTS THERAPEUTIQUES HYDROPHOBES, METHODE DE FABRICATION ET D'UTILISATION

La famille de brevets couvre une méthode pour la préparation pharmaceutique de nanocristaux de forme C d'acétonide de triamcinolone comprenant les nanocristaux d'acétonide de triamcinolone and les méthodes pour traiter les maladies de peau (eczéma, dermite atopique etc), la rhinite allergique et l'asthme.

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc.

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Europe§	EP 2 941 437	13-Nov-2013	05-Sept-2018	13-Nov-2033
	Etats-Unis	US 9,815,865	13-Nov-2013	14-Nov-2017	31-Dec-2033
	Canada	CA 2,897,670	13-Nov-2013	06-Avr-2021	13-Nov-2033

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

(§) EP 2 941 437 a été validé en FR, IT, DE, ES et GB

Forme B de nanocristaux d'acétonide de triamcinolone

Nom de la famille de brevets : PREPARATION D'AGENTS THERAPEUTIQUES HYDROPHOBES, METHODE DE FABRICATION ET D'UTILISATION

Le brevet couvre une méthode pour la préparation pharmaceutique de la forme B de nanocristaux d'acétonide de triamcinolone comprenant les nanocristaux de triamcinolone, et les méthodes pour soulager les symptômes de la blépharite, de l'inflammation oculaire post-opératoire, de l'œil sec ou allergique, de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), de la rhinite et de l'asthme.

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc.

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Etats-Unis	US 9,822,142	07-Jan-2013	21-Nov-2017	07-Jan-2033

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets

1.2.4. Concurrence

1.2.4.1. Présentation générale

Les industries pharmaceutique et biotechnologique se caractérisent par des avancées technologiques rapides, une concurrence intense et une grande importance accordée à la propriété des produits. Nicox estime que sa propre plateforme de recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique, son savoir, son expérience et ses ressources scientifiques constituent des avantages compétitifs. Toutefois, Nicox est soumis à une concurrence provenant de nombreuses sources, telles que les grandes firmes pharmaceutiques, les sociétés spécialisées en biotechnologie et pharmacologie, des institutions universitaires, des agences gouvernementales et des institutions de recherche publiques et privées. Tout candidat médicament que la Société parvient à développer et à commercialiser sera en concurrence avec des traitements existants et avec de nouveaux traitements qui seront disponibles à l'avenir.

Les concurrents potentiels de Nicox sont les grandes sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie, les sociétés spécialisées en pharmaceutique et en médicaments génériques. Les autres concurrents potentiels sont les institutions universitaires, les agences gouvernementales et d'autres institutions publiques ou privées qui font de la recherche, déposent des brevets et mettent en place des accords de collaborations pour la recherche, le développement, la fabrication et la commercialisation. Nombre de concurrents potentiels disposent de ressources financières et d'une expertise beaucoup plus importante que celles de Nicox pour la recherche et le développement, la fabrication, les essais non cliniques, la conduite d'études cliniques, ainsi que pour obtenir les autorisations réglementaires et pour la commercialisation des produits approuvés. Ces concurrents sont également en concurrence avec Nicox pour le recrutement et la capacité à garder le personnel scientifique qualifié et le management, pour la mise en place des sites et le recrutement des patients pour les études cliniques, ainsi que pour l'acquisition de technologies complémentaires ou nécessaires à ses programmes. Des sociétés plus petites ou à un stade développement moins avancé de leurs produits peuvent également s'avérer des concurrents sérieux, notamment lorsqu'elles ont noué des partenariats de collaboration avec des sociétés plus grandes et reconnues.

Les facteurs concurrentiels clé influant sur le succès de chacun des candidats médicaments, s'ils obtiennent l'autorisation de commercialisation, sont l'efficacité, la sécurité d'emploi, le mode d'administration, la fonctionnalité, le prix, le niveau de concurrence des génériques, la disponibilité et le niveau de remboursement par le système public et autres systèmes de prise en charge.

Les opportunités commerciales de la Société pourraient être réduites ou disparaître si ses concurrents développaient et commercialisaient des produits plus sûrs, plus efficaces, présentant moins de risques d'effets secondaires ou d'effets indésirables graves, plus fonctionnels ou moins onéreux que ses produits. Ses concurrents pourraient également obtenir plus rapidement que Nicox l'approbation de la FDA américaine ou celles d'autres autorités réglementaires pour leurs produits, ce qui se traduirait par un fort positionnement sur le marché pour ses concurrents avant que Nicox ne puisse le faire. De plus, les capacités concurrentielles de Nicox pourraient également être restreintes dans de nombreux cas de figure, par des assurances ou des systèmes de prise en charge encourageant l'utilisation de médicaments génériques.

Les candidats médicaments de Nicox s'adressent à des marchés qui sont déjà couverts par une série de produits concurrents issus d'un certain nombre de principes pharmaceutiques actifs. Nombre de ces produits existants sont déjà largement acceptés par les praticiens, les patients et les organismes de remboursement, pour les traitements de maladies et de pathologies ophtalmiques. Par ailleurs, nombre de ces produits sont disponibles en version générique, et les candidats médicaments de Nicox pourraient

ne pas présenter suffisamment de bénéfices cliniques supplémentaires pour les praticiens, les patients ou les organismes de remboursement, pour justifier un prix plus élevé par rapport aux génériques disponibles. Souvent, les assurances et autres systèmes de prise en charge, notamment Medicare, encouragent l'utilisation des génériques. Étant donné que la Société développe des produits issus d'agents thérapeutiques approuvés par la FDA, ses candidats médicaments, en cas d'approbation, feront face à la concurrence des génériques et de versions déjà commercialisées de médicaments issus des mêmes principes actifs, administrés d'une manière différente, tels que les formulations de produits biodégradables.

Dans la mesure où les principes actifs de certains des candidats médicaments de Nicox sont disponibles sous forme générique, ou le seront bientôt, les concurrents pourraient proposer et vendre des produits contenant les mêmes principes actifs pharmaceutiques que ceux de ses produits, tant qu'ils ne violent pas les dispositions de ses brevets. Par exemple, les brevets détenus par Nicox et qui protègent ses composés donneurs d'oxyde nitrique couvrent largement les nouvelles compositions de matière. Toutefois, la propriété intellectuelle protégeant certains autres produits tels que ZERVIAE ne fait référence qu'à la formulation et au mode d'utilisation de ces composés. Ainsi, si des tiers étaient en mesure de développer un produit contournant la formulation et les processus de fabrication brevetés par Nicox, pour créer une formulation différente en utilisant un autre processus de fabrication qui ne serait pas protégé par les brevets ou les dépôts de brevets de la Société, Nicox serait très probablement dans l'incapacité de les empêcher de fabriquer et de commercialiser.

1.2.4.2. Réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire

Les analogues de prostaglandine sont utilisés comme thérapie de première ligne, dont les principaux produits de spécialité en termes de vente sont le LUMIGAN (solution ophtalmique de bimatoprost) 0,01% d'Allergan et le TRAVATAN Z (solution ophtalmique de travoprost) 0,004% de Novartis, et le médicament générique phare, le latanoprost, représentent plus de 50% des prescriptions aux Etats-Unis pour des médicaments réduisant la pression intraoculaire (PIO). Les médicaments génériques travoprost et bimatoprost 0,03% sont également disponibles. ROCKLATAN (solution ophtalmique de netarsudil et de latanoprost) 0,02%/0,005%, une combinaison de netarsudil et de latanoprost à dose fixe, a été également approuvé par la FDA américaine et ensuite lancé aux Etats-Unis en 2019 par Aerie Pharmaceuticals (acquis par Alcon en 2022). Il a été approuvé en Europe en janvier 2021 sous le nom de spécialité ROCLANDA. XELPROS (solution ophtalmique de latanoprost) 0,005% a été approuvé pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et a été lancé aux Etats-Unis en 2019 par une filiale de Sun Pharmaceuticals Industries, Ltd. Allergan, Inc., une société Abbvie, a lancé DURYSTA, un implant biodégradable de bimatoprost à libération prolongée (bimatoprost Extended Release) pour la réduction de la PIO aux Etats-Unis en 2020. Les autres produits sur le marché, actuellement utilisés principalement comme traitements adjuvants ajoutés aux prostaglandines, sont les alpha-agonistes, les bêta-bloquants et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, disponibles pour la plupart en formes génériques et de spécialité. Un autre médicament adjuvant, RHOPRESSA (solution ophtalmique de netarsudil) à 0,02%, un inhibiteur de rho kinase, a été approuvé par la FDA américaine et lancé aux États-Unis par Aerie en 2018 et a été approuvé sous le nom de spécialité Rhokiinsa en Europe en 2019. OMLONTI, un agoniste EP2 pour la réduction de la PIO qui a été lancé au Japon sous le nom de spécialité EYBELIS par la société japonaise Santen, a été approuvé aux Etats-Unis en septembre 2022.

Plusieurs concurrents développent de nouvelles formules, des composés chimiques innovants, ainsi que d'autres produits à libération prolongée de médicaments existants pour les mêmes pathologies ophtalmiques que les composés donneurs d'oxyde nitrique actuels pour la réduction de la PIO.

La liste ci-dessous indique les principaux programmes en phase 3 (excluant les génériques des produits approuvés existants).

- *Glaukos* a complété le développement clinique actuellement pour l'insert ou de l'implant iDose, un insert métallique non biodégradable placé à l'avant de l'œil au cours d'une intervention chirurgicale au bloc opératoire, et qui libère du travoprost. Une demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis est en préparation.
- Plusieurs présentations du latanoprost en forme de goutte sont en développement ou approuvé, par exemple, IYUZEH, une formulation sans conservateur, approuvé aux Etats-Unis en 2022 par la société Théa.

1.2.4.3. Concurrents pour les autres candidats médicaments du portefeuille de produits de la Société

Nicox pourrait également devoir faire face à des produits concurrents en cours de développement dans les indications sur lesquelles elle se positionne.

Conjonctivite allergique

Le marché de la conjonctivite allergique est dominé par PAZEO, PATANOL et PATADAY d'Alcon Laboratories, Inc. trois produits à base d'olopatadine à des concentrations différentes ainsi que des génériques d'olopatadine. Olopatadine est maintenant aussi disponible aux Etats-Unis comme médicament délivré sans ordonnance comme certains produits de marque. La demande d'autorisation de mise sur le marché supplémentaire pour DEXTENZA d'Ocular Therapeutix, un insert de dexaméthasone, pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques a été approuvée en octobre 2021.

La liste ci-dessous présente les principaux programmes au stade d'étude clinique de phase 3 (à l'exclusion des génériques de produits existants approuvés) :

- *Aldeyra Therapeutics, Inc.*, développe le réproxalap (ADX102) actuellement en études cliniques de phase 3 pour le traitement de la conjonctivite allergique.
- *Faes Pharma* a terminé une étude clinique de phase 3 aux Etats-Unis pour la bilastine pour le traitement de la conjonctivite allergique.

Sécheresse oculaire

Les principaux traitements délivrés sur ordonnance pour la sécheresse oculaire sont RESTASIS (émulsion ophtalmique de cyclosporine), 0,5 % d'Allergan dont un générique est disponible depuis peu, XIIDRA (solution ophtalmique de lifitegrast), 5 % de Novartis et CEQUA (solution ophtalmique de cyclosporine), 0,09 % de Sun Pharmaceutical Industries. Les produits récemment mis sur le marché incluent EYSUVIS (suspension ophtalmique d'étabonate de lotéprednol), 0,25 % de Kala Pharmaceuticals et TYRVAYA (solution de varénicline) spray nasal d'Oyster Point Pharmaceuticals.

Alcon Inc. a acquis EYSUVIS et Viatriis a acquis Oyster Point Pharmaceuticals. La sécheresse oculaire est également traitée avec des produits délivrés sans ordonnance, principalement des larmes artificielles

La liste ci-dessous présente les principaux programmes au stade d'étude clinique de phase 3 ou au-delà (à l'exclusion des génériques de produits existants approuvés).

- *Palatin Technologies* développe le PL9643, une solution ophtalmique, actuellement en étude clinique de phase 3 pour la sécheresse oculaire.
- *RegenTree* développe le RGN-259, une solution ophtalmique contenant du Thymosin beta 4, actuellement en étude clinique de phase 3 pour la sécheresse oculaire.
- *Hanal BioPharma Co., Ltd.* et *Daewoong Pharmaceutical Co. Ltd* développent une solution ophtalmique de tanfanercept (HL036), 0,25% actuellement en étude clinique de phase 3 pour la sécheresse oculaire.
- *Aldeyra Therapeutics* développe une solution ophtalmique de Reproxalap, 0,25%, un inhibiteur de RASP. Une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée aux Etats-Unis en 2022.
- *Novaliq GmbH* développe une solution ophtalmique de CyclASol (cyclosporine) pour lequel une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée aux Etats-Unis en 2022 et un produit innovant, l'alkane partialement fluorinée, NOV03 (perfluorohexyloctane), pour lequel une demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis a également été déposée en 2022 par son partenaire, Bausch + Lomb.
- *Mitotech* a achevé une étude clinique de phase 3 pour une solution ophtalmique SkQ1 pour la sécheresse oculaire.
- *Senju Pharmaceutical* développe SJP-0132, les gouttes pour la sécheresse oculaire, en phase 3 au Japon.
- *Senju Pharmaceutical* développe SJP-0035, les gouttes pour la sécheresse oculaire, en phase 3 au Japon.
- *Aerie Pharmaceuticals (acheté par Alcon)* développe acoltremon (AR-15512, AVX-012, WS-12), une formulation ophtalmique d'un potentiel agoniste des récepteurs TRP (transient receptor potential) M8, en phase 3 pour la sécheresse oculaire aux Etats-Unis.
- *Allysta Pharmaceuticals* développe une formulation ophtalmique de ALY-688, un analogue peptidique synthétique de l'adiponectine qui agit comme agoniste du récepteur de l'adiponectine en phase 3 pour la sécheresse oculaire aux Etats-Unis.
- *Santen* a déposé une NDA au Japon en 2022 pour STN-1013500, en développement dans la sécheresse oculaire.

- Kowa développe K-161, en phase 3 pour la sécheresse oculaire au Japon.
- Plusieurs autres formulations du principe actif cyclosporine sont en développement pour la sécheresse oculaire.

1.2.4.4. Autres technologies donneuses d'oxyde nitrique dans l'ophtalmologie

À la connaissance de Nicox, il existe au moins deux sociétés pharmaceutiques travaillant dans le domaine des composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) dans l'ophtalmologie :

- *Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd.* commercialise au Japon 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.
- *Topadur* développe un inhibiteur PDE5 donneur d'oxyde nitrique dans les maladies de la rétine. Les études sont précliniques.

Il est important de noter que les produits développés par Nicox, après leur éventuelle 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 privés et publics va continuer à générer de nouveaux produits qui pourraient entrer en concurrence avec les produits commerciaux actuels ou futurs de Nicox.

1.2.5. Investissements

La Société n'a pas réalisé d'investissements depuis le 1^{er} janvier 2022.

1.2.5.1. Investissements historiques

La Société sous-traite ses activités de recherche, de développement et de production du principe actif de ses médicaments et de ce fait les immobilisations corporelles ne sont pas significatives en comparaison de l'ensemble des dépenses de recherche et développement de la Société. La valeur brute des immobilisations corporelles s'élève au 31 décembre 2022 à €2 602 000.

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.
- Le portefeuille de médicaments à un stade avancé de développement ciblant les segments majeurs du marché de l'ophtalmologie de Nicox Ophthalmics Inc. (auparavant Acixie Therapeutics Inc.) pour un montant brut de € 76 599 725.

1.2.5.2. Investissements en cours

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

1.2.5.3. Informations environnementales pouvant influencer l'utilisation faite par la Société de ses immobilisations corporelles

Conformément au code de gouvernance d'entreprise MiddleNext actualisé en septembre 2021 auquel se réfère la société et au règlement intérieur du Conseil d'administration, le Comité de gouvernement d'entreprise puis le Conseil d'administration ont examiné les conséquences sociales, sociétales et environnementales des activités et de la stratégie de la Société. Le Conseil d'administration a estimé que les activités et la stratégie de la Société n'ont pas de conséquences significatives qui nécessiteraient une action spécifique.

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 (en particulier les activités de recherche et développement) étant limitées en termes de flux financiers à la date de publication du présent rapport.

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.

2. Présentation des résultats du groupe et des indicateurs clés de performance

2.1. Compte de résultat et Bilan

Les états financiers consolidés de 2022, arrêtés par le Conseil d'administration le 17 mars 2023, ont été certifiés par les Commissaires aux comptes au 28 avril 2023.

L'évolution du périmètre de consolidation du Groupe est décrite en note 3.1 des comptes consolidés.

Résultats financiers de l'année 2022

Le chiffre d'affaires net¹ sur l'ensemble de l'année 2022 s'est élevé à €3,3 millions (entièrement composé de redevances nettes) contre, pour l'année 2021, €7,2 millions (€2,4 millions de redevances nettes, €4,8 millions de paiements d'étape dans le cadre de partenariats).

Les dépenses opérationnelles de l'année 2022 s'élèvent à €27,2 millions contre €25,1 millions pour l'année 2021.

La perte nette du Groupe Nicox sur l'ensemble de l'année 2022 s'est élevée à €27,8 millions, comparée à €43,8 millions pour l'ensemble de l'année 2021. La perte nette en 2022 inclut un montant de €10,9 millions sans impact sur la trésorerie résultant d'une réduction additionnelle de la juste valeur estimée de NCX 4251 à la suite de la décision du Groupe de ne pas poursuivre le développement en interne mais de rechercher pour cela un partenaire aux Etats-Unis. La perte nette en 2021 comprenait un montant de €27,8 millions sans effet sur la trésorerie résultant de la réduction de la juste valeur estimée de ZERVIAE (de €12,7 millions) et de NCX 4251 (de €15,1 millions) reflétant,

¹ Le chiffre d'affaires net provient du chiffre d'affaires issu de collaborations moins les paiements de redevances.

respectivement, les variations du marché de la conjonctivité allergique aux États-Unis et les changements dans le plan de développement et le calendrier du NCX 4251.

Au 31 décembre 2022, le Groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €27,7 millions contre €42,0 millions au 31 décembre 2021. La Société estime être financée jusqu'au deuxième trimestre 2024, exclusivement sur la base du développement du NCX 470.

Au 31 décembre 2022, la dette financière du Groupe Nicox s'élevait à €24,7 millions dont (i) €18,7 millions de financement obligataire accordé par Kreos Capital en janvier 2019, (ii) €1,8 millions de prêts garantis par l'Etat accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19 et (iii) €4,2 millions de valeur actuelle attribuée à l'option de vente accordée dans le cadre de la levée de fonds réalisée en novembre 2022. Le paiement de cette dette n'interviendrait qu'en cas d'exercice de l'option de vente, sous réserve des conditions suivantes : Dans le cas d'une opération de fusion par absorption, d'une fusion par création d'une nouvelle société, d'une scission ou d'un changement de contrôle au sens de l'article L.233-3 I du Code de commerce dont la rémunération serait constituée d'actions Nicox d'une valeur inférieure à €1,70, (prix d'exercice des bons de souscription), Armistice peut demander à Nicox d'acheter à leur valeur Black Scholes (selon des modalités prédéfinies) les bons de souscription qui leurs ont été accordés. La valeur actuelle de cette option est révisée à chaque clôture et l'ajustement hors trésorerie de la valeur actuelle est comptabilisé dans le compte de résultat consolidé en tant que produit financier ou charge financière.

