

International Headquarters
2150 St. Elzéar Blvd. West
Laval, Quebec H7L 4A8
Phone: 514.744.6792
Fax: 514.744.6272

Contacts:

Valeant

Relations Investisseurs :
Arthur Shannon
arthur.shannon@valeant.com
+1-514-856-3855
+1-877-281-6642 (toll free)

Media:

Lainie Keller
lainie.keller@valeant.com
+1-908-927-0617

Kristy Marks
kristy.marks@bausch.com
+1-908-927-0683

Nicox S.A.

Relations Investisseurs :
Europe
Gavin Spencer
Executive Vice President
Corporate Development, Nicox
+33 (0)4-97-24-53-00
communications@nicox.com

Etats-Unis
Argot Partners
Melissa Forst
+1-212-600-1902
melissa@argotpartners.com

Media :

Royaume Uni
Jonathan Birt
+44 7860 361 746
jonathan.birt@ymail.com

France

NewCap
Nicolas Merigeau
+33 (0)1 44 71 94 98
nicox@newcap.eu

Etats-Unis

Argot Partners
Eliza Schleifstein
+1-917-763-8106
eliza@argotpartners.com

**BAUSCH + LOMB ET NICOX ANNONCENT L'APPROBATION DE LA FDA POUR VYZULTA™
(SOLUTION OPHTALMIQUE DE LATANOPROSTÈNE BUNOD), 0,024%**

**Premier analogue de prostaglandine, dont l'un des métabolites est l'oxyde nitrique,
approuvé pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO)
de manière régulière et durable sur 12 mois**

LAVAL, QUEBEC et SOPHIA ANTIPOLIS, FRANCE – 2 novembre 2017 - Bausch + Lomb, filiale de Valeant Pharmaceuticals International, Inc. (NYSE: VRX and TSX: VRX), leader mondial de la santé oculaire, et Nicox S.A. (Euronext Paris: FR0013018124, COX, éligible PEA-PME), société internationale spécialisée en ophtalmologie, annoncent aujourd'hui l'approbation par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine de l'autorisation de mise sur le marché (*New Drug Application, NDA*) pour VYZULTA™ (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024%. VYZULTA, premier analogue de prostaglandine dont l'un des métabolites est l'oxyde nitrique (NO), est indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire¹.

“Avec l'approbation de VYZULTA aujourd'hui, nos clients professionnels de santé et leurs patients atteints de glaucome disposent maintenant d'une nouvelle option de traitement visant à fournir une réduction de la pression intraoculaire de manière régulière et durable, seul facteur de risque pouvant être modifié pour aider à ralentir la progression de la maladie” commente Joseph C. Papa, Président Directeur Général de Valeant. “Nous prévoyons de mettre à la disposition des patients atteints de glaucome cette nouvelle avancée thérapeutique d'ici la fin de l'année”.

Après instillation oculaire, VYZULTA, une monothérapie avec un mode d'action double administrée une fois par jour, agit en se métabolisant en deux substances actives ; d'une part, l'acide de latanoprost qui agit principalement sur la voie uvéosclérale pour augmenter l'évacuation du flux d'humeur aqueuse et d'autre part, le mononitrate de butanediol qui libère de l'oxyde nitrique pour en augmenter l'élimination par le réseau trabéculaire et le canal de Schlemm. Les effets indésirables oculaires les plus fréquents sont des hyperémies conjonctivales, des irritations oculaires, des douleurs oculaires et des douleurs à l'instillation. Une pigmentation accrue de l'iris, des tissus péri-orbitaux et une croissance excessive des cils peuvent être observées.

Chez les patients atteints de glaucome, l'atteinte du réseau trabéculaire, par lequel s'écoule la majeure partie du flux d'humeur aqueuse, peut conduire à une diminution de son élimination et entraîner une augmentation de la PIO. La réduction de la PIO, même chez les patients avec une pression oculaire normale, peut retarder, voire prévenir, l'atteinte des nerfs optiques, diminuant de ce fait le risque de perte du champ visuel associé au glaucome.

“VYZULTA représente le premier médicament approuvé par la FDA issu de notre plateforme de recherche brevetée sur la libération d'oxyde nitrique” ajoute Michele Garufi, Président Directeur Général de Nicox. “Nous sommes impatients de continuer à exploiter notre plateforme pour développer de nouveaux composés ophtalmiques innovants.”

