



Assemblée Générale Ordinaire de Nicox convoquées pour le 14 février 2023

Exposé sommaire de la situation au cours de l'année 2022

- Informations concernant l'émetteur (Extrait du Document d'Enregistrement Universel (URD), Rapport Financier Annuel, Rapport de Gestion de l'exercice 2021 déposé à l'AMF le 29 avril 2022)
- Extrait du second amendement du Document d'Enregistrement Universel (URD), Rapport Financier Annuel, Rapport de Gestion de l'exercice 2021 déposé à l'AMF le 22 novembre 2022
 - Facteurs de risques
 - Aperçu des activités
- Communiqués de presse publiés après le 22 novembre 2022

4. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE

4.1 Raison sociale et nom commercial de la Société

La dénomination sociale de la Société est Nicox SA.

4.2 Lieu d'enregistrement, numéro d'enregistrement et identifiant d'entité juridique (LEI) de la Société

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

Code LEI : 969500EZGEO9W4JXR353

4.3 Date de constitution et durée de vie de la Société

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

4.4 Siège social et forme juridique de la Société, législation régissant ses activités, pays dans lequel elle est constituée, adresse et numéro de téléphone de son siège statutaire et site web

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

Site web : www.nicox.com. Il est précisé que les informations figurant sur le site web de la Société ne font pas partie du présent document d'enregistrement universel, à l'exception de celles expressément incorporées par référence dans le présent document d'enregistrement universel. A ce titre, ces informations n'ont été ni examinées ni approuvées par l'AMF.

2. FACTEURS DE RISQUES (MISE À JOUR DE LA SECTION 3.1.1 ET DE LA SECTION 3.2.1 DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021)

2.1 Mise à jour de la Section 3.1.1 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « Risques liés à la consommation de trésorerie »

La Section 3.1.1 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « *Risques liés à la consommation de trésorerie* » est mise à jour comme suit :

Les trois premiers paragraphes sont mis à jour et se lisent désormais ainsi :

« Au 30 septembre 2022, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de 25,6 millions d'euros contre 42 millions d'euros au 31 décembre 2021 et 31,6 millions d'euros au 30 juin 2022.

Nicox a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère, à la date du présent Amendement N°2, que la Société a un fonds de roulement net suffisant pour faire face à ses besoins de trésorerie jusqu'à la mi-novembre 2023, sur la base du seul développement du NCX 470. Le produit de l'Émission (sous condition de règlement-livraison) estimé à environ 10,0 millions d'euros et l'extension de la période de six mois supplémentaires durant laquelle seuls les intérêts de la dette existante de Kreos seront payés (la Société ayant exercé l'option permettant de reporter le remboursement du capital dû pour la période du 1er août 2023 au 1er janvier 2024 d'un montant de 2,1 millions d'euros) devrait permettre à la Société de prolonger l'horizon de liquidité jusqu'à mi-mai 2024. La Société prévoit que l'étude Denali sera achevée en 2025, par conséquent, la Société aura besoin de financements additionnels pour achever cette étude.

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

- le programme de développement du NCX 470 (un nouveau collyre bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO) issu de la propre plateforme de recherche de composés donneurs de NO de Nicox) pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire ;*
- des activités précliniques étudiant le mécanisme d'action du NCX 470, notamment sur la rétine ;*
- des études cliniques visant à démontrer le mécanisme d'action double et les potentiels effets bénéfiques du NCX 470 sur la rétine »*

Le reste de la Section 3.1.1 demeure inchangé.

2.2 Mise à jour de la Section 3.1.4 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « Risques liés aux engagements prévus dans le cadre de l'emprunt obligataire souscrit auprès de Kreos Capital »

La Section 3.1.4 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « Risques liés aux engagements prévus dans le cadre de l'emprunt obligataire souscrit auprès de Kreos Capital » est modifiée et mise à jour comme suit :

« 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. De plus, 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.

Extrait du second amendement du Document d'Enregistrement Universel (URD), Rapport Financier Annuel, Rapport de Gestion de l'exercice 2021 déposé à l'AMF le 22 novembre 2022

Les 1,8 millions 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, de sorte que le rendement total pour Kreos soit de 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 pourrait porter 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 si la société décidait d'exercer cette option.