Principales données financières consolidés

ETAT CONSOLIDÉ DU RESULTAT NET

En milliers d'euros	Au 31 décembre :	
	2022	2021
Chiffre d'affaires des collaborations	5 242	8 583
Paie ment de redevances	(1 971)	(1 350)
Chiffres d'affaires net	3 271	7 233
Frais de recherche et développement	(17 992)	(17 910)
Frais administratifs	(7 479)	(7 000)
Autres produits	762	843
Autres charges	(1 753)	(211)
Résultat opérationnel avant amortissement et dépréciation des immobilisations incorporelles	(23 191)	(17 045)
Amortissement des immobilisations incorporelles		(1 205)
Dépréciation des immobilisations incorporelles ⁽¹⁾	(10 870)	(27 760)
Résultat opérationnel	(33 959)	(46 010)
Produits financiers ⁽²⁾	6 062	3 456
Charges financières ⁽³⁾	(2 288)	(4 851)
Résultat financier net	3 774	(1 395)
Résultat avant impôt	(30 287)	(47 405)
(Charge) et produit d'impôt sur le résultat	2 528	3 644
Résultat après impôt	(27 759)	(43 761)
Résultat net	(27 759)	(43 761)

- (1) Comprend en 2022 un ajustement complémentaire sans effet sur la trésorerie portant sur la juste valeur estimée du NCX 4251 réduite de €(10,9) millions en raison de la décision du Groupe de rechercher un partenaire pour poursuivre le développement du produit sur le marché américain. Comprend en 2021 deux ajustements sans effet sur la trésorerie portant (i) sur la juste valeur estimée de ZERVIA TE aux Etats-Unis réduite de €(12,7) millions, en raison de l'évolution du marché de la conjonctivité allergique dans ce pays, et (ii) sur la juste valeur estimée du NCX 4251 réduite de €(15,1) millions reflétant les changements apportés au plan de développement et au calendrier pour NCX 4251.
- (2) Comprend en 2022 un produit de €3 millions relatif à l'ajustement de la valeur de l'option de vente accordée par Nicox à Armistice lors de la levée de fonds de novembre 2022. Le montant de €3 millions correspond à la variation de valeur entre la date du financement et le 31 décembre 2022.
- (3) Comprend en 2021 une perte nette de €(3,3) millions liée à la restructuration de la dette envers Kreos.

ETAT CONSOLIDÉ DE LA SITUATION FINANCIÈRE

En milliers d'euros	Au 31 décembre :	
ACTIF	2022	2021
Actifs non courants		
Goodwill	27 223	25 637
Immobilisations incorporelles ⁽¹⁾	31 692	39 974
Immobilisations corporelles	240	1 023
Autres actifs financiers non courants	325	237
Total des actifs non courants	59 480	66 871
Actifs courants		
Clients	2 639	1 086
Subventions publiques à recevoir	504	1 452
Autres actifs courants	1 279	377
Charges constatées d'avance	1 612	2 853
Trésorerie et équivalents de trésorerie	27 650	41 970
Total des actifs courants	33 684	47 738
TOTAL ACTIF	93 164	114 609
PASSIF		
Capitaux propres		
Capital social	50 100	43 138
Prime d'émission	538 202	536 200
Réserve de conversion	7 665	5 953
Actions Propres	(978)	(847)
Déficit cumulé	(542 556)	(508 892)
Total des capitaux propres	52 433	75 552
Passifs non courants		
Passifs financiers non courants ⁽²⁾	24 606	21 160
Impôts différés	7 341	9 236
Provisions	578	661
Total des passifs non courants	32 525	31 057
Passifs courants		
Passifs financiers courants	828	346
Dettes fournisseurs	3 102	3 649
Produits différés	2 183	1 970
Autres passifs courants	2 093	2 035
Total des passifs courants	8 206	8 000
TOTAL PASSIF	93 164	114 609

(1) Comprend en 2022 un ajustement complémentaire sans effet sur la trésorerie de la juste valeur estimée du NCX 4251, réduite de €(10.7) millions en raison de la décision du Groupe de rechercher un partenaire pour poursuivre le développement du produit sur le marché américain.

(2) Comprend en 2022 €4,1 millions de valeur actuelle de l'option de vente accordée par Nicox à Armistice lors du financement de novembre 2022.

Informations sur les délais de paiement des clients / fournisseurs

La société ne réalisant pas de ventes directes, il n'y a pas lieu de donner d'information quant aux délais de paiement de clients.

Le solde des dettes à l'égard des fournisseurs, au 31 décembre 2022, est présenté ci-après par date d'échéance :

Factures reçues non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu						Factures émises non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu					
0 Jour (Indicatif)	1 à 30 Jours	31 à 60 Jours	61 à 90 Jours	91 Jours et plus	Total (1 jour et plus)	0 Jour (Indicatif)	1 à 30 Jours	31 à 60 Jours	61 à 90 Jours	91 Jours et plus	Total (1 jour et plus)

(A) Tranches de retard de paiement

Nombre de Factures Concernées	92						9	2					3
Montant total TTC des factures concernées	744 545	4 408	-	399	5 554	10 362	368 571	-	516 184	-	-	-	516 184
Pourcentage du Montant total TTC des achats de l'exercice	3.466%	0.021%	0,00%	0,002%	0.026%	0.048%							
Pourcentage du chiffre d'affaires TTC de l'exercice							4.49%	-	6.29%	-	-	-	6.29%

(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées

Nombre des Factures		6	6										
Montant des Factures		5 364	5 364										

Recherche et développement

Les programmes de recherche et développement du Groupe sont décrits à la Section 1.2.1.4 « le portefeuille de la société ».

Nicox a organisé ses activités de Recherche et Développement avec pour objectif de permettre un développement de produits efficaces 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 2022 74.5% des dépenses globales de recherche et de développement de la Société.

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

Dépenses de recherche et développement par projet

Le tableau ci-après présente la synthèse des dépenses de recherche et développement engagées par la Société par projet ou famille de brevets, avant prise en compte des rémunérations conditionnelles, pour les deux derniers exercices.

	Au 31 décembre	
	2022	2021
	En milliers d'euros	
Dépenses internes	4 370	4 031
Dépenses externes	13 406	13 619
<i>ZERVIA TE</i>	63	100
<i>NCX 425 I</i>	496	3 918
<i>NCX 470 *</i>	11 792	8 804
<i>Autres frais non alloués par projets</i>	1 055	797
Autres dépenses	217	260
Total des frais de R&D	17 992	17 910

* Déduction faite des frais refacturés à Ocumension relatifs à l'étude Denali

La synthèse des dépenses liées aux dépôts et au suivi de notre portefeuille de brevets incluse dans nos dépenses de recherche et développement dans le tableau ci-dessus est présenté ci-dessous :

En milliers d'euros	Exercice	
	2022	2021
Dépenses liées au portefeuille de brevets	613	558

Investissements en cours

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

2.2. Flux de trésorerie

2.2.1. Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles.

En 2022, les flux de trésorerie nets résultants des activités opérationnelles s'élèvent à €(23,1) millions contre €(18,5) millions en 2021. Les dépenses opérationnelles de recherches et développement sont restées stables 2022 comparé à 2021. En 2021, la Société a reçu €4,8 millions de paiements d'étape non récurrents ce qui a eu pour effet de diminuer ses besoins en trésorerie nette sur l'année.

2.2.2. Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement.

Les flux de trésorerie liés à des activités d'investissement en 2022 et 2021 sont non significatifs.

2.2.3. Flux de trésorerie net liés aux activités de financement.

Les flux de trésorerie liés à des activités de financement s'élèvent à €8,6 millions en 2022 contre €13,4 millions en 2021 et sont consécutifs principalement à une augmentation de capital par émission d'actions nouvelles auprès d'investisseurs institutionnels pour un montant net de €9,0. En

2021, les flux net liés aux activités de financement s'expliquaient aussi majoritairement par une levée de fond par émission d'actions nouvelles auprès d'investisseurs institutionnels pour €13,8 millions.

Informations sur les capitaux de la Société (à court et à long terme)

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 de 2013 jusqu'en août 2016, date à laquelle cette activité a été cédée. Nicox reçoit également des paiements de partenaires stratégiques dans le cadre d'accords de collaboration mais ces paiements ne suffisent pas à couvrir ses charges opérationnelles.

Ainsi en mars 2010, Bausch + Lomb (filiale du groupe Valeant) a conclu avec Nicox un accord de licence mondial portant sur le latanoprostène bunod, et a versé jusqu'à ce jour 3 paiements d'étape d'un montant total cumulé de \$22,5 millions déduction faite des sommes reversés à Pfizer en vertu d'un accord signé en 2009 pour le rachat des droits du latanoprostène bunod précédemment licencié à ce groupe. Suite au lancement commercial de VYZULTA (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% en décembre 2017, la Société reçoit des redevances sur ventes de 6% après déduction des paiements à verser à Pfizer. Ces redevances pourraient atteindre 12% nets dans le futur. La Société recevra également des paiements d'étape conditionnés à des échéances réglementaires et à des objectifs commerciaux pour un total de \$150 millions net des paiements à reverser à Pfizer.

En 2017, Nicox a conclu un accord de licence pour les droits de ZERVIAE aux Etats-Unis avec la société Eye Vance et a reçu à ce titre un premier paiement non remboursable de \$6 millions en 2017 et un paiement d'étape de \$3 millions de dollars en 2019. Nicox pourrait recevoir dans le futur des paiements conditionnés assis sur des objectifs réglementaire et commerciaux pouvant s'élever jusqu'à \$37,5 millions ainsi que des redevances de 8% à 15% en fonction des futures ventes nettes de ZERVIAE. Le Groupe est aussi engagé à payer à Eye Vance une somme d'un montant de 502 000 dollars, montant lié à des coûts de fabrication qui résultent d'un retard dans la réalisation de certaines activités. Cette somme est devenue exigible à la perception des paiements de redevances d'Eye Vance et est directement déduite du paiement de ces redevances. La somme résiduelle restant due s'élève au 31 décembre 2021 à 367 000 euros

En décembre 2018, la Société, a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics une société internationale spécialisée en ophtalmologie. L'accord porte sur le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 470 pour les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire sur un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan. Selon les termes de l'accord, la Société a reçu en décembre 2018 un paiement initial de 3 millions d'euros et pouvait recevoir 33,25 millions d'euros de paiements d'étape liés à l'avancement du développement de NCX 470 jusqu'à l'approbation réglementaire et à des objectifs commerciaux. La société recevra également des redevances échelonnées de 6% à 12% sur les ventes.

En mars 2019, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension pour le développement et la commercialisation sur le marché chinois de son produit, ZERVIAE® pour le traitement des conjonctivites allergiques. Nicox a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIAE, à leurs frais, dans le territoire précité. En mars 2020, Nicox a amendé avec Ocumension Therapeutics cet accord de concession de licence allouant à Ocumension les droits exclusifs de ZERVIAE étendus à la majorité des pays d'Asie du Sud-Est. Selon les termes d'un nouvel amendement à l'accord conclu en juillet 2021, Ocumension a effectué un

paiement à Nicox d'un montant de 2 millions de dollars au titre du paiement anticipé de toutes les étapes futures de développement et réglementaires pour ZERVIAE. Nicox est toujours éligible à recevoir d'Ocumension les mêmes paiements d'étape liés aux ventes d'un montant pouvant atteindre jusqu'à 17 millions d'euros ainsi que des redevances échelonnées de 5% à 9% sur les ventes nettes de ZERVIAE. Une demande d'autorisation de mise sur le marché en Chine a été déposée par Ocumension en avril 2023. Cette demande bénéficie de la procédure d'examen et d'approbation prioritaire de la *National Medical Products Administration of the People's Republic of China* (NMPA), ce qui devrait accélérer le processus d'approbation et le lancement commercial de ZERVIAE en Chine attendus en 2024

En juin 2019, la Société a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension pour le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 4251 pour sur un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan. Ocumension est responsable, à ses frais, de toutes les activités de développement nécessaires à l'approbation de NCX 4251 sur le territoire concerné. Ocumension a obtenu les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 4251 pour la blépharite pour le territoire convenu. Selon les termes de l'accord, la Société a reçu un paiement initial de 2,3 millions de dollars et pourrait recevoir des paiements d'étapes de développement et de vente pouvant atteindre 11,3 millions de dollars, ainsi des redevances échelonnées de 5% à 10% sur les ventes de NCX 4251.

La Société a signé en décembre 2019 un accord de concession de licence exclusif avec Samil Pharmaceutical Co., Ltd pour le développement et la commercialisation en Corée du Sud de ZERVIAETM (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. Nicox a concédé à Samil Pharmaceutical les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIAE en Corée du Sud. Nicox pourrait recevoir des redevances de 10% sur les ventes nettes de ZERVIAE en Corée du Sud et un paiement d'étape de 5% sur les ventes nettes pour chaque année civile pour laquelle celles-ci excèderaient un montant d'environ 900 000 dollars. Nicox a reçu un paiement non significatif à la signature du contrat, et pourrait recevoir potentiellement d'autres paiements lors de l'approbation et du lancement commercial, lesquels représenteraient un montant au total d'environ 189 000 dollars. Samil Pharmaceutical sera responsable, à ses frais, des activités de développement et de commercialisation de ZERVIAE en Corée du Sud. L'approbation de ZERVIAE dans ce territoire devrait nécessiter, au-delà du dossier approuvé d'autorisation de mise sur le marché américain, un transfert des activités de fabrication et le développement pharmaceutique qui est associé.

En mars 2020, Nicox a signé un amendement de l'accord sur le NCX 470 avec Ocumension. En vertu de cet amendement, Ocumension a payé à Nicox €15 millions (dont €14 millions remboursables sous certaines conditions) en remplacement de l'intégralité des paiements d'étape du contrat initial. Par cet amendement, Ocumension a acquis des droits exclusifs supplémentaires pour le NCX 470 pour la Corée et l'Asie du Sud-Est et est engagé à payer 50% des coûts de la deuxième étude clinique de phase 3 dans le glaucome (étude Denali) pour le NCX 470. Les deux sociétés mènent conjointement cette étude aux Etats-Unis et en Chine. Aucun futur paiement d'étape pour le NCX 470 ne sera dû par Ocumension à Nicox. Dans le cas peu probable où l'étude conjointe ne serait pas menée à son terme, des remboursements partiels pourraient être effectués et, dans certaines situations, les paiements d'étape de l'accord initial seraient à nouveau applicables. Les redevances échelonnées de 6% à 12% de l'accord original restent inchangées et s'appliqueront aux ventes dans les territoires initiaux et supplémentaires.

En août 2020, Nicox a concédé à ITROM les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIAE à Bahreïn, en Égypte, en Irak, en Jordanie, au Koweït, au Liban, en Libye, à Oman, au Qatar, au Royaume d'Arabie Saoudite, aux Émirats Arabes Unis et au Yémen. Nicox pourrait recevoir

des redevances de 15% sur les ventes nettes de ZERVIAE dans certains territoires clés et de 10% dans d'autres territoires. Nicox a reçu un paiement d'étape non significatif à la signature de l'accord et pourrait recevoir un paiement d'étape lors du lancement commercial de ZERVIAE. ITROM sera responsable, à ses frais, des activités de développement et de commercialisation de ZERVIAE dans les territoires cités dans l'accord. L'approbation de ZERVIAE devrait pouvoir intervenir sur la seule base du dossier d'autorisation de mise sur le marché américain approuvé.

En janvier 2019, la Société a conclu avec Kreos Capital un financement par emprunt obligataire pouvant atteindre 20 millions d'euros, structuré sous la forme d'une émission obligataire et comportant 3 tranches. Ces tranches ont toutes été souscrites en 2019, les fonds de la dernière tranche n'ayant toutefois été reçus que le 2 janvier 2020.

Ce prêt a été restructuré en novembre 2021 et comporte désormais une part obligataire convertible en actions pour 3,3 millions d'euros. Nicox a également obtenu en 2020 un prêt garanti par l'état d'un montant de €2,0 millions d'euros dans le contexte de la pandémie de la Covid-19. Par ailleurs la Société a réalisé une augmentation de capital auprès d'investisseurs privés institutionnels d'un montant brut de €15,0 millions d'euros en décembre 2021.

En novembre 2022 la Société a réalisé une levée de fonds de €10 millions bruts et a exercé l'option lui permettant d'étendre pour 6 mois supplémentaires la période de paiement des seuls intérêts et la date d'échéance du prêt, soit respectivement jusqu'en janvier 2024 et juillet 2026, l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470 ayant atteint son critère d'évaluation principal de non-infériorité par rapport au latanoprost avant le 1^{er} juillet 2023. Ces 2 opérations lui ont permis de sécuriser son horizon de trésorerie jusqu'à mi-juin 2024.

Au 31 décembre 2022, la trésorerie, et les équivalents de trésorerie consolidés de Nicox s'élevaient à € 27,7 millions contre € 42,0 millions au 31 décembre 2021.

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

Le tableau ci-dessous synthétise les principales levées de fonds réalisées par la Société à la date du Rapport annuel (le produit brut d'émission est exprimé en millions d'euros) :

TYPES D'OPÉRATIONS	1996	1997	1999	2001	2004	2006	2007	2009	2015	2016	2017	2019	2020	2021	2022	Total
Capital Risque	2	6,3														8,3
Introduction en Bourse (Paris)			33,2													33,2
Offre				59,3			130	69,9								258,9
Private investment in public entity (PIPE)					26	45,5		30,5	27	18	26,3	12,5	15	15	10	215,8
Private investment in public entity (PIPE) – Pfizer							15									15
TOTAL	2	6,3	33,2	59,3	26	45,5	145	100	27	18	26,3	12,5	15	15	10	546,2

Source et montant des flux de trésorerie de la Société et description de ces flux de trésorerie

Historiquement, la société s'est financée par des augmentations de capital à destination d'une catégorie spécifique d'investisseurs ou par des offres publiques, par les paiements reçus de ses partenaires dans le contexte d'accords de licence et par le crédit d'impôt recherche. En outre, en janvier 2019, la Société a souscrit un emprunt et l'a amendé en 2021. En 2020 la Société a également souscrit un emprunt garanti par l'état. Les modalités sont décrites ci-dessous dans la section « Conditions d'emprunt et structure de financement ».

