

Assemblées Générales Ordinaire et Extraordinaire de Nicox du 14 avril 2021

Sophia Antipolis, 26 mars 2021

Madame, Monsieur, Cher Actionnaire,

Votre participation aux Assemblées Générales Ordinaire et Extraordinaire convoquées pour le 14 avril 2021 apporterait un soutien très important à Nicox.

L'année 2020 a été marquée par d'importants progrès réalisés dans nos programmes de développement. Quatre études cliniques à un stade avancé, incluant l'étude sur ZERVIAE initiée par notre partenaire chinois Ocumension Therapeutics, ont démarré en 2020 malgré le contexte difficile lié à la pandémie mondiale de COVID-19. Ceci traduit la force de nos équipes de développement appuyées par la compétence de nos ressources corporate et financière. Les deux études pivotales de phase 3 d'efficacité sur le NCX 470, Denali et Mont Blanc, sont en cours chez des patients atteints de glaucome pour une potentielle soumission d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et en Chine. Au vu des résultats positifs de l'étude de phase 2 Dolomites sur le NCX 470 ainsi que de la sélection de la dose la plus élevée de NCX 470 dans la partie initiale adaptative du design de l'étude Mont Blanc, nous sommes impatients de connaître les premiers résultats de cette étude qui sont actuellement attendus au premier semestre de l'année prochaine.

En ce qui concerne le NCX 4251, sur la base des résultats encourageants de l'étude de phase 2 Danube chez des patients atteints de blépharite, nous avons initié une étude de phase 2b plus large, Mississippi, dont les premiers résultats sont actuellement attendus d'ici la fin de cette année. En fonction de ces résultats, ne pourrait être requise qu'une seule étude clinique pivotale supplémentaire pour pouvoir soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché du NCX 4251 aux Etats-Unis.

S'agissant de ZERVIAE, parallèlement à sa mise sur le marché américain par notre partenaire Eyevance Pharmaceuticals, société récemment acquise par la société japonaise Santen, nous avons conclu de nouveaux accords de licence dans d'autres pays du monde. Quant au VYZULTA, notre partenaire Bausch + Lomb a étendu sa disponibilité sur le marché américain grâce à une couverture d'assurance plus large et, de ce fait, les prescriptions de VYZULTA ont augmenté malgré les restrictions causées par la pandémie de COVID-19. Au-delà des États-Unis et du Canada, VYZULTA a été mis sur le marché au Mexique, en Argentine et à Hong Kong et est approuvé ou en cours de revue réglementaire dans plusieurs autres pays.

L'augmentation de capital réservée réalisée en décembre dernier grâce au soutien de nos investisseurs d'une part, et la restructuration de l'emprunt obligataire avec Kreos Capital d'autre part, nous ont permis d'assurer le financement de Nicox au-delà des importants résultats attendus dans les études Mississippi et Mont Blanc.

Ainsi, nous nous concentrons cette année sur la poursuite des études cliniques en cours afin d'obtenir les premiers résultats dans les délais prévus. Nous prévoyons également une croissance continue des revenus issus de nos accords de licence, avec l'augmentation des prescriptions de VYZULTA et de ZERVIAE. Nous estimons avoir les collaborateurs et les atouts pour faire de Nicox un acteur de premier plan dans l'ophtalmologie.

Afin de pouvoir tirer profit des progrès réalisés et de poursuivre la réalisation de nos objectifs, votre vote et votre soutien à nos Assemblées Générales Ordinaire et Extraordinaire sont très importants.

A cette fin, vous trouverez en pièces jointes le formulaire de vote, les résolutions, un document expliquant comment voter ainsi que d'autres documents relatifs aux assemblées générales. Tous les documents relatifs aux Assemblées Générales sont disponibles sur le site internet de la Société www.nicox.com (lien « Assemblées Générales » sur la page d'accueil).

Pour toute question sur les modalités de vote, n'hésitez pas à contacter notre service Relations Investisseurs par e-mail à l'adresse age2021nicox@nicox.com ou par téléphone au 04 97 24 53 28.

Avec mes sincères salutations,

MICHELE GARUFI

Président Directeur Général

Important : Avant d'exercer votre choix, veuillez prendre connaissance des instructions situées au verso - Important : Before selecting please refer to instructions on reverse side
 Quelle que soit l'option choisie, noircir comme ceci ■ la ou les cases correspondantes, dater et signer au bas du formulaire - Whichever option is used, shade box(es) like this ■, date and sign at the bottom of the form

JE DÉSIRE ASSISTER À CETTE ASSEMBLÉE et demande une carte d'admission : dater et signer au bas du formulaire / I WISH TO ATTEND THE SHAREHOLDER'S MEETING and request an admission card: date and sign at the bottom of the form

NICOX SA
 DRAKKAR D - 2405 ROUTE DES DOLINES
 06560 VALBONNE SOPHIA ANTIPOLIS

Au Capital de 37 103 985 EUR
 403 942 642 R.C.S. GRASSE

ASSEMBLEES GENERALES ORDINAIRE ET EXTRAORDINAIRE

Du Mercredi 14 Avril 2021 à 14H00

ORDINARY AND EXTRAORDINARY GENERAL MEETINGS

On Wednesday the 14th of April 2021 at 2.00 pm

CADRE RÉSERVÉ À LA SOCIÉTÉ - FOR COMPANY'S USE ONLY

Identifiant - Account
 Nominatif Registered
 Porteur Bearer
 Vote simple Single vote
 Vote double Double vote
 Nombre d'actions Number of shares
 Nombre de voix - Number of voting rights

JE VOTE PAR CORRESPONDANCE / I VOTE BY POST
 Cf. au verso (2) - See reverse (2)

Je vote **OUI** à tous les projets de résolutions présentés ou agréés par le Conseil d'Administration ou le Directoire ou la Gérance, à l'EXCEPTION de ceux que je signale en noircissant comme ceci ■ l'une des cases "Non" ou "Abstention". / I vote **YES** all the draft resolutions approved by the Board of Directors, EXCEPT those indicated by a shaded box, like this ■, for which I vote No or I abstain.

Sur les projets de résolutions non agréés, je vote en noircissant la case correspondant à mon choix. On the draft resolutions not approved, I cast my vote by shading the box of my choice.

AG ORDINAIRE					AG EXTRAORDINAIRE					AGO	AGE
1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	A	A
Non / No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui / Yes <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abs. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Non / No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	7	8	9	10	6	7	8	9	10	B	B
Non / No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui / Yes <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abs. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Non / No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	12	13	14		11	12	13			C	C
Non / No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui / Yes <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abs. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Non / No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
										D	D
Non / No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui / Yes <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abs. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Non / No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
										E	E
Non / No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui / Yes <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abs. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Non / No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
										Abs. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

JE DONNE POUVOIR AU PRÉSIDENT DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE
 Cf. au verso (3)

I HEREBY GIVE MY PROXY TO THE CHAIRMAN OF THE GENERAL MEETING
 See reverse (3)

JE DONNE POUVOIR À : Cf. au verso (4) pour me représenter à l'Assemblée
I HEREBY APPOINT: See reverse (4)
 to represent me at the above mentioned Meeting
 M. Mme ou Mlle, Raison Sociale / Mr, Mrs or Miss, Corporate Name

Adresse / Address

ATTENTION : Pour les titres au porteur, les présentes instructions doivent être transmises à votre banque.

CAUTION: As for bearer shares, the present instructions will be valid only if they are directly returned to your bank.

Nom, prénom, adresse de l'actionnaire (les modifications de ces informations doivent être adressées à l'établissement concerné et ne peuvent être effectuées à l'aide de ce formulaire). Cf au verso (1)
 Surname, first name, address of the shareholder (Change regarding this information have to be notified to relevant institution, no changes can be made using this proxy form). See reverse (1)

Si des amendements ou des résolutions nouvelles étaient présentés en assemblée, je vote **NON** sauf si je signale un autre choix en noircissant la case correspondante :

In case amendments or new resolutions are proposed during the meeting, I vote **NO** unless I indicate another choice by shading the corresponding box:

- Je donne pouvoir au Président de l'assemblée générale. / I appoint the Chairman of the general meeting.....

- Je m'abstiens. / I abstain from voting

- Je donne procuration [cf. au verso renvoi (4)] à M., Mme ou Mlle, Raison Sociale pour voter en mon nom

I appoint [see reverse (4)] Mr, Mrs or Miss, Corporate Name to vote on my behalf.....

Pour être pris en considération, tout formulaire doit parvenir au plus tard :
 To be considered, this completed form must be returned no later than:

à la banque / to the bank 11/04/2021

Date & Signature

CONDITIONS D'UTILISATION DU FORMULAIRE

<p>(1) GENERALITES : Il s'agit d'un formulaire unique prévu par l'article R. 225-76 du Code de Commerce. QUELLE QUE SOIT L'OPTION CHOISIE : Le signataire est prié d'inscrire très exactement, dans la zone réservée à cet effet, ses nom (en majuscules), prénom usuel et adresse (les modifications de ces informations doivent être adressées à l'établissement concerné et ne peuvent être effectuées à l'aide de ce formulaire). Pour les personnes morales, le signataire doit renseigner ses nom, prénom et qualité. Si le signataire n'est pas l'actionnaire (exemple : Administrateur légal, Tuteur, etc.) il doit mentionner ses nom, prénom et la qualité en laquelle il signe le formulaire de vote. Le formulaire adressé pour une assemblée vaut pour les assemblées successives convoquées avec le même ordre du jour (article R. 225-77 alinéa 3 du Code de Commerce). Le texte des résolutions figure dans le dossier de convocation joint au présent formulaire (article R. 225-81 du Code de Commerce). Ne pas utiliser à la fois « Je vote par correspondance » et « Je donne pouvoir » (article R. 225-81 paragraphe 8 du Code de Commerce). Un guide méthodologique de traitement des assemblées générales, incluant une grille de lecture de ce formulaire de vote par correspondance est disponible sur le site de l'AFTI : www.afti.asso.fr La version française de ce document fait foi.</p>	<p>(3) POUVOIR AU PRÉSIDENT DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE <u>Article L. 225-106 du Code de Commerce (extrait) :</u> "Pour toute prorogation d'un actionnaire sans indication de mandataire, le président de l'assemblée générale émet un vote favorable à l'adoption de projets de résolutions présentés ou agréés par le conseil d'administration ou le directoire, selon le cas, et un vote défavorable à l'adoption de tous les autres projets de résolution. Pour émettre tout autre vote, l'actionnaire doit faire choix d'un mandataire qui accepte de voter dans le sens indiqué par le mandant".</p>	<p>Cette information porte notamment sur le fait que le mandataire ou, le cas échéant, la personne pour le compte de laquelle il agit : 1° Contrôle, au sens de l'article L. 233-3, la société dont l'assemblée est appelée à se réunir ; 2° Est membre de l'organe de gestion, d'administration ou de surveillance de cette société ou d'une personne qui la contrôle au sens de l'article L. 233-3 ; 3° Est employé par cette société ou par une personne qui la contrôle au sens de l'article L. 233-3 ; 4° Est contrôlé ou exerce l'une des fonctions mentionnées au 2° ou au 3° dans une personne ou une entité contrôlée par une personne qui contrôle la société, au sens de l'article L. 233-3.</p>
<p>(2) VOTE PAR CORRESPONDANCE <u>Article L. 225-107 du Code de Commerce (extrait) :</u> "Tout actionnaire peut voter par correspondance, au moyen d'un formulaire dont les mentions sont fixées par décret en Conseil d'Etat. Les dispositions contraires des statuts sont réputées non écrites. Pour le calcul du quorum, il n'est tenu compte que des formulaires qui ont été reçus par la société avant la réunion de l'assemblée, dans les conditions de délais fixées par décret en Conseil d'Etat. Les formulaires ne donnant aucun sens de vote ou exprimant une abstention ne sont pas considérés comme des votes exprimés". La majorité requise pour l'adoption des décisions est déterminée en fonction des voix exprimées par les actionnaires présents ou représentés. Les voix exprimées ne comprennent pas celles attachées aux actions pour lesquelles l'actionnaire n'a pas pris part au vote, s'est abstenu ou a voté blanc ou nul. (articles L. 225-96 et L. 225-98 du Code de Commerce et, s'agissant des sociétés ayant adopté le statut de la société européenne, et articles 57 et 58 du Règlement du Conseil (CE) N°2157/2001 relatif au statut de la société européenne). Si vous votez par correspondance : vous devez obligatoirement noircir la case "Je vote par correspondance" au recto. 1 - il vous est demandé pour chaque résolution en noircissant individuellement les cases correspondantes : - soit de voter "Oui" (vote exprimé par défaut pour les projets de résolutions présentés ou agréés, en l'absence d'un autre choix); - soit de voter "Non"; - soit de voter "Abstenu" en noircissant individuellement les cases correspondantes. 2 - Pour le cas où des amendements aux résolutions présentées ou des résolutions nouvelles seraient déposées lors de l'assemblée, il vous est demandé d'opter entre vote contre (vote exprimé par défaut en l'absence d'un autre choix), pouvoir au président de l'assemblée générale, abstention ou pouvoir à personne dénommée en noircissant la case correspondant à votre choix.</p>	<p>(4) POUVOIR À UNE PERSONNE DÉNOMMÉE <u>Article L. 225-106 du Code de Commerce (extrait) :</u> "I - Un actionnaire peut se faire représenter par un autre actionnaire, par son conjoint ou par le partenaire avec lequel il a conclu un pacte civil de solidarité. II - Le mandat ainsi que, le cas échéant, sa révocation sont écrits et communiqués à la société. Les conditions d'application du présent alinéa sont précisées par décret en Conseil d'Etat. III - Avant chaque réunion de l'assemblée générale des actionnaires, le président du conseil d'administration ou le directoire, selon le cas, peut organiser la consultation des actionnaires mentionnés à l'article L. 225-102 afin de leur permettre de désigner un ou plusieurs mandataires pour les représenter à l'assemblée générale conformément aux dispositions du présent article. Cette consultation est obligatoire lorsque, les statuts ayant été modifiés en application de l'article L. 225-23 ou de l'article L. 225-71, l'assemblée générale ordinaire doit nommer au conseil d'administration ou au conseil de surveillance, selon le cas, un ou des salariés actionnaires ou membres des conseils de surveillance des fonds communs de placement d'entreprise détenant des actions de la société. Cette consultation est également obligatoire lorsque l'assemblée générale extraordinaire doit se prononcer sur une modification des statuts en application de l'article L. 225-23 ou de l'article L. 225-71. Les clauses contraires aux dispositions des alinéas précédents sont réputées non écrites."</p>	<p>Cette information est également délivrée lorsqu'il existe un lien familial entre le mandataire ou, le cas échéant, la personne pour le compte de laquelle il agit, et une personne physique placée dans l'une des situations énumérées aux 1° à 4°. Lorsqu'en cours de mandat, survient l'un des faits mentionnés aux alinéas précédents, le mandataire en informe sans délai son mandant. A défaut par ce dernier de confirmation expresse du mandat, celui-ci est caduc. La caducité du mandat est notifiée sans délai par le mandataire à la société. Les conditions d'application du présent article sont précisées par décret en Conseil d'Etat."</p>
<p style="text-align: center;">Les informations à caractère personnel recueillies dans le cadre du présent document sont nécessaires à l'exécution de vos instructions de vote. Vous disposez d'un certain nombre de droits concernant vos données (accès, rectification, etc.). Ces droits peuvent être exercés auprès de votre teneur de compte aux coordonnées indiquées par ce dernier.</p>		