Des études précliniques ont démontré que l'oxyde nitrique (NO) joue un rôle dans la régulation de la PIO de l'œil sain par augmentation de l'évacuation du flux d'humeur aqueuse par le réseau trabéculaire et le canal de Schlemm. Des études ont également démontré la réduction du niveau d'oxyde nitrique messager dans les yeux des patients atteints de glaucome, en justifiant l'utilisation thérapeutique des molécules libérant de l'oxyde nitrique chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire.

“La sécurité d'emploi et l'efficacité de VYZULTA ont été bien établies par les résultats positifs de nombreuses études cliniques, avec la démonstration de différences statistiquement significatives dans la réduction de la PIO en comparaison avec le timolol et le latanoprost.” commente Robert N. Weinreb, Président et Professeur émérite d'ophtalmologie et Directeur du Hamilton Glaucoma Center, Université de Californie San Diego. “En tant que molécule avec un mécanisme d'action double, VYZULTA™ offre une nouvelle option de traitement qui réduit la PIO en augmentant l'évacuation du flux d'humeur aqueuse à la fois par le réseau trabéculaire et la voie uvéosclérale.” .

VYZULTA a été licencié au niveau mondial à Bausch + Lomb par Nicox. A la suite de l'approbation de VYZULTA, Nicox recevra 17,5 millions de dollars et fera un paiement de 15 millions de dollars à Pfizer selon les termes d'un précédent accord de licence avec Pfizer.

PROGRAMME D'ETUDES CLINIQUES COMPLET DE VYZULTA™

Etude VYZULTA™ vs. Timolol : Non infériorité et Supériorité au Timolol 0,5% (Réduction de la PIO diurne moyenne de 32%)

L'efficacité et la sécurité d'emploi de VYZULTA ont été évaluées dans deux études cliniques, randomisées, multicentriques, menées en double-insu et en groupe parallèles, APOLLO et LUNAR, comparant VYZULTA à une solution ophtalmique de maléate de timolol 0,5% chez des sujets (N=831) souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'objectif principal de ces études était de démontrer la non infériorité de VYZULTA administré une fois par jour (QD) dans la soirée comparé au

timolol 0,5%, administré deux fois par jour (BID), sur la réduction moyenne de la PIO au cours d'un traitement de trois mois. Un objectif secondaire était de démontrer la supériorité de VYZULTA administré une fois par jour (QD) comparé au timolol 0,5% administré deux fois par jour (BID). Dans les deux études, VYZULTA a atteint le critère principal d'efficacité. VYZULTA a également montré une réduction de la PIO significativement plus importante que le timolol 0,5%, tout au long de la journée après 3 mois de traitement, se traduisant par une réduction de la PIO moyenne diurne de 32% par rapport à la valeur de base^{2,3,4}. Les effets indésirables oculaires les plus fréquents étaient des hyperémies conjonctivales (6%), des irritations oculaires (4%), des douleurs oculaires (3%) et des douleurs au site d'instillation (2%)¹. Aucun problème de sécurité inattendu n'a été révélé par les examens oculaires ou les mesures des signes vitaux^{2,3}.

Etude VYZULTA™ vs. latanoprost : Réduction de la PIO moyenne supérieure au Latanoprost

Dans l'étude de phase 2 VOYAGER, destinée à déterminer la dose optimale de VYZULTA pour la réduction de la PIO en plus d'évaluer sa sécurité et son efficacité, 413 patients ont été randomisés dans 23 sites aux Etats-Unis et en Europe pour recevoir, soit du latanoprostène bunod (à diverses concentrations), soit du Xalatan (solution ophtalmique de latanoprost 0,005%) administrés une fois par jour le soir pendant 28 jours. Deux des quatre doses testées, incluant celle de VYZULTA (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% approuvée par la FDA, ont montré une réduction de la PIO plus importante que Xalatan (solution ophtalmique de latanoprost) 0,005%, avec des différences pouvant atteindre 1,23mm Hg ($p=0,005$) pour VYZULTA. De plus, 68,7% des sujets traités avec VYZULTA (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024%, dose approuvée par la FDA, comparé à 47,5% des sujets traités avec Xalatan (solution ophtalmique de latanoprost) 0,005%, présentaient une PIO diurne moyenne ≤ 18 mm Hg ($p<0,05$)⁵.