Informations sur les besoins de financement et la structure de financement de la Société

Au troisième trimestre 2020, le Groupe a conclu des contrats de prêts garantis par l'Etat (à hauteur de 90%) avec la Société Générale et le LCL d'un montant total de €2 millions dans le contexte de la pandémie de la COVID-19. Ces prêts, qui ne sont garantis par aucun actif du Groupe, avait une maturité initiale de 12 mois qui a été étendue de 12 mois supplémentaires. La période de remboursement s'élève à 5 ans à partir d'août 2022. Le contrat d'émission d'obligations avec Kreos Capital VI (UK) Limited conclu le 29 janvier 2019 pour un montant de 20 millions d'euros et modifié par un avenant signé en janvier 2021 portant sur la période de remboursement du capital, a été modifié par un nouvel avenant en date du 30 novembre 2021 (L'Avenant). Préalablement à la signature de l'Avenant, le montant nominal de la dette avec Kreos capital s'élevait à 16.9 millions d'euros. L'Avenant signé le 20 novembre 2021 prévoyait notamment les modifications suivantes (les autres conditions du contrat d'origine demeurant inchangées) : (i) la période de maturité du prêt a été étendue de 18 mois, soit jusqu'au 1^{er} janvier 2026, étant précisé que la Société bénéficie d'une option permettant d'allonger de 6 mois cette période (i.e. jusqu'au 1^{er} juillet 2026) si l'étude clinique Mont-Blanc répond au critère d'efficacité primaire de non-infériorité sur le latanoprost avant le mois de juin 2023 et (ii) la Société bénéficiera également d'une extension de la période de paiement des seuls intérêts qui s'étendra ainsi jusqu'au 1^{er} août 2023, cette dernière pouvant également être prorogée de 6 mois additionnels (jusqu'au 1^{er} février 2024) sur option de la Société et sous la même condition relative à l'étude Mont Blanc. L'Avenant prévoyait également, à sa date d'entrée en vigueur, l'exigibilité anticipée, sans pénalité, d'une partie de l'emprunt obligataire à hauteur de 30 % du principal, soit 5 087 347 euros. Cette créance a été transférée par Kreos Capital VI (UK) Limited à Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P., pour souscrire par compensation à une émission d'obligations convertibles en actions nouvelles (les « OCA ») dont la souscription lui a été réservée (l'« Émission OCA »). L'Émission OCA a consisté en un emprunt obligataire d'un montant nominal de 3 300 000 euros, représenté par 3 300 000 obligations de 1 euro de valeur nominale, donnant droit à un nombre maximum de 900 000 actions nouvelles de 1 euro de valeur nominale en cas de conversion en actions (la conversion pouvant intervenir à tout moment, sous réserve d'une période de non-conversion de 60 jours à compter de leur émission). Le ratio de conversion en actions des OCA correspond à un prix par action de 3,67 euros, soit une prime de 25 % par rapport à la moyenne pondérée des cours de bourse de l'action Nicox au cours des 3 séances de bourse précédant la date du conseil d'administration décidant des modalités définitives de l'Émission OCA. L'Émission OCA est garantie par les sûretés en place pour le Bonds Issue Agreement. Le taux d'intérêt (9,25 % par année) et l'échéance sont identiques à ceux de l'emprunt préexistant. Si Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. n'a pas converti les obligations à l'échéance de l'Émission OCA, le montant total de l'Émission OCA sera dû en un seul versement. Les 1 787 347 euros restants au titre de la créance de Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. ont été utilisés pour souscrire à l'émission de nouvelles obligations non convertibles avec un taux d'intérêt de 9,25 %, une durée identique à celle de l'Émission OCA et avec une prime supplémentaire payable au moment du remboursement, de sorte que le rendement total pour

Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. soit de 1,75 fois le montant initial. Cette prime a été enregistrée dans les comptes sociaux et amortie sur la durée résiduelle de l'emprunt. L'Avenant a donné lieu au paiement par la Société d'une commission de restructuration d'un montant de 339 156,44 euros à Kreos.

En novembre 2022 la Société a exercé l'option lui permettant d'étendre pour 6 mois supplémentaires la période de paiement des seuls intérêts et la date d'échéance du prêt, soit respectivement jusqu'en janvier 2024 et juillet 2026, l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470 ayant atteint son critère d'évaluation principal de non-infériorité par rapport au latanoprost avant le 1^{er} juillet 2023. Cette option ne s'applique pas aux obligations convertibles pour un montant nominal de 3,3 millions d'euros ni aux obligations non convertibles pour un montant nominal de 1,8 millions d'euros dont l'échéance prime incluse reste le premier janvier 2026.

L'extension a permis de reporter le remboursement du capital dû pour la période du 1^{er} août 2023 au 1^{er} février 2024 d'un montant de 2,1 millions d'euros. Le remboursement s'effectuera du 1^{er} février 2024 au 1^{er} juillet 2026. Cette option d'extension du prêt de six mois supplémentaires a eu pour conséquence un paiement d'intérêts additionnel de 0,8 million d'euros en 2026.

Informations concernant toute restriction à l'utilisation des capitaux ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sensiblement, de manière directe ou indirecte, sur les activités de la Société

Les suretés apportées en garantie de l'emprunt ci-dessus décrit pourraient restreindre l'utilisation des capitaux de la Société si celle-ci faisait défaut dans le contexte du remboursement de cet emprunt. Le cas échéant cette restriction pourrait influencer négativement sur la bonne conduite des activités de la Société (voir section 2.7.1.1 « risques liés à la consommation de trésorerie »).

Informations concernant les sources de financement attendues nécessaires pour honorer les investissements importants de la Société qui sont en cours ou pour lesquels des engagements fermes ont déjà été pris

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, au cas par cas. Il pourrait 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.

2.3. Faits marquants de l'exercice

2.3.1. Gouvernance / Conseil d'administration

Changement de Directeur Général

Lors de sa réunion du 13 mai 2022, le Conseil d'administration de la Société a décidé de mettre un terme au mandat de Monsieur Michele Garufi, co-fondateur de la Société et Président Directeur Général depuis sa création en 1996 et de procéder à son remplacement par Monsieur Andreas Segerros en qualité de Directeur Général à effet du 1^{er} juin 2022. Monsieur Michele Garufi demeure membre du Conseil d'administration. Le Conseil a par ailleurs décidé de dissocier les fonctions de Directeur Général et de Président du Conseil d'administration et de confier la présidence du Conseil d'administration à Monsieur Jean-François Labbé, administrateur et Président du Comité d'audit. Cette nomination a nécessité l'approbation d'une modification statutaire pour accroître la limite d'âge du Président du Conseil accordée par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 28 juillet 2022. Entre le 1^{er} juin et le 28 juillet 2022, Michele Garufi a assuré la présidence du Conseil d'administration par intérim.

Changement de Président du Conseil d'administration

Jean-François Labbé, administrateur de la Société et président du Comité d'audit, a été nommé Président du Conseil d'administration avec effet au 28 juillet 2022. Monsieur Michele Garufi, qui demeure administrateur, a été Président Directeur Général jusqu'au 31 mai 2022 puis Président du Conseil par intérim entre le 1^{er} juin et le 28 juillet 2022.

La composition du Conseil d'administration (ainsi que ses conditions de préparation et de fonctionnement) est détaillée en Partie 2 du présent Rapport annuel.

2.3.2. Financement

Levée de fonds de novembre 2022 :

La Société a annoncé le 22 novembre 2023 une levée de fonds par placement privé réalisée au travers d'une augmentation de capital de 6 849 316 actions ordinaires nouvelles, assorties chacune d'un bon de souscription d'actions portant globalement sur 6 849 316 nouvelles actions ordinaires supplémentaires, au prix de 1,46 euros par action assortie d'un bon de souscription d'action exerçable à un prix de 1,70 euros (ABSA). Le produit brut de cette levée de fonds s'est élevé à 10 millions d'euros, environ 8,9 millions d'euros net, sans tenir compte de l'exercice éventuel des bons de souscription associés.

2.3.3. Evénements importants de l'exercice (communiqués)

5 janvier 2022 [Nicox : Protection du ZERVIA TE par un brevet européen assurant une exclusivité sur cet important marché jusqu'en 2030](#)

Nicox a annoncé la délivrance par l'Office Européen des Brevets (OEB) du brevet EP2408453 qui protège ZERVIA TE[®] (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% jusqu'en 2030. Ce brevet couvre la formulation de ZERVIA TE, produit de Nicox commercialisé aux Etats-Unis par le partenaire américain exclusif de Nicox, Eyevance Pharmaceuticals, ainsi que son indication dans le traitement des symptômes de la conjonctivite allergique ou rhino conjonctivite allergique. Le marché des prescriptions pour la conjonctivite allergique en Europe, en Europe de l'Est et en Turquie a été estimé par IQVIA à environ 260 millions d'euros en 2020. Le brevet européen confère une exclusivité jusqu'en 2030, de sorte que la formulation de ZERVIA TE est protégée par des brevets délivrés aux Etats-Unis jusqu'en 2032, et jusqu'en 2030 en Europe, au Japon et au Canada.

21 janvier 2022 [Nicox : Point d'activité et résumé financier du quatrième trimestre 2021](#)

Nicox a présenté les principales activités et un résumé financier pour Nicox SA et ses filiales (le "groupe Nicox") pour le quatrième trimestre 2021 ainsi que les points clé d'inflexion de valeur attendus. Au 31 décembre 2021, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €41,9 millions contre €32,7 millions au 30 septembre 2021 et €47,2 millions au 31 décembre 2020. La Société estime être financée jusqu'au quatrième trimestre 2023 en ne tenant compte que du développement du NCX 470. Le chiffre d'affaire net pour le quatrième trimestre 2021 était de €3,5 millions (dont €0,5 million de paiements de redevances nettes et €3,0 millions sans impact sur la trésorerie reconnus initialement en produits différés suite à un paiement d'étape d'Ocumension en mars 2020). Le chiffre d'affaire net pour le quatrième trimestre 2020 s'élevait à €5,8 millions (constitué de €0,3 million de paiements de redevances nettes et de €5,5 millions de paiements pour la conclusion d'accords de licence). Le chiffre d'affaires du quatrième trimestre 2021 pour

VYZULTA a été impacté par des remises supplémentaires résultant du décompte annuel des remboursements. Par ailleurs, l'extension, en 2021, du remboursement de VYZULTA au travers des couvertures Access et Medicare Part D génère un accroissement des remises. Toutefois, les prescriptions de VYZULTA ont augmenté de 32 % en 2021 par rapport à 2020. L'amélioration de l'accès des patients à VYZULTA par ces remboursements étendus devrait élargir ses perspectives de croissance. Au 31 décembre 2021, le groupe Nicox avait une dette financière de €18,3 millions, dont €16,3 millions de financement obligataire conclu avec Kreos Capital en janvier 2019 et €2 millions de prêts garantis par l'Etat accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19. Le nombre total de prescriptions de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% aux Etats-Unis a augmenté de 39% au quatrième trimestre 2021 par rapport au quatrième trimestre 2020 ; le nombre total de prescriptions de ZERVIA® (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% aux Etats-Unis a augmenté de 129% pour la même période. L'étude clinique de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470 progresse rapidement, avec un recrutement de 90% des patients. Le recrutement est terminé dans l'étude clinique de phase 3 sur ZERVIA dans la conjonctivite allergique, menée en Chine, conduite et financée par le partenaire de Nicox, Ocumension, destinée à une demande d'autorisation réglementaire de mise sur le marché en Chine. Les résultats sont attendus prochainement.

27 janvier 2022 [Nicox : Participation à des conférences financières, d'industrie pharmaceutique et scientifiques au premier semestre 2022](#)

Nicox a annoncé les conférences financières, d'industrie pharmaceutique et scientifiques en Europe et aux Etats-Unis auxquelles des membres de l'équipe dirigeante participeront au cours du premier semestre 2022.

8 février 2022 [Nicox : Développement du NCX 4251 dans la sécheresse oculaire à la suite d'une réunion positive avec la FDA américaine](#)

Nicox a annoncé que le développement futur du NCX 4251 sera axé sur la sécheresse oculaire. Cette décision fait suite à des résultats post hoc encourageants de l'étude clinique de phase 2b Mississippi sur le NCX 4251 et à une réunion positive avec la Food and Drug Administration (FDA) américaine. Les résultats, annoncés le 30 novembre 2021, suggèrent une efficacité du NCX 4251, suspension ophtalmique de propionate de fluticasone à 0,1% administrée une fois par jour dans la réduction de symptômes de sécheresse oculaire, chez des patients présentant un score plus élevé pour un signe clé de la sécheresse oculaire. La Société est en train de finaliser le protocole de la prochaine étude clinique avec ses consultants et prévoit d'initier la prochaine étude clinique en 2023.

21 février 2022 [Nicox : La délivrance d'un nouveau brevet couvre le NCX 470 en Chine jusqu'en 2039](#)

Nicox a annoncé qu'un brevet portant sur la formulation du NCX 470, principal candidat-médicament pour des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, a été délivré par la Chinese National Intellectual Property Administration (CNIPA), étendant la couverture du NCX 470 en Chine jusqu'en 2039. Avec les brevets équivalents déjà délivrés aux Etats-Unis et en Europe, la

formulation du NCX 470 est désormais protégée dans la plupart des grands territoires mondiaux. NCX 470 est également protégé par un brevet couvrant sa composition de matière.

22 février 2022 [Nicox : Délivrance d'un nouveau brevet au Japon pour le NCX 4251](#)

Nicox a annoncé la délivrance par l'Office Japonais des Brevets d'un nouveau brevet qui couvre le candidat-médicament de Nicox, NCX 4251, au Japon jusqu'en 2040. Le brevet JP.7021301 couvre les suspensions ophtalmiques comprenant une forme spécifique de nanocristaux de propionate de fluticasone ainsi que le procédé de fabrication des suspensions ophtalmiques. Ce brevet vient s'ajouter à un brevet européen de la même famille récemment délivré. Des demandes de brevet de cette même famille sont en cours d'examen aux États-Unis, en Chine et dans d'autres territoires.

23 février 2022 [Nicox : VYZULTA commercialisé dans 7 territoires et approuvé dans 9 autres pays](#)

Nicox a fait un point sur les approbations et la commercialisation de VYZULTA (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024%, licencié exclusivement par Nicox au niveau mondial à Bausch + Lomb, une société leader mondial en santé oculaire de Bausch Health Companies Inc. Au 31 décembre 2021, VYZULTA était commercialisé dans 7 territoires : États-Unis (2017), Canada (2019), Argentine (2020), Mexique (2020), Hong Kong (2020), Taiwan (2021) et Ukraine (2021). VYZULTA est également approuvé dans 9 autres pays : Brésil, Colombie, Jordanie, Qatar, Singapour, Corée du Sud, Thaïlande, Turquie et Emirats arabes unis. VYZULTA est indiqué aux États-Unis pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Bausch + Lomb poursuit la soumission de demandes réglementaires dans des territoires où les données cliniques de l'approbation de mise sur le marché américain peuvent être utilisées pour une approbation par les autorités réglementaires de ces pays.

1^{er} mars 2022 [Nicox : Ocumension, partenaire licencié de Nicox, obtient des résultats positifs dans l'étude clinique chinoise sur ZERVIAE®](#)

Nicox a annoncé des résultats positifs dans l'étude clinique de phase 3 chinoise sur ZERVIAE® (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% réalisée par le partenaire chinois de Nicox, Ocumension Therapeutics. ZERVIAE était comparé à la solution ophtalmique de difumarate d'émédastine, 0,05%, un antihistaminique commercialisé sous le nom de spécialité EMADINE®. ZERVIAE s'est avéré non inférieur au difumarate d'émédastine dans le critère d'évaluation principal d'efficacité entre la valeur de base du score de démangeaison et celle dans les 24 heures précédant la visite au Jour 14. ZERVIAE s'est montré sûr et bien toléré, sans différence avec la proportion de patients présentant des effets indésirables avec le difumarate d'émédastine. Cette étude clinique est requise pour permettre à Ocumension de soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la commercialisation de ZERVIAE en Chine.

2 mars 2022 [Nicox : Fera Pharmaceuticals, partenaire licencié de Nicox, obtient de la FDA américaine la désignation de médicament orphelin pour le naproxcinod dans le traitement de la drépanocytose](#)

Nicox et Fera Pharmaceuticals ont annoncé que la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a accordé la désignation de médicament orphelin (Orphan Drug Designation) au naproxcinod dans le traitement de la drépanocytose, maladie qui touche environ 100 000 américains. Le naproxcinod est un naproxène donneur d'oxyde nitrique (NO) combinant l'activité inhibitrice de la cyclooxygénase (COX) du naproxène avec celle de l'oxyde nitrique développé par Nicox et licencié exclusivement à Fera aux États-Unis. Nicox a testé le naproxcinod auprès de plus de 2 700 patients souffrant d'arthrose, ce qui a généré un ensemble important de données sur la sécurité clinique disponibles pour soutenir le développement du naproxcinod par Fera et, ultérieurement, une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la drépanocytose

11 avril 2022 [Résultats de l'étude clinique de phase 2 Dolomites sur le NCX 470 publiés dans le Journal of Glaucoma](#)

Nicox a annoncé la publication des résultats de l'étude clinique de phase 2 Dolomites sur le NCX 470 chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire dans le *Journal of Glaucoma*, journal officiel de la World Glaucoma Association. La publication est intitulée "A Randomized, Controlled Comparison of NCX 470 (0.021%, 0.042% and 0.065%) and Latanoprost 0.005% in Patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: The Dolomites Study"». Deux études cliniques de phase 3 sur le NCX 470 sont actuellement en cours. L'étude Dolomites était une étude clinique de phase 2, de recherche de dose, comparant trois concentrations du NCX 470 (0,021%, 0,042% et 0,065%) à la solution ophtalmique de latanoprost 0,005% chez 433 patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Conformément aux principaux résultats de l'étude Dolomites précédemment communiqués, le NCX 470 0,065% a montré une supériorité statistique sur le latanoprost 0,005% à tous les temps d'évaluation mesurés au 28ème jour avec une amélioration maximale de la réduction de la pression intraoculaire (PIO) de 1,4 mmHg supérieur à celle observée avec le latanoprost. Toutes les concentrations de NCX 470 testées étaient statistiquement non inférieures au latanoprost et la relation dose-réponse du NCX 470 a montré que chaque incrément de la concentration améliorait la réduction de la PIO. Le NCX 470 s'est montré sûr et bien toléré, sans effet indésirable grave lié au traitement ni mise en évidence d'effets secondaires systémiques.

28 avril 2022 [Nicox : Résultats financiers de l'année 2021, résumé financier du premier trimestre 2022, point sur les programmes clé et étapes à venir](#)

Nicox a annoncé les résultats financiers et opérationnels de Nicox et de ses filiales (le "Groupe Nicox") pour l'exercice clos le 31 décembre 2021, arrêtés par le Conseil d'administration le 27 avril 2022, fait un point des activités pour le premier trimestre 2022 et sur les étapes clé à venir.