FORM TERMS AND CONDITIONS

<p>(1) GENERAL INFORMATION: This is the sole form pursuant to article R. 225-76 du Code de Commerce WHICHEVER OPTION IS USED: The signatory should write his/her exact name and address in capital letters in the space provided e.g. a legal guardian: (Change regarding this information have to be notified to relevant institution, no change can be made using this proxy form). If the signatory is a legal entity, the signatory should indicate his/her full name and the capacity in which he is entitled to sign on the legal entity's behalf. If the signatory is not the shareholder (e.g. a legal guardian), please specify your full name and the capacity in which you are signing the proxy. The form sent for one meeting will be valid for all meetings subsequently convened with the same agenda (art. R. 225-77 alinéa 3 du Code de Commerce). The text of the resolutions is in the notification of the meeting which is sent with this proxy (article R. 225-81 du Code de Commerce). Please do not use both "I vote by post" and "I hereby appoint" (article R. 225-81 du Code de Commerce). A guide relating to the general meetings processing, including an interpretation grid of this proxy form, is available on the AFTI website at: www.afti.asso.fr The French version of this document governs; The English translation is for convenience only.</p>	<p>(3) PROXY TO THE CHAIRMAN OF THE GENERAL MEETING <u>Article L. 225-106 du Code de Commerce (extract):</u> "In case of any power of representation given by a shareholder without naming a proxy, the chairman of the general meeting shall issue a vote in favor of adopting a draft resolutions submitted or approved by the Board of Directors or the Management Board, as the case may be, and a vote against adopting any other draft resolutions. If issued any other vote, the shareholder must appoint a proxy who agrees to vote in the manner indicated by his principal."</p>	<p>This information relates in particular to the event that the proxy or, as the case may be, the person on behalf of whom it acts: 1° Controls, within the meaning of article L. 233-3, the company whose general meeting has to meet; 2° Is member of the management board, administration or supervisory board of the company or a person which controls it within the meaning of the article L. 233-3; 3° Is employed by the company or a person which controls it within the meaning of article L. 233-3; 4° Is controlled or carries out one of the functions mentioned with the 2° or the 3° in a person or an entity controlled by a person who controls the company, within the meaning of the article L. 233-3.</p>
<p>(2) POSTAL VOTING FORM <u>Article L. 225-107 du Code de Commerce (extract):</u> "Any shareholder may vote by post, using a form the wording of which shall be fixed by a decree approved by the Conseil d'Etat. Any provisions to the contrary contained in the memorandum and articles of association shall be deemed non-existent. When calculating the quorum, only forms received by the company before the meeting shall be taken into account, on conditions to be laid down by a decree approved by the Conseil d'Etat. The forms giving no voting direction or indicating abstention shall not be considered as votes cast." The majority required for the adoption of the general meeting's decisions shall be determined on the basis of the votes cast by the shareholders present or represented. The votes cast shall not include votes attaching to shares in respect of which the shareholder has not taken part in the vote or has abstained or has returned a blank or spoilt ballot paper (articles L. 225-96 and L. 225-98 du Code de Commerce and, for the companies which have adopted the statute of European company, articles 57 and 58 of the Council Regulation (EC) n°2157/2001 on the statute for a European company). If you wish to use the postal voting form, you have to shade the box on the front of the document: "I vote by post". 1 - In such event, please comply for each resolution the following instructions by shading boxes of your choice: - either vote "Yes" (in absence of choice, vote expressed by default for the approved draft resolutions), - or vote "No", - or vote "Abstention" by shading boxes of your choice. 2 - In case of amendments or new resolutions during the general meeting, you are requested to choose between vote "No" (vote expressed by default in absence of choice), proxy to the chairman of the general meeting, "Abstention" or proxy to a mentioned person individual or legal entity by shading the appropriate box.</p>	<p>(4) PROXY TO A MENTIONED PERSON (INDIVIDUAL OR LEGAL ENTITY) <u>Article L. 225-106 du Code de Commerce (extract):</u> "I - A shareholder may be represented by another shareholder, by his or her spouse, or by his or her partner who he or she has entered into a civil union with. II - The proxy as well as its dismissal, as the case may be, must be written and made known to the company. A Conseil d'Etat decree specifies the implementation of the present paragraph. III - Before every general meeting, the chairman of the board of directors or the management board, as the case may be, may organise a consultation with the shareholders mentioned in article L. 225-102 to enable them to appoint one or more proxies to represent them at the meeting in accordance with the provisions of this Article. Such a consultation shall be obligatory where, following the amendment of the memorandum and articles of association pursuant to article L. 225-23 or article L. 225-71, the ordinary general meeting is required to appoint to the board of directors or the supervisory board, as the case may be, one or more shareholder employees or members of the supervisory board of the company investment funds that holds company's shares. Such a consultation shall also be obligatory where a special shareholders' meeting is required to take a decision on an amendment to the memorandum and articles of association pursuant to article L. 225-23 or article L. 225-71. Any clauses that conflict with the provisions of the preceding sub-paragraphs shall be deemed non-existent."</p>	<p>This information is also delivered when a family tie exists between the proxy or, as the case may be, the person on behalf of whom it acts, and a natural person placed in one of the situations enumerated from 1° to 4° above. When during the proxy, one of the events mentioned in the preceding subparagraphs occurs, the proxy informs without delay his constituent. Failing by the latter to confirm explicitly the proxy, this one is null and void. The termination of the proxy is notified without delay by the proxy to the company. The conditions of application of this article are determined by a Conseil d'Etat decree."</p>
<p style="text-align: center;">Personal data included in this form are necessary for the execution of your voting instructions. You have certain minimum rights regarding your data (access, correction...). These rights may be exercised using the contact details provided by your custodian.</p>		

Comment participer aux assemblées générales

Participer aux assemblées générales est un droit pour tous les actionnaires de Nicox.

Vous pouvez :

- soit assister personnellement à l'assemblée générale,
- soit vous faire représenter par toute personne physique ou morale de votre choix,
- soit donner pouvoir au Président,
- soit voter par correspondance.

Eu égard au contexte actuel lié au Covid-19, les actionnaires sont invités à voter par correspondance ou par Internet via le site VOTACCESS ou à adresser une procuration à la Société sans indication de mandataire. Les modalités de participation physique aux assemblées générales pourraient évoluer. Les actionnaires sont invités à consulter régulièrement la rubrique dédiée aux assemblées générales 2021 sur le site de la société www.nicox.com.

Ces options vous sont proposées à la fois dans le formulaire de vote ci-joint et par internet, comme expliqué ci-après.

Nous sommes à votre disposition pour répondre à vos questions relatives aux assemblées générales :

- Relations Actionnaires de Nicox : age2021nicox@nicox.com ou 04 97 24 53 28

Pour les actionnaires au NOMINATIF, il vous suffit de remplir le formulaire de vote comme indiqué ci-après et de le renvoyer dans l'enveloppe retour jointe à votre convocation si vous résidez en France (ou par la poste à la Société Générale Securities Services - Service Assemblée Générale - 32 rue du Champ de Tir - CS 30812 - 44312 NANTES Cedex 3 si vous résidez à l'étranger).

Pour les actionnaires au PORTEUR, il vous suffit de remplir le formulaire de vote comme indiqué ci-après. Une fois complété, ce formulaire de vote sera à retourner à l'établissement teneur de compte qui l'accompagnera d'une attestation de participation et l'adressera à la Société Générale Securities Services - Service Assemblée Générale - 32 rue du Champ de Tir - CS 30812 - 44312 NANTES Cedex 3.

SI VOS ACTIONS SONT AU PORTEUR LE FORMULAIRE DE VOTE DOIT NECESSAIREMENT ETRE ACCOMPAGNE D'UNE ATTESTATION DE PARTICIPATION DELIVREE PAR VOTRE BANQUE FAISANT REFERENCE AUX ASSEMBLEES DU 14 AVRIL 2021.

Le formulaire de vote (accompagné de l'attestation de participation si vos actions sont au porteur) doivent être reçus au plus tard le dimanche 11 avril 2021 (ou le dimanche 25 avril 2021 en cas de seconde convocation pour défaut de quorum) par la Société Générale Securities Services - Service Assemblée Générale - 32 rue du Champ de Tir - CS 30812 - 44312 NANTES Cedex 3.

1. Comment participer aux assemblées générales en utilisant le formulaire de vote ci-joint

Il vous suffit de remplir le formulaire de vote comme indiqué ci-après.

1.1. Vous souhaitez assister personnellement aux assemblées générales

- Cochez la case correspondante du formulaire.

- Inscrivez vos nom, prénom et adresse ou vérifiez-les s'ils y figurent déjà.
- Dated et signez en bas du formulaire.
- Retournez le formulaire à votre banque (pour les actionnaires au porteur) ou à la Société Générale pour les actionnaires au nominatif.

Vous recevrez une carte d'admission*.

**Dans le cas où la carte d'admission que vous avez demandée ne vous serait pas parvenue dans les 2 jours qui précèdent les assemblées générales, nous vous invitons à nous contacter à l'adresse : age2021nicox@nicox.com*

1.2 Vous souhaitez voter aux assemblées générales sans y assister personnellement

VOUS DONNEZ POUVOIR AU PRÉSIDENT DE L'ASSEMBLÉE	VOUS VOTEZ PAR CORRESPONDANCE	VOUS DONNEZ PROCURATION A TOUTE PERSONNE PHYSIQUE OU MORALE DE VOTRE CHOIX
<ul style="list-style-type: none"> • Cochez la case 2 du formulaire. • Inscrivez vos nom, prénom et adresse ou vérifiez-les s'ils y figurent déjà. • Dated et signez en bas du formulaire. • Envoyez le formulaire à votre banque qui l'enverra à son tour à Société Générale avec l'attestation de participation s'il y a lieu <u>au plus tard le 11 avril 2021 (ou le 25 avril 2021 en cas de seconde convocation pour défaut de quorum)</u> <p>Vos voix s'ajouteront à celles du président.</p> <p>Vous avez voté.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cochez la case 1 du formulaire. • Indiquez votre vote : si vous désirez voter « contre » une résolution, ou vous abstenir, noircissez la case correspondante. • Ne noircissez aucune case si vous votez « pour » chaque résolution. • Inscrivez vos nom, prénom et adresse ou vérifiez-les s'ils y figurent déjà. • Dated et signez en bas du formulaire. • Envoyez le formulaire à votre banque qui l'enverra à son tour à Société Générale avec l'attestation de participation s'il y a lieu <u>au plus tard le 11 avril 2021 (ou le 25 avril 2021 en cas de seconde convocation pour défaut de quorum)</u> <p>Vous avez voté.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cochez la case 3 du formulaire. • Précisez l'identité et les coordonnées complètes de la personne qui vous représentera. • Inscrivez vos nom, prénom et adresse ou vérifiez-les s'ils y figurent déjà. • Dated et signez en bas du formulaire. • Envoyez le formulaire à votre banque qui l'enverra à son tour à Société Générale avec l'attestation de participation s'il y a lieu <u>au plus tard le 11 avril 2021 (ou le 25 avril 2021 en cas de seconde convocation pour défaut de quorum)</u> <p>Vous avez donné procuration.</p>

Le formulaire de vote (accompagné de l'attestation de participation si vos actions sont au porteur) doivent être reçus au plus tard le 11 avril 2021 (ou le 25 avril 2021 en cas de seconde convocation pour défaut de quorum) par la Société Générale Securities Services - Service Assemblée Générale - 32 rue du Champ de Tir - CS 30812 - 44312 NANTES Cedex 3

1.3 Comment remplir votre bulletin de vote

POUR ASSISTER PERSONNELLEMENT A L'ASSEMBLEE
Cochez la case ci-dessous

POUR VOTER PAR CORRESPONDANCE
Cochez la case 1
Puis votez en suivant les instructions

POUR DONNER POUVOIR AU PRESIDENT DE L'ASSEMBLEE
Cochez la case 2

POUR DONNER PROCURATION
Cochez la case 3 ET indiquez les noms et coordonnées de la personne qui vous représentera

JE DÉSIRE ASSISTER À CETTE ASSEMBLÉE et demande une carte d'admission : dater et signer au bas du formulaire / I WISH TO ATTEND THE SHAREHOLDER'S MEETING and request an admission card. Date and sign at the bottom of the form

NICOX SA
DRAKKAR D - 2405 ROUTE DES DOLINES
06560 VALBONNE SOPHIA ANTIPOLIS

Au Capital de 37 103 985 EUR
403 942 642 R.C.S. GRASSE

ASSEMBLEES GENERALES ORDINAIRE ET EXTRAORDINAIRE
Du Mercredi 14 Avril 2021 à 14H00
ORDINARY AND EXTRAORDINARY GENERAL MEETINGS
On Wednesday the 14th of April 2021 at 2.00 pm

CADRE RÉSERVÉ À LA SOCIÉTÉ - FOR COMPANY'S USE ONLY

Identifiant - Account
Vote simple / Single vote
Vote double / Double vote
Nominatif Registered / Porteur Bearer
Nombre d'actions / Number of shares
Nombre de voix / Number of voting rights

<p>1 JE VOTE PAR CORRESPONDANCE / I VOTE BY POST Cf. au verso (2) - See reverse (2)</p> <p>Je vote OUI à tous les projets de résolutions présentés ou agréés par le Conseil d'Administration ou le Directoire ou la Gérance, à l'EXCEPTION de ceux que je signale en noircissant comme ceci ■ l'une des cases "Non" ou "Abstention". / I vote YES all the draft resolutions approved by the Board of Directors, EXCEPT those indicated by a shaded box, like this ■, for which I vote No or I abstain.</p> <p>Sur les projets de résolutions non agréés, je vote en noircissant la case correspondant à mon choix. On the draft resolutions not approved, I cast my vote by shading the box of my choice.</p>	<p>2 JE DONNE POUVOIR AU PRÉSIDENT DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE Cf. au verso (3)</p> <p>I HEREBY GIVE MY PROXY TO THE CHAIRMAN OF THE GENERAL MEETING See reverse (3)</p>	<p>3 JE DONNE POUVOIR À : Cf. au verso (4) pour me représenter à l'Assemblée / HEREBY APPOINT: See reverse (4) to represent me at the above mentioned Meeting</p> <p>M. Mme ou Mlle, Raison Sociale / Mr, Mrs or Miss, Corporate Name</p> <p>Adresse / Address</p>
--	--	--

AG ORDINAIRE					AG EXTRAORDINAIRE					AGO	AGE
1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	A	A
Non / No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui / Yes <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abs. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Non / No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
										Abs. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
										B	<input type="checkbox"/>
										Oui / Yes <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
										Non / No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
										Abs. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
										C	<input type="checkbox"/>
										Oui / Yes <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
										Non / No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
										Abs. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
										D	<input type="checkbox"/>
										Oui / Yes <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
										Non / No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
										Abs. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
										E	<input type="checkbox"/>
										Oui / Yes <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
										Non / No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
										Abs. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ATTENTION : Pour les titres au porteur, les présentes instructions doivent être transmises à votre banque.
CAUTION: As for bearer shares, the present instructions will be valid only if they are directly returned to your bank.

Nom, prénom, adresse de l'actionnaire (les modifications de ces informations doivent être adressées à l'établissement concerné et ne peuvent être effectuées à l'aide de ce formulaire). Cf au verso (1)
Surname, first name, address of the shareholder (Change regarding this information have to be notified to relevant institution, no changes can be made using this proxy form). See reverse (1)

Inscrivez ici vos nom, prénom et adresse ou vérifiez-les s'ils y figurent déjà (Quel que soit votre choix)

DATEZ et SIGNEZ ici

Date & Signature

à la banque / to the bank 11/04/2021

- Si le formulaire est renvoyé daté et signé mais qu'aucun choix n'est coché (carte d'admission / vote par correspondance / pouvoir au président / pouvoir à mandataire), cela vaut automatiquement pouvoir au Président de l'assemblée générale -
If the form is returned dated and signed but no choice is checked (admission card / postal vote / power of attorney to the President / power of attorney to a representative), this automatically applies as a proxy to the Chairman of the General Meeting

2 Comment voter par internet avec Votaccess

Nicox met à la disposition de ses actionnaires un site sécurisé dédié au vote par Internet dans les conditions décrites ci-après.

Le site internet Votaccess sera ouvert du 26 mars 2021 à 9h jusqu'au 13 avril 2021 à 15h (heure de Paris) (et du 15 avril 2021 à 9h jusqu'au 27 avril 2021 à 15h (heure de Paris) en cas de seconde convocation). Afin d'éviter toute saturation éventuelle du site internet dédié, il est recommandé aux actionnaires de ne pas attendre cette date ultime pour se connecter au site.

2.1 Vous souhaitez assister personnellement aux assemblées générales

Actionnaires au nominatif

Vous pouvez demander une carte d'admission par Internet. Connectez-vous sur le site sécurisé www.sharinbox.societegenerale.com, accessible à l'aide du code d'accès et du mot de passe adressés par courrier lors de votre première entrée en relation avec Société Générale Securities Services. Cliquez sur le nom de l'assemblée dans la rubrique « OPERATIONS EN COURS » de la page d'accueil. Sélectionnez l'opération, suivez les instructions et cliquez sur « VOTER » dans la rubrique « VOS DROITS DE VOTE ». Vous serez alors automatiquement redirigé(e) vers le site de vote.

Actionnaires au porteur

Vous pouvez demander une carte d'admission par Internet. Connectez-vous sur le portail de votre intermédiaire financier à l'aide de vos identifiants habituels. Vous devrez alors cliquer sur l'icône qui apparaîtra sur la ligne correspondant aux actions Nicox. Il est précisé que seuls les titulaires d'actions au porteur dont l'établissement teneur de compte a adhéré au système Votaccess pourront y accéder.

2.2 Vous souhaitez voter par Internet

Actionnaires au nominatif

Connectez-vous sur le site sécurisé www.sharinbox.societegenerale.com, accessible à l'aide du code d'accès et du mot de passe adressés par courrier lors de votre première entrée en relation avec Société Générale Securities Services, puis cliquez sur le nom de l'assemblée dans la rubrique « OPERATIONS EN COURS » de la page d'accueil. Sélectionnez l'opération, suivez les instructions et cliquez sur « VOTER » dans la rubrique « VOS DROITS DE VOTE ». Vous serez alors automatiquement redirigé(e) vers le site de vote.