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 entraînera 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.

Pour plus d'informations sur l'emprunt obligataire souscrit auprès de Kreos Capital, se référer à la Section 20.2 du présent document d'enregistrement universel.

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 toute créance supérieure à 100 000 euros.

Au 30 juin 2022, le nominal, la valeur comptable et l'échéancier se décomposent comme suit :

	Nominal au 30 juin 2022 (en milliers d'euros)	Valeur comptable au 30 juin 2022 (en milliers d'euros)
Prêt à Terme	11 871	11 741,0
Prêt Convertible	3 300	3 274,0
Obligations non Convertibles*	1 787	3 652,0
Total	16 957,8	18 667,0

* la valeur comptable inclut la prime due à l'échéance pour garantir à Kreos un retour sur investissement de 1.75 x le nominal intérêts inclus.

Echéancier au 30/06/2022 avec exercice de l'option d'extension de 6 mois supplémentaires

<i>Echéances (en milliers d'euros)</i>	<i>Prêt à Terme</i>	<i>Prêt Convertible*</i>	<i>Obligations non convertibles</i>	<i>Total (en milliers d'euros)</i>
<i>du 01/07/2022 au 31/12/2022</i>	<i>549,0</i>	<i>152,6</i>	<i>82,7</i>	<i>784,3</i>
<i>2023</i>	<i>1 098,0</i>	<i>305,3</i>	<i>165,3</i>	<i>1 568,6</i>
<i>2024</i>	<i>4 945,9</i>	<i>305,3</i>	<i>165,3</i>	<i>5 416,5</i>
<i>2025</i>	<i>5 295,7</i>	<i>305,3</i>	<i>165,3</i>	<i>5 766,3</i>
<i>2026</i>	<i>3 055,7</i>	<i>178,1</i>	<i>4 336,6</i>	<i>7 570,4</i>

** 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 en 2026 soit 3,3 millions d'euros additionnels en sus des intérêts mentionnés dans l'échéancier ci-dessus. »*

2.3 Mise à jour de la Section 3.2.1 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « Risques spécifiques liés au NCX 470 et au NCX 4251 dont le développement ne peut pas être garanti »

La Section 3.2.1 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « Risques spécifiques liés au NCX 470 et au NCX 4251 dont le développement ne peut pas être garanti » est mise à jour comme suit :

Les paragraphes ci-dessous sont ajoutés à la Section 3.2.1 :

« Au second semestre 2021, Nicox a annoncé que l'étude clinique de phase 2 Mississippi n'a pas atteint son critère d'évaluation principal dans l'indication thérapeutique de la blépharite. 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

Extrait du second amendement du Document d'Enregistrement Universel (URD), Rapport Financier Annuel, Rapport de Gestion de l'exercice 2021 déposé à l'AMF le 22 novembre 2022

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 NCX 4251 est licencié en Chine à Ocumension Therapeutics. En dehors de ce territoire, la Société recherche des partenariats pour développer le NCX 4251 dans la sécheresse oculaire suite à une réunion avec la FDA américaine et à des résultats post hoc positifs concernant la sécheresse oculaire dans l'étude Mississippi de phase 2b qui n'a pas atteint son critère d'évaluation principal dans la blépharite.

Dans le cas où Ocumension développerait le NCX 4251 pour une indication différente, cela pourrait nécessiter des données cliniques et/ou non cliniques supplémentaires, ou un développement pharmaceutique.

Dans l'hypothèse où la Société ne trouverait pas de partenaire pour faire avancer le développement du NCX 4251 en dehors de la Chine, et ne serait pas en mesure de financer elle-même le développement, il existe un risque que le développement du NCX 4251 en dehors de la Chine soit retardé ou arrêté.