Le chiffre d'affaires net sur l'ensemble de l'année 2021 s'est élevé à €7,2 millions (€2,4 millions de redevances nettes, €4,8 millions de paiements d'étape dans le cadre

de partenariats), contre, pour l'année 2020, €12,9 millions (€2,4 millions de redevances nettes, €10,5 millions de paiements d'étape dans le cadre de partenariats). La variation de chiffre d'affaires est principalement due au traitement IFRS d'un paiement de licence reçu en 2020 de notre partenaire Ocumension Therapeutics. Les dépenses opérationnelles de l'année 2021 s'élèvent à €25,1 millions contre €19,5 millions pour l'année 2020 dont 5,2 millions d'euros provenant de dépenses non cliniques et de développement en raison de l'avancement des études de phase 3 sur le NCX 470. La perte nette du Groupe Nicox sur l'ensemble de l'année 2021 s'est élevée à €43,8 millions comparée à €18,1 millions pour l'ensemble de l'année 2020, étant précisé que cette perte nette en 2021 comprend €27,8 millions d'éléments sans impact sur la trésorerie et non récurrents résultant de la réduction de la juste valeur estimée de ZERVIAE (de €12,7 millions) et de NCX 4251 (de €15,1 millions) reflétant, respectivement, les variations du marché de la conjonctivite allergique aux États-Unis et les changements dans le plan de développement et le calendrier du NCX 4251. Au 31 décembre 2021, le Groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €42,0 millions contre €47,2 millions au 31 décembre 2020, et comme précédemment annoncé, la Société est financée jusqu'au quatrième trimestre 2023, sur la base du développement du NCX 470 seul.

2 mai 2022

[Nicox : Présentation au congrès de l'ARVO 2022 de résultats de l'étude clinique de phase 2 sur le NCX 4251 et de nouvelles données non cliniques de l'amélioration des effets hémodynamiques et de la physiologie des cellules rétinienne avec le NCX 470](#)

Nicox a annoncé la présentation de posters soulignant l'effet du NCX 4251 chez des patients atteints de sécheresse oculaire ainsi que de nouvelles données non cliniques de l'activité neuroprotectrice du NCX 470 au congrès annuel 2022 de l'Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), l'un des congrès scientifiques de référence dans la recherche sur la vue, qui se tient physiquement du 1^{er} au 4 mai 2022 à Denver, Colorado, États-Unis et virtuellement du 11 au 12 mai.

3 juin 2022

[Nicox : Résultats de l'étude de phase 3 Mont Blanc pour le NCX 470 dans le glaucome disponibles plus tôt que prévu, en novembre 2022](#)

Nicox a annoncé l'achèvement de la sélection de patients supplémentaires dans son étude clinique de phase 3 Mont Blanc pour le NCX 470 0,1% chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. En conséquence, l'annonce des résultats de l'étude Mont Blanc interviendra plus tôt que prévu, en novembre de cette année au lieu du premier trimestre 2023. Le NCX 470 0,065% a précédemment démontré une réduction de la pression intraoculaire statistiquement significative supérieure au latanoprost 0,005% dans une étude clinique de phase 2 et est en cours d'évaluation dans un programme de phase 3 à une concentration plus élevée que celle testée en phase 2.

7 juillet 2022

[Nicox : Publication de nouvelles données sur le NCX 470 montrant des améliorations de l'hémodynamique oculaire et de la physiologie des cellules rétinienne](#)

Nicox a annoncé la publication de résultats d'études portant sur les effets bénéfiques du NCX 470 dans un modèle non clinique de lésions d'ischémie/reperfusion induites par l'endothéline-1 (ET-1) de la tête du nerf optique et de la rétine dans une revue à comité de lecture, le *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*.

20 juillet 2022 [Nicox : Résumé financier et point d'activité du deuxième trimestre 2022](#)

Nicox a présenté un résumé financier et les principales activités de Nicox SA et de ses filiales pour le deuxième trimestre 2022 et a fait un point sur les étapes clé à venir.

Le recrutement des patients dans l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470 dans le glaucome est achevé et les principaux résultats sont attendus en novembre 2022.

Les prescriptions de VYZULTA® aux Etats-Unis ont augmenté de 35% au deuxième trimestre 2022 par rapport au deuxième trimestre 2021.

Le chiffre d'affaires net pour le deuxième trimestre 2022 s'élève à €0,7 million et la trésorerie au 30 juin 2022 s'élève quant à elle à €31,6 millions.

29 juillet 2022 [Nicox : Jean-François Labbé nommé Président du Conseil d'administration](#)

Nicox a annoncé que Jean-François Labbé, administrateur de Nicox, a été nommé Président du Conseil d'administration avec effet au 28 juillet 2022. Michele Garufi, qui occupait ce poste par intérim depuis le 1^{er} juin 2022, demeure administrateur.

3 août 2022 [Nicox : Participation à des conférences financières et scientifiques au troisième trimestre 2022](#)

Nicox a annoncé que dans les mois à venir des membres de l'équipe dirigeante participeront, en Europe et aux Etats-Unis, aux conférences financières et scientifiques suivantes : (i) *H.C. Wainwright 2nd Annual Ophthalmology Virtual Conference*, (ii) *H.C. Wainwright 24th Annual Global Investment Conference*, (iii) *Ophthalmology Futures European Forum*, et (iv) *AAO 2022 Ophthalmology Annual Meeting*.

16 septembre 2022 [Nicox : Point des activités et résultats financiers du premier semestre 2022](#)

Nicox a présenté les principales activités et les résultats financiers de Nicox SA et de ses filiales pour le premier semestre 2022.

Les principaux résultats de la première étude pivotale de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470 dans le glaucome sont attendus en novembre 2022.

Le chiffre d'affaires net pour le premier semestre 2022 s'élève à €1,4 million et la trésorerie au 30 juin 2021 s'élève quant à elle à €31,6 millions.

19 septembre 2022 [Nicox : Visite finale des derniers patients de l'étude de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470 dans le glaucome](#)

Nicox a annoncé que la dernière visite (à 3 mois) a été réalisée par les derniers patients de l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470 0,1% pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire le 16 septembre 2022. Un total de 691 patients a été recruté dans l'étude. NCX 470, principal candidat médicament en développement clinique de Nicox, est un nouveau collyre analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO), potentiellement meilleur de sa classe.

- 19 octobre 2022 [Nicox : Résumé financier et point d'activité du troisième trimestre 2022](#)
- Nicox a présenté un résumé financier et les principales activités de Nicox SA et de ses filiales pour le troisième trimestre 2022 et a confirmé le calendrier de l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470.
- 31 octobre 2022 [Nicox : NCX 470 atteint l'objectif primaire de l'étude Mont Blanc, la première étude de phase 3 sur le NCX 470 dans le glaucome](#)
- Nicox a annoncé que NCX 470 0,1% administré une fois par jour a atteint l'objectif primaire de non-infériorité dans la réduction de la pression intraoculaire (PIO) comparé au traitement de référence, latanoprost 0,005%, dans l'étude de phase 3 Mont Blanc menée chez 691 patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'effet de réduction de la PIO par rapport à la valeur de base était de 8,0 à 9,7 mmHg pour NCX 470 contre 7,1 à 9,4 mmHg pour latanoprost (réduction de la PIO aux temps d'évaluation à 8 h et 16 h pour les visites à la 2ème semaine, à la 6ème semaine et au 3ème mois). Dans une analyse secondaire d'efficacité pré-spécifiée de la variation de la valeur de base aux temps d'évaluation de la PIO, la supériorité statistique n'a pas été atteinte, cependant les réductions de la PIO étaient numériquement supérieures à celles du latanoprost à l'ensemble des 6 points d'évaluation et statistiquement significatives ($p < 0,049$) à 4 des 6 points d'évaluation. NCX 470, un nouveau collyre bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO), est actuellement en développement clinique de phase 3.
- 7 novembre 2022 [Nicox : Plans de développement et de partenariat pour le NCX 470 dans le glaucome](#)
- Nicox a annoncé les plans de développement et de partenariat pour le NCX 470, un nouveau collyre bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO), actuellement en phase 3 de développement clinique pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Nicox se concentre sur l'achèvement de l'analyse des données de l'étude Mont Blanc qui seront présentées lors de prochains congrès scientifiques clé ; sur la conduite de l'étude de phase 3 Denali sur le NCX 470 dans le glaucome qui est en cours et sur les activités de recherche sur les potentiels effets bénéfiques du NCX 470 sur la rétine dans un programme d'études non cliniques et cliniques. Par ailleurs, des activités de recherche se poursuivent sur le NCX 1728, principal composé d'une nouvelle classe de molécules, les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (PDE-5) donneurs de NO, dans la réduction de la PIO et dans la protection des cellules rétinienne. Avec l'atteinte de l'objectif primaire de non-infériorité comparé au latanoprost dans l'étude de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470, Nicox a rempli la condition requise pour exercer l'option d'étendre la période de paiement des seuls intérêts de l'emprunt Kreos pour 6 mois supplémentaires à compter du 1er février 2024. Nicox peut exercer cette option à tout moment jusqu'au 1er août 2023. Si cette option n'est pas exercée, la période de paiement des seuls intérêts prendra fin le 1er juillet 2023. Sur la base du seul développement du NCX 470, la Société estime être financée jusqu'à mi-novembre 2023, et le serait jusqu'à mi-décembre 2023 en cas d'exercice de l'option d'étendre la période pendant laquelle seuls les intérêts de l'emprunt Kreos seront payés.

Nicox a annoncé une levée de fonds par placement privé réalisée au travers d'une augmentation de capital de 6 849 316 actions ordinaires nouvelles, assorties chacune d'un bon de souscription d'actions portant globalement sur 6 849 316 nouvelles actions ordinaires supplémentaires, au prix de 1,46 euros par action assortie d'un bon de souscription d'action exerçable à un prix de 1,70 euros (ABSA). Le produit brut attendu de cette levée de fonds est de 10 millions d'euros, environ 8,9 millions d'euros net, sans tenir compte de l'exercice éventuel des bons de souscription associés. Parallèlement à cette levée de fonds, Nicox a exercé l'option d'étendre pour 6 mois supplémentaires, jusqu'au 1er janvier 2024, la période de paiement des seuls intérêts de l'emprunt Kreos Capital. Le remboursement du capital reprendra par conséquent le 1er février 2024. L'extension était conditionnée à l'atteinte de l'objectif primaire de noninfériorité du NCX 470 comparé au latanoprost dans l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc dont les résultats ont été annoncés récemment. Sans tenir compte de ces financements, la Société estime avoir, à ce jour, un fonds de roulement net suffisant pour faire face à ses besoins de trésorerie jusqu'à mi-novembre 2023. Le produit de ce placement privé et l'extension de la période de paiement des seuls intérêts de l'emprunt Kreos devraient permettre à la Société d'étendre son horizon de liquidité, basé exclusivement sur le développement du NCX 470, jusqu'à mi-mai 2024. Le calcul n'inclut pas le produit potentiel de l'exercice des bons de souscription d'actions de ce placement privé (exercice sur lequel la Société n'a pas d'influence). Le produit supplémentaire pourrait atteindre 11,6 millions d'euros si ces bons étaient exercés dans leur totalité.

2.4. Faits marquants survenus depuis la clôture de l'exercice

2.4.1. Transfert vers Euronext Growth

L'Assemblée générale ordinaire des actionnaires de la Société qui s'est tenue le 28 février 2023 a approuvé le projet de transfert de la cotation des titres émis par la Société du marché réglementé Euronext Paris (compartiment C) vers le système multilatéral de négociation Euronext Growth Paris.

Cette opération a permis à la Société de voir ses titres admis aux négociations sur un marché plus en rapport avec sa taille, sa capitalisation boursière et le niveau de son capital flottant. Le transfert vers Euronext Growth permet en effet à la Société d'alléger les obligations et contraintes qui et, par voie de conséquence, de diminuer les coûts liés à sa cotation, tout en conservant aux actions leur caractère négociable sur un marché financier.

La demande d'admission des titres de la Société sur le marché Euronext Growth a été approuvée par l'Euronext Listing Board en date du 24 avril 2023.

A l'issue de la séance de bourse du 27 avril 2023, les titres de la Société ont été radiés du marché réglementé Euronext à Paris et admis sur Euronext Growth Paris à partir du 28 avril 2023.

A compter du 28 avril 2023, le nouveau code mnémonique de l'action Nicox SA est ALCOX. Le code ISIN demeure inchangé : FR0013018124 XPAR.

Les principales conséquences de ce transfert sont détaillées en note 30 de l'annexe aux comptes consolidés de l'exercice 2022, en Partie 3 du présent Rapport annuel.

2.4.2. Événements importants depuis la clôture de l'exercice (communiqués)

6 janvier 2023 [Nicox : Bilan semestriel du contrat de liquidité avec Kepler Cheuvreux](#)

Au titre du contrat de liquidité confié par la société NICOX à Kepler Cheuvreux, à la date du 31 décembre 2022, la Société a communiqué les moyens suivants figuraient au compte de liquidité.

- 288 965 titres
- 22 074.60 € en espèces
- Nombre de transactions exécutées sur le semestre à l'achat : 274
- Nombre de transactions exécutées sur le semestre à la vente : 195
- Volume échangé sur le semestre à l'achat : 155 703 titres pour 262 378.38 €
- Volume échangé sur le semestre à la vente : 100 347 titres pour 178 155.02 €

9 janvier 2023 [Nicox : Projet de transfert de la cotation des actions vers Euronext Growth Paris](#)

Nicox a annoncé son intention de transférer la cotation de ses actions du marché réglementé Euronext Paris vers Euronext Growth Paris et, à cet effet, convoque ses actionnaires en Assemblée générale ordinaire pour le mardi 14 février 2023 à 14 heures, dans les bureaux de BuroClub – Drakkar 2 - Bâtiment D – 2405 route des Dolines – 06560 Valbonne. L'Assemblée générale ordinaire sera appelée à statuer sur le projet de transfert de la cotation des titres émis par la Société du marché réglementé Euronext Paris vers le système multilatéral de négociation Euronext Growth Paris (le « Transfert ») et à donner au Conseil d'administration tous pouvoirs pour réaliser ledit Transfert. Euronext Growth Paris est un marché organisé par Euronext Paris. Il ne s'agit pas d'un marché réglementé mais d'un système multilatéral de négociation organisé au sens de l'article 525-1 du Règlement général de l'Autorité des Marchés Financiers (« AMF »). Ses règles d'organisation sont approuvées par l'AMF. Le Conseil d'administration de Nicox considère que ce projet de transfert permettrait à la Société de voir ses titres admis aux négociations sur un marché plus en rapport avec sa taille et sa capitalisation boursière. Le transfert vers Euronext Growth Paris devrait permettre à la Société d'alléger les obligations et contraintes qui www.nicox.com pèsent sur elle (dans les conditions détaillées ci-dessous) et, par voie de conséquence, de diminuer les coûts liés à sa cotation, tout en conservant aux actions leur caractère négociable sur un marché financier.

18 janvier 2023 [Nicox : Résumé financier du quatrième trimestre 2022](#)

Nicox a présenté un résumé financier de Nicox SA et de ses filiales (le "groupe Nicox") pour le quatrième trimestre 2022. Le chiffre d'affaires net du quatrième trimestre 2022 s'est élevé à €1,0 million (entièrement composé de paiements de redevances nettes) contre, pour le quatrième trimestre 2021, €3,5 millions (dont €0,5 million de paiements de redevances nettes et €3,0 millions sans impact sur la trésorerie reconnus initialement en produits différés suite à un paiement d'étape

d'Ocumension en mars 2020). Le chiffre d'affaires net sur l'ensemble de l'année 2022 était de €3,3 millions (entièrement composé de paiements de redevances nettes) contre, pour l'année 2021, €7,2 millions (€2,4 millions de redevances nettes, €4,8 millions de paiements d'étape dans le cadre de partenariats). Au 31 décembre 2022, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €27,7 millions contre €42,0 millions au 31 décembre 2021 et €25,6 millions au 30 septembre 2022. La Société a réalisé une levée de fonds par augmentation de capital réservée à catégorie en novembre 2022 et estime être financée jusqu'au deuxième trimestre 2024, exclusivement sur la base du développement du NCX 470. Au 31 décembre 2022, la dette financière du groupe Nicox s'élevait à €20,5 millions dont €18,7 millions de financement obligataire accordé par Kreos Capital en janvier 2019 et €1,8 millions de prêts garantis par l'Etat accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19. Le nombre total de prescriptions de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% aux Etats-Unis a augmenté de 25% au quatrième trimestre 2022 par rapport au quatrième trimestre 2021. VYZULTA, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb, a été lancé dans 15 pays et devrait l'être dans environ 10 autres pays en 2023 et au-delà. VYZULTA est indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

24 janvier 2023 [Nicox : Participation à des conférences financières, d'industrie pharmaceutique et scientifiques au premier semestre 2023](#)

Nicox a annoncé la participation des membres de l'équipe dirigeante aux conférences financières, d'industrie pharmaceutique et scientifiques en Europe et aux Etats-Unis dans les mois à venir.

13 février 2023 [Nicox : Assemblée Générale Ordinaire le 28 février 2023](#)

Nicox a informé ses actionnaires que l'Assemblée générale ordinaire relative au projet de transfert de la cotation des titres de la société Nicox sur le marché Euronext Growth Paris, convoquée sur première convocation pour le mardi 14 février 2023, ne peut pas délibérer faute de réunir le quorum requis. Les actionnaires de la Société sont en conséquence convoqués en Assemblée générale ordinaire, sur seconde convocation le mardi 28 février 2023 à 14 heures, dans les bureaux de BuroClub – Drakkar 2 Bâtiment D – 2405 route des Dolines – 06560 Valbonne Sophia Antipolis à l'effet de délibérer sur le même projet de résolutions et le même ordre du jour.

1^{er} mars 2023 [Nicox : Assemblée Générale Ordinaire du 28 février 2023 – Approbation des résolutions](#)

Nicox a annoncé que les résolutions soumises à l'Assemblée générale ordinaire qui s'est tenue le 28 février ont été votées. Les actionnaires ont approuvé le transfert de la cotation des titres émis par la Société du Compartiment C du marché réglementé Euronext Paris vers le système multilatéral de négociation Euronext Growth Paris qui est soumis à l'accord de l'entreprise de marché Euronext Paris, doit intervenir dans un délai de douze mois, conformément aux résolutions votées par les actionnaires.