Actionnaires au porteur

Connectez-vous sur le portail de votre intermédiaire financier à l'aide de vos identifiants habituels. Vous devrez alors cliquer sur l'icône qui apparaîtra sur la ligne correspondant aux actions Nicox. Il est précisé que seuls les titulaires d'actions au porteur dont l'établissement teneur de compte a adhéré au système Votaccess pourront y accéder.

2.3 Vous souhaitez donner pouvoir au Président ou à toute autre personne par Internet

Conformément aux dispositions de l'article R.225-79 du Code de commerce, l'actionnaire pourra notifier la désignation d'un mandataire (le Président de l'Assemblée ou tout autre personne) ou la révoquer par voie électronique en se connectant via le site www.sharinbox.societegenerale.com pour les actionnaires au nominatif et, pour les actionnaires au porteur, sur le site de leur intermédiaire financier à l'aide de ses identifiants habituels pour accéder au site Votaccess selon les modalités décrites ci-dessus.

Si l'établissement teneur de compte n'a pas adhéré au système Votaccess, la notification de la désignation ou de la révocation d'un mandataire peut être faite par voie électronique jusqu'à la veille de l'assemblée à 15 heures, heure de Paris (soit jusqu'au 13 avril 2021 à 15h ou soit jusqu'au 27 avril 2021 à 15h en cas de deuxième convocation) en envoyant un courriel signé électroniquement à l'aide d'un procédé de signature électronique résultant d'un procédé fiable d'identification de l'actionnaire garantissant son lien avec le contenu du courriel auquel elle s'attache - l'actionnaire faisant son affaire de l'obtention des certificats ou clefs de signature électronique, à l'adresse age2021nicox@nicox.com et incluant les informations suivantes : nom, prénom, adresse, et références bancaires complètes, ainsi que les nom et prénom du mandataire désigné ou révoqué ; l'actionnaire devra impérativement demander à son intermédiaire financier qui assure la gestion de son compte-titres d'envoyer une confirmation à Nicox SA, Drakkar D, 2405 route des Dolines, 06560 Valbonne - France.

En cas de pouvoir donné au Président, il sera émis au nom de l'actionnaire un vote favorable aux projets de résolutions présentées ou agréées par le Conseil d'administration et un vote défavorable aux résolutions non agréées par le Conseil d'administration.

Avis de convocation / avis de réunion

NICOX SA

Société anonyme au capital social de € 37.103.985
Siège social : Drakkar D - 2405 route des Dolines, 06560 Valbonne, Sophia Antipolis
403 942 642 R.C.S. Grasse
N° d'immatriculation Insee : 403 942 642 00055

AVIS DE REUNION VALANT AVIS DE CONVOCATION

Mesdames et Messieurs les actionnaires de Nicox (la « **Société** ») sont informés qu'ils sont convoqués en Assemblée générale ordinaire suivie d'une Assemblée générale extraordinaire le **mercredi 14 avril 2021 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 l'ordre du jour et les résolutions ci-après reproduits.

Pour le cas où le quorum requis pour la délibération de l'Assemblée générale ordinaire ou de l'Assemblée générale extraordinaire ne serait pas atteint sur première convocation, une seconde réunion avec le même ordre du jour serait convoquée dans les bureaux de BuroClub – Drakkar 2 Bâtiment D – 2405 route des Dolines – 06560 Valbonne Sophia Antipolis pour le mercredi 28 avril 2021 à 14 heures.

AVERTISSEMENT – COVID 19 : Dans le contexte sanitaire actuel et en fonction des mesures de restrictions mises en place pour répondre à la propagation du coronavirus Covid-19, les modalités de participation physique à l'assemblée générale pourraient évoluer. Les actionnaires sont invités à consulter régulièrement la rubrique dédiée aux assemblées générales 2021 sur le site de la société www.nicox.com.

Les actionnaires ont la possibilité de voter aux assemblées générales sans y être physiquement présents, en votant par correspondance à l'aide du formulaire de vote ou en votant par Internet sur la plateforme de vote sécurisée VOTACCESS – voir ci-après la section relative aux modalités de participation à l'assemblée générale

Ordre du jour de l'Assemblée générale ordinaire

- Approbation des comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2020 (**résolution n° 1**).
- Affectation du résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2020 (**résolution n° 2**).
- Approbation des comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2020 (**résolution n° 3**).
- Rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions réglementées (**résolution n° 4**).
- Autorisation donnée au Conseil d'administration d'acquiescer des actions de la Société (**résolution n° 5**).
- Approbation des informations relatives à la rémunération des mandataires sociaux figurant dans le rapport sur le gouvernement d'entreprise en application de l'article L. 22-10-9 du Code de commerce (**résolution n° 6**).
- Approbation des éléments de la rémunération versée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2020 ou attribuée au titre du même exercice à Michele Garufi, Président-Directeur général (**résolution n° 7**).
- Approbation de la politique de rémunération applicable aux mandataires sociaux (**résolution n° 8**).
- Fixation du montant annuel de la rémunération des administrateurs (**résolution n° 9**).
- Renouvellement du mandat d'un administrateur (Monsieur Michele Garufi) (**résolution n° 10**).
- Renouvellement du mandat d'un administrateur (Monsieur Luzi von Bidder) (**résolution n° 11**).
- Renouvellement du mandat d'un administrateur (Madame Adrienne Graves) (**résolution n° 12**).
- Renouvellement du mandat d'un administrateur (Madame Lauren Silvernail) (**résolution n° 13**).
- Pouvoirs à donner en vue des formalités (**résolution n° 14**).

Ordre du jour de l'Assemblée générale extraordinaire

- Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre de la Société, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires (**résolution n° 1**).
- Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et par offre au public autre que celles visées à l'article L. 411-2 1° du Code monétaire et financier (**résolution n° 2**).
- Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et dans le cadre d'une offre au public visée à l'article L.411-2 1° du Code monétaire et financier (**résolution n° 3**).

- Autorisation consentie au Conseil d'administration pour fixer le prix d'émission des titres à émettre dans le cadre des émissions réalisées en application des deuxième et troisième résolutions dans la limite de 10% du capital social par an (**résolution n° 4**).
- Autorisation consentie au Conseil d'administration pour augmenter le nombre de titres à émettre dans le cadre des émissions, avec ou sans droit préférentiel de souscription, réalisées en application des première, deuxième, troisième, quatrième et huitième résolutions (**résolution n° 5**).
- Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour augmenter le capital par incorporation de réserves, bénéfices, primes ou autres sommes dont la capitalisation serait admise (**résolution n° 6**).
- Délégation de pouvoirs consentie au Conseil d'administration pour augmenter le capital dans la limite de 10 % du capital social en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la Société en dehors d'une offre publique d'échange (**résolution n° 7**).
- Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour augmenter le capital au bénéfice d'une catégorie de bénéficiaires, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à leur profit (**résolution n° 8**).
- Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour augmenter le capital au profit des adhérents à un plan d'épargne d'entreprise avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à leur profit (**résolution n° 9**).
- Autorisation donnée au Conseil d'administration pour procéder à des attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre, emportant de plein droit renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription (**résolution n° 10**).
- Autorisation donnée au Conseil d'administration pour consentir des options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles de la Société ou à l'achat d'actions existantes, emportant de plein droit renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription (**résolution n° 11**).
- Autorisation à conférer au Conseil d'administration à l'effet de réduire le capital social par annulation d'actions précédemment rachetées dans le cadre d'un programme de rachat d'actions (**résolution n° 12**).
- Pouvoirs à donner en vue des formalités (**résolution n° 13**).

PROJETS DES RÉSOLUTIONS ASSEMBLÉE GÉNÉRALE ORDINAIRE

PREMIÈRE RÉSOLUTION (*Approbaton des comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2020*). — L'Assemblée générale, après la présentation du rapport du Conseil d'administration sur l'activité et la situation de la Société pendant l'exercice 2020 tel qu'inclus dans le "Document d'enregistrement universel, rapport financier annuel, rapport de gestion" pour 2020 et du rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels et la fourniture d'explications complémentaires, approuve les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2020 tels qu'ils lui ont été présentés ainsi que les opérations traduites dans ces comptes ou résumées dans ces rapports. L'Assemblée générale constate que les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2020 ne font état ni de charges non déductibles des bénéfices assujettis à l'impôt sur les sociétés visées à l'article 39-4 du Code général des impôts, ni de frais généraux visés par l'article 39-5 du même Code.

DEUXIÈME RÉSOLUTION (*Affectation du résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2020*). — L'Assemblée générale, sur proposition du Conseil d'administration, décide d'affecter au poste report à nouveau la perte de l'exercice clos le 31 décembre 2020 s'élevant à la somme de (€ 12.088.216). Conformément aux dispositions légales, il est rappelé que la Société n'a procédé à aucune distribution de dividende au titre des trois exercices précédents.

TROISIÈME RÉSOLUTION (*Approbaton des comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2020*). — L'Assemblée générale, après la présentation du rapport du Conseil d'administration sur l'activité et la situation du Groupe pendant l'exercice 2020 tel qu'inclus dans le "Document d'enregistrement universel, rapport financier annuel, rapport de gestion" pour 2020 et du rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés et la fourniture d'explications complémentaires, approuve les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2020 tels qu'ils lui ont été présentés ainsi que les opérations traduites dans ces comptes ou résumées dans ces rapports.

QUATRIÈME RÉSOLUTION (*Rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions règlementées*). — L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions visées aux articles L. 225-38 et suivants du Code de commerce, constate qu'aucune convention n'y est mentionnée.

CINQUIÈME RÉSOLUTION (*Autorisation donnée au Conseil d'administration d'acquérir des actions de la Société*). — L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration, autorise 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 pourront 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 pourront 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 sera de € 10 millions.

La présente autorisation est donnée pour une durée de 18 mois à compter de la présente Assemblée générale.

Le Conseil d'administration pourra décider et mettre en œuvre la présente autorisation, en préciser, si nécessaire, les termes et les modalités, et, plus généralement, faire tout ce qui sera nécessaire pour parvenir à la bonne fin des opérations envisagées.

L'autorisation conférée au Conseil d'administration en vertu de la présente résolution prive d'effet l'autorisation accordée par l'Assemblée générale ordinaire du 16 juin 2020 dans sa cinquième résolution.

SIXIEME RESOLUTION (*Approbaton des informations relatives à la rémunération des mandataires sociaux figurant dans le rapport sur le gouvernement d'entreprise en application de l'article L. 22-10-9 du Code de commerce*). — L'Assemblée Générale, connaissance prise du rapport sur le gouvernement d'entreprise visé à l'article L. 225-37 du Code de commerce, approuve, en application de l'article L. 22-10-34 du Code de commerce, les informations sur les rémunérations des mandataires sociaux mentionnées au I de l'article L. 22-10-9 du Code de commerce, telles que présentées dans la section 13.2 du Document d'enregistrement universel, rapport financier annuel, rapport de gestion 2020 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers.

SEPTIEME RESOLUTION (*Approbaton des éléments de la rémunération versée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2020 ou attribuée au titre du même exercice à Michele Garufi, Président-Directeur général*). — L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport sur le gouvernement d'entreprise visé à l'article L. 225-37 du Code de commerce, approuve, en application de l'article L. 22-10-34 du Code de commerce, les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2020 ou attribués au titre du même exercice à Michele Garufi, Président-Directeur général, tels que présentés dans la section 13.2.1 du Document d'enregistrement universel, rapport financier annuel, rapport de gestion 2020 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers.

HUITIEME RESOLUTION (*Approbaton de la politique de rémunération applicable aux mandataires sociaux*). — L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport sur le gouvernement d'entreprise visé à l'article L. 225-37 du Code de commerce, approuve, en application de l'article L. 22-10-8 du Code de commerce, la politique de rémunération des mandataires sociaux, telle que présentée dans la section 13.1 du Document d'enregistrement universel, rapport financier annuel, rapport de gestion 2020 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers.

NEUVIEME RESOLUTION (*Fixation du montant annuel de la rémunération des administrateurs*). — L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration, décide de fixer le montant maximum de la rémunération à répartir entre les administrateurs à € 450 000 euros pour l'exercice en cours et les exercices suivants, et ce jusqu'à nouvelle décision de l'Assemblée générale.

DIXIÈME RÉOLUTION (*Renouvellement du mandat d'un administrateur (Monsieur Michele Garufi)*). — L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration, décide de renouveler le mandat d'administrateur de Monsieur Michele Garufi pour une durée de quatre années qui prendra fin à l'issue de l'Assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024.

ONZIÈME RÉOLUTION (*Renouvellement du mandat d'un administrateur (Monsieur Luzi von Bidder)*). — L'Assemblée générale, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'administration, décide de renouveler le mandat d'administrateur de Monsieur Luzi von Bidder pour une durée de quatre années qui prendra fin à l'issue de l'Assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024.

DOUZIÈME RÉOLUTION – *Renouvellement du mandat d'un administrateur (Madame Adrienne Graves)*. — L'Assemblée générale, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'administration, décide de renouveler le mandat d'administrateur de Madame Adrienne Graves pour une durée de quatre années qui prendra fin à l'issue de l'Assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024.

TREIZIÈME RÉOLUTION (*Renouvellement du mandat d'un administrateur (Madame Lauren Silvernail)*). — L'Assemblée générale, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'administration, décide de renouveler le mandat d'administrateur de Madame Lauren Silvernail pour une durée de quatre années qui prendra fin à l'issue de l'Assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024.

QUATORZIÈME RÉOLUTION (*Pouvoirs à donner en vue des formalités*). — L'Assemblée générale donne tous pouvoirs au porteur d'une copie ou d'un extrait du procès-verbal des présentes en vue de l'accomplissement des formalités légales.

PROJETS DE RÉOLUTIONS ASSEMBLÉE GÉNÉRALE EXTRAORDINAIRE

PREMIÈRE RÉOLUTION (*Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre de la Société, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires*). — L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes, après avoir constaté la libération intégrale du capital social et statuant conformément aux articles L. 225-129 à L. 225-129-6, L. 225-132 à L. 225-134, L. 22-10-49, L. 22-10-51, L. 228-91 et L. 228-92 du Code de commerce :

1. Délégué au Conseil d'administration sa compétence pour décider, en une ou plusieurs fois, à l'époque ou aux époques qu'il fixera, dans les proportions qu'il appréciera, tant en France qu'à l'étranger, en euros ou en devises étrangères, l'émission, avec maintien du droit préférentiel de souscription, d'actions, de titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que de toutes autres valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital de la Société à émettre, lesdites actions conférant les mêmes droits que les actions anciennes sous réserve de leur date de jouissance ; étant précisé que la souscription des actions, titres de capital et autres valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital pourra être opérée soit en espèces, soit par compensation avec des créances certaines, liquides et exigibles ; le Conseil d'administration pouvant déléguer au Directeur général, ou en accord avec ce dernier, à un ou plusieurs directeurs généraux délégués, dans les conditions permises par la loi, tous les pouvoirs nécessaires pour décider de l'augmentation de capital ;
2. Décide qu'est expressément exclue toute émission d'actions de préférence et de valeurs mobilières donnant accès à des actions de préférence ;
3. Décide que le montant nominal des augmentations de capital social susceptibles d'être réalisées immédiatement et/ou à terme en vertu de la présente délégation, le cas échéant tel qu'augmenté en application de la cinquième résolution, ne pourra excéder un montant nominal global de € 16 500 000, étant précisé que ce montant nominal global ne tient pas compte des ajustements susceptibles d'être opérés conformément aux dispositions légales et réglementaires applicables, et le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital ;
4. Décide que le montant nominal global des valeurs mobilières représentatives de titres de créance susceptibles d'être émises en vertu de la présente délégation sera au maximum de € 100 millions ou la contre-valeur de ce montant en cas d'émission en monnaie étrangère ou en unités de comptes fixées par référence à plusieurs monnaies ;
5. Décide que les actionnaires pourront exercer, dans les conditions prévues par la loi, leur droit préférentiel de souscription à titre irréductible. En outre, le Conseil d'administration aura la faculté de conférer aux actionnaires le droit de souscrire à titre réductible un nombre de valeurs mobilières supérieur à celui qu'ils pourraient souscrire à titre irréductible, proportionnellement aux droits de souscription dont ils disposent et, en tout état de cause, dans la limite de leur demande ;

Si les souscriptions à titre irréductible et, le cas échéant, à titre réductible, n'ont pas absorbé la totalité d'une émission d'actions ou de valeurs mobilières telles que définies ci-dessus, le Conseil d'administration pourra utiliser, conformément à l'article L. 225-134 du Code de commerce, dans l'ordre qu'il déterminera, l'une ou l'autre des facultés ci-après :

- offrir au public tout ou partie des titres non souscrits ;
 - répartir librement tout ou partie des titres non souscrits entre les personnes de son choix ;
 - limiter l'émission au montant des souscriptions reçues sous la condition que ce montant atteigne au moins les trois-quarts de l'émission décidée ;
6. Constate que cette délégation emporte de plein droit au profit des porteurs de valeurs mobilières émises au titre de la présente résolution et donnant accès au capital de la Société, renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux titres de capital auxquelles ces valeurs mobilières donnent droit ;
 7. Décide que la somme revenant ou devant revenir à la Société pour chacune des actions émises dans le cadre de la présente délégation sera au moins égale à la valeur nominale de l'action à la date d'émission desdites valeurs mobilières ;
 8. décide que le Conseil d'administration ne pourra, sauf autorisation préalable par l'Assemblée générale, faire usage de la présente autorisation à compter du dépôt par un tiers d'un projet d'offre publique visant les titres de la Société et ce, jusqu'à la fin de la période d'offre ;
 9. Décide que la présente délégation prive d'effet la délégation de même nature consentie par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 30 juin 2020 dans sa première résolution à hauteur de la partie non utilisée de cette délégation.