La Société a annoncé avoir complété l'étude Mont Blanc, première de ses deux études de phase 3 clinique sur le NCX470 le 31 octobre 2022. Le 7 novembre 2022, la Société a annoncé son intention de trouver un partenaire commercial aux Etats-Unis et au Japon pour NCX 470 et a annoncé en septembre 2022 son intention de trouver un partenaire pour poursuivre le développement de NCX 4251 aux Etats-Unis. Ces décisions 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. »

Le reste de la Section 3.2.1 demeure inchangé.

2.4 Mise à jour de la Section 3.2.10 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « Risques spécifiques liés au ZERVIAE »

La Section 3.2.10 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « Risques spécifiques liés au ZERVIAE » est mise à jour comme suit :

Le paragraphe ci-dessous est ajouté à la Section 3.2.10 à la suite du paragraphe « 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. » :

« Le marché américain des anti-allergiques 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. »

Le reste de la Section 3.2.10 demeure inchangé.

3. ÉVÈNEMENTS IMPORTANTS DEPUIS LA PUBLICATION DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021 (MISE À JOUR DE LA SECTION 5.4 DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021)

Les communiqués antérieurs au 1^{er} juillet 2022 sont intégrés dans le rapport semestriel financier et d'activité au 30 juin 2022 qui a été incorporé par référence.

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 rétiniennes](#)

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.

Résumé des principaux résultats de l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470 dans le glaucome

- 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 2ème semaine, à la 6ème semaine et au 3ème 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 (2ème semaine, 6ème semaine et 3ème 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 pression intraoculaire 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.

Protocoles des études de phase 3 sur le NCX 470

L'étude Mont Blanc est une étude randomisée, multi-régionale, en double insu, en groupes parallèles, menée chez 691 patients, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,1% comparée à la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005%. 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 2ème semaine, la 6ème semaine et au 3ème mois.

La deuxième étude de phase 3 sur le NCX 470, l'étude Denali, en cours dans des sites cliniques aux Etats-Unis et en Chine, dont les principaux résultats sont attendus après 2024, a un protocole similaire à celui de l'étude Mont Blanc. L'étude Denali, qui comprend également une étude de sécurité à long terme d'une durée de 12 mois, est menée conjointement et financée à parts égales avec le partenaire chinois de Nicox, Ocumension Therapeutics.

L'étude Mont Blanc et l'étude Denali ont été conçues pour se conformer aux exigences réglementaires pour des soumissions de demandes d'autorisation de mise sur le marché du NCX 470 aux Etats-Unis et en Chine. Les données de ces études seraient susceptibles d'être utilisées dans d'autres pays qui les acceptent en vue d'une approbation. Le protocole de l'étude Denali quant à l'efficacité est identique à celui de l'étude Mont Blanc, toutefois il n'existe aucune garantie d'obtenir les mêmes résultats. 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. Si le NCX 470 devait être développé pour d'autres territoires, par exemple l'Europe ou le Japon, des exigences supplémentaires pourraient être requises.

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.

22 novembre 2022 [Nicox lève 10 millions d'euros avec un placement privé](#)

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

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 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.

4. PORTEFEUILLE DE LA SOCIÉTÉ (MISE À JOUR DE LA SECTION 5.1.4 DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021)

Le tableau présentant, à la Section 5.1.4 du Document d'Enregistrement Universel 2021, les principales informations sur les produits approuvés et commercialisés ainsi que les candidats médicaments au stade de développement non clinique et clinique est mis à jour comme suit :

Candidats médicaments en développement interne	Stades de développement						Etapes attendues
	Non-clinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3	AMM	Mise sur le marché	
NCX 470 nouveau bimatoprost donneur de NO Glaucome & Hypertension oculaire (Ocumenion pour les marchés chinois et d'Asie du Sud Est)	Etude Mont Blanc <i>achevée</i>			Etude Denali comprenant une étude de sécurité à long terme			Concessions de licence envisagées aux Etats-Unis et au Japon
				Etude Optical Coherence Tomography			Denali: principaux résultats attendus après 2025
				Etudes Episcleral Venous Pressure			Initiation étude de phase 3b au premier semestre 2023
							Initiation étude de phase 3b au premier semestre 2023
NCX 1728 Inhibiteur de la PDE-5 donneur de NO² Maladies de la rétine	Non-clinique						Données de recherche sur le mécanisme d'action dans des maladies de la rétine
Produits licenciés	Non-clinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3	AMM	Mise sur le marché	Statut
NCX 4251 Sécheresse oculaire Chine	Non-clinique						Licencié sur le marché chinois. Concessions de licence envisagées ³
VYZULTA[®] Glaucome & Hypertension oculaire⁵ Mondial	Non-clinique						Croissance attendue des ventes aux Etats-Unis et à l'international
ZERVIATE[®] Conjonctivite allergique⁵ Etats-Unis Marchés chinois et d'Asie du Sud Est	Non-clinique						Promotion aux Etats-Unis ⁴
	Non-clinique						Préparation d'une demande d'autorisation en Chine par le partenaire