- 3 mars 2023 [Nicox : Présentations à des conférences scientifiques](#)
- Nicox a annoncé des présentations à des conférences clé dans le domaine de l'ophtalmologie, dont le Congrès Annuel 2023 de l'American Glaucoma Society (AGS) et le Congrès Annuel 2023 de l'Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO).
- 20 mars 2023 [Nicox : Résultats financiers de l'année 2022, point sur les prochaines étapes clé](#)
- Nicox a annoncé les résultats financiers et opérationnels de Nicox et de ses filiales (le "Groupe Nicox") pour l'exercice clos le 31 décembre 2022, arrêtés par le Conseil d'administration le 17 mars 2023 et a fait un point sur les étapes clé à venir.
- Le chiffre d'affaires net sur l'ensemble de l'année 2022 s'est élevé à €3,3 millions (entièrement composé de redevances nettes) contre, pour l'année 2021, €7,2 millions (€2,4 millions de redevances nettes, €4,8 millions de paiements d'étape dans le cadre de partenariats). Les dépenses opérationnelles de l'année 2022 s'élèvent à €27,2 millions contre €25,1 millions pour l'année 2021. La perte nette du Groupe Nicox sur l'ensemble de l'année 2022 s'est élevée à €27,8 millions, comparée à €43,8 millions pour l'ensemble de l'année 2021. La perte nette en 2022 inclut un montant de €10,9 millions sans impact sur la trésorerie résultant d'une réduction additionnelle de la juste valeur estimée de NCX 4251 à la suite de la décision du Groupe de ne pas poursuivre le développement en interne mais de rechercher pour cela un partenaire aux Etats-Unis. La perte nette en 2021 comprenait un montant de €27,8 millions sans effet sur la trésorerie résultant de la réduction de la juste valeur estimée de ZERVIAE (de €12,7 millions) et de NCX 4251 (de €15,1 millions) reflétant, respectivement, les variations du marché de la conjonctivite allergique aux États-Unis et les changements dans le plan de développement et le calendrier du NCX 4251. Au 31 décembre 2022, le Groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €27,7 millions contre €42,0 millions au 31 décembre 2021. La Société estime être financée jusqu'au deuxième trimestre 2024, exclusivement sur la base du développement du NCX 470. Au 31 décembre 2022, la dette financière du Groupe Nicox s'élevait à €24,7 millions dont (i) €18,7 millions de financement obligataire accordé par Kreos Capital en janvier 2019, (ii) €1,8 millions de prêts garantis par l'Etat accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19 et (iii) €4,2 millions de valeur actuelle attribuée à l'option de vente² accordée dans le cadre de la levée de fonds réalisée en novembre 2022. Le paiement de cette dette n'interviendrait qu'en cas d'exercice de l'option de vente, sous réserve de conditions énoncées à la note 2 du communiqué de presse.
- 21 mars 2023 [Nicox : Présentations de données supplémentaires sur le NCX 470 au prochain Congrès Mondial du Glaucome \(World Glaucoma Congress\)](#)
- Nicox a annoncé la présentation de données supplémentaires sur le NCX 470 au 10^{ème} Congrès Mondial du Glaucome (World Glaucoma Congress, WGC) qui se tiendra du 28 juin au 1er juillet 2023 à Rome (Italie)
- 14 avril 2023 [Nicox : Redevances supplémentaires attendues à partir de 2024 suite au dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché de ZERVIAE en Chine](#)

Nicox a annoncé aujourd'hui que son partenaire licencié exclusif chinois, Ocumension Therapeutics, a soumis une demande d'autorisation de mise sur le marché en Chine pour ZERVIA[®] (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% pour le prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. Le processus d'approbation devrait prendre environ 12 mois, avec un potentiel lancement commercial de ZERVIA en Chine en 2024. Ocumension prévoit de fabriquer ZERVIA dans sa nouvelle usine située à Suzhou, en Chine.

19 avril 2023

[Nicox : Résumé financier et point d'activité du premier trimestre 2023](#)

Nicox a présenté un résumé financier et les principales activités de Nicox SA et de ses filiales (le "Groupe Nicox") pour le premier trimestre 2023. Le chiffre d'affaires net du premier trimestre 2023 s'est élevé à €0,8 million (entièrement composé de paiements de redevances nettes) contre, pour le premier trimestre 2022, €0,7 millions (entièrement composé de paiements de redevances nettes). Au 31 mars 2023, le Groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €21,4 millions contre €27,7 millions au 31 décembre 2022. La Société estime être financée jusqu'au deuxième trimestre 2024, exclusivement sur la base du développement du NCX 470. Au 31 mars 2023, la dette financière du Groupe Nicox s'élevait à €22,8 millions dont (i) €18,8 millions de financement obligataire accordé par Kreos Capital en janvier 2019, (ii) €1,7 millions de prêts garantis par l'Etat accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19 et (iii) €2,3 millions de valeur actuelle attribuée à l'option de vente accordée dans le cadre de la levée de fonds réalisée en novembre 2022. Le paiement de cette dette n'interviendrait qu'en cas d'exercice de l'option de vente, sous réserve des conditions énoncées à la note 2 ci-dessous. Le nombre total de prescriptions de VYZULTA[®] (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% aux Etats-Unis a augmenté de 23% au premier trimestre 2023 par rapport au premier trimestre 2022. VYZULTA, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb, est commercialisé dans plus de 15 pays et est également approuvé dans un certain nombre d'autres pays. VYZULTA est indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

24 avril 2023

[Nicox : Assemblée Générale Ordinaire 2023 le 1^{er} juin 2023](#)

Nicox a convoqué ses actionnaires en Assemblée générale ordinaire le jeudi 1^{er} juin 2023 à 14 heures, dans les bureaux de BuroClub – Drakkar 2 - Bâtiment D – 2405 route des Dolines – 06560 Valbonne Sophia Antipolis. Les informations visées à l'article R. 22-10-23 du Code de Commerce, dont le formulaire de vote, seront adressées aux actionnaires sur simple demande écrite. Ces documents seront également mis à la disposition des actionnaires au siège social de la Société et sur son site internet (www.nicox.com) d'ici le 11 mai 2023.

26 avril 2023

[Nouvelles données sur deux composés de Nicox, NCX 470 et NCX 1728, présentées à ARVO 2023](#)

Nicox a annoncé que des données non cliniques sur le NCX 470 et le NCX 1728 ont été présentées au Congrès Annuel 2023 de l'Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) qui se tient du 23 au 27 avril 2023 à La Nouvelle Orleans, Louisiane, Etats-Unis.

Titre du poster : NCX 470, a nitric oxide (NO)-donating bimatoprost, preserves rabbit eyes from biochemical and functional changes associated with endothelin-1 (ET-1)-induced ischemia/reperfusion injury of optic nerve head and retina.

Titre de la présentation : NCX 1728, a nitric oxide (NO)-donating phosphodiesterase type-5 inhibitor, but not its des-nitro derivative (NCX 1880), enhances ocular perfusion and improves photoreceptor function in rabbits with endothelin-1 (ET-1)-induced ischemia/reperfusion injury of optic nerve head and retina.

26 avril 2023

[Transfert des titres de la Société Nicox sur le marché Euronext Growth Paris le 28 avril 2023](#)

Nicox a annoncé que le transfert de la cotation des titres émis par la Société du marché réglementé Euronext Paris (compartiment C) vers le système multilatéral de négociation Euronext Growth Paris (le « Transfert ») sera effectif à compter de la séance de Bourse du 28 avril 2023. La demande de Transfert a été approuvée par Euronext Listing Board le 24 avril 2023. A compter du 28 avril 2023, le nouveau code mnémonique de l'action Nicox sera ALCOX. Le code ISIN demeure inchangé : FR0013018124. Le Document d'information relatif au Transfert est disponible sur le site internet de la Société www.nicox.com dans la rubrique Investisseurs.

28 avril 2023

[Procédure d'examen prioritaire de la demande d'autorisation de mise sur le marché chinois de ZERVIAE par Ocumension Therapeutics, partenaire de Nicox](#)

Nicox a annoncé que la demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'approbation de la commercialisation de ZERVIAE® (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24 %, en Chine, déposée par son partenaire licencié exclusif chinois, Ocumension Therapeutics, bénéficie de la procédure d'examen et d'approbation prioritaire de la (NMPA), ce qui devrait accélérer le processus d'approbation et potentiellement le lancement commercial de ZERVIAE en Chine.

2.5. Perspectives / Informations sur les tendances

Les événements importants depuis le 1^{er} janvier 2023 sont décrits à la section 2.4 du présent Rapport Annuel.

Les incertitudes liées aux perspectives et à l'activité sont décrites à la section 2.7 du présent Rapport Annuel.

Il n'est intervenu depuis la clôture de l'exercice 2022 aucun changement significatif de la performance financière du groupe.

2.6. Prévisions ou estimations du bénéfice

La Société ne publie pas de prévisions ou estimations du bénéfice.

2.7. Facteurs de risques et assurances

Sont présentés dans la présente section 2.7 les principaux risques susceptibles d'avoir pour la Société, à la date du présent Rapport annuel, un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats ou sa capacité à réaliser ses objectifs. Cependant, des risques inconnus à la date

du présent Rapport annuel ou non susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif à la date du présent Rapport annuel pourraient survenir. Le Conseil d'administration examine chaque année la liste des risques auxquels la Société est exposée et se prononce sur leur pertinence.

Les risques significatifs auxquels la Société estime être exposée sont présentés selon les catégories suivantes, sans aucune hiérarchie entre elles : (i) risques liés à la situation financière de la Société et à ses besoins en capitaux, (ii) risques liés aux produits développés par la Société, aux autorisations réglementaires et à la commercialisation, (iii) risques liés à la dépendance vis-à-vis des tiers, (iv) risques liés à la propriété intellectuelle de la Société, (v) risques liés à l'organisation de la Société, à sa structure et son fonctionnement, et (vi) risques liés aux procédures judiciaires et administratives.

2.7.1. Risques liés à la situation financière de la Société et à ses besoins en capitaux

2.7.1.1. Risques liés à la consommation de trésorerie

Au 31 décembre 2022, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de 27,7 millions d'euros contre 42,0 millions d'euros au 31 décembre 2021.

Nicox a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère, à la date du présent Rapport annuel, que la Société a un fonds de roulement net suffisant pour faire face à ses besoins de trésorerie jusqu'au deuxième trimestre 2024, exclusivement sur la base du seul développement du NCX 470. La Société prévoit que l'étude clinique de phase 3 Denali sur le NCX 470 sera achevée en 2025, par conséquent, des financements additionnels seront nécessaires pour achever cette étude. Cette date de 2025 est basée sur des projections d'augmentation du recrutement tenant compte notamment de la levée des restrictions liées au COVID-19 en Chine.

Outre les frais de fonctionnement de la Société, Nicox anticipe des besoins importants en capitaux pour mener à bien les projets suivants :

- Programme de développement du NCX 470, un nouveau collyre bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO), pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire : poursuite de l'étude de phase 3 Denali et achèvement des activités finales de l'étude de phase 3 Mont Blanc ;
- Nouvelles études cliniques de phase 3b visant à évaluer le mécanisme d'action double (oxyde nitrique et analogue de prostaglandine) du NCX 470 dans la réduction de la PIO et les potentiels effets bénéfiques du NCX 470 sur la rétine.

L'évolution et le coût des études cliniques et non-cliniques, ainsi que les frais liés aux programmes de recherche & développement, aux dépôts de brevets, à la conclusion d'accords de collaboration ou à la fabrication des produits engendrent également des besoins en capitaux importants auxquels Nicox doit faire face.

A ce jour, les redevances provenant de la vente directe de produits génèrent un chiffre d'affaires limité. Nicox prévoit que le chiffre d'affaires de l'exercice 2023 ne sera pas suffisant pour rendre son activité rentable. 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, étant précisé que, du fait de la volatilité du titre Nicox sur le marché boursier et des contraintes imposées dans le cadre des augmentations de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription, cette source de financement pourrait s'avérer limitée ;
- soit sous forme de dette ;
- 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. Les bouleversements affectant les marchés boursiers ont généralement rendu plus difficile l'obtention d'un financement par des titres de capital et pourraient avoir un effet négatif significatif sur la capacité de Nicox à obtenir des financements en quantité suffisante. Si le Groupe Nicox se trouvait dans l'incapacité d'obtenir les financements nécessaires, il pourrait être contraint de retarder, réduire ou supprimer les dépenses liées 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 Nicox pourrait retirer à terme de ces produits. Une telle situation pourrait aller jusqu'à compromettre la poursuite des activités de la Société.

2.7.1.2. Risques spécifiques liés à la pandémie de COVID-19 qui pourrait impacter notamment le nombre de visites chez les médecins et donc le montant des ventes de VYZULTA et ZERVIAE, le recrutement des patients dans les études cliniques, et de ce fait la situation financière de la Société

Les ventes de VYZULTA et de ZERVIAE dépendent du nombre d'ordonnances prescrites qui lui-même dépend du nombre de visites chez les médecins. Une baisse du nombre de visites génèrerait une diminution du nombre d'ordonnances et, de ce fait, une baisse de revenus pour Nicox.

La durée et le calendrier des études cliniques de la Société dépendent du nombre de patients recrutés. Si le recrutement est impacté par la pandémie de COVID-19 et n'est plus en ligne avec les estimations de la Société, les études pourraient durer plus longtemps que prévu et générer des coûts supplémentaires.

La pandémie de COVID-19, ainsi que toute autre contexte sanitaire comparable, peut avoir un fort impact sur les marchés financiers, sur le cours de l'action Nicox, ainsi que sur la capacité de la Société à se financer et à faire progresser ses programmes de développement dans les délais prévus. Cela pourrait avoir un effet négatif significatif sur la Société, son activité, sa situation financière et ses résultats, ainsi que sur son développement et ses perspectives.

Il existe un risque que la pandémie de COVID-19 désorganise les activités de la Société, de ses partenaires et/ou sous-traitants et ait dès lors des conséquences sur le développement de ses candidats médicaments et sur ses besoins en financement.

2.7.1.3. Risques liés au conflit Russie / Ukraine

Il n'a pas été relevé d'impacts directs à venir sur la situation financière du Groupe à la suite du conflit Russie / Ukraine, déclaré au cours du mois de février 2022. En effet, à la date du Rapport annuel, le

Groupe ne possède aucun client, sous-traitant ou fournisseur dans ces territoires et ne projette pas d'y développer une activité significative à court ou moyen terme. Le Groupe n'a également aucune exposition directe en termes de recherche et développement. Néanmoins, bien que ce conflit n'ait pas d'impacts significatifs sur la performance du Groupe, ce dernier ne peut, à ce stade, présager des conséquences macroéconomiques de cette situation géopolitique et de son évolution sur sa performance future.

2.7.1.4. Risques liés à l'historique de pertes et au risque de pertes futures

La Société n'a à ce jour pas encore généré de revenus significatifs. La Société n'est pas rentable et a subi des pertes d'exploitation chaque année depuis le début de ses activités en 1996 lesquelles s'élèvent au 31 décembre 2022 à 27,8 millions d'euros.

La quasi-totalité des pertes d'exploitation de la Société découle des coûts engagés dans le cadre des programmes de recherche et de développement et de la fabrication de produits en vue de leur lancement commercial, y compris les activités de développement clinique et préclinique, des frais généraux et administratifs liés aux activités de la Société.

Les paiements que Nicox pourrait recevoir de partenaires stratégiques dans le cadre d'accords de collaboration peuvent ne pas suffire à couvrir ses charges opérationnelles et il n'existe de surcroît aucune garantie que le Groupe Nicox reçoive d'autres paiements dans le cadre de ses accords de collaboration.

Nicox pourrait prévoir de continuer à engager des dépenses significatives et voir ses pertes d'exploitation augmenter dans un avenir proche en raison des investissements importants effectués dans le cadre du développement des candidats médicaments.

Ces pertes d'exploitation ont eu et pourraient avoir une incidence défavorable significative sur la situation financière, les flux de trésorerie et le fonds de roulement de la Société. Il ne peut être ainsi garanti que la Société soit un jour en capacité de distribuer des dividendes à ses actionnaires.

2.7.1.5. Risques liés aux engagements prévus dans le cadre de l'emprunt obligataire souscrit auprès de Kreos Capital

Nicox a conclu avec Kreos Capital un contrat de financement d'un montant de 20 millions d'euros, structuré en 3 tranches d'obligations garanties de premier rang, la deuxième tranche étant divisée en deux sous-tranches. La première tranche de 8 millions d'euros a été versée le 1^{er} février 2019, la première sous-tranche d'un montant de 4 millions d'euros a été versée le 1^{er} novembre 2019, la seconde sous-tranche de 3 millions d'euros et la dernière tranche de 5 millions d'euros ont été appelées le 12 décembre 2019 et versées le 2 janvier 2020. En janvier 2021, Nicox a amendé l'accord de financement obligataire avec Kreos Capital pour introduire une période supplémentaire d'une année, à compter du 1^{er} février 2021, durant laquelle le remboursement sera limité aux seuls intérêts portant sur le principal restant dû et pour étendre la durée du prêt de 6 mois jusqu'en juillet 2024. Ce report concerne les trois tranches de l'emprunt qui seront dès lors remboursées selon le même calendrier de paiement. Cette période d'une année pendant laquelle seuls les intérêts seront payés a apporté une flexibilité financière supplémentaire d'environ 5,5 millions d'euros pour financer les activités de développement prévues en 2021.

Un nouvel amendement à l'accord de financement obligataire a été signé le 30 novembre 2021. A cette date, le montant du capital restant dû s'élevait à 16,9 millions, montant qui incluait 0,6 million d'euros prépayés lors de l'appel des tranches. Ces 0,6 million correspondent aux dernières échéances de paiement du capital pour chacune des tranches appelées. Par cet amendement, la période durant laquelle seuls les intérêts sont payés a été étendue de 18 mois jusqu'en juillet 2023 (contre janvier 2022 précédemment) et la date d'échéance du prêt a été reportée de 18 mois jusqu'au 1^{er} janvier 2026. En novembre 2022 la Société a exercé l'option lui permettant d'étendre pour 6 mois supplémentaires la période de paiement des seuls intérêts et la date d'échéance du prêt, soit respectivement jusqu'en janvier 2024 et juillet 2026, l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470 ayant atteint son critère d'évaluation principal de non-infériorité par rapport au latanoprost avant le 1^{er} juillet 2023. Cette extension permettra de reporter le remboursement du capital dû pour la période du 1^{er} août 2023 au 1^{er} janvier 2024 d'un montant de 2,1 millions d'euros. Le remboursement s'effectuera de février 2024 à juillet 2026. Ces modifications s'appliquent à 70 % du capital restant dû, hors acompte de 0,6 million d'euros (le « Prêt à Terme »). Le taux d'intérêt de 9,25 % reste inchangé.

En échange de l'extension de la période de remboursement de 18 mois supplémentaire de paiement des seuls intérêts sur le « prêt à terme », 3 millions d'euros du capital restant avant l'amendement ont été émis sous forme d'obligations convertibles (le « Prêt Convertible »). Ce prêt convertible est à échéance du 1^{er} janvier 2026, avec le même taux d'intérêt de 9,25 % par an, payable en numéraire. Le Prêt Convertible est garanti par les sûretés en place pour le Prêt à Terme. Cette partie de la dette peut être convertie en actions à la discrétion de Kreos à tout moment (après une période initiale de 60 jours) et ce jusqu'à la date d'échéance du 1^{er} janvier 2026. Le prix de conversion est de 3,67 euros. Si Kreos n'a pas converti les obligations à l'échéance du Prêt Convertible, le montant total du Prêt Convertible sera alors intégralement dû en un seul versement. Si Kreos convertit les obligations, les actionnaires existants s'en trouveraient dilués. Comme pour le prêt convertible ci-dessus décrit, l'option d'extension de l'échéance du prêt s'applique également aux obligations convertibles et portera la date de leur exigibilité au 1^{er} juillet 2026 au lieu du 1^{er} janvier 2026. Le taux d'intérêt de 9,25% restera inchangé et les intérêts seront dus jusqu'à l'échéance du 1^{er} juillet 2026.