La délégation ainsi conférée au Conseil d'administration est valable pour une durée de 26 mois à compter de la présente Assemblée.

DEUXIÈME RÉSOLUTION (*Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et par offre au public, autre que celles visées à l'article L. 411-2 1° du Code monétaire et financier*). — L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes, après avoir constaté la libération intégrale du capital social et statuant conformément aux articles L. 225-129 à L. 225-129-6, L. 225-135, L. 225-136, L. 22-10-49, L. 22-10-51, L. 22-10-52, L. 22-10-54, L. 228-91 à L. 228-94 du Code de commerce :

1. Délègue au Conseil d'administration sa compétence pour décider, par une offre au public, autre que celles visées à l'article L. 411-2 1° du Code monétaire et financier, en une ou plusieurs fois, dans les proportions et aux époques qu'il appréciera, tant en France qu'à l'étranger, en euros ou en devises étrangères, l'émission, sans droit préférentiel de souscription :
2.
 - (a) d'actions de la Société, de titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que de toutes autres valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital de la Société à émettre, (b) d'actions de la Société, de titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ou de toutes autres valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital de la Société à émettre, à la suite de l'émission par une société dont la Société possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital de titres de capital ou de toutes valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital de la Société à émettre, (c) d'actions, de titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ou de valeurs mobilières par la Société donnant accès à des titres de capital à émettre d'une société dont elle possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital et (d) de valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital existants ou donnant droit à l'attribution de titres de créances d'une autre société dont la Société ne possède pas directement ou indirectement plus de la moitié du capital ;

étant précisé que (a) les actions de la Société à émettre conféreront les mêmes droits que les actions anciennes sous réserve de leur date de jouissance et (b) la souscription des actions, titres de capital et autres valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital pourra être opérée soit en espèces, soit par compensation avec des créances liquides et exigibles ; le Conseil d'administration pouvant déléguer au Directeur général, ou en accord avec ce dernier, à un ou plusieurs directeurs généraux délégués, dans les conditions permises par la loi, tous les pouvoirs nécessaires pour décider des émissions susceptibles d'être réalisées en vertu de la présente délégation ;

3. Décide qu'est expressément exclue toute émission d'actions de préférence et de valeurs mobilières donnant accès à des actions de préférence ;
4. Décide que le montant nominal maximal des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement et/ou à terme en vertu de la présente délégation, le cas échéant tel qu'augmenté en application de la cinquième résolution, ne pourra excéder un montant de € 12 000 000, étant précisé que ce montant s'imputera sur le plafond nominal global d'augmentation de capital de € 16 500 000 fixé par la première résolution de la présente Assemblée et que ce montant ne tient pas compte des actions supplémentaires à émettre pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital conformément aux dispositions légales et réglementaires applicables ainsi que, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement ; ce montant de € 12 000 000 constituant un sous-plafond nominal global d'augmentation de capital sur lequel s'imputeront toutes émissions réalisées en application des deuxième, troisième, quatrième, septième et huitième résolutions de la présente Assemblée ;
5. Décide que le montant nominal global des valeurs mobilières représentatives de titres de créances susceptibles d'être émises en vertu de la présente délégation ne pourra excéder un montant de € 100 millions ou la contre-valeur de ce montant en cas d'émission en monnaie étrangère ou en unité de compte fixée par référence à plusieurs monnaies, étant précisé que ce montant s'imputera sur le plafond de € 100 millions prévu à la première résolution de la présente Assemblée ;
6. Décide de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux actions, titres de capital et autres valeurs mobilières à émettre au titre de la présente délégation. Le Conseil d'administration pourra conférer aux actionnaires une faculté de souscription par priorité sur tout ou partie de l'émission, pendant le délai et selon les conditions qu'il fixera conformément à l'article L. 22-10-51 du Code de commerce ;
7. Constate que la présente délégation emporte de plein droit, au profit des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux titres de capital auxquels ces valeurs mobilières donnent droit ;
8. Décide que la somme revenant, ou devant revenir, à la Société pour chacune des actions émises ou à émettre dans le cadre de la présente délégation sera au moins égale à la valeur minimale fixée par les dispositions légales et réglementaires applicables au moment où il est fait usage de la présente délégation, soit actuellement à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des trois dernières séances de bourse précédant le début de l'offre au public au sens du règlement (UE) n° 2017/1129 du 14 juin 2017, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 10 %, après correction, s'il y a lieu, de ce montant pour tenir compte de la différence de date de jouissance ; étant précisé à toutes fins utiles que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée le cas échéant de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale à la valeur minimale susmentionnée ;
9. Décide que la présente délégation pourra être utilisée à l'effet de rémunérer des titres apportés à une offre publique d'échange initiée par la Société, dans les limites et sous les conditions prévues par l'article L. 22-10-54 du Code de commerce ;
10. Décide que si les souscriptions n'ont pas absorbé la totalité d'une émission d'actions ou de valeurs mobilières telles que définies ci-dessus, le Conseil d'administration pourra, dans le cadre des augmentations de capital qu'il pourrait décider dans le cadre de la présente résolution, limiter l'émission au montant des souscriptions reçues ;
11. Décide que le Conseil d'administration ne pourra, sauf autorisation préalable par l'Assemblée générale, faire usage de la présente autorisation à compter du dépôt par un tiers d'un projet d'offre publique visant les titres de la Société et ce, jusqu'à la fin de la période d'offre ;
12. Décide que la présente délégation prive d'effet la délégation de même nature consentie par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 30 juin 2020 dans sa deuxième résolution à hauteur de la partie non utilisée de cette délégation.

La délégation conférée au Conseil d'administration est valable pour une durée de 26 mois à compter de la présente Assemblée.

TROISIÈME RÉSOLUTION (*Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et dans le cadre d'une offre au public visée à l'article L. 411-2 1° du Code monétaire et financier*). — L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes, après avoir constaté la libération intégrale du capital social et statuant conformément aux articles L. 225-129 à L. 225-129-6, L. 225-135, L. 225-136, L. 22-10-49, L. 22-10-51, L. 22-10-52, L. 228-91 à L. 228-94 du Code de commerce :

1. Délégué au Conseil d'administration sa compétence pour décider, par une offre au public visée à l'article L. 411-2 1° du Code monétaire et financier, en une ou plusieurs fois, dans les proportions et aux époques qu'il appréciera, tant en France qu'à l'étranger, en euros ou en devises étrangères, l'émission sans droit préférentiel de souscription :

- (a) d'actions de la Société, de titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que de toutes autres valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital de la Société à émettre, (b) d'actions de la Société, de titres de capital donnant accès à d'autres titres capital de la société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ou de toutes autres valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital de la Société à émettre, à la suite de l'émission par une société dont la Société possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital de titres de capital ou toutes valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital de la Société à émettre, (c) d'actions, de titres de capital donnant accès à d'autres titres capital de la société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ou de valeurs mobilières par la Société donnant accès à des titres de capital à émettre d'une société dont elle possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital et (d) de valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital existants ou donnant droit à l'attribution de titres de créances d'une autre société dont la Société ne possède pas directement ou indirectement plus de la moitié du capital ;

étant précisé que (a) les actions de la Société à émettre conféreront les mêmes droits que les actions anciennes sous réserve de leur date de jouissance et (b) la souscription des actions, titres de capital et autres valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital pourra être opérée soit en espèces, soit par compensation avec des créances liquides et exigibles ; le Conseil d'administration pouvant déléguer au Directeur général, ou en accord avec ce dernier, à un ou plusieurs directeurs généraux délégués, dans les conditions permises par la loi, tous les pouvoirs nécessaires pour décider des émissions susceptibles d'être réalisées en vertu de la présente délégation ;

2. Décide qu'est expressément exclue toute émission d'actions de préférence et de valeurs mobilières donnant accès à des actions de préférence ;

3. Décide que le montant nominal maximal des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement et/ou à terme en vertu de la présente délégation, le cas échéant tel qu'augmenté en application de la cinquième résolution, ne pourra excéder un montant de € 12 000 000, étant précisé que ce montant s'imputera sur le sous-plafond nominal global d'augmentation de capital de € 12 000 000 fixé par la deuxième résolution et sur le plafond nominal global d'augmentation de capital de € 16 500 000 fixé par la première résolution de la présente Assemblée et que ce montant ne tient pas compte des actions supplémentaires à émettre pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital conformément aux dispositions légales et réglementaires applicables ainsi que, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement ; le montant des augmentations de capital décidées en application de la présente délégation ne pourra en outre excéder 20 % du capital social par an ;

4. Décide que le montant nominal global des valeurs mobilières représentatives de titres de créances susceptibles d'être émises en vertu de la présente délégation ne pourra excéder un montant de € 100 millions ou la contre-valeur de ce montant en cas d'émission en monnaie étrangère ou en unité de compte fixée par référence à plusieurs monnaies, étant précisé que ce montant s'imputera sur le plafond de € 100 millions prévu à la première résolution de la présente Assemblée ;

5. Décide de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux actions, titres de capital et autres valeurs mobilières à émettre au titre de la présente délégation. Le Conseil d'administration pourra conférer aux actionnaires une faculté de souscription par priorité sur tout ou partie de l'émission, pendant le délai et selon les conditions qu'il fixera conformément à l'article L. 22-10-51 du Code de commerce ;

6. Décide que si les souscriptions n'ont pas absorbé la totalité d'une émission d'actions ou de valeurs mobilières telles que définies ci-dessus, le Conseil d'administration pourra, dans le cadre des augmentations de capital qu'il pourrait décider dans le cadre de la présente résolution, limiter l'émission au montant des souscriptions reçues ;

7. Constate que la présente délégation emporte de plein droit, au profit des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux titres de capital auxquelles ces valeurs mobilières donnent droit ;
8. Décide que la somme revenant, ou devant revenir, à la Société pour chacune des actions émises ou à émettre dans le cadre de la présente délégation sera au moins égale à la valeur minimale fixée par les dispositions légales et réglementaires applicables au moment où il est fait usage de la présente délégation, soit actuellement à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des trois dernières séances de bourse précédant le début de l'offre au public au sens du règlement (UE) n° 2017/1129 du 14 juin 2017, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 10 %, après correction, s'il y a lieu, de ce montant pour tenir compte de la différence de date de jouissance ; étant précisé à toutes fins utiles que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée le cas échéant de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale à la valeur minimale susmentionnée ;
9. Décide que le Conseil d'administration ne pourra, sauf autorisation préalable par l'Assemblée générale, faire usage de la présente autorisation à compter du dépôt par un tiers d'un projet d'offre publique visant les titres de la Société et ce, jusqu'à la fin de la période d'offre ;
10. Décide que la présente délégation prive d'effet la délégation de même nature consentie par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 30 juin 2020 dans sa troisième résolution à hauteur de la partie non utilisée de cette délégation.

La délégation conférée au Conseil d'administration est valable pour une durée de 26 mois à compter de la présente Assemblée.

QUATRIEME RÉSOLUTION (*Autorisation consentie au Conseil d'administration pour fixer le prix d'émission des titres à émettre dans le cadre des émissions réalisées en application des deuxième et troisième résolutions dans la limite de 10% du capital social par an*). — L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes, après avoir constaté la libération intégrale du capital social et statuant conformément à l'article L. 22-10-52 du Code de commerce :

1. Autorise le Conseil d'administration, avec faculté de subdélégation au Directeur Général, ou en accord avec ce dernier, à un ou plusieurs directeurs généraux délégués, dans les conditions permises par la loi, dans la limite de 10 % du capital social par an, à déroger aux conditions de fixation du prix prévues par les deuxième et troisième résolutions de la présente Assemblée pour les titres à émettre dans le cadre des résolutions précitées et à fixer le prix d'émission desdits titres selon les pratiques de marché, étant précisé que la somme revenant, ou devant revenir, à la Société pour chacune des actions émises dans le cadre de la présente délégation sera au moins égale à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, cette moyenne pouvant le cas échéant être corrigée pour tenir compte des différences de date de jouissance et être éventuellement diminuée d'une décote maximum de 15 % ; étant précisé à toutes fins utiles que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée le cas échéant de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix minimum susmentionné ;
2. Décide que le montant nominal maximal des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu de la présente autorisation s'imputera sur le plafond nominal d'augmentation de capital de € 12 000 000 fixé par les deuxième et troisième résolutions de la présente Assemblée ;
3. Décide que le Conseil d'administration ne pourra, sauf autorisation préalable par l'Assemblée générale, faire usage de la présente autorisation à compter du dépôt par un tiers d'un projet d'offre publique visant les titres de la Société et ce, jusqu'à la fin de la période d'offre.

L'autorisation conférée au Conseil d'administration en vertu de la présente résolution est valable pour une durée de 26 mois à compter de la présente Assemblée.

CINQUIEME RESOLUTION (*Autorisation consentie au Conseil d'administration pour augmenter le nombre de titres à émettre dans le cadre des émissions, avec ou sans droit préférentiel de souscription, réalisées en application des première, deuxième, troisième, quatrième et huitième résolutions*). — L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes, après avoir constaté la libération intégrale du capital social et statuant conformément aux articles L. 225-135-1 et R. 225-118 du Code de commerce :

1. Autorise le Conseil d'administration, avec faculté de subdélégation au Directeur Général, ou en accord avec ce dernier, à un ou plusieurs directeurs généraux délégués, dans les conditions permises par la loi, à augmenter le nombre de titres à émettre pour chacune des émissions avec ou sans droit préférentiel de souscription décidées en vertu des première, deuxième, troisième et septième résolutions de la présente Assemblée, dans les trente jours de la clôture de la souscription dans la limite de 15 % de l'émission initiale et au même prix que celui retenu pour l'émission initiale ;
2. Décide que le montant nominal maximal des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu de la présente autorisation s'imputera sur le plafond nominal d'augmentation de capital fixé par chacune des résolutions au titre de laquelle l'émission initiale a été décidée, soit € 16 500 000 pour la première résolution de la présente Assemblée et € 12 000 000 pour les deuxième, troisième, quatrième et huitième résolutions de la présente Assemblée ;
3. Décide que le Conseil d'administration ne pourra, sauf autorisation préalable par l'Assemblée générale, faire usage de la présente autorisation à compter du dépôt par un tiers d'un projet d'offre publique visant les titres de la Société et ce, jusqu'à la fin de la période d'offre ;
4. Décide que la présente délégation prive d'effet la délégation de même nature consentie par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 30 juin 2020 dans sa quatrième résolution à hauteur de la partie non utilisée de cette délégation.

L'autorisation conférée au Conseil d'administration en vertu de la présente résolution est valable pour une durée de 26 mois à compter de la présente Assemblée.

SIXIEME RESOLUTION (*Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour augmenter le capital par incorporation de réserves, bénéfiques, primes ou autres sommes dont la capitalisation serait admise*). — L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration, après avoir constaté la libération intégrale du capital social et statuant conformément aux articles L. 225-129 à L. 225-129-6, L. 225-130 et L. 22-10-50 du Code de commerce :

1. Délègue au Conseil d'administration sa compétence pour augmenter le capital social en une ou plusieurs fois, dans la proportion et aux époques qu'il appréciera, par incorporation de réserves, bénéfiques, primes ou autres sommes dont la capitalisation serait admise, et sous forme d'attributions d'actions gratuites ou d'augmentation de la valeur nominale des actions existantes, soit en combinant les deux opérations ; étant précisé que le Conseil d'administration pourra déléguer au Directeur général, ou en accord avec ce dernier, à un ou plusieurs directeurs généraux délégués, dans les conditions permises par la loi, tous les pouvoirs nécessaires pour décider de l'augmentation de capital ;
2. Décide que le montant des augmentations de capital social susceptibles d'être réalisées en vertu de la présente délégation ne pourra excéder le montant des sommes pouvant être incorporées au capital à la date du Conseil d'administration faisant usage de la présente délégation, étant précisé que ce montant ne s'imputera pas sur le plafond nominal global d'augmentation de capital de € 16 500 000 fixé par la première résolution de la présente Assemblée et que ce montant ne tient pas compte des ajustements susceptibles d'être opérés conformément aux dispositions législatives et réglementaires applicables et, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital ;
3. Décide que les droits formant rompus ne seront ni négociables ni cessibles et que les actions correspondantes seront vendues. Les sommes provenant de la vente seront allouées aux titulaires des droits au plus tard 30 jours après la date d'inscription à leur compte du nombre entier d'actions attribuées ;
4. Décide que le Conseil d'administration ne pourra, sauf autorisation préalable par l'Assemblée générale, faire usage de la présente autorisation à compter du dépôt par un tiers d'un projet d'offre publique visant les titres de la Société et ce, jusqu'à la fin de la période d'offre ;
5. Décide que la présente délégation prive d'effet la délégation de même nature consentie par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 30 juin 2020 dans sa cinquième résolution.