Etude de sécurité sur 52 semaines : Réduction de la PIO moyenne de base de 19,6 mm Hg à 14,4 mmHg

La sécurité d'emploi à long terme de VYZULTA a été évaluée dans l'étude JUPITER, étude multicentrique ouverte de phase 3, d'une durée d'un an, à un seul bras, chez des sujets japonais (N=130) souffrant de glaucome à angle ouvert (incluant des glaucomes à pression normale, pigmentaires et pseudo-exfoliatifs) ou d'hypertension oculaire. Les critères d'évaluation de l'efficacité dans l'étude JUPITER étaient les mesures de la valeur absolue de la PIO et sa réduction par rapport à la valeur de base sur une durée de 52 semaines. La valeur moyenne de base de la PIO dans l'œil étudié au cours de l'étude JUPITER était de 19,6 mm Hg. Le traitement par VYZULTA a entraîné une réduction moyenne de 22% de la PIO à la quatrième semaine, qui s'est maintenue jusqu'à la semaine 52. La PIO moyenne était de 14,4 mm Hg à la semaine 52 ce qui représentait une réduction de 26% par rapport à la valeur de base de l'œil étudié⁶. Les effets oculaires indésirables les plus fréquemment observés étaient des hyperémies conjonctivales, une augmentation de la pousse des cils, des pigmentations de l'iris et des paupières, des irritations et douleurs oculaires.

Etude sur la réduction de la PIO sur 24 heures : VYZULTA™ a fait preuve d'une meilleure régulation de la PIO sur 24 heures par rapport au Timolol

Une autre étude, CONSTELLATION, a comparé les effets de VYZULTA administré une fois par jour à ceux de la solution ophtalmique de maléate de timolol 0,5% administré deux fois par jour sur la réduction de la PIO mesurée sur une période de 24 heures chez des sujets atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire (N=25). Les résultats de cette étude randomisée, monocentrique, ouverte, d'une durée de 2 mois en plan croisé, ont démontré que VYZULTA réduisait la PIO sur 24 heures, avec une réduction de la PIO nocturne significativement supérieure au timolol ($p<0,004$). Cette étude

comparait également la pression de perfusion oculaire (PPO) chez les sujets traités par VYZULTA comparés à ceux traités par timolol sur une période de 24 heures. VYZULTA améliorait la PPO diurne par rapport à la valeur de base ($p < 0,001$) et la PPO nocturne en comparaison au timolol 0,5% ($p = 0,01$)⁷.

Information Importante sur les Risques liés à VYZULTA™

INDICATION :

VYZULTA™ (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% est un analogue de la prostaglandine indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

INFORMATIONS IMPORTANTES LIÉES À LA SÉCURITÉ D'EMPLOI

- Une augmentation de la pigmentation de l'iris, du tissu péri-orbital (paupières), et des cils est susceptible de se produire. La pigmentation de l'iris peut être définitive.
- Des modifications progressives des cils peuvent se produire et se traduire par une augmentation de la longueur, de l'épaisseur et du nombre de cils. Ces changements sont habituellement réversibles après l'arrêt du traitement.
- Les effets indésirables les plus fréquents observés 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%).

La notice du médicament VYZULTA est disponible sur le site www.bausch.com.

A propos de Nicox

Nicox S.A. (Euronext Paris: FR0013018124, COX) est une société internationale spécialisée en ophtalmologie utilisant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. S'appuyant sur son expertise exclusive en matière de libération d'oxyde nitrique (NO) et d'autres technologies, la Société développe un large portefeuille de nouveaux candidats-médicaments ciblant de multiples pathologies oculaires, dont le glaucome. Nicox a actuellement deux produits dont les demandes d'autorisation de mise sur le marché ont été approuvées, VYZULTA™ (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024%, dont les droits mondiaux sont accordés à Bausch + Lomb, et ZERVIAE™ (solution ophtalmique de la cétirizine) 0,24%, licencié aux Etats-Unis à Eyeavance. De plus, son portefeuille de candidats-médicaments prometteurs inclut des produits à un stade de développement clinique issus à la fois de sa plateforme de recherche brevetée sur la libération d'oxyde nitrique et de molécules existantes revisitées ainsi que des donneurs d'oxyde nitrique purs de nouvelle génération et des nouveaux composés d'oxyde nitrique à un stade exploratoire ayant le potentiel d'offrir de nouvelles options pour des pathologies oculaires. Nicox a son siège social à Sophia Antipolis (France), est cotée sur Euronext Paris (Compartiment B : Mid Caps ; Mnémo : COX) et fait partie des indices CAC Healthcare, CAC Pharma & Bio et Next 150.