Les 1,8 million d'euros restants ont été émis sous forme de nouvelles obligations non convertibles avec un taux d'intérêt de 9,25%, pour une durée identique à celle du prêt convertible et avec une prime supplémentaire payable au moment du remboursement égale à 1,75 fois le montant initial intérêts compris. Comme pour le prêt convertible et les obligations convertibles ci-dessus décrit, l'option d'extension de l'échéance du prêt s'applique également aux obligations non convertibles et porte la date de leur exigibilité au 1^{er} juillet 2026 au lieu du 1^{er} janvier 2026. Le taux d'intérêt de 9,25% reste inchangé et les intérêts sont dus jusqu'à l'échéance du 1^{er} juillet 2026. La période de paiement des seuls intérêts, ainsi que l'option de prolonger ce paiement, s'appliquent à l'emprunt Kreos dans son ensemble. L'option d'extension du prêt de six mois supplémentaires a pour conséquence un paiement d'intérêts additionnel de 0,8 million d'euros en 2026.

Le contrat prévoit divers cas de déchéance du terme de l'emprunt, en particulier la violation d'une obligation matérielle du contrat telle que le paiement des sommes dues ou le défaut de transmission d'informations financières ; le défaut de paiement d'une dette supérieure à € 150.000 ; l'ouverture d'une procédure judiciaire ou une cessation d'activité. Dans les cas de déchéance du terme prévus au contrat, les sommes dues au titre de l'emprunt deviendraient immédiatement remboursables et, à défaut de paiement, Kreos pourrait réaliser les sûretés. Il ne peut être garanti que Nicox disposera alors des ressources nécessaires pour faire face à un remboursement anticipé de l'emprunt souscrit. Il ne peut également être garanti que Nicox générera des flux de trésorerie suffisants pour lui permettre de payer

les obligations à leur échéance, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur son activité, des sûretés ayant été consenties sur certains actifs corporels et incorporels de Nicox SA., notamment des brevets relatifs au produit VYZULTA (le nantissement n'ayant pas d'impact sur le contrat de licence exclusif mondial conclu avec Bausch + Lomb), les titres de la filiale Nicox Ophthalmics, Inc. ainsi qu'un nantissement des comptes bancaires et de toutes créances supérieures à 100 000 €.

2.7.1.6. Risques liés à la fluctuation des revenus et des taux de changes, fiabilité des placements

Les revenus récurrents du Groupe Nicox sont à ce jour les redevances sur les ventes de VYZULTA et de ZERVIA. Le Groupe Nicox estime qu'il y a une incertitude sur l'évolution et la stabilité de ces revenus ce qui pourrait en conséquence impacter ses ressources.

La majorité des dépenses encourues par le Groupe Nicox est libellée en dollars américains.

Les paiements des redevances ainsi que les paiements d'étapes libellés en dollars attendus par le Groupe notamment au travers du contrat de licence exclusif mondial accordé à Bausch + Lomb pour VYZULTA ne sont pas suffisamment significatifs pour que les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain aient impact matériel sur le résultat opérationnel du Groupe.

Le Groupe Nicox ne détient pas de créances significatives exposées au risque de change.

Le Groupe Nicox détient également des comptes bancaires libellés en dollars américains, qui sont convertis en euros dans les comptes consolidés au taux de change en vigueur à la date de chaque clôture et pourraient être impactés par une variation significativement importante du cours de change €/\$. Ce risque est toutefois pondéré par le fait que cette trésorerie est exclusivement destinée à couvrir les dépenses du Groupe Nicox libellées en dollars qui résultent de ses activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis à moyen terme.

2.7.1.7. Risques de marché

Au 31 décembre 2022, le Groupe ne dispose pas d'instruments financiers et n'est donc pas exposé au risque de marché.

2.7.2. Risques liés aux produits développés par la Société, aux autorisations réglementaires et à la commercialisation

2.7.2.1. Risques spécifiques liés au NCX 470 et au NCX 4251 dont le développement ne peut pas être garanti

NCX 470 est un nouveau collyre bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO), développé pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. NCX 4251, autre candidat médicament de Nicox s'appuyant sur une molécule connue, est une suspension ophtalmique innovante et brevetée, de nanocristaux de propionate de fluticasone au stade de développement clinique pour la sécheresse oculaire.

La première étude clinique de phase 3 Mont Blanc nécessaire pour une autorisation réglementaire aux Etats-Unis a été initiée aux Etats-Unis en juin 2020, à la suite d'une réunion de fin de phase 2 positive avec la FDA américaine. Les principaux résultats de l'étude Mont Blanc ont été annoncés le 31 octobre 2022. La deuxième étude clinique de phase 3 Denali a été initiée aux Etats-Unis en novembre 2020. L'étude Mont Blanc et l'étude Denali ont été conçues pour se conformer aux exigences réglementaires

pour des études de phase 3 d'efficacité et de sécurité pour des demandes d'autorisation de mise sur le marché du NCX 470 aux Etats-Unis et en Chine. L'étude Denali est menée conjointement et financée à parts égales par Nicox et son partenaire chinois Ocumension Therapeutics et inclut des sites cliniques aux Etats-Unis et en Chine, avec environ 80% des patients recrutés aux Etats-Unis et les 20% restants en Chine. Les principaux résultats de l'étude Denali sont attendus en 2025. Cette date est basée sur des projections d'augmentation du recrutement tenant compte notamment de la levée des restrictions liées au COVID-19 en Chine. La gestion d'une étude clinique multi-pays est plus complexe que dans un seul pays. L'étude Denali comprend également une étude de sécurité à long terme avec la participation de patients recrutés aux Etats-Unis et en Chine. Le 7 novembre 2022, la Société a annoncé son intention de rechercher des partenariats commerciaux pour le NCX 470 sur les marchés américain et japonais.

Certaines données cliniques et non cliniques supplémentaires seront requises pour les soumissions de demandes d'autorisation de mise sur le marché. Les exigences pour remplir une soumission d'une demande d'autorisation de mise sur le marché en Chine peuvent être différentes de celles requises aux États-Unis. Des changements dans l'environnement réglementaire d'un pays peuvent avoir un impact sur les produits ou candidats médicaments de Nicox dans d'autres pays.

La Société a également achevé une étude clinique de phase 2b, l'étude Mississippi, pour le NCX 4251 pour le traitement des épisodes aigus de blépharite initiée en décembre 2020 et dont les résultats ont été annoncés en septembre 2021. L'étude Mississippi n'a pas atteint le critère d'évaluation principal visant à démontrer une guérison complète des signes (rougeur de la paupière, présence de débris sur la paupière) et du symptôme (inconfort palpébral) de la blépharite ainsi que les critères d'évaluation secondaires d'efficacité. Toutefois, les résultats d'une analyse *post hoc* ont suggéré une efficacité du NCX 4251, suspension ophtalmique de propionate de fluticasone à 0,1% administrée une fois par jour dans la réduction de symptômes de sécheresse oculaire, chez des patients présentant un score plus élevé pour un signe clé de la sécheresse oculaire. En février 2022, Nicox a annoncé que le développement du NCX 4251 se ferait dans l'indication sécheresse oculaire et non dans l'indication blépharite comme précédemment envisagé. Nicox a revu intégralement son plan de développement pour le NCX 4251 en conséquence de la décision de changement d'indication thérapeutique, ce qui a entraîné une dépréciation de cet actif d'un montant de 15 078 000 euros. Cette dépréciation résultait principalement d'une révision à la hausse des coûts de développement, des délais pour conduire les études et aboutir à une mise sur le marché et d'une révision du pourcentage de succès alloué aux prochains essais cliniques. Au premier semestre 2022, la Société a décidé d'arrêter le développement en interne du produit et de chercher un partenaire pour développer ce produit pour le marché américain, le plan de développement de NCX 4251 n'étant pas financé. Cette décision a eu pour conséquence, la comptabilisation d'une dépréciation complémentaire de 11 029 000 euros ramenant la valeur nette comptable du NCX 4251 à zéro aux États-Unis en raison des surcoûts et des délais subséquents au changement d'indication, suivi de la décision de licencier le produit.

Le développement futur du NCX 4251 aux États-Unis nécessitera une augmentation de l'échelle de fabrication suivie de deux études cliniques d'efficacité supplémentaires, chacune visant à évaluer un signe et un symptôme de la sécheresse oculaire, des données de sécurité à long terme et certaines données cliniques et non cliniques supplémentaires pour permettre une soumission de demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. Le NCX 4251 est licencié en Chine à Ocumension Therapeutics. Les exigences pour la soumission d'une demande d'autorisation de mise sur le marché chinois peuvent être différentes de celles requises aux États-Unis et dans le cas où Ocumension développerait NCX 4251 pour une indication différente, cela pourrait nécessiter des données cliniques et/ou non cliniques supplémentaires, ou un développement pharmaceutique supplémentaire. La Société

recherche des partenariats pour le NCX 4251 en dehors de la Chine pour avancer le développement de ce programme. Dans l'hypothèse où la Société ne trouverait pas de partenaire pour avancer le développement du NCX 4251 en dehors de la Chine, et ne serait pas en mesure de financer elle-même ce développement, il existe un risque que le développement du NCX 4251 en dehors de la Chine soit retardé ou interrompu.

Il existe un risque que les résultats des études cliniques sur le NCX 470 ne soient pas suffisants pour progresser dans les demandes d'autorisation de mise sur le marché, ou que d'autres études puissent être nécessaires pour déposer un dossier d'autorisation de mise sur le marché pour la commercialisation de NCX 470.

Pour le NCX 4251, il existe un risque que le développement requis ne conduise pas à une viabilité commerciale, ou que des études supplémentaires puissent s'avérer nécessaires pour avancer le développement ou pour déposer un dossier d'autorisation de mise sur le marché pour la commercialisation du NCX 4251.

Les études cliniques ou d'autres activités de développement peuvent être plus coûteuses ou plus longues que prévu. Il n'existe aucune garantie que Nicox, ou un partenaire, puisse déposer un dossier d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis pour le NCX 470 ou pour le NCX 4251 dans le futur.

Le développement du NCX 470 et du NCX 4251 pourrait donc être retardé ou échouer.

Les décisions de la Société de trouver un partenaire commercial aux Etats-Unis et au Japon pour le NCX 470 et de trouver un partenaire pour poursuivre le développement du NCX 4251 aux Etats-Unis pourraient entraîner des revenus futurs attendus inférieurs à ceux que la Société aurait pu espérer si ces produits avaient été commercialisés directement, et par conséquent affecter la valeur recouvrable du goodwill reconnu au bilan.

2.7.2.2. Risques spécifiques liés au développement de NCX 470, NCX 4251 et ZERVIAE dans d'autres territoires en dehors des Etats-Unis et de la Chine.

La Société a de multiples collaborations concernant le développement et la commercialisation de ses produits et candidats médicaments dans des pays en dehors des États-Unis et de la Chine, et prévoit de conclure d'autres collaborations dans le futur. Les exigences réglementaires dans ces pays peuvent être différentes de celles requises aux États-Unis et en Chine. Si des études cliniques ou non cliniques supplémentaires sont nécessaires, la Société ou ses partenaires peuvent avoir des difficultés à trouver des fournisseurs locaux appropriés.

Les plans de développement des candidats médicaments sont actuellement axés sur l'obtention de l'autorisation réglementaire aux États-Unis dans un premier temps. Pour le NCX 470, la prochaine autorisation réglementaire attendue est en Chine. D'autres pays peuvent demander des données cliniques ou non cliniques supplémentaires pour obtenir une autorisation réglementaire, ce qui peut retarder le développement et le lancement dans ces pays. La production de données supplémentaires ou l'intégration des exigences réglementaires de ces pays dans les plans de développement de la Société peut entraîner un retard ou un accroissement du risque de développement de ces candidats médicaments dans ces pays.

Pour les produits qui ont été approuvés aux États-Unis, l'approbation de la FDA américaine peut, dans certains cas, servir de base à une autorisation réglementaire en dehors des États-Unis. Cependant, il n'y a aucune garantie qu'une telle autorisation réglementaire sera obtenue sans production de données cliniques ou non cliniques supplémentaires ou que le produit approuvé aux États-Unis pourra être approuvé en dehors des États-Unis.

2.7.2.3. Risques liés aux études cliniques et non cliniques, impactant principalement le NCX 470 et le NCX 4251 et pouvant affecter significativement l'activité de la Société en cas d'échecs ou de retards

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

Il ne peut être garanti que les études autorisées seront réalisées dans les délais prévus ou qu'elles pourront l'être sans ressources ou connaissances importantes supplémentaires. Des retards significatifs dans la réalisation des études cliniques et non cliniques pourraient engendrer des coûts supplémentaires dans le cadre du développement des candidats médicaments concernés. De tels retards pourraient également restreindre la période d'exclusivité dont dispose Nicox pour commercialiser ses candidats médicaments.

Les sociétés pharmaceutiques ou les autorités réglementaires peuvent suspendre ou mettre fin à des études cliniques s'ils considèrent que les patients participant aux études sont exposés à des risques de santé.

La réalisation des études 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 études cliniques, les critères d'éligibilité aux études, la concurrence d'autres sociétés pour le recrutement de patients pour mener les études 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 candidats médicaments en développement peuvent ne pas avoir les effets recherchés ou peuvent présenter des effets indésirables empêchant l'obtention des autorisations réglementaires ou limitant leur potentiel de commercialisation. Il est fréquent que des résultats favorables d'études non cliniques et d'études cliniques préliminaires ne soient pas confirmés lors d'études cliniques ultérieures.

Les études cliniques peuvent produire des données insuffisantes pour l'obtention d'une autorisation réglementaire.

Ce risque concerne principalement le NCX 470 et le NCX 4251 qui sont actuellement en développement clinique. Les risques liés au développement de NCX 470 et NCX 4251 peuvent être différents pour des pays, autres que les États-Unis et la Chine, où le développement se concentre actuellement.

Les produits VYZULTA et ZERVIAE, bien qu'approuvés dans certains territoires, restent exposés aux risques liés au développement clinique dans les territoires dans lesquels une autorisation de mise sur le marché serait visée, risque qui est fonction de la teneur des exigences des organismes réglementaires dans ces territoires.

2.7.2.4. Risques liés aux nouveaux produits

Le développement ou la vente de nouveaux produits pharmaceutiques 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 candidats médicaments en développement couverts par des brevets déposés par Nicox concernant sa technologie de libération de NO 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 ou dans modèles chez l'animal, ni que ces composés n'interagissent pas de manière imprévisible et non tolérable avec les fonctions biologiques de l'homme.

Lorsqu'une molécule obtient la première autorisation réglementaire, elle peut être considérée comme une NME. Cette classification permet certaines périodes supplémentaires de commercialisation ou d'exclusivité de brevet.

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

Certains candidats médicaments en cours de développement par Nicox peuvent comprendre des molécules déjà approuvées. 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 ou pour un autre mode d'administration montre des effets secondaires nouveaux ou différents. Des études de sécurité supplémentaires et/ou des études d'efficacité dans la nouvelle indication ou formulation pourraient être requises. NCX 4251 est un candidat médicament contenant une molécule qui a déjà été approuvée.

Des changements récents dans les réglementations de la FDA américaine considèrent désormais le NCX 4251 et le NCX 470 aux Etats-Unis comme des produits pharmaceutiques combinés. Il en résulte une obligation de générer des données supplémentaires et le candidat médicament sera soumis à des étapes d'examen supplémentaires pour approbation aux États-Unis, ce qui entraîne des coûts supplémentaires et/ou une période plus longue pour l'examen et l'approbation du NCX 4251 et/ou du NCX 470 que ce à quoi il est possible de s'attendre s'ils avaient été considérés uniquement comme un médicament.

2.7.2.5. Risques liés à la concurrence et à l'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, dont des produits qui deviennent génériques ;
- 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 ou en complément de 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, incluant de nouveaux produits développés pendant le développement des candidats médicaments de Nicox, pourraient rendre les produits de Nicox obsolètes avant qu'ils ne puissent devenir commercialement viables. Dans certains domaines thérapeutiques ciblés par les produits et candidats médicaments de Nicox tels que la sécheresse oculaire et la conjonctivite allergique, les produits peuvent être initialement obtenus uniquement sur ordonnance puis être vendus ultérieurement sans ordonnance, ce qui peut avoir un impact significatif sur le marché disponible pour les produits et candidats médicaments de Nicox.

2.7.2.6. Incertitude relative aux prix et aux régimes de remboursement, ainsi qu'en matière de réforme des régimes d'assurance maladie

La capacité de Nicox et de ses partenaires à obtenir des prix commercialement rentables pour ses produits potentiellement commercialisés à l'avenir 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 actuel où la pression sur les prix et le déremboursement s'intensifie (contrôle accru sur les prix, déremboursement croissant, tendance à promouvoir des médicaments génériques). Dans certains pays, en particulier aux États-Unis, l'utilisation des produits Nicox peut être contrainte par la nécessité pour un patient d'essayer d'abord un produit alternatif généralement moins cher, avant de se voir prescrire un produit Nicox. Dans certains cas, le médecin peut être amené à devoir justifier de façon explicite la prescription du produit Nicox afin que le patient puisse bénéficier d'un remboursement. Le remboursement peut être refusé par la société assurant le remboursement.

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, 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.

2.7.2.7. Risques liés à la mise sur le marché de produits pharmaceutiques

La mise sur le marché des produits pharmaceutiques de la Société comprend les risques suivants qui sont susceptibles d'affecter gravement la situation financière de la Société et ses perspectives.

- les autorisations réglementaires, y compris pour l'approbation et les dénominations, 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.

Ce risque concerne, à court terme, les produits VYZULTA et ZERVIAE. S'agissant de VYZULTA, ce produit est actuellement commercialisé, par le partenaire exclusif mondial de Nicox, Bausch + Lomb, dans plus de 15 pays, dont les États-Unis, et est également approuvé dans un certain nombre d'autres pays. Cependant, il n'existe aucune certitude que ce produit pourra être ou sera commercialisé dans d'autres territoires. Alors que ZERVIAE est commercialisé aux États-Unis depuis mars 2020 par le partenaire américain Eye Vance Pharmaceuticals (une filiale de la société japonaise Santen Pharmaceuticals Ltd), ce produit pourrait ne jamais être commercialisé dans d'autres territoires. S'agissant des candidats médicaments, le risque lié à leur mise sur le marché existera à une date ultérieure compte tenu de leur étape de développement actuel.

2.7.2.8. Risques liés aux contraintes réglementaires

Le processus réglementaire peut donner lieu à des retards ou à 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.

D'autres autorités réglementaires, notamment la Chine, peuvent aussi changer leurs exigences concernant l'approbation des produits pharmaceutiques.

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'études non-cliniques et cliniques pour démontrer la sécurité d'emploi et l'efficacité du composé évalué. L'issue défavorable d'études cliniques ou de demandes d'autorisation réglementaire pour les médicaments développés par le Groupe est susceptible d'avoir un effet très défavorable sur son activité.

L'atteinte des objectifs principaux des études cliniques, même avec des résultats statistiquement significatifs, n'offre aucune garantie concernant l'enregistrement ultérieur des candidats médicaments en développement. En effet, les autorités réglementaires peuvent 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 ou que le rapport bénéfice/risque est insuffisant pour approuver le produit.