La délégation ainsi conférée au Conseil d'administration est valable pour une durée de 26 mois à compter de la date de la présente Assemblée générale.

SEPTIEME RÉSOLUTION (*Délégation de pouvoirs consentie au Conseil d'administration pour augmenter le capital dans la limite de 10 % du capital social en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la Société en dehors d'une offre publique d'échange*). — L'Assemblée générale connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes, après avoir constaté la libération intégrale du capital social et statuant conformément à l'article L. 22-10-53 du Code de commerce :

1. Délégué au Conseil d'administration les pouvoirs nécessaires pour augmenter le capital social, en une ou plusieurs fois, dans la limite de 10 % du capital social, par émission d'actions, de titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créances de la Société ainsi que de toutes autres valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital de la Société à émettre, sur le rapport du ou des Commissaires aux apports, en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la Société et constitués de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital, lorsque les dispositions de l'article L. 22-10-54 du Code de commerce ne sont pas applicables ;
2. Décide que le Conseil d'administration aura tous pouvoirs pour mettre en œuvre la présente délégation, notamment à l'effet de statuer sur le rapport du ou des Commissaires aux apports, d'arrêter toutes les modalités et conditions des opérations autorisées et notamment évaluer les apports ainsi que l'octroi, le cas échéant, d'avantages particuliers, de fixer le nombre de titres à émettre en rémunération des apports ainsi que la date de jouissance des titres à émettre, de procéder le cas échéant, à toute imputation sur la ou les primes d'apport, et notamment celles des frais entraînés par la réalisation des émissions, de constater la réalisation de l'augmentation de capital et modifier les statuts en conséquence, et de prendre plus généralement toutes les dispositions utiles et conclure tous accords, procéder à toutes formalités requises pour l'admission aux négociations des actions émises et procéder à toutes formalités de publicité requises ;
3. Prend acte, en tant que de besoin, que la présente délégation emporte renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux titres de capital de la Société auxquelles les valeurs mobilières qui seraient émises sur le fondement de la présente délégation pourront donner droit ;
4. décide que le montant nominal maximal des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu de la présente délégation s'imputera sur le sous-plafond nominal global d'augmentation de capital de € 12 000 000 fixé par la deuxième résolution de la présente Assemblée, qui lui-même s'impute sur le plafond nominal global d'augmentation de capital de € 16 500 000 fixé par la première résolution de la présente Assemblée ;
5. Décide que le Conseil d'administration ne pourra, sauf autorisation préalable par l'Assemblée générale, faire usage de la présente autorisation à compter du dépôt par un tiers d'un projet d'offre publique visant les titres de la Société et ce, jusqu'à la fin de la période d'offre ;
6. Décide que la présente délégation prive d'effet la délégation de même nature consentie par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 30 juin 2020 dans sa sixième résolution à hauteur de la partie non utilisée de cette délégation.

La délégation ainsi conférée au Conseil d'administration est valable pour une durée de 26 mois à compter de la date de la présente Assemblée générale.

HUITIEME RÉSOLUTION (*Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour augmenter le capital au bénéfice d'une catégorie de bénéficiaires, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à leur profit*). — L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes, après avoir constaté la libération intégrale du capital social et statuant conformément aux articles L. 225-129-2 et L. 225-138 du Code de commerce :

1. Délégué au Conseil d'administration sa compétence pour décider d'augmenter le capital social, en une ou plusieurs fois, par l'émission d'actions, de titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créances de la Société ainsi que de toutes autres valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital de la Société à émettre, lesdites actions conférant les mêmes droits que les actions anciennes, sous réserve de leur date de jouissance ; étant précisé que la souscription des actions, titres de capital et autres valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital pourra être opérée soit en espèces, soit par compensation avec des créances certaines, liquides et exigibles ; le Conseil d'administration pouvant déléguer au Directeur général, ou en accord avec ce dernier, à un ou plusieurs directeurs généraux délégués, dans les conditions permises par la loi, tous les pouvoirs nécessaires pour décider de l'augmentation de capital ;

2. Décide que le montant nominal des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme en vertu de la présente délégation, le cas échéant tel qu'augmenté en application de la cinquième résolution, ne pourra excéder un montant nominal maximum de € 12 000 000, étant précisé que ce montant s'imputera sur le sous-plafond nominal global d'augmentation de capital de € 12 000 000 fixé par la deuxième résolution de la présente Assemblée, qui lui-même s'impute sur le plafond nominal global d'augmentation de capital de € 16 500 000 fixé par la première résolution de la présente Assemblée et que ce montant ne tient pas compte des actions supplémentaires à émettre pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital conformément aux dispositions légales et réglementaires applicables ainsi que, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement ;
3. Décide qu'est expressément exclue toute émission d'actions de préférence et de valeurs mobilières donnant accès à des actions de préférence ;
4. Décide que le montant nominal maximal des valeurs mobilières représentatives de titres de créances susceptibles d'être émises en vertu de la présente délégation ne pourra être supérieur à € 50 millions ou à la contre-valeur de ce montant en monnaies étrangères ou unités de compte fixées par référence à plusieurs monnaies, étant précisé que ce montant s'imputera sur le plafond de € 100 millions prévu à la première résolution ;
5. Décide de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux actions, titres de capital ou autres valeurs mobilières faisant l'objet de la présente résolution et de réserver le droit de les souscrire, pour une émission donnée, à :
 - (i) une ou plusieurs sociétés ou fonds gestionnaire d'épargne collective de droit français ou de droit étranger investissant dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique ;
 - (ii) un ou plusieurs établissements de crédit ou tout prestataire de services d'investissement habilité s'engageant à les acquérir pour les revendre aux personnes visées au (i) ci-dessus ;
6. Constate que la présente délégation emporte, au profit des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux titres de capital auxquels les valeurs mobilières émises donnent droit ;
7. Décide que le Conseil d'administration arrêtera les caractéristiques, montant et modalités de toute émission ainsi que les modalités de libération des titres émis. Notamment, il déterminera le nombre de titres à émettre au profit de chaque bénéficiaire et fixera, compte tenu des indications contenues dans son rapport, le prix de souscription desdits titres, leur date de jouissance, étant précisé que la somme revenant, ou devant revenir, à la Société pour chacune des actions émises dans le cadre de la présente délégation sera au moins égale à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, cette moyenne pouvant le cas échéant être corrigée pour tenir compte des différences de date de jouissance et être éventuellement diminuée d'une décote maximum de 15 % ; étant précisé à toutes fins utiles que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée le cas échéant de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix minimum susmentionné ;
8. Décide que le Conseil d'administration ne pourra, sauf autorisation préalable par l'Assemblée générale, faire usage de la présente autorisation à compter du dépôt par un tiers d'un projet d'offre publique visant les titres de la Société et ce, jusqu'à la fin de la période d'offre ;
9. Décide que la présente délégation prive d'effet la délégation de même nature consentie par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 30 juin 2020 dans sa septième résolution.

La délégation ainsi conférée au Conseil d'administration est valable pour une durée de 18 mois à compter de la présente Assemblée.

NEUVIEME RÉSOLUTION (*Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour augmenter le capital au profit des adhérents à un plan d'épargne d'entreprise avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à leur profit*). — L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes, dans le cadre des dispositions des articles L. 3332-1 et suivants du Code du travail et des articles L. 225-129-2, L. 225-138-1, et L. 228-91 et L. 228-92 du Code de commerce et conformément à l'article L. 225-129-6 de ce même Code :

1. Délégué au Conseil d'administration sa compétence pour décider d'augmenter, en une ou plusieurs fois, le capital social de la Société d'un montant nominal maximum de € 60 000, par émission d'actions ou d'autres titres donnant accès au capital de la Société, réservée aux adhérents à un plan d'épargne entreprise de la

Société et des entreprises françaises ou étrangères qui lui sont liées dans les conditions de l'article L. 225-180 du Code de commerce et de l'article L. 3344-1 du Code du travail ;

2. Décide que le prix de souscription des actions nouvelles sera au moins égal à 70 % de la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des 20 séances de bourse précédant le jour de la décision fixant la date d'ouverture des souscriptions lorsque la durée d'indisponibilité prévue par le plan d'épargne est inférieure à 10 ans, et à 60 % de cette moyenne lorsque ladite durée d'indisponibilité est supérieure ou égale à 10 ans. Toutefois, l'Assemblée générale autorise expressément le Conseil d'administration, s'il le juge opportun, à réduire ou supprimer les décotes susmentionnées, dans les limites légales et réglementaires, afin de tenir compte, inter alia, des régimes juridiques, comptables, fiscaux et sociaux applicables dans les pays de résidence des adhérents à un plan d'épargne bénéficiaires de l'augmentation de capital ;
3. Le Conseil d'administration en application de l'article L. 3332-21 du Code du travail pourra également décider de substituer tout ou partie de la décote par l'attribution gratuite d'actions ou d'autres titres donnant accès au capital de la Société, existants ou à émettre, l'avantage total résultant de cette attribution et, le cas échéant, de la décote mentionnée ci-dessus, ne pouvant excéder l'avantage total dont auraient bénéficié les adhérents au plan d'épargne si cet écart avait été de 30 % ou de 40 % lorsque la durée d'indisponibilité prévue par le plan est supérieure ou égale à 10 ans ;
4. Décide en application de l'article L. 3332-21 du Code du travail que le Conseil d'administration pourra également décider l'attribution, à titre gratuit, d'actions à émettre ou déjà émises ou d'autres titres donnant accès au capital de la Société à émettre ou déjà émis, au titre de l'abondement, sous réserve que la prise en compte de leur contre-valeur pécuniaire, évaluée au prix de souscription, n'ait pour effet de dépasser les limites prévues à l'article L. 3332-11 du Code du travail ;
5. Décide de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux actions nouvelles à émettre ou autres titres donnant accès au capital et aux titres auxquels donneront droit ces titres émis en application de la présente résolution en faveur des adhérents à un plan d'épargne entreprise défini au premier paragraphe ;
6. Décide que les caractéristiques des autres titres donnant accès au capital de la Société seront arrêtées par le Conseil d'administration dans les conditions fixées par la réglementation ;
7. Décide que Conseil d'administration aura tous pouvoirs, avec faculté de délégation ou de subdélégation, conformément aux dispositions légales et réglementaires, pour mettre en œuvre la présente résolution et notamment pour fixer les modalités et conditions des opérations et arrêter les dates et les modalités des émissions qui seront réalisées en vertu de la présente autorisation, fixer les dates d'ouverture et de clôture des souscriptions, les dates de jouissance des titres émis, les modalités de libération des actions et des autres titres donnant accès au capital de la Société, consentir des délais pour la libération des actions et, le cas échéant, des autres titres donnant accès au capital de la Société, demander l'admission en bourse des titres créés partout où il avisera, constater la réalisation des augmentations de capital à concurrence du montant des actions qui seront effectivement souscrites, accomplir, directement ou par mandataire, toutes opérations et formalités liées aux augmentations du capital social et sur sa seule décision et, s'il le juge opportun, imputer les frais des augmentations de capital sur le montant des primes afférentes à ces augmentations et prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque augmentation ;
8. Décide que le montant nominal maximal des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu de la présente délégation s'imputera sur le plafond nominal global d'augmentation de capital de € 16 500 000 fixé par la première résolution de la présente Assemblée ;
9. Décide que la présente délégation prive d'effet la délégation de même nature consentie par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 30 juin 2020 dans sa huitième résolution.

La délégation ainsi conférée au Conseil d'administration est valable pour une durée de 26 mois à compter de la présente Assemblée.

DIXIEME RÉSOLUTION (Autorisation donnée au Conseil d'administration pour procéder à des attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre, emportant de plein droit renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription). — L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes, conformément aux articles L. 225-197-1 et suivants, L. 22-10-59 et L. 22-10-60 du Code de commerce :

1. Autorise le Conseil d'administration à procéder, en une ou plusieurs fois, à des attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre de la Société, au profit des membres du personnel ou de certaines catégories d'entre eux qu'il déterminera parmi les salariés et les mandataires sociaux éligibles de la Société ou des sociétés liées au sens de l'article L. 225-197-2 Code de commerce ;
2. Décide que le Conseil d'administration déterminera l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des actions, étant précisé que l'acquisition définitive des actions sera soumise à des conditions de performance qui seront fixées par le Conseil d'administration au moment de leur attribution ;
3. Décide que les attributions gratuites d'actions effectuées en vertu de cette autorisation ne pourront excéder 1 000 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de un euro, étant par ailleurs précisé que le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme en vertu de la présente résolution ne pourra excéder € 1 000 000, ces montants ne tenant pas compte des éventuels ajustements susceptibles d'être opérés conformément aux dispositions législatives et réglementaires applicables et, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital. A cette fin, l'Assemblée générale autorise, en tant que de besoin, le Conseil d'administration à augmenter le capital social par incorporation de réserves à due concurrence ;
4. Décide que l'attribution des actions à leurs bénéficiaires deviendra définitive au terme d'une période d'acquisition dont la durée sera fixée par le Conseil d'administration, étant entendu que cette durée ne pourra être inférieure à un an, et que les bénéficiaires devront, si le Conseil d'administration l'estime utile ou nécessaire, conserver lesdites actions pendant une durée librement fixée par le Conseil d'administration, étant précisé que la durée cumulée des périodes d'acquisition, et le cas échéant de conservation, ne pourra être inférieure à deux ans ;
5. Décide par ailleurs que dans l'hypothèse de l'invalidité du bénéficiaire correspondant au classement dans la deuxième ou troisième des catégories prévues à l'article L. 341-4 du Code de la sécurité sociale, les actions lui seront attribuées définitivement avant le terme de la période d'acquisition restant à courir. Lesdites actions seront librement cessibles à compter de leur livraison ;
6. La présente autorisation emporte de plein droit au profit des bénéficiaires renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions qui seraient émises en vertu de la présente résolution ;
7. Décide d'autoriser le Conseil d'administration à prendre toutes mesures qu'il jugera utiles destinées à protéger les droits des bénéficiaires de droits à l'attribution gratuite d'actions pendant la période d'acquisition ;
8. Délégué tous pouvoirs au Conseil d'administration, avec faculté de délégation dans les conditions légales et réglementaires, pour mettre en œuvre la présente autorisation, dans les conditions ci-dessus et dans les limites autorisées par les textes en vigueur et notamment, fixer, le cas échéant, les modalités et conditions des émissions qui seraient réalisées en vertu de la présente autorisation, les dates de jouissance des actions nouvelles, constater la réalisation des augmentations de capital, modifier les statuts en conséquence, et plus généralement, accomplir toutes les formalités utiles à l'émission, à la cotation et au service financier des titres émis en vertu de la présente résolution et faire tout ce qui sera utile et nécessaire dans le cadre des lois et règlements en vigueur ;
9. Décide que la présente autorisation prive d'effet pour sa partie non utilisée l'autorisation ayant le même objet consentie par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 30 juin 2020 dans sa dixième résolution ;
10. Décide que la présente autorisation est valable pour une durée de 38 mois à compter de la présente Assemblée.

Le Conseil d'administration informera chaque année l'Assemblée générale ordinaire, dans les conditions légales et réglementaires, en particulier l'article L. 225-197-4 du Code de commerce, des opérations réalisées dans le cadre de la présente autorisation.