Pour plus d'informations sur la Société: www.nicox.com

A propos de Bausch + Lomb

Bausch + Lomb, filiale de Valeant Pharmaceuticals International, Inc., est un leader mondial de la santé oculaire qui se concentre uniquement sur la protection, l'amélioration, et le rétablissement de la vue des patients. Ses principales activités concernent les compléments (gamme OTC), les médicaments ophtalmiques, les lentilles de contact, les produits d'entretien de lentilles et les instruments et outils de

chirurgie ophtalmique. Bausch + Lomb développe, fabrique et vend l'un des portefeuilles de produits les plus complets dans le secteur de la santé oculaire et ses produits sont disponibles dans plus de 100 pays.

A propos de Valeant

Valeant Pharmaceuticals International, Inc. (NYSE/TSX : VRX) est une société multinationale pharmaceutique spécialisée qui développe, fabrique et commercialise une vaste gamme de produits pharmaceutiques, principalement dans les domaines de la dermatologie, des maladies gastro-intestinales, de la santé oculaire, de la neurologie et des marques génériques. Pour plus d'informations sur Valeant Pharmaceuticals International, Inc. : www.valeant.com

Enoncés prospectifs (en anglais)

This press release may contain forward-looking statements which may generally be identified by the use of the words "anticipates," "expects," "intends," "plans," "should," "could," "would," "may," "will," "believes," "estimates," "potential," "target," or "continue" and variations or similar expressions. These statements are based upon the current expectations and beliefs of the management of Valeant and Nicox and are subject to certain risks and uncertainties that could cause actual results to differ materially from those described in the forward-looking statements. These risks and uncertainties include, but are not limited to, risks and uncertainties discussed in Valeant's most recent annual or quarterly report and detailed from time to time in Valeant's other filings with the Securities and Exchange Commission and the Canadian Securities Administrators, which factors are incorporated herein by reference. Readers are cautioned not to place undue reliance on any of these forward-looking statements. These forward-looking statements speak only as of the date hereof. Neither Valeant nor Nicox undertakes any obligation to update any of these forward-looking statements to reflect events or circumstances after the date of this press release or to reflect actual outcomes, unless required by law.

Références

1. VYZULTA™ [information sur la prescription]. Bridgewater, NJ: Bausch & Lomb Incorporated; 2017.
2. Weinreb RN, Scassellati Sforzolini B, Vittitow J, Liebmann J. Latanoprostene bunod 0.024% versus Timolol maleate 0.5% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension: the APOLLO study. *Ophthalmology*. 2016;123(5):965-973.
3. Medeiros FA, Martin KR, Peace J, et al. Comparison of latanoprostene bunod 0.024% and timolol maleate 0.5% in open-angle glaucoma or ocular hypertension: the LUNAR study. *Am J Ophthalmol*. 2016;168:250-259.
4. Kaufman PL. Latanoprostene bunod ophthalmic solution 0.024% for IOP lowering in glaucoma and ocular hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(4):433-444.
5. Weinreb RN, Ong T, Scassellati Sforzolini B, et al. A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:738-745
6. Kawase K, Vittitow JL, Weinreb RN, Araie M for the Jupiter Study Group. Long-term safety and efficacy of latanoprostene bunod 0.024% in Japanese subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension: the JUPITER Study. *Adv Ther*. 2016;33:1612-1627.
7. Liu J, Slight JR, Vittitow JL, et al. Efficacy of latanoprostene bunod 0.024% compared with timolol 0.5% in lowering intraocular pressure over 24 hours. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:249-257.

###