Même après leur approbation, les médicaments 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'AEM (Agence Européenne des Médicaments), la FDA (*Food and Drug Administration*) américaine, la NMPA (*National Medical Product Administration*) chinoise et les organes réglementaires similaires peuvent également à tout moment mettre en place de nouveaux standards, ou modifier leur interprétation et leur mise en œuvre des standards et exigences existants pour la fabrication, le packaging ou les essais de produits. Si Nicox n'était pas en mesure de s'y conformer, Nicox 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 ou juridiction à l'autre, l'obtention d'autorisations dans chaque pays concerné dans un délai raisonnable ne peut être garantie.

Les facteurs de risque abordés ici sont basés sur l'environnement réglementaire à la date du présent Rapport annuel. Les exigences réglementaires peuvent être modifiées par les organismes de réglementation, ce qui peut avoir un impact soit sur la capacité de commercialiser des produits déjà approuvés sur le territoire concerné, soit sur les coûts et les délais de développement des candidats médicaments. Un exemple est le récent changement de position de la FDA américaine sur les dispensateurs ophtalmiques, qui sont désormais considérés comme un dispositif médical, comme indiqué dans la section 2.7.2.4. Spécifiquement, la FDA américaine a déterminé que le libellé dans la section 21 CFR 200.50(c) (CFR, *Code of Federal Regulations*), indiquant que les bains oculaires, les compte-gouttes et les dispensateurs ophtalmiques sont réglementés comme médicaments lorsqu'ils sont

emballés avec d'autres médicaments, est désormais obsolète, car ils répondent à la définition de « dispositif ».

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 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.

2.7.2.9. Risques spécifiques liés au VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024%

VYZULTA® est un analogue de prostaglandine dont l'un des métabolites est le NO, qui a été développé pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis de VYZULTA, déposée par le partenaire exclusif mondial de Nicox, Bausch + Lomb, a été approuvée par la FDA américaine en novembre 2017. VYZULTA est commercialisé dans plus de 15 pays, dont les États-Unis, et est également approuvé dans un certain nombre d'autres pays.

La Société a identifié les principaux risques liés au VYZULTA 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 VYZULTA.

En dehors des pays mentionnés dans le premier paragraphe, il est encore nécessaire d'obtenir des autorisations réglementaires avant de mettre VYZULTA sur le marché. Il n'existe aucune garantie que Bausch + Lomb dépose des demandes d'autorisation de mise sur le marché dans des pays autres ces pays, où, si de telles demandes sont déposées, qu'elles pourront prospérer.

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'AEM (Agence européenne des médicaments) 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'AEM ou d'autres autorités réglementaires nationales peuvent différer sensiblement de celles de la FDA américaine et ces autorités peuvent demander la réalisation d'études non cliniques et cliniques différentes.

Si VYZULTA a un potentiel commercial limité, voire inexistant, les activités du Groupe pourraient s'en trouver pénalisées.

Nicox doit contractuellement recevoir de Bausch + Lomb des redevances nettes sur les ventes de 6 % à 12 % après déduction des paiements dus à Pfizer (voir section 1.2.2.1 « Principaux accords de collaboration » du présent Rapport annuel pour des renseignements complémentaires concernant ces paiements). Les redevances perçues par Nicox dépendent des ventes enregistrées par Bausch + Lomb

lesquelles sont fonction du succès commercial de VYZULTA dans les pays où il est commercialisé et dans tout autres territoires où il pourrait l'être. Nicox ne peut garantir un tel succès commercial. Les chiffres réels de vente peuvent être impactés par les facteurs suivants :

- Le succès commercial de VYZULTA est tributaire de plusieurs facteurs (aucun de ces facteurs ne pouvant être garanti par le Groupe), notamment :
 - l'obtention par Bausch + Lomb d'un remboursement du produit à un niveau satisfaisant et d'un prix de vente, le cas échéant après rabais, permettant une commercialisation viable ;
 - le maintien et le développement de capacités de production commerciales de Bausch + Lomb permettant des conditions de flexibilité des commandes suffisantes
 - l'investissement continu de Bausch + Lomb dans le support médical, marketing et commercial à un niveau approprié ;
 - l'acceptation de VYZULTA par la communauté médicale, et, plus généralement, le succès du lancement, des ventes commerciales et de la distribution ;
 - la capacité de Bausch + Lomb à fabriquer le VYZULTA conformément aux exigences réglementaires applicables ; et
 - la capacité continue de Bausch + Lomb à obtenir des autorisations de mise sur le marché dans d'autres pays pour le VYZULTA et la volonté de Bausch + Lomb de demander de telles autorisations.
- Par ailleurs, des restrictions portant sur l'utilisation, la promotion ou la vente du VYZULTA ou d'autres restrictions post-approbation pourraient limiter son marché potentiel et/ou réduire le volume des ventes du produit et sa rentabilité ;

Bausch + Lomb a concentré ses efforts sur les Etats-Unis et sur les pays qui acceptent l'approbation de la FDA américaine ou la référence à des études existantes à l'appui des demandes de mises sur le marché locales. A notre connaissance, il n'a pas été déposé de demandes de mise sur le marché en Europe ou au Japon et Nicox n'est pas informé de projets en ce sens. Il ne peut par ailleurs être garanti que de telles demandes de mise sur le marché seraient approuvées. L'absence d'autorisation de mise sur le marché du VYZULTA en dehors des pays où il est commercialisé pourrait freiner le succès commercial de ce produit et avoir un impact significatif sur la situation financière de la Société et retarder l'atteinte de ses objectifs.

2.7.2.10. Risques spécifiques liés au ZERVIA[®] (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24%

ZERVIA[®] est un collyre innovant et de formulation brevetée à base de cétirizine développé pour le traitement du prurit oculaire (démangeaisons associées aux conjonctivites allergiques)

La Société a identifié les principaux risques spécifiques associés à ZERVIA[®] et les a listés ci-dessous.

Si ZERVIA a un potentiel commercial limité, voire inexistant, les activités du Groupe pourraient s'en trouver pénalisées.

En septembre 2017, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Eyevance Pharmaceuticals (une filiale de la société japonaise Santen Pharmaceuticals Ltd) pour la commercialisation de ZERViate aux Etats-Unis. Toutes les responsabilités de fabrication et réglementaires de même que les décisions pour le lancement commercial aux Etats-Unis incombent à Eyevance. Eyevance a lancé ZERViate dans une présentation unidose aux États-Unis en mars 2020 et prévoit un lancement dans une présentation multidoses dans le futur. L'autorisation réglementaire dans de nombreux pays en dehors des États-Unis et d'autres marchés importants est basée sur les autorisations de la FDA américaine. Par conséquent, les programmes de développement en dehors des États-Unis pourraient être affectés de façon négative par le retard dans la mise à disposition de la présentation multidose de l'unité commerciale et leurs risques de développement pourraient augmenter.

En mars 2019, la Société a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour le développement et la commercialisation de ZERViate dans un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan ou le marché chinois. En mars 2020, l'accord a été amendé allouant à Ocumension une extension des droits exclusifs de ZERViate dans la majorité des pays d'Asie du Sud-Est. Une étude de phase 3 conduite en Chine par Ocumension a été achevée en février 2022. Une demande d'autorisation de mise sur le marché chinois a été déposée en avril 2023, qui bénéficie de la procédure d'examen et d'approbation prioritaire de la *National Medical Products Administration of the People's Republic of China* (NMPA). ce qui devrait accélérer le processus d'approbation et le lancement commercial de ZERViate en Chine attendus en 2024. En décembre 2019, la Société a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Samil Pharmaceutical pour le développement et la commercialisation de ZERViate en Corée du Sud, l'accord a été étendu au Vietnam en février 2022.

En août 2020, la Société a conclu un accord de concession de licence exclusif avec ITROM Pharmaceutical pour le développement et la commercialisation de ZERViate dans les Etats Arabes du Golfe.

En mai 2021, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Laboratorios Grin pour l'enregistrement et la commercialisation au Mexique de ZERViate.

Il n'est pas garanti que la Société ou ses partenaires obtiennent des autorisations réglementaires pour la commercialisation du ZERViate en dehors des Etats-Unis.

- La Société n'envisage pas de commercialiser directement ZERViate dans aucun pays et ne peut donc garantir que le ZERViate rencontrera un succès commercial. Les partenaires potentiels évaluent l'environnement réglementaire et commercial concernant les produits pour la conjonctivite allergique, ainsi que les coûts potentiels d'approbation et de commercialisation de ZERViate. La Société ne peut garantir que ces évaluations seront positives et que toute évaluation positive conduira à la signature d'un accord. Les autorités réglementaires pourraient imposer des restrictions sur l'utilisation ou la vente de ZERViate, 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 ZERViate sera tributaire de plusieurs facteurs (aucun de ces facteurs ne pouvant être garanti par le Groupe), notamment :

- La disponibilité commerciale du produit dans un calendrier dans des quantités suffisantes pour soutenir son lancement commercial
- le maintien et le développement de capacités de production commerciales permettant des conditions de flexibilité des commandes suffisantes ;
- aux Etats-Unis, l'obtention par Eyevance d'un remboursement à un niveau satisfaisant et d'un prix de vente, le cas échéant après rabais, permettant une commercialisation viable. Cela s'appliquera de la même manière lorsque ZERVIAE sera lancé dans d'autres pays ;
- aux Etats-Unis, l'investissement continu de Eyevance dans le support médical, marketing et commercial à un niveau approprié. Cela s'appliquera de la même manière lorsque ZERVIAE sera lancé dans d'autres pays ;
- la capacité de la Société à conclure de nouveaux partenariats en vue du développement et de la commercialisation du ZERVIAE dans d'autres pays ;
- la capacité des partenaires de la Société à obtenir des autorisations réglementaires dans d'autres pays ;
- l'acceptation de ZERVIAE par la communauté médicale, et, plus généralement, le succès de son lancement, des ventes commerciales et de la distribution ; et
- Eyevance a été acquise par la société japonaise Santen Pharmaceutical Co., Ltd. en septembre 2020. Il existe un risque que cela ait un impact sur les ventes de ZERVIAE.
- Le marché américain des antiallergiques évolue avec de nombreux produits concurrents passant de la prescription à la vente libre (sans ordonnance), et avec une présence importante de génériques sur ordonnance. L'impact de ces changements a amené Nicox à revoir son estimation des revenus futurs potentiels de ZERVIAE aux États-Unis, entraînant une perte de valeur pour le territoire américain de 12 682 000 € basée sur la valeur recouvrable qui se fonde sur la valeur d'utilité du ZERVIAE. Suite à cette dépréciation de valeur aux Etats-Unis, la valeur nette comptable résiduelle de ZERVIAE, s'élevant à 26 000 000 euros, correspond principalement à la valeur de l'actif affecté au territoire chinois dont les droits ont été licenciés au partenaire Ocumension. En cas de circonstances défavorables, de nouvelles dépréciations de la valeur résiduelle du ZERVIAE ne peuvent être exclues.

2.7.2.11. Responsabilité du fait des produits et couverture par les polices d'assurance

L'utilisation de candidats médicaments en développement dans des essais cliniques et l'éventuelle vente de médicaments peut exposer la Société à des actions en responsabilité. Aux Etats-Unis, l'autorisation d'un produit par la FDA américaine peut n'offrir qu'une protection limitée, voire inexistante, à l'égard des actions en responsabilité fondées sur le droit des Etats fédérés (la préemption fédérale ne pouvant être invoquée), les obligations pesant sur la Société pouvant elles-mêmes varier d'un Etat fédéré à

l'autre. Si la Société ne peut se défendre avec succès contre des actions en responsabilité, en ce compris sa responsabilité dans le cadre d'essais cliniques de ses candidats médicaments 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.

Les polices d'assurance souscrites par la Société pourraient ne pas couvrir adéquatement les risques liés à ses activités actuelles.

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.

2.7.2.12. Risques environnementaux et industriels, risques financiers liés aux effets du changement climatique

Les activités de recherche et de développement de Nicox impliquent le stockage, l'utilisation et l'élimination de produits dangereux, biologiques et radioactifs (voir section 1.2.5.3 « Informations environnementales » du présent Rapport annuel). 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 2.7.7.1 « Assurances » du présent Rapport annuel). La réalisation d'un tel risque pourrait avoir un impact négatif significatif sur la situation financière du Groupe.

La Société n'a pas identifié de risque spécifique, notamment financier, lié aux effets du changement climatique et dès lors n'a pris aucune mesure à cet égard, ce qui ne signifie pas que ce risque n'existe pas.

2.7.3. Risques liés à la dépendance vis-à-vis des tiers

2.7.3.1. Dépendance à l'égard des tiers pour la réalisation des études cliniques et non cliniques

La Société fait appel à des sous-traitants, notamment des institutions médicales, chercheurs cliniciens, organisations de recherche clinique pour la réalisation de ses études cliniques et non cliniques. La Société ne peut parfaitement maîtriser et contrôler l'activité de ces sous-traitants.

Dans l'hypothèse où ces sous-traitants ne respecteraient pas les termes de leur engagement ou ne parviendraient pas à respecter les délais prévus dans le cadre des études à mener, la Société pourrait être contrainte de retarder le développement et la commercialisation de certains candidats médicaments.

En cas de défaillance des sous-traitants en charge des études cliniques et non cliniques, il n'est pas garanti que la Société puisse trouver une solution alternative avec d'autres intervenants dans des conditions acceptables sur le plan commercial.

Ainsi, la survenance de l'un ou plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, la situation financière, et les perspectives du Groupe.

2.7.3.2. 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, notamment avec Bausch + Lomb pour VYZULTA, Eyevance Pharmaceuticals, Samil Pharmaceutical, ITROM Pharmaceutical Group et Laboratorios Grin pour ZERVIAE et Ocumension Therapeutics pour ZERVIAE, NCX 4251 et NCX 470.

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 pré-clinique) 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 consultants 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.

La Société dépend de la bonne exécution par ses partenaires licenciés des plans de développement, des soumissions réglementaires, de l'obtention des approbations réglementaires et de la commercialisation des produits. Ainsi, la survenance de l'un ou plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, la situation financière, et les perspectives du Groupe.

2.7.3.3. Risques liés aux fabricants, aux coûts de fabrication des produits, au prix des matières premières et dépendance à l'égard de fabricants tiers

Les produits et candidats médicaments de Nicox sont fabriqués par des tiers et en conséquence le contrôle par Nicox des activités de fabrication s'en trouve limité. Nicox ne dispose ni de l'infrastructure, ni de l'expérience requises pour fabriquer des produits pharmaceutiques. La dépendance de Nicox vis-à-vis des tiers et son manque d'expérience en matière de production à l'échelle commerciale peuvent donc l'exposer à un risque accru de difficultés ou de retards puisque ses candidats médicaments sont

fabriqués par des fabricants tiers, à la fois pour des études cliniques et non cliniques mais également pour la vente commerciale lorsque les produits ont été approuvés. Des problèmes de fabrication non anticipés pourraient retarder l'approvisionnement commercial ou les études de développement clinique.

La fabrication de VYZULTA est sous la responsabilité de Bausch + Lomb au niveau mondial.

La fabrication de ZERVIAE pour les Etats-Unis est sous la responsabilité d'Eyevance. Cependant, dans les pays dans lesquels l'autorisation réglementaire dépend, ou dépendra, de l'autorisation de ZERVIAE par la FDA américaine, tout changement dans l'autorisation et le statut de fabrication peut avoir un impact négatif sur les partenaires du développement et les programmes de Nicox dans ces pays. Dans certains cas, un fabricant différent ou une présentation différente du produit peut également être requis par les partenaires de Nicox. Le transfert de fabrication peut alors dans ce cas entraîner des retards dans l'autorisation réglementaire.

Nicox pourrait retarder le développement de ses produits en développement si la production est perturbée, arrêtée ou devient trop onéreuse. La fabrication de médicaments 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.

2.7.4. Risques liés à la propriété intellectuelle de la Société

2.7.4.1. Violation et contrefaçon potentielle de brevets et d'autres droits de propriété intellectuelle couvrant nos produits et produits candidats

La Société, par la nature de son activité, a un degré de dépendance très fort à la protection accordée à ses 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. 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.

2.7.4.2. 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. Le portefeuille de brevets et de demandes de brevets de la Société couvrant de nombreux produits, un refus d'extension de la durée des brevets pourrait avoir un impact significatif sur la commercialisation des produits concernés et exposer la Société à une concurrence accrue, ce qui pourrait entraîner des conséquences sur la situation financière et les perspectives de la Société.

Tout particulièrement, l'expiration des brevets protégeant le VYZULTA (protection aux Etats-Unis jusqu'en 2025 qui pourrait faire l'objet d'une extension de brevet jusqu'en 2030), le ZERVIAE (protection aux Etats-Unis jusqu'en 2030 et 2032, au Japon, au Canada et en Europe jusqu'en 2030), le NCX 470 (protection mondiale pour le brevet couvrant sa composition de matière jusqu'en 2029 avec une potentielle extension d'une durée pouvant atteindre 5 ans aux Etats-Unis et en Europe et protection pour le brevet couvrant sa formulation jusqu'en 2039 aux Etats-Unis, en Europe, au Japon et en Chine), et le NCX 4251 (protection mondiale par un brevet expirant en 2033 et jusqu'en 2040 par la délivrance de brevets européen, japonais et chinois supplémentaires) pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société et sa situation financière (se référer à la section 1.2 « Activités du groupe » du présent Rapport annuel pour des informations complémentaires).

2.7.4.3. 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.

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. La législation relative aux brevets, en constante évolution, varie d'un pays à

l'autre et peut conférer une protection incertaine. Le portefeuille de brevets de la Société comprenant des brevets délivrés dans divers pays étrangers, celle-ci se retrouve particulièrement exposée.

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, ce qui pourrait avoir un impact négatif significatif sur l'activité de la Société.

2.7.4.4. 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 (voir section 2.7.6 « Risques liés aux procédures judiciaires et administratives » du présent Rapport annuel). 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. De tels litiges détourneraient l'attention des équipes dirigeantes et du personnel clé de la conduite des affaires de la Société, ce qui pourrait avoir un impact négatif significatif sur l'activité de la Société.

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. Dans ces circonstances, la Société pourrait être amenée à interrompre ou à différer le développement et/ou la commercialisation des produits concernés, ce qui pourrait entraîner des conséquences négatives sur la situation financière et les perspectives de la Société.

2.7.4.5. Produits non protégés par des droits de propriété intellectuelle ; secrets commerciaux

La Société peut être amenée dans le cadre de son activité à licencier ou à commercialiser des produits 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 du fait de cette concurrence accrue, voire la situation financière de la Société.

Le développement de nouvelles thérapeutiques par la Société repose en partie sur la protection des secrets commerciaux en vue de préserver la confidentialité des technologies et des procédés utilisés. 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.

2.7.4.6. Risques liés à la protection des 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 déposées par la Société peuvent faire l'objet d'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.

2.7.4.7. 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.

2.7.5. Risques liés à l'organisation de la Société, à sa structure et son fonctionnement

2.7.5.1. Dépendance à l'égard du personnel qualifié

Les activités de la Société dépendent d'un certain nombre de dirigeants et de personnel qualifié clé, particulièrement 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 stratégie de développement et d'expansion potentielle du Groupe nécessite de continuer à élargir les équipes en recrutant du personnel qualifié. 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. Le départ de dirigeants ou scientifiques clé pourrait retarder l'atteinte des objectifs en termes de recherches & développement et de commercialisation des produits, ce qui affecterait significativement l'activité et les perspectives du Groupe.