ONZIEME RÉSOLUTION (Autorisation donnée au Conseil d'administration pour consentir des options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles de la Société ou à l'achat d'actions existantes, emportant de plein droit renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription). — L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes, conformément aux articles L. 225-177 et suivants, L. 22-10-56 à L. 22-10-58 du Code de commerce :

1. Autorise le Conseil d'administration à consentir, en une ou plusieurs fois, aux salariés et mandataires sociaux, ou à certaines catégories d'entre eux, de la Société et des sociétés qui lui seraient liées au sens de l'article L. 225-180 du Code de commerce, détenant moins de 10 % du capital de la Société, des options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles de la Société ou à l'achat d'actions existantes, dans la limite d'un nombre maximum de 2 500 000 actions existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de un euro chacune, étant par ailleurs précisé que le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme en vertu de la présente résolution ne pourra excéder € 2 500 000, ces montants ne tenant pas compte des éventuels ajustements susceptibles d'être opérés conformément aux dispositions législatives et réglementaires applicables et, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital ;
2. Décide que le prix de souscription des actions nouvelles ou d'achat des actions existantes par exercice des options sera déterminé par le Conseil le jour de l'attribution des options de la façon suivante :
 - Le prix de souscription des actions nouvelles ne pourra être inférieur à 80 % de la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des 20 séances de bourse précédant la séance du Conseil ;
 - Le prix d'achat des actions existantes ne pourra être inférieur au plus élevé des deux montants suivants : (a) 80 % de la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des 20 séances de bourse précédant la séance du Conseil et (b) le cours moyen d'achat des actions détenues par la Société au titre de l'article L. 22-10-62 du Code de commerce ;
 - Si les actions de la Société cessaient d'être admises aux négociations sur un marché réglementé, le prix de souscription ou d'achat des actions par exercice des options sera déterminé par le Conseil conformément à l'article L. 225-177 du Code de commerce. Dans la seule hypothèse des options d'achat d'actions, le prix ainsi déterminé par le Conseil ne pourra en aucun cas être inférieur au prix moyen d'achat des actions éventuellement détenues par la Société ;

Le prix d'exercice des options, tel que déterminé ci-dessus, ne pourra être modifié sauf en cas de mise en œuvre, conformément à l'article L. 225-181 du Code de commerce, des mesures nécessaires à la protection des intérêts des bénéficiaires des options dans les conditions légales et réglementaires.

3. Prend acte qu'aucune option ne pourra être consentie moins de vingt séances de bourse après le détachement des actions d'un coupon donnant droit à un dividende ou à une augmentation de capital ;
4. Prend acte qu'aucune option ne pourra être consentie (i) dans le délai de dix séances de bourse précédant la date à laquelle les comptes consolidés annuels et intermédiaires ou, à défaut, les comptes annuels et semestriels de la société sont rendus publics ainsi que le jour de la publication et (ii) dans le délai compris entre la date à laquelle les organes sociaux ont connaissance d'une information privilégiée au sens de l'article 7 du règlement (UE) n° 596/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 sur les abus de marché et la date à laquelle cette information est rendue publique ;
5. Prend acte de ce que la présente autorisation comporte, au profit des bénéficiaires des options de souscription d'actions, renonciation expresse des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions qui seraient émises au fur et à mesure des levées d'options ;
6. Décide que les options devront être exercées dans un délai maximum de huit ans à compter de leur attribution par le Conseil d'administration, celui-ci pouvant toutefois réduire ce délai pour les bénéficiaires résidents de pays dans lesquels une durée inférieure est prévue par la loi ;
7. Délègue tous pouvoirs au Conseil d'administration à l'effet de mettre en œuvre la présente autorisation et notamment de :
 - arrêter la liste des bénéficiaires et le nombre d'options consenties à chacun d'eux ;
 - fixer les modalités et conditions des options et, notamment ;
 - la durée de validité des options dans la limite fixée ci-dessus ;

- la ou les dates ou période d'exercice des options, étant entendu que le Conseil d'administration pourra (a) anticiper les dates ou périodes d'exercice des options, (b) maintenir le caractère exerçable des options, ou (c) modifier les dates ou périodes pendant lesquelles les actions obtenues par l'exercice des options ne pourront être cédées ou mises au porteur ;
 - des clauses éventuelles d'interdiction de revente immédiate de tout ou partie des actions sans que le délai imposé pour la conservation des titres puisse excéder trois ans à compter de la levée de l'option sans préjudice des dispositions prévues par l'article L. 225-185 alinéa 4 du Code de commerce;
 - le cas échéant, limiter, suspendre, restreindre ou interdire l'exercice des options ou la cession ou la mise au porteur des actions obtenues par l'exercice des options, pendant certaines périodes ou à compter de certains événements, sa décision pouvant porter sur tout ou partie des options ou des actions ou concerner tout ou partie des bénéficiaires ;
- arrêter les conditions d'exercice et de suspension temporaire d'exercice des options consenties, réaliser toutes les opérations qui seront nécessaires, arrêter la date de jouissance des actions nouvelles provenant de l'exercice des options, constater la réalisation des augmentations de capital à concurrence des actions souscrites par exercice des options, modifier les statuts en conséquence, le cas échéant, imputer les frais des augmentations de capital sur le montant des primes qui y sont afférentes et prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque augmentation de capital, et plus généralement, accomplir toutes les formalités utiles à l'émission, à la cotation et au service financier des titres émis en vertu de la présente résolution et faire tout ce qui sera utile et nécessaire dans le cadre des lois et règlements en vigueur.
8. Décide que l'exercice des options sera, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction ou mandataire social, soumis à des conditions de performance qui seront fixées par le Conseil d'administration au moment de leur attribution ;
9. Décide que la présente autorisation prive d'effet pour sa partie non utilisée l'autorisation ayant le même objet consentie par l'Assemblée générale extraordinaire du 30 juin 2020 sous sa onzième résolution ;
10. Décide que la présente autorisation est valable pour une durée de 38 mois à compter de la présente Assemblée.

Le Conseil, conformément à l'article L. 225-184 du Code de commerce, informera chaque année l'Assemblée générale ordinaire des opérations réalisées dans le cadre de la présente résolution.

DOUZIEME RESOLUTION (*Autorisation à conférer au Conseil d'administration à l'effet de réduire le capital social par annulation d'actions précédemment rachetées dans le cadre d'un programme de rachat d'actions*). — L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes, conformément aux articles L. 22-10-62 et suivants du Code de commerce, autorise le Conseil d'administration à :

- réduire le capital social par voie d'annulation, en une ou plusieurs fois, de tout ou partie des actions acquises par la Société dans le cadre d'un programme de rachat de ses propres actions, et ce dans la limite de 10 % du capital par périodes de 24 mois ; et
- imputer la différence entre la valeur de rachat des actions annulées et leur valeur nominale sur les postes de primes et réserves disponibles.

L'Assemblée générale donne, plus généralement, à cet effet tous pouvoirs au Conseil d'administration pour fixer les conditions et modalités de cette ou de ces réductions de capital, constater la réalisation de la ou des réductions du capital consécutives aux opérations d'annulations autorisées par la présente résolution, modifier, le cas échéant, les statuts de la Société en conséquence, effectuer toutes déclarations auprès de l'Autorité des marchés financiers ou tout autre organisme, remplir toutes formalités et plus généralement faire le nécessaire à la bonne fin de cette opération.

Cette autorisation est donnée pour cinq ans et expire à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2025. Elle prive d'effet pour sa partie non utilisée l'autorisation ayant le même objet consentie par l'Assemblée générale extraordinaire du 30 juin 2020 sous sa douzième résolution.

TREIZIEME RESOLUTION (*Pouvoirs à donner en vue des formalités*). — L'Assemblée générale donne tous pouvoirs au porteur d'une copie ou d'un extrait du procès-verbal des présentes en vue de l'accomplissement des formalités légales.

1. Formalités préalables à effectuer pour participer à une Assemblée générale (ordinaire ou extraordinaire)

Tout actionnaire, quel que soit le nombre d'actions qu'il possède, peut participer à l'Assemblée générale. Les actionnaires peuvent choisir entre l'une des trois modalités suivantes de participation :

- Assister personnellement à l'Assemblée générale ;
- Donner procuration à toute personne de leur choix dans les conditions légales et réglementaires applicables ou adresser une procuration à la Société sans indication de mandataire ;
- Voter par correspondance ou à distance.

Eu égard au contexte actuel lié à la pandémie Covid-19 et par mesure de précaution, les actionnaires sont invités à voter par correspondance ou par Internet via le site VOTACCESS ou à adresser une procuration à la Société sans indication de mandataire.

Pour pouvoir assister à l'Assemblée générale, s'y faire représenter ou voter par correspondance ou à distance, les actionnaires devront justifier de l'inscription des titres à leur nom ou à celui de l'intermédiaire inscrit pour leur compte le deuxième jour ouvré précédant l'Assemblée générale, soit le lundi 12 avril 2021 à zéro heure (heure de Paris, France), soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, soit dans les comptes de titres au porteur tenu par l'intermédiaire habilité.

L'inscription en compte des titres dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité devra être constatée par une attestation de participation délivrée par ce dernier, jointe au formulaire de vote à distance ou de procuration de vote ou à la demande de carte d'admission établie au nom de l'actionnaire ou pour le compte de l'actionnaire représenté par l'intermédiaire inscrit.

Une attestation sera également délivrée à l'actionnaire souhaitant participer personnellement à l'Assemblée générale et qui n'a pas reçu sa carte d'admission le deuxième jour ouvré précédant l'Assemblée générale, soit le lundi 12 avril 2021 à zéro heure (heure de Paris, France),

2. Mode de participation à l'Assemblée générale (ordinaire ou extraordinaire)

Les actionnaires désirant assister personnellement à l'Assemblée générale peuvent demander leur carte d'admission soit par voie postale, soit par voie électronique.

2.1 Demande de carte d'admission par voie postale

- **Pour l'actionnaire au nominatif (pur et administré)** : il convient d'adresser le formulaire unique dûment rempli et signé, à la Société Générale à l'aide de l'enveloppe de réponse prépayée jointe à la convocation.

Les demandes de cartes d'admission devront, pour être prises en compte, parvenir à Nicox ou à la Société Générale, au plus tard le dimanche 11 avril 2021.

- **Pour l'actionnaire au porteur** : il convient d'adresser une demande à l'intermédiaire habilité qui assure la gestion de son compte titres.

2.2 Demande de carte d'admission par voie électronique

- **Pour l'actionnaire au nominatif (pur et administré)** : il convient d'adresser la demande en se connectant sur le site internet www.sharinbox.societegenerale.com grâce aux identifiants préalablement reçus avec ses codes habituels.

Pour l'actionnaire au porteur : il appartient à l'actionnaire au porteur de se renseigner afin de savoir si son intermédiaire financier teneur de compte est connecté ou non au site Votaccess et, le cas échéant, si cet accès est soumis à des conditions d'utilisation particulière.

Si l'établissement teneur de compte de l'actionnaire est connecté au site Votaccess, l'actionnaire au porteur devra s'identifier sur le portail internet de son établissement teneur de compte avec ses codes d'accès habituels. Il devra ensuite cliquer sur l'icône qui apparaît sur la ligne correspondant à ses actions Nicox et suivre les indications données à l'écran afin d'accéder au site Votaccess et demander une carte d'admission.

3. Vote par correspondance ou par procuration

3.1 Vote par correspondance ou par procuration par voie postale

Les actionnaires n'assistant pas personnellement à l'Assemblée générale (ordinaire ou extraordinaire) et souhaitant voter par correspondance ou être représentés en donnant pouvoir au Président de l'Assemblée générale ou à un mandataire pourront renvoyer le formulaire unique de vote par correspondance ou par procuration. Ledit formulaire sera transmis sur demande par lettre simple adressé à Nicox, Drakkar D, 2405 route des Dolines, 06560 Valbonne, Sophia-Antipolis ou à Société Générale, Service des Assemblées, CS 30812 - 44308 Nantes Cedex 3. Par exception, les actionnaires au nominatif recevront directement le formulaire unique de vote par correspondance ou par procuration dans le pli de convocation qui leur sera adressé.

Il est rappelé que, conformément à la loi et aux statuts :

- la demande du formulaire unique devra avoir été reçue par la Société ou la Société Générale six jours au moins avant la réunion de l'Assemblée générale, soit le jeudi 8 avril 2021 au plus tard ;
- les votes par correspondance ou par procuration ne seront pris en compte que pour les formulaires dûment remplis et incluant, le cas échéant, l'attestation de participation, parvenus à la Société ou à Société Générale trois jours au moins avant la réunion de l'Assemblée générale, soit le dimanche 11 avril 2021 au plus tard.

Les actionnaires peuvent révoquer leur mandataire, étant précisé que la révocation, qui devra être communiquée à la Société, devra être faite dans les mêmes formes que celles requises pour la désignation du mandataire conformément à l'article R. 225-79, alinéa 5 du Code de commerce.

Afin que les désignations ou révocations de mandats par courrier postal puissent être prises en compte, les confirmations devront être réceptionnées au plus tard le dimanche 11 avril 2021.

3.2 Vote par correspondance ou par procuration par voie électronique

Les actionnaires ont également la possibilité de transmettre leurs instructions de vote et désigner ou révoquer un mandataire par internet avant l'Assemblée générale (ordinaire ou extraordinaire), dans les conditions décrites ci-après :

Conformément aux dispositions de l'article R. 225-61 du Code de commerce, la Société met à la disposition de ses actionnaires un site sécurisé dédié au vote par internet préalable à l'Assemblée générale dans les conditions suivantes :

- **Pour l'actionnaire au nominatif (pur et administré) :** il convient de se connecter sur le site sécurisé www.sharinbox.societegenerale.com accessible à l'aide du code d'accès et du mot de passe adressés par courrier lors de l'entrée de l'actionnaire en relation avec Société Générale Securities Services. Après s'être connecté, l'actionnaire au nominatif devra suivre les indications données à l'écran afin d'accéder au site Votaccess et voter ou désigner ou révoquer un mandataire.
- **Pour l'actionnaire au porteur :** il convient de se connecter sur le portail de son intermédiaire financier à l'aide de ses identifiants habituels pour accéder au site. L'actionnaire au porteur devra ensuite cliquer sur l'icône qui apparaît sur la ligne correspondant à ses actions Nicox et suivre les indications données à l'écran afin d'accéder au site Votaccess et voter ou désigner ou révoquer un mandataire. Il est précisé que seuls les titulaires d'actions au porteur dont l'établissement teneur de compte a adhéré au système Votaccess pourront y accéder.

Le site internet Votaccess sera ouvert du vendredi 26 mars 2021 à 9 heures au mardi 13 avril 2021 à 15 heures (heure de Paris, France). Afin d'éviter toute saturation éventuelle du site internet dédié, il est recommandé aux actionnaires de ne pas attendre cette date ultime pour se connecter au site.

Conformément aux dispositions de l'article R. 22-10-24 du Code de commerce, si l'établissement teneur de compte n'a pas adhéré au système Votaccess, la notification de la désignation et de la révocation d'un mandataire peut être faite par voie électronique jusqu'à la veille de l'Assemblée générale à 15 heures, soit le mardi 13 avril 2021 à 15 heures (heure de Paris, France), en envoyant un courriel signé électroniquement à l'aide d'un procédé de signature électronique résultant d'un procédé fiable d'identification de l'actionnaire garantissant son lien avec le contenu du courriel auquel elle s'attache (l'actionnaire faisant son affaire de l'obtention des certificats ou clés de signature électronique), à l'adresse age2021nicox@nicox.com et incluant les informations suivantes :

- **Pour l'actionnaire au nominatif (pur et administré)** : nom, prénom, adresse et l'identifiant Société Générale pour l'actionnaire au nominatif pur (information disponible en haut et à gauche de leur relevé de compte) ou l'identifiant auprès de l'intermédiaire habilité pour l'actionnaire au nominatif administré, ainsi que les nom, prénom et adresse du mandataire désigné ou révoqué ;
- **Pour l'actionnaire au porteur** : nom, prénom, adresse, et références bancaires complètes, ainsi que les nom, prénom et adresse du mandataire désigné ou révoqué. L'actionnaire au porteur devra impérativement demander à son intermédiaire financier qui assure la gestion de son compte titres d'envoyer une confirmation à Nicox SA, Drakkar D, 2405 route des Dolines, 06560 Valbonne, Sophia-Antipolis.

L'adresse électronique ci-dessus ne pourra traiter que les demandes de désignation ou de révocation de mandataires, toute autre demande ne pourra pas être prise en compte.

L'actionnaire ayant exprimé son vote à distance ou envoyé un pouvoir peut choisir un autre mode de participation à l'assemblée sous réserve que son instruction en ce sens parvienne à la Société dans les délais de réception des pouvoirs et/ou vote par correspondance mentionnés dans le présent avis. Les précédentes instructions reçues sont alors révoquées.

4. Faculté d'inscription à l'ordre du jour de points ou de projets de résolutions

Les demandes d'inscription à l'ordre du jour de points ou de projets de résolution doivent être envoyés par lettre recommandée avec demande d'avis de réception au siège social de la Société, à l'attention du Président du Conseil d'administration, et reçues au plus tard le vingt-cinquième jour qui précède la date de l'Assemblée générale, soit au plus tard le samedi 20 mars 2021, pour les actionnaires remplissant les conditions de l'article R.225-71 du Code de commerce (c'est-à-dire représentant un pourcentage minimum de capital).

La demande d'inscription d'un point à l'ordre du jour doit être motivée.

La demande d'inscription de projets de résolution est accompagnée du texte des projets de résolution assortis d'un bref exposé des motifs.