- En complément de son 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 jusqu'à mi-novembre 2023. Le produit de l'Émission (sous condition de règlement-livraison) et l'extension de la période de six mois supplémentaires durant laquelle seuls les intérêts de la dette existante de Kreos seront payés devrait permettre à la Société de prolonger l'horizon de liquidité jusqu'à mi-mai 2024. La Société prévoit que l'étude Denali devrait être achevée en 2025, par conséquent, la Société aura besoin de financements additionnels pour achever cette étude. De nouvelles études non cliniques et cliniques de Phase 3b visant à démontrer le mécanisme d'action double et les potentiels effets bénéfiques du NCX 470 sur la rétine concernant lesquels sont attendus des résultats dans les prochains 12 à 18 mois pourraient renforcer le profil thérapeutique du NCX 470. Ces études ne sont pas financées au-delà de l'horizon de liquidité de mi-novembre 2023.
- 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 d'euros en 2021 et de 11,0 millions d'euros 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.
- Suite à une dépréciation (12,7 millions d'euros) de valeur aux Etats-Unis tenant compte de l'évolution du marché américain des topiques antiallergiques, la valeur nette comptable résiduelle de ZERVIATE, qui s'élève à 26,0 millions d'euros, correspond principalement à la valeur de l'actif affecté au territoire chinois dont les droits ont été licenciés au partenaire Ocumenion.
- Les frais de développement et, le cas échéant, de commercialisation de ces produits et candidats médicaments sont à la charge du partenaire.

Les mises à jour du tableau ci-dessus reflètent les évolutions suivantes :

- NCX 470 : Les résultats Mont Blanc ont été avancés. L'étude Denali a été retardée et les raisons ont été communiquées dans les résultats du premier semestre (communiqué du 16 septembre 2022 visé à la Section 3 du présent Amendement). Les demandes d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Chine ne pourront être déposées qu'après l'annonce des résultats de l'étude Denali (attendus en 2025), sous réserve que le critère principal de cette étude soit atteint comme il l'a été dans l'étude Mont Blanc. L'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 est prévue au premier semestre 2023.
 - NCX 1728 : L'évaluation non clinique en cours établit le NCX 1728 comme un candidat potentiel pour des indications dans le domaine des affections rétinienne, par conséquent, la Société ne procédera pas à une évaluation plus approfondie du NCX 1728 pour la réduction de la PIO.
- NCX 4251 : le plan de développement de NCX 4251 n'étant pas financé, la Société a annoncé en septembre 2022 arrêter le développement en interne du produit. La Société ne conduit donc actuellement aucune activité de développement en dehors de la Chine où le NCX 4251 est licencié à Ocumenion Therapeutics, dans l'attente d'un potentiel partenariat aux Etats-Unis. Nicox

Extrait du second amendement du Document d'Enregistrement Universel (URD), Rapport Financier Annuel, Rapport de Gestion de l'exercice 2021 déposé à l'AMF le 22 novembre 2022

recherche un licencié pour le développement et la commercialisation du NCX 4251 en dehors du marché chinois où il est exclusivement licencié à Ocumension. Le plan de développement discuté avec la FDA pour poursuivre le développement futur du NCX 4251 nécessite 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. Si un partenariat était signé pour poursuivre le développement aux États-Unis, le partenaire pourrait décider de réexaminer ce plan de développement.