Par ailleurs, les effectifs réduits du Groupe ne permettent pas de prévoir de remplacement en cas d'indisponibilité d'un collaborateur, de sorte que l'absence prolongée d'un collaborateur peut désorganiser significativement ses activités.

2.7.5.2. Risques liés aux potentielles futures opérations d'acquisitions de sociétés et d'acquisitions ou de prises de licences de produits

Afin de faire face à la concurrence et à la concentration plus importante des ressources dans l'industrie pharmaceutique, le Groupe a réalisé et pourrait continuer de réaliser des opérations d'acquisition. En complément du portefeuille développé en interne, le Groupe pourrait acquérir des droits sur des candidats médicaments via des opérations de prises de licences ou d'autres transactions, et ce, à

différents stades d'avancement. Le Groupe pourrait cependant ne pas être en mesure d'identifier des cibles d'acquisition ou de partenariats appropriées ni de réaliser des acquisitions ou des partenariats à des conditions acceptables ou encore pourrait se trouver dans l'impossibilité de mener à bien l'intégration de ces acquisitions ou des produits licenciés, 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, 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 salariés clé. 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 la motivation du personnel et conserver les salariés clé ;
- 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, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, la situation financière, les résultats et les perspectives du Groupe.

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'incertitudes 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.

2.7.6. Risques liés aux procédures judiciaires et administratives

Teva Pharmaceutical Industries Ltd a formé opposition à l'encontre du brevet européen couvrant le latanoprostene bunod devant l'Office Européen des Brevets le 23 novembre 2016 et a sollicité la révocation du brevet dans sa totalité en alléguant son défaut de nouveauté et d'activité inventive. L'Office Européen des Brevets a rejeté cette opposition et a décidé de maintenir le brevet tel que délivré. Teva Pharmaceuticals a interjeté appel de cette décision de l'OEB le 12 septembre 2018.

Le 20 juin 2022, Teva a retiré l'appel et le désistement a été constaté par la chambre de recours de l'Office Européen des Brevets le 7 juillet 2022. Par conséquent, la décision de l'Office Européen des Brevets est devenue définitive et le brevet est maintenu tel que délivré. Le Groupe considère que le risque d'invalidité du brevet est faible et, par conséquent, n'a enregistré aucune provision à ce titre.

Toutefois, l'issue de cette procédure étant par nature incertaine, une décision de l'office défavorable à la Société aurait des effets défavorables significatifs sur l'activité et la situation financière de la Société.

La Société a contesté l'assujettissement aux cotisations de sécurité sociale des rémunérations de l'activité des administrateurs versés à deux administrateurs mandataires sociaux non-salariés qui sont résidents fiscaux aux Etats-Unis. Par jugement du 24 janvier 2020, le Tribunal Judiciaire de Nice a fait droit aux demandes de la Société. L'URSSAF a interjeté appel de ce jugement pour demander son infirmation, la confirmation du redressement et, en conséquence, la condamnation de la Société à verser 95 054 euros à titre principal et 2 000 euros au titre de l'article 700 du Code de Procédure Civile. L'affaire avait été radiée du rôle en l'absence de diligences de la part de l'URSSAF. Suite à de nouvelles diligences, l'affaire a été réinscrite. Le jugement a été rendu en faveur de Nicox le 2 février 2023 et peut encore faire l'objet d'un appel.

2.7.7. Assurances et couverture de risques

2.7.7.1. Assurances

Responsabilité civile des dirigeants

La Société a souscrit une police d'assurance 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 2022 était fixé à 20 millions d'euros par sinistre et par période d'assurance.

Responsabilité civile générale : Responsabilité civile exploitation, produits et professionnelle

La Société a souscrit une police d'assurance « Master » destinée à couvrir la responsabilité civile des sociétés du groupe Nicox dans le cadre de leurs activités, dont le montant de garantie pour 2022 était fixé à 15 millions d'euros par sinistre pour les dommages causés aux tiers du fait de leurs activités en cours d'exploitation. La Société a souscrit une extension de garantie Responsabilité Civile Produits et Professionnelle à hauteur de 15 millions d'euros par sinistre et par année d'assurance avec une franchise de 30 000 euros par sinistre. Des sous-limites sont applicables sur les différentes garanties.

La 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 de Nicox Ophthalmics, Inc. à hauteur de 1 million de dollars américains par sinistre et par année d'assurance.

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 500 000 dollars américains et de 100 000 dollars américains par sinistre.

Nicox Research Institute a conclu des polices couvrant sa responsabilité civile, la protection juridique civile et pénale, les dommages aux biens, les produits, ses locaux, les accidents du travail et le décès/invalidité de certaines personnes désignées

Le montant des primes pour 2022, relatif aux assurances ci-dessus s'élève à 250 762,90 euros taxes comprises.

2.7.7.2. Couverture des risques

En dehors des polices d'assurances décrites à la section précédente, 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 sont externalisées chez un cloud provider et totalement externalisées. Une sauvegarde quotidienne, hebdomadaire et mensuelle est effectuée sur une base de 5 jours glissants. Les données sauvegardées sont stockées dans un datacenter de tiers 3. La Société confie le stockage et la sauvegarde des matériaux relatifs à ses études cliniques, des données financières ainsi que des données relatives aux ressources humaines à une société spécialisée.

2.8. Litiges

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 autres que les procédures mentionnées ci-dessous :

Litiges avec Teva Pharmaceutical

Teva Pharmaceutical Industries Ltd a formé opposition à l'encontre du brevet européen couvrant le latanoprostène bunod devant l'Office Européen des Brevets le 23 novembre 2016 et a sollicité la révocation du brevet dans sa totalité en alléguant son défaut de nouveauté et d'activité inventive. L'Office Européen des Brevets a rejeté cette opposition et a décidé de maintenir le brevet tel que délivré. Teva Pharmaceuticals a interjeté appel de cette décision de l'OEB le 12 septembre 2018. Le 20 juin 2022, Teva a retiré l'appel et le 7 juillet 2022, la chambre de recours de l'OEB a clos la procédure de recours. La décision de l'OEB est devenue définitive et le brevet est maintenu tel que délivré.

Litige avec la société Gland Pharma

Dans le cadre de la soumission d'une demande ANDA (Abbreviated New Drug Application) auprès de la FDA pour l'approbation d'une version générique de VYZULTA (latanoprostène bunod), la société Gland Pharma, société indienne spécialisée dans les médicaments génériques, soutient, conformément à une pratique usuelle, que les brevets couvrant VYZULTA ne sont pas valides. Le 30 juin 2022, Bausch + Lomb et Nicox ont conjointement déposé une plainte à l'encontre de Gland Pharma dans le New Jersey contestant cette allégation (les frais de cette procédure étant intégralement à la charge de Bausch + Lomb). Cette procédure judiciaire a pour effet de mettre en sommeil l'examen réglementaire de l'ANDA par la FDA pendant 30 mois. Conformément aux termes de l'accord de licence, Bausch + Lomb paiera l'ensemble des frais liés à cette procédure, Nicox de son côté prêterait assistance à Bausch + Lomb pour fournir les documents et informations nécessaires. Il est estimé que la procédure judiciaire pourrait durer 3 ou 4 années. Si un ou plusieurs brevets devaient être invalidés (échéance de 3 ou 4 ans), ce que la Société estime peu probable, la Société ne recevrait plus de revenus de la part de Bausch + Lomb, étant précisé que les revenus impactés seront ceux générés aux Etats-Unis.

Litige avec l'administration fiscale

En février 2019, le Groupe a été notifié d'un contrôle fiscal sur la société mère Nicox SA. Le contrôle s'est achevé en septembre 2020 par une notification de redressement portant sur 49,6 millions d'euros de déficits reportables sur un total de 484,6 millions d'euros disponibles au 31 décembre 2020 ainsi que sur un montant de 0,7 million d'euros de retenue à la source. Le Groupe a contesté fermement le bienfondé de ces redressements et en a informé l'administration par courrier le 10 novembre 2020. En mars 2021 l'administration a abandonné la remise en cause d'une partie du déficit reportable pour 24,8

millions d'euros. En 2021, le Groupe était engagé dans une procédure de recours hiérarchique avec l'administration fiscale qui s'est soldé par le maintien par l'administration des deux redressements résiduels. Au cours du premier semestre 2022, la somme de 0,7 million d'euros de retenue à la source a été mise en recouvrement et le Groupe s'est acquitté de cette somme. Le Groupe a effectué une réclamation au sujet de la mise en recouvrement de cette somme, celle-ci a été rejetée en date du 5 septembre 2022. La Société a saisi le Tribunal administratif d'une demande de dégrèvement du supplément d'imposition au titre de la retenue à la source, pénalités comprises le 4 novembre 2022. Le Tribunal administratif a accusé réception de la saisine le 8 novembre 2022. La Société n'a pas enregistré de provisions concernant ce litige. Concernant le second point en redressement, c'est-à-dire la contestation des déficits reportables découlant des activités commerciales de la Société avant 2016, la Société a renoncé à saisir le tribunal administratif en la matière et a corrigé ses déficits reportables de 24,8 millions d'euros en les minorant lors du prochain dépôt de sa liasse fiscale, ce qui devrait mettre fin au litige concernant ce second point de redressement.

Litige avec L'URSSAF

Le Groupe a contesté l'assujettissement aux cotisations de sécurité sociale des rémunérations versées au titre de leur mandat à deux administrateurs mandataires sociaux non-salariés qui sont résidents fiscaux aux Etats-Unis. Par jugement du 24 janvier 2020, le Tribunal Judiciaire de Nice avait fait droit aux demandes de la Société. L'URSSAF a interjeté appel de ce jugement pour demander son infirmation, la confirmation du redressement et, en conséquence, la condamnation de la Société à verser 95 054 euros à titre principal et 2 000 euros au titre de l'article 700 du Code de Procédure Civile. Par arrêt du 2 février 2023 devenu définitif, la Cour d'appel a confirmé le jugement de première instance qui a fait droit aux demandes de la Société.

2.9. Autres informations du Rapport de gestion

2.9.1. Activités

Se référer à la Section 1.2 de la Partie 1 du présent Rapport Annuel.

2.9.2. Résultats

Se référer aux Etats Financiers Consolidés, note 3.15 Impôt sur le résultat et au tableau « Etat consolidé du résultat net ».

2.9.3. Tableau des cinq derniers exercices de Nicox SA

Se référer à la note 2.27 de l'Annexe des Comptes Sociaux.

2.9.4. Gestion des risques

Les risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée sont les mêmes que ceux exposés sur le Groupe à la Section 2.7 de la Partie 1 du présent rapport de gestion ci-dessus, la Société ayant un poids prépondérant dans le périmètre de consolidation.

2.9.5. Politique de distribution des dividendes

La Société n'a pas versé de dividendes au cours des trois exercices précédents, au titre des exercices clos le 31 décembre 2019, 2020 et 2021.

2.9.6.Dépenses non déductibles

En application des articles 223 quater et 39.4 du CGI, le montant des dépenses et charges non déductibles fiscalement s'élève à 13 639 111€ et concerne essentiellement une dotation pour dépréciation des titres de la filiale américaine.

2.9.7.Succursales existantes

Le Groupe ne comprend pas de succursales à la date du présent Rapport annuel.

2.9.8.Prêts de moins de trois ans

La Société n'a consenti aucun prêt à des micro-entreprises, PME ou entreprises de taille intermédiaire.

2.9.9.Information sur les délais de règlement fournisseurs et clients

Se référer au tableau « Informations sur les délais de paiement des clients / fournisseurs » figurant à la Section 2.1 du présent Rapport annuel.

2.9.10. Information des actionnaires

Les informations relatives à la répartition du capital de la Société, la participation des actionnaires salariés au capital de la Société et les informations sur les opérations réalisées par les dirigeants durant l'exercice réalisées en 2022 sont décrites dans le rapport sur le gouvernement d'entreprise, à la Partie 2 du présent rapport.

2.9.11. Programme de rachat d'actions

La Société a mis en œuvre un programme de rachat de ses actions depuis le 5 août 2020 avec Kepler Cheuvreux.

L'Assemblée générale ordinaire du 28 juin 2022 a autorisé le Conseil d'administration, avec faculté de subdélégation, à acheter, selon les conditions prévues aux articles L. 22-10-62 et suivants du Code de commerce, un nombre d'actions de la Société représentant jusqu'à 10 % du capital de la Société.

Les actions peuvent être acquises, sur décision du Conseil d'administration, en vue de :

- leur conservation et remise ultérieure à titre de paiement ou d'échange, notamment dans le cadre d'opérations de croissance externe ;
- la mise en œuvre de plans d'options d'achat d'actions, de plans d'attribution gratuite d'actions, d'opérations d'actionnariat salarié réservées aux adhérents à un plan d'épargne d'entreprise, conformément aux articles L. 3331-1 et suivants du Code du travail, ou d'allocation d'actions au profit des salariés et/ou dirigeants mandataires sociaux de la Société et des sociétés qui lui sont liées ;
- leur remise lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société ;
- leur annulation, en tout ou partie, dans le cadre d'une réduction de capital ;

- l'animation du marché secondaire ou la liquidité des actions de la Société 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 ;
- leur utilisation dans le cadre de toute opération de couverture des engagements de la Société au titre d'instruments financiers portant notamment sur l'évolution du cours des actions de la Société ; ou
- la mise en œuvre de toute pratique de marché qui viendrait à être reconnue par la loi ou l'Autorité des marchés financiers.

Ces opérations d'acquisition, de cession, de transfert ou d'échange d'actions peuvent être réalisées par tous moyens, notamment sur le marché (réglementé ou non), sur un système multilatéral de négociation (MTF), via un internalisateur systématique ou de gré à gré et, le cas échéant, notamment par voie d'acquisition ou de cession de blocs ou par recours à des instruments financiers dérivés (options, bons négociables...), à tout moment en ce compris en période d'offre publique portant sur les titres de la Société dans le respect de la réglementation en vigueur. La part du programme de rachat pouvant être effectuée par négociations de blocs pourra atteindre la totalité du programme.

Le montant maximal de fonds destinés à la réalisation de ce programme d'achat d'actions est de € 10 millions.

La présente autorisation a été donnée pour une durée de 18 mois à compter du 28 juin 2022.

La mise en œuvre de ce contrat de liquidité, en vertu de l'autorisation accordée par l'Assemblée Générale Ordinaire du 28 juin 2022, est conforme au cadre juridique en vigueur, et plus particulièrement aux dispositions du Règlement (UE) n° 596/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 sur les abus de marché (MAR), du Règlement délégué (UE) 2016/908 de la Commission du 26 février 2016 complétant le Règlement (UE) n° 596/2014 du Parlement européen et du Conseil par des normes techniques de réglementation sur les critères, la procédure et les exigences concernant l'instauration d'une pratique de marché admise et les exigences liées à son maintien, à sa suppression ou à la modification de ses conditions d'admission, des articles L. 22-10-62 et suivants du Code de commerce et à la décision AMF n° 2018-01 du 2 juillet 2018, applicable à compter du 1er janvier 2019.

Les ressources suivantes ont été affectées au compte de liquidité :

- une somme de 1 000 000 euros ;

L'exécution du contrat de liquidité pourrait être suspendue dans les conditions visées à l'article 5 de la décision AMF n° 2018-01 du 2 juillet 2018.

L'exécution du contrat de liquidité pourrait également être suspendue dans les cas suivants :

- par Nicox, dans l'hypothèse où Kepler Cheuvreux n'aurait pas mis en œuvre des efforts raisonnables aux fins de remplir ses obligations quant à la liquidité des transactions et la régularité des cotations ;
- par Kepler Cheuvreux, lorsque les informations portées à sa connaissance le mettent dans l'impossibilité de continuer à assurer ses obligations ;

- par Kepler Cheuvreux, lorsque les sommes dues à Kepler Cheuvreux au titre du contrat de liquidité ne lui ont pas été réglées à bonne date ; et

Le contrat de liquidité pourrait être résilié dans les conditions suivantes :

- à tout moment par Nicox moyennant le respect d'un préavis de deux (2) jours ouvrés ;
- à tout moment par Kepler Cheuvreux moyennant le respect d'un préavis de trente (30) jours calendaires ;
- sans préavis et sans formalité si les actions sont transférées sur un autre marché boursier.

Au titre du contrat de liquidité confié par la société NICOX à Kepler Cheuvreux, à la date du 31 décembre 2022, les moyens suivants figuraient au compte de liquidité :

- 288 965 titres
- 21 815 € en espèces
- Nombre de transactions exécutées sur le semestre à l'achat : 274
- Nombre de transactions exécutées sur le semestre à la vente : 195
- Volume échangé sur le semestre à l'achat : 147 703 titres pour 249 178 €
- Volume échangé sur le semestre à la vente : 100 347 titres pour 178 155 €

Au 27 avril 2023, le nombre d'actions auto-détenues dans le cadre du programme de rachat d'actions s'élevait à 299 367.

Ni la Société ni ses filiales ne détiennent d'actions propres autrement qu'au travers du programme de liquidité décrit ci-dessus.

7. Responsabilités sociales, sociétales et environnementales

7.1.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 responsable RH indique clairement dans les Règlements Intérieurs (handbook) 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 société a également mis en place une politique d'égalité et inclusion.

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.

7.2.Émission 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 (déplacements Sophia – Bresso) ;
- Le télétravail. Un accord a été signé avec les partenaires sociaux en 2018 (remplaçant un précédent accord de 2014) ;
- Un guide d'écoconduite attaché à la « Car Policy » ;
- La limitation de la cylindrée des voitures de fonction.

La Société est très consciente de l'importance des questions sociales, sociétales et environnementales.

Nous avons mis en place des procédures régissant la façon dont nous conduisons nos activités, notamment en vue d'assurer l'égalité homme femme, l'inclusion et la lutte contre la corruption. Nous avons examiné les déclarations de nos prestataires concernant l'égalité homme femme, l'inclusion et la lutte contre la corruption et la grande majorité de nos sous-traitants ont mis en place des politiques dans ces domaines.

Nicox sous-traite la mise en œuvre du développement de ses composés (synthèse, formulation et fabrication des molécules et des produits, études non cliniques et études cliniques). Dans nos bureaux, nous avons mis en place des initiatives de développement durable.

Bien que nous ayons peu d'influence sur les politiques environnementales de nos sous-traitants en raison de la taille de notre entreprise, nous examinons et considérons ces aspects pour nos principaux prestataires, y compris dans leur sélection. Nos sous-traitants clé déclarent avoir une politique de réduction de leur impact environnemental, et ceux qui ne l'ont pas mis en place se sont engagés à le faire à court terme. Certains d'entre eux ont été évalués par des agences de notation environnementale, obtenant des scores élevés, et d'autres fournissent des rapports conformes aux normes internationales d'évaluation de la durabilité. Certains prestataires nous ont fourni des rapports détaillés sur leurs progrès dans certains domaines clés.