Ces demandes doivent être accompagnées d'une attestation d'inscription en compte. Il est en outre rappelé que l'examen par l'Assemblée générale des points ou des résolutions qui seront présentés est subordonné à la transmission par les intéressés, au plus tard le deuxième jour ouvré précédant l'Assemblée générale, soit le lundi 12 avril 2021 à zéro heure (heure de Paris, France), d'une nouvelle attestation justifiant de l'inscription de leurs titres dans les mêmes conditions que celles indiquées ci-dessus.

Le texte des points et des projets de résolution ajoutés à l'ordre du jour présentés par les actionnaires seront publiés sans délai sur le site internet de la Société susmentionné.

5. Questions écrites

Les actionnaires peuvent adresser des questions écrites au plus tard le quatrième jour ouvré précédant la date de l'Assemblée générale, soit au plus tard le jeudi 8 avril 2021, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception au siège social de la Société, ou à l'adresse age2021nicox@nicox.com à l'attention du Président du Conseil d'administration. Elles doivent impérativement être accompagnées d'une attestation d'inscription en compte.

6. Prêt-emprunt de titres

Conformément aux dispositions de l'article L. 22-10-48 du Code de commerce, il est rappelé que toute personne qui détient seule ou de concert, au titre d'une ou plusieurs opérations de cession temporaire portant sur les actions de la Société ou de toute opération lui donnant le droit ou lui faisant obligation de revendre ou de restituer ces actions au cédant, un nombre d'actions représentant plus du deux-centième (0,5 %) des droits de vote, doit informer la Société et l'Autorité des marchés financiers, au plus tard le deuxième jour ouvré précédant l'Assemblée générale, soit le lundi 12 avril 2021 à zéro heure (heure de Paris, France), et lorsque le contrat organisant cette opération demeure en vigueur à cette date, du nombre total d'actions qu'elle possède à titre temporaire. À défaut d'information dans les conditions qui précèdent, les actions sont privées de droit de vote pour l'Assemblée générale concernée et toute autre assemblée d'actionnaires qui se tiendrait jusqu'à la revente ou la restitution desdites actions.

7. Informations et documents mis à disposition

Les informations visées à l'article R. 22-10-23 du Code de Commerce, notamment les documents destinés à être présentés à l'Assemblée générale, seront publiées sur le site internet de la Société www.nicox.com, au plus tard le vingt-et-unième jour précédant l'Assemblée générale, soit le mercredi 24 mars 2021 au plus tard. Ils seront également disponibles et consultables au siège social de la Société.

Le Conseil d'administration

NICOX SA

Société anonyme au capital social de € 37 103 985

Siège social : Drakkar D - 2405 route des Dolines
06560 Valbonne, Sophia Antipolis

403 942 642 R.C.S. Grasse

N° d'immatriculation Insee : 403 942 642 00055

RAPPORT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION SUR LES RESOLUTIONS PROPOSEES

A L'ASSEMBLEE GENERALE ORDINAIRE ET A L'ASSEMBLEE GENERALE EXTRAORDINAIRE

CONVOQUEES LE 14 AVRIL 2021 SUR PREMIERE CONVOCATION

(ET LE 28 AVRIL 2021 SUR SECONDE CONVOCATION)

Chers Actionnaires,

Nous vous présentons ci-après les résolutions soumises à votre approbation dans le cadre de l'Assemblée générale ordinaire suivie d'une Assemblée générale extraordinaire appelées à se réunir le 14 avril 2021, sur première convocation.

Nous vous prions de vous reporter au chapitre 5 du rapport annuel (« Document d'enregistrement universel (URD), rapport financier annuel, rapport de gestion 2020 ») pour la présentation de l'activité de la Société et du groupe au cours de l'exercice écoulé.

L'ordre du jour de ces assemblées est le suivant :

Ordre du jour de l'Assemblée générale ordinaire

- Approbation des comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2020 (résolution n° 1).
- Affectation du résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2020 (résolution n° 2).
- Approbation des comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2020 (résolution n° 3).
- Rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions règlementées (résolution n° 4).
- Autorisation donnée au Conseil d'administration d'acquérir des actions de la Société (résolution n° 5).
- Approbation des informations relatives à la rémunération des mandataires sociaux figurant dans le rapport sur le gouvernement d'entreprise en application de l'article L. 22-10-9 du Code de commerce (résolution n° 6)

- Approbation des éléments de la rémunération versée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2020 ou attribuée au titre du même exercice à Michele Garufi, Président-Directeur général (résolution n° 7).
- Approbation de la politique de rémunération applicable aux mandataires sociaux (résolution n° 8).
- Fixation du montant annuel de la rémunération des administrateurs (résolution n°9).
- Renouvellement du mandat d'un administrateur (Monsieur Michele Garufi) (résolution n°10).
- Renouvellement du mandat d'un administrateur (Monsieur Luzi von Bidder) (résolution n°11).
- Renouvellement du mandat d'un administrateur (Madame Adrienne Graves) (résolution n°12).
- Renouvellement du mandat d'un administrateur (Madame Lauren Silvernail) (résolution n°13).
- Pouvoirs à donner en vue des formalités (résolution n°14)

Ordre du jour de l'Assemblée générale extraordinaire

- Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre de la Société, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires (résolution n° 1).
- Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et par offre au public autre que celles visées à l'article L. 411-2 1° du Code monétaire et financier (résolution n° 2).
- Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et dans le cadre d'une offre au public visée à l'article L. 411-2 1° du Code monétaire et financier (résolution n° 3).
- Autorisation consentie au Conseil d'administration pour fixer le prix d'émission des titres à émettre dans le cadre des émissions réalisées en application des deuxième et troisième résolutions dans la limite de 10% du capital social par an (résolution n° 4).
- Autorisation consentie au Conseil d'administration pour augmenter le nombre de titres à émettre dans le cadre des émissions, avec ou sans droit préférentiel de souscription, réalisées en application des première, deuxième, troisième, quatrième et huitième résolutions (résolution n° 5).
- Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour augmenter le capital par incorporation de réserves, bénéfices, primes ou autres sommes dont la capitalisation serait admise (résolution n° 6).
- Délégation de pouvoirs consentie au Conseil d'administration pour augmenter le capital dans la limite de 10 % du capital social en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la Société en dehors d'une offre publique d'échange (résolution n° 7).
- Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour augmenter le capital au bénéfice d'une catégorie de bénéficiaires, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à leur profit (résolution n° 8).

- Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour augmenter le capital au profit des adhérents à un plan d'épargne d'entreprise avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à leur profit (résolution n° 9).
- Autorisation donnée au Conseil d'administration pour procéder à des attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre, emportant de plein droit renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription (résolution n° 10).
- Autorisation donnée au Conseil d'administration pour consentir des options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles de la Société ou à l'achat d'actions existantes, emportant de plein droit renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription (résolution n° 11).
- Autorisation à conférer au Conseil d'administration à l'effet de réduire le capital social par annulation d'actions précédemment rachetées dans le cadre d'un programme de rachat d'actions (résolution n° 12).
- Pouvoirs à donner en vue des formalités (résolution n° 13).

I/ ASSEMBLEE GENERALE ORDINAIRE

1. Approbation des comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2020 (résolution n° 1)

Nous vous proposons d'approuver les comptes annuels de la Société de l'exercice clos le 31 décembre 2020 tels qu'ils sont présentés, ainsi que les opérations traduites par ces comptes ou résumées dans le « Document d'enregistrement universel (URD), rapport financier annuel, rapport de gestion » pour 2020 du Conseil d'administration et dans le rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels.

Nous vous précisons que ces comptes ne font état ni de charges non déductibles des bénéfices assujettis à l'impôt sur les sociétés visées par l'article 39-4 du Code général des impôts, ni de frais généraux visés par l'article 39-5 du Code général des impôts.

Les comptes sociaux, le rapport de gestion et le rapport des Commissaires aux comptes sont mis à votre disposition.

2. Affectation des résultats de l'exercice clos le 31 décembre 2020 (résolution n° 2)

Nous vous proposons d'affecter la perte de l'exercice clos le 31 décembre 2020 s'élevant à la somme de (€12.088.216) au poste « Report à Nouveau » qui, après cette affectation, s'élèvera à (€455.731.717) débiteurs.

Nous vous rappelons, conformément aux dispositions légales, que la Société n'a procédé à aucune distribution de dividendes au titre des trois exercices précédents.

3. Approbation des comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2020 (résolution n° 3)

Nous vous proposons d'approuver les comptes consolidés de la Société de l'exercice clos le 31 décembre 2020 tels qu'ils sont présentés, ainsi que les opérations traduites par ces comptes ou résumées dans le rapport annuel du Conseil d'administration sur la gestion du Groupe tel qu'inclus dans le « Document d'enregistrement universel (URD), rapport financier annuel, rapport de gestion » pour 2020 et le rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés.

Les comptes consolidés, le rapport annuel et le rapport des Commissaires aux comptes sont mis à votre disposition.

4. Conventions visées aux articles L. 225-38 et suivants du Code de commerce (résolution n° 4)

Aucun accord relevant des articles L. 225-38 et suivants du Code de commerce n'a été conclu au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

Nous vous invitons en conséquence à prendre acte des conclusions du rapport spécial des Commissaires aux comptes qui ne fait état d'aucune convention règlementée.

5. Autorisation de procéder au rachat d'actions de la Société (résolution n° 5)

Lors de l'Assemblée générale du 16 juin 2020, vous avez autorisé le Conseil d'administration à racheter un maximum de 10% du capital de la Société. Cette autorisation, qui avait été donnée pour une durée expirant à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020 sans pouvoir excéder une durée de 18 mois. La Société n'a pas mis en œuvre de programme de rachat d'actions dans le cadre de cette autorisation.

Nous vous proposons de voter une nouvelle autorisation, qui remplacerait l'autorisation votée par l'Assemblée générale du 16 juin 2020, afin de permettre au Conseil d'administration d'acheter, selon les conditions prévues aux articles par les articles L. 22-10-62 et suivants du Code de commerce, les articles 241-1 et suivants du Règlement Général de l'Autorité des marchés financiers et le Règlement (UE) n° 596/2014 du 16 avril 2014 sur les abus de marché ("Règlement MAR") et le Règlement Délégué (UE) n° 2016/1052 du 8 mars 2016 complétant le Règlement MAR., un nombre d'actions de la Société représentant jusqu'à 10% du capital de la Société.

Ces acquisitions auraient pour objectifs :

- 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 pratique de marché admise 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 admise par la loi ou l'Autorité des marchés financiers.

Conformément à l'article L.22-10-62 du Code de commerce, le nombre d'actions acquises par la Société en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure à titre de paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de croissance externe ne pourrait excéder 5 % de son capital.

Ces opérations d'acquisition, de cession, de transfert ou d'échange d'actions pourraient 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 pourrait atteindre la totalité du programme.

L'acquisition, la cession, le transfert ou l'échange de ces actions pourront intervenir à tout moment dans le respect des dispositions légales et réglementaires.

Le montant maximal de fonds destinés à la réalisation de ce programme d'achat d'actions serait de € 10 millions.

La présente autorisation serait donnée pour une durée de 18 mois à compter de la présente Assemblée générale.

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-210 du Code de commerce, nous vous rappelons que les actions auto-détenues sont dépourvues de droit de vote et de droit aux dividendes. Nous vous rappelons également que conformément aux dispositions du même article, l'acquisition d'actions de la Société ne peut avoir pour effet d'abaisser les capitaux propres à un montant inférieur à celui du capital social augmenté des réserves non distribuables.

6 - Approbation des informations relatives à la rémunération des mandataires sociaux figurant dans le rapport sur le gouvernement d'entreprise en application de l'article L. 22-10-9 du Code de commerce (résolution n°6)

Le rapport sur le gouvernement d'entreprise expose l'ensemble des informations désormais requises sur les rémunérations des mandataires sociaux visées au I de l'article L. 22-10-9 du Code de commerce. Ces informations sont présentées à la section 13.2 du Document d'enregistrement universel, rapport financier annuel, rapport de gestion 2020 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers. Nous vous renvoyons en conséquence à cette section et vous demandons d'approuver, en application de l'article L. 22-10-34 du Code de commerce, les informations sur les rémunérations des mandataires sociaux qui y sont mentionnées.

7. Approbation des éléments de la rémunération versée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2020 ou attribuée au titre du même exercice à Michele Garufi, Président-Directeur général (résolution n° 7)

Le rapport sur le gouvernement d'entreprise décrit également les éléments composant la rémunération versée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2020 ou attribuée au titre du même exercice à Michele Garufi, Président-Directeur général. Ces informations sont présentées à la section 13.2.1 du Document d'enregistrement universel, rapport financier annuel, rapport de gestion 2020 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers. Nous vous renvoyons en conséquence à cette section et vous demandons d'approuver, en application de l'article L. 22-10-34 du Code de commerce, les éléments de rémunération versée ou attribuée à Michele Garufi qui y sont présentés.

8. Approbation de la politique de rémunération applicable aux mandataires sociaux (résolution n° 8)

Le rapport sur le gouvernement d'entreprise décrit enfin la politique de rémunération applicable aux mandataires sociaux (administrateurs et Président-Directeur Général) pour l'exercice 2021 telle qu'arrêtée par le Conseil d'administration. Cette politique est présentée à la section 13.1 du Document d'enregistrement universel, rapport financier annuel, rapport de gestion 2020 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers. Nous vous renvoyons en conséquence à cette section et vous demandons d'approuver, en application de l'article L. 22-10-8 du Code de commerce, la politique de rémunération des mandataires sociaux qui y est présentée.

9. Fixation du montant annuel de la rémunération des administrateurs (résolution n° 9)

Le montant de la rémunération à répartir entre les administrateurs (anciennement dénommés "jetons de présence") était fixé jusqu'ici à € 350 000 par exercice. Nous vous prions d'augmenter ce montant et de fixer le montant maximum de la rémunération à répartir entre les administrateurs à € 450 000 euros pour l'exercice en cours et les exercices suivants, et ce jusqu'à nouvelle décision de l'Assemblée générale. Cette proposition d'augmentation du montant global alloué a été jugée opportune compte tenu du nombre de séances du Conseil et de l'implication des administrateurs. Les modalités de répartition de cette rémunération sont définies dans la politique de rémunération pour l'exercice 2021 qui vous est soumise par ailleurs lors de cette assemblée.

10. Renouvellement du mandat d'un administrateur (Monsieur Michele Garufi) (résolution n° 10)

Nous vous proposons de renouveler le mandat d'administrateur de Monsieur Michele Garufi pour une durée de quatre années qui prendra fin à l'issue de l'Assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024.

Michele Garufi est Président Directeur Général de la Société et l'un de ses fondateurs, en 1996. Avant de fonder la Société Nicox, Michele Garufi était Vice-Président de la Division Internationale et Directeur des Activités Licences du Groupe Recordati ainsi que Directeur Général de la filiale espagnole de Recordati Italie. Auparavant, il a été Directeur de la Division Internationale d'Italfarmaco (1988-1992), Assistant du Directeur Général de Poli Chimica (1984-1988), Assistant du Président de Medea Research (1983) et Directeur Technique de l'une des filiales italiennes du groupe français Lipla (1978-1982). Michele Garufi est actuellement co-fondateur et membre du Conseils d'administration de LaMed, une société privée italienne fournissant des services à l'industrie pharmaceutique ainsi que co-fondateur et membre du Conseil d'administration de NanoRetinal Inc, une société de R&D axée sur les maladies oculaires rares. Précédemment, il a été membre des Conseils d'administration de Novuspharma SpA, Suisse, Novoxel SA, France, Lica SA., Suède, Scharper SpA, Italie, Delife Srl, Italie, Relivia Srl, Italie, OncoBioTek Srl, Italie, et VISUfarma (Iris TopCo), Royaume-Uni. Michele Garufi a été diplômé avec mention en chimie pharmaceutique de l'Université de Milan en 1977 et a également obtenu un diplôme de pharmacien en 1989. Mr Garufi a été membre de l'équipe nationale italienne de natation.

11. Renouvellement du mandat d'un administrateur (Monsieur Luzi von Bidder) (résolution n° 11)

Nous vous proposons de renouveler le mandat d'administrateur de Monsieur Luzi von Bidder pour une durée de quatre années qui prendra fin à l'issue de l'Assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024.

Luzi A. von Bidder a été coopté administrateur de Nicox en août 2014. En tant qu'administrateur mais aussi de membre du Comité d'audit et du Comité de gouvernance d'entreprise, il apporte une expertise précieuse au gouvernement et à la définition de la stratégie de la Société. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020. Il était président d'Acino Holding AG jusqu'en 2013. Auparavant, Luzi von Bidder a

occupé la fonction de Président directeur général de Novartis Ophthalmics AG. Il a également été membre du comité exécutif de Novartis Pharma et a occupé différents postes chez Ciba-Geigy. Luzi von Bidder est actuellement membre du Conseil d'administration de Ferring Pharmaceuticals, Ixodes AG, Oculocare, Orasis, et d'EyeSense GmbH dont il est également Président du conseil. M. von Bidder est titulaire d'une licence en sciences économiques de l'université HSG (St. Gallen, Suisse). Il est âgé de 65 ans. Il peut être contacté Kirchenweg 5, 8008, Zürich, Suisse. Il détient 10 000 actions Nicox.

12. Renouvellement du mandat d'un administrateur (Madame Adrienne Graves) (résolution n° 12)

Nous vous proposons de renouveler le mandat d'administrateur de Madame Adrienne Graves pour une durée de quatre années qui prendra fin à l'issue de l'Assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024.

Madame Adrienne Graves a été cooptée administrateur de Nicox en août 2014. En tant qu'administrateur mais aussi de Président du Comité des rémunérations et membre du Comité Science et Technologie, elle apporte une expertise précieuse au gouvernement et à la définition de la stratégie de la Société. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020. Scientifique dans le domaine oculaire de formation, Mme Graves est un leader international de l'ophtalmologie dans l'industrie pharmaceutique. Elle a occupé le poste de Président directeur général de Santen Inc. de 1995 à 2010, où elle a établi une forte présence à l'international, conduit l'approbation et la commercialisation de plusieurs produits ophtalmiques et a dirigé des équipes internationales au travers d'acquisitions et de partenariats. Avant les quinze années passées au sein de Santen, le Dr Graves a occupé pendant 9 ans diverses fonctions chez Alcon Laboratories Inc d'abord en tant que Senior Scientist pour la mise en place du premier laboratoire de fonction visuelle d'Alcon, puis elle a occupé des postes de direction en R&D, notamment le développement clinique dans de multiples domaines thérapeutiques en tant que Director of International Ophthalmology. Le Dr Graves est administrateur indépendant d'Oxurion NV, une société belge, Greenbrook TMS, une société canadienne, Iveric Bio, une société américaine, Qlaris Bio, TherOptix et Surface Ophthalmics, des sociétés privées américaines. Le Docteur Graves est également administrateur de l'*American Society of Cataract Refractive Surgery Foundation (ASCRS)* aux Etats-Unis, de la *Glaucoma Research Foundation* aux Etats-Unis, de *Retina Global, Himalayan Cataract Project*, fondation américaine et de la *Foundation Fighting Blindness* aux Etats-Unis. Mme Graves occupe le poste d'administrateur émérite de l'*American Academy of Ophthalmology Foundation*. Elle a été précédemment membre des conseils d'administration d'Encore Vision de 2011 à 2017, société acquise par Novartis, d'Envisia Therapeutics de 2014 à 2017, société acquise par Aerie Pharmaceuticals, de TearLab Corporation de 2005 à 2018, d'Akorn de 2012 à 2020 et d'Aerpio Therapeutics de 2012 à 2017. Elle a co-fondé OWL (Ophthalmic World Leaders) et Glaucoma 360. Le Dr Graves a obtenu une licence en psychologie avec mention de l'Université Brown (Etats-Unis), un doctorat en psychobiologie de l'Université du Michigan (Etats-Unis) complété par un stage postdoctoral en neurosciences visuelles à l'Université de Paris. Elle est âgée de 66 ans. Mme Graves peut être contactée au 110 N. Corcoran Street #2401 (NC) 27701 Durham, Etats Unis. Elle ne détient aucune action Nicox.

13. Renouvellement du mandat d'un administrateur (Madame Lauren Silvernail) (résolution n° 13)

Nous vous proposons de renouveler le mandat d'administrateur de Madame Lauren Silvernail pour une durée de quatre années qui prendra fin à l'issue de l'Assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024.

Lauren Silvernail a été nommé administrateur de Nicox en mai 2017. En tant qu'administrateur mais aussi de Président du Comité de gouvernance d'entreprise et membre du Comité d'audit, elle apporte une expertise précieuse au gouvernement et à la définition de la stratégie de la Société. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice

clos le 31 décembre 2020. Madame Silvernail est actuellement *Chief Financial Officer* et *Executive Vice President of Corporate Development* d'Evolut Inc. Précédemment, elle était *Chief Financial Officer* et *Chief Business Officer* de Revance Therapeutics, Inc. Avant de rejoindre Revance Therapeutics, Inc., Madame Silvernail était *Chief Financial Officer* et *Vice President of Corporate Development* d'ISTA Pharmaceuticals, Inc. de 2003 à 2012. Auparavant, de 1995 à 2003, Madame Silvernail a occupé différents postes opérationnels et de développement d'entreprise et, en dernier lieu, la fonction de *Vice President of Business Development*, chez Allergan Inc. Auparavant, de 1990 à 1994, elle a été associé gérant de Glenwood Ventures et membre du conseil d'administration de plusieurs sociétés de Glenwood. Madame Silvernail a commencé sa carrière chez Varian et Bio-Rad Laboratories. Elle a obtenu un M.B.A. à l'Université de Californie, Los Angeles et une licence en biophysique à l'Université de Californie à Berkeley. Elle est âgée de 61 ans. Elle peut être contactée au 10 Hertford, CA 92657 Newport Coast, Etats-Unis. Elle ne détient aucune action de Nicox.

14. Pouvoirs pour l'accomplissement des formalités (résolution n° 14)

Nous vous proposons de donner tous pouvoirs au porteur d'une copie ou d'un extrait du procès-verbal des présentes en vue de l'accomplissement des formalités légales.

II/ ASSEMBLEE GENERALE EXTRAORDINAIRE

- 1. Délégations générales de compétence au Conseil d'administration en vue de l'émission d'actions, de titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que de valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, avec ou sans droit préférentiel de souscription des actionnaires (résolutions n° 1, 2, 3 et 8) ou par incorporation de réserves (résolution n° 6), et autorisation d'ajuster certaines caractéristiques desdites émissions dans certaines conditions (résolutions n° 4 et 5).**

Nous vous proposons de consentir des délégations de compétence au Conseil d'administration afin de lui permettre d'émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, avec (résolution n° 1) ou sans droit préférentiel de souscription des actionnaires (résolutions n° 2, 3 et 8), pour une durée de 18 mois (résolution n° 8) à 26 mois (résolutions n° 1, 2 et 3), dans la limite d'un plafond nominal global d'augmentation de capital de € 16.500.000 et d'un sous plafond cumulatif de € 12.000.000 s'agissant des autorisations sans droit préférentiel de souscription prévues aux résolutions n° 2, 3 et 8.

Nous vous proposons également d'autoriser le Conseil d'administration à fixer le prix d'émission des titres à émettre dans le cadre des augmentations de capital sans droit préférentiel de souscription et par voie d'offre au public (résolutions n° 2 et 3) en dérogeant au prix minimum légal dans la limite de 10% du capital social par an pour permettre au Conseil une plus grande flexibilité pour tenir compte des conditions de marché (résolution n° 4).

Nous vous proposons enfin d'autoriser le Conseil d'administration à augmenter le nombre de titres à émettre dans la limite de 15 % de l'émission initiale dans tous les cas en cas de demande excédentaire (résolution n° 5).

Si vous approuvez ces résolutions, le Conseil aurait la possibilité :

- (1) de décider l'émission d'actions, de titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que de valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires (résolution n° 1) :
 - le montant nominal global des augmentations de capital serait limité à € 16.500.000,
 - la somme revenant ou devant revenir à la Société pour chacune des actions émises serait au moins égale à la valeur nominale de l'action à la date d'émission desdites valeurs mobilières,
 - le montant nominal global des valeurs mobilières représentatives de titres de créance donnant accès au capital ou droit à l'attribution de titres de créance serait au maximum de € 100 millions ou la contre-valeur de ce montant en cas d'émission en monnaie étrangère ou en unités de comptes fixées par référence à plusieurs monnaies,

- les actionnaires bénéficieraient d'un droit préférentiel de souscription à titre irréductible et le Conseil d'administration aurait en outre la faculté de leur conférer un droit de souscrire à titre réductible ; étant précisé que la souscription pourrait être opérée soit en espèces, soit par compensation avec des créances certaines, liquides et exigibles,
 - si les souscriptions à titre irréductible et, le cas échéant, à titre réductible, n'absorbent pas la totalité d'une émission d'actions ou de valeurs mobilières, le Conseil pourrait offrir au public tout ou partie des titres non souscrits, les répartir librement, totalement ou partiellement et/ou limiter le montant de l'augmentation de capital au montant des souscriptions à conditions qu'il atteigne au moins 75 % de l'augmentation de capital décidée.
- (2) de procéder à l'émission d'actions, de titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que de valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires (résolutions n° 2, 3, 4 et 8) :
- le placement des titres serait effectué soit par voie d'une offre au public, exceptées les formes d'offres au public visées par l'article L. 411-2 1° du Code monétaire et financier (résolution n° 2), soit, comme le permet l'article L. 411-2 1° du Code monétaire et financier, par voie d'une offre au public auprès notamment d'investisseurs qualifiés et de gérants de portefeuille (résolution n° 3), soit à catégorie de personnes conformément à l'article L. 225-138 du Code de commerce (résolution n° 8), Nous vous précisons que depuis l'entrée en vigueur en juillet 2019 du règlement européen sur les prospectus (n° 2017/1129 du 14 juin 2017 (le "Règlement Prospectus"), toutes les offres sont désormais qualifiées d'offres au public, y compris ce qui était auparavant défini comme un placement privé. Néanmoins, il existe différents types d'offres au public, dont l'un reprend les contours de ce qui précédemment qualifié de placement privé, d'où la persistance de deux résolutions distinctes.
 - le droit préférentiel de souscription des actionnaires serait supprimé mais le Conseil pourrait leur conférer un droit de priorité sur tout ou partie de l'émission, à l'exception du cas d'une augmentation de capital réservée, pour une émission donnée, à l'une des catégories de personnes visées à la résolution n° 8, à savoir (i) toute société ou fonds gestionnaire d'épargne collective de droit français ou de droit étranger investissant dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique ou (ii) tout établissement de crédit ou tout prestataire de services d'investissement habilité s'engageant à les acquérir pour les revendre aux personnes visées au (i) ci-dessus,
 - la somme revenant ou devant revenir à la Société pour chacune des actions émises (la souscription pouvant être opérée soit en espèces, soit par compensation avec des créances certaines, liquides et exigibles) serait au moins égale à la valeur minimum fixée par la loi et les règlements applicables au moment où il est fait usage de la délégation, soit actuellement à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des trois dernières séances de bourse précédant le début de l'offre au public au sens du Règlement Prospectus, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 10 %, après correction s'il y a lieu, de ce montant pour tenir compte de la différence de date de jouissance (résolutions n° 2 et 3),
 - par dérogation aux conditions de fixation du prix susmentionnée, dans la limite de 10% du capital social par an, la somme revenant ou devant revenir à la Société pour chacune des actions

émises serait au moins égale à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 15 %. Ces modalités distinctes permettraient au Conseil de faciliter une levée de fonds par offre au public en fonction des circonstances de marché et de l'appétit des investisseurs (résolution n° 4) ; elles sont identiques à celles proposées pour les émissions réservées à catégorie de personnes visées ci-après,

- s'agissant des émissions à catégorie de personnes (résolution n° 8), pour lesquelles le Conseil d'administration fixerait la liste précise des bénéficiaires au sein, pour une émission donnée, de l'une des catégories susmentionnées au profit de laquelle le droit préférentiel de souscription aurait été supprimé, la somme revenant ou devant revenir à la Société pour chacune des actions émises serait au moins égale à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 15 % ; la possibilité d'une décote pouvant aller jusqu'à 15 % visant à faciliter l'opération en fonction des conditions de marché,
 - dans chaque cas (résolutions n° 2, 3, 4 et 8), le montant nominal des augmentations de capital social susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme ne pourrait excéder un montant nominal global pour toutes les autorisations de € 12.000.000 (ni 20 % du capital par an, s'agissant d'une offre au public régie par l'article L. 411-2 1° du Code monétaire et financier – résolution n° 3), étant précisé que ce montant s'imputerait sur le plafond nominal global de € 16.500.000,
 - de la même façon, dans chaque cas (résolutions n° 2, 3, 4 et 8), le montant nominal global des valeurs mobilières représentatives de titres de créance donnant accès au capital ou à l'attribution de titres de créance, susceptibles d'être émises serait au maximum de € 100 millions (résolutions 2, 3 et 4) ou € 50 millions (résolution 8) ou la contre-valeur de ce montant en cas d'émission en monnaie étrangère ou en unités de compte fixées par référence à plusieurs monnaies, étant précisé que ce montant s'imputerait sur le plafond de € 100 millions prévue par la résolution n° 1,
 - le Conseil d'administration pourrait faire usage de la délégation consentie aux termes de la résolution n° 2 à l'effet de rémunérer des titres apportés à une offre publique d'échange initiée par la Société répondant aux conditions fixées par l'article L. 22-10-54 du Code de commerce,
 - dans le cadre d'une offre au public (résolutions n° 2 et 3), si les souscriptions n'absorbent pas la totalité d'une émission d'actions ou de valeurs mobilières, le Conseil pourrait limiter l'émission au montant des souscriptions reçues.
- (3) d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription (résolution n° 5, en application des résolutions n° 1, 2, 3, 4 et 8) :
- dans les trente jours de la clôture de la souscription dans la limite de 15 % de l'émission initiale et au même prix que celui retenu pour l'émission initiale,
 - le Conseil aurait ainsi la possibilité d'accroître le volume de l'augmentation de capital en cas de succès de l'opération,

- le montant nominal maximal des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées s'imputerait sur le plafond nominal d'augmentation de capital fixé par chacune des résolutions au titre de laquelle l'émission initiale a été décidée, soit € 16.500.000 pour la première résolution et € 12.000.000 pour les deuxième, troisième, quatrième et huitième résolutions.

Si vous approuvez ces résolutions, le Conseil d'administration établirait à chaque usage de ces autorisations, conformément aux dispositions réglementaires applicables, un rapport destiné aux actionnaires décrivant les conditions définitives de l'opération et indiquant (1) l'effet dilutif potentiel de l'émission des valeurs mobilières sur la situation de chaque actionnaire, (2) l'incidence potentielle de l'émission des valeurs mobilières sur la quote-part des capitaux propres par action et (3) l'incidence théorique potentielle de l'émission des valeurs mobilières sur la valeur boursière de l'action de la Société.

Nous vous demandons également de consentir une autorisation au Conseil d'administration pour lui permettre de réaliser une augmentation du capital social de la Société par incorporation de réserves, primes, bénéfices ou autres sommes dont la capitalisation serait admise dans la limite des sommes pouvant être incorporées au capital. Le montant des augmentations de capital à ce titre serait indépendant du plafond global d'augmentation de capital de € 16,500,000 fixé par la première résolution. Cette délégation serait valable pour une durée de 26 mois (résolution n° 6).

Nous vous précisons que le Conseil d'administration ne pourrait faire usage d'aucune de ces délégations en période d'offre publique sur les titres de la Société.

2. Délégation de pouvoir au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital afin de rémunérer des apports en nature consentis à la Société (résolution n° 7)

Nous vous invitons à déléguer au Conseil d'administration les pouvoirs nécessaires pour augmenter le capital social, en une ou plusieurs fois, dans la limite de 10 % du montant du capital social au jour d'utilisation de la délégation, par émission d'actions, de titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que de valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, sur le rapport du ou des Commissaires aux apports, en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la Société et constitués de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital, lorsque les dispositions de l'article L. 22-10-54 du Code de commerce ne sont pas applicables.

Cette délégation permettrait au Conseil d'administration de financer dans les meilleurs délais, par émission de titres, des acquisitions de titres d'une société, soit dont les actions ne sont pas cotées, soit dont les actions sont cotées (i) si elles ne le sont pas sur un marché réglementé de l'EEE ou de l'OCDE ou (ii) si l'opération n'est pas réalisée dans le cadre d'une offre publique d'échange.

La délégation ainsi conférée au Conseil serait valable pour une durée de 26 mois à compter de la présente Assemblée générale et ne pourrait être utilisée par le Conseil d'administration en période d'offre publique sur les titres de la Société.

3. Augmentation de capital au profit des adhérents à un plan d'épargne d'entreprise (résolution n° 9)

Nous vous rappelons qu'aux termes des dispositions de l'article L. 225-129-6 du Code de commerce, il est obligatoire de soumettre à toute Assemblée générale appelée à se prononcer sur une augmentation de capital un projet de résolution tendant à réaliser une augmentation de capital dans les conditions prévues aux articles L. 3332-1 et suivants du Code du travail et de l'article L. 225-138-1 du Code de commerce, à savoir réservée aux adhérents d'un plan d'épargne entreprise.

En conséquence, nous vous proposons de déléguer votre compétence au Conseil d'administration afin d'augmenter le capital, par émission d'actions ou d'autres titres donnant accès au capital de la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit des salariés de la Société ou des entreprises françaises ou étrangères qui lui sont liées au sens de l'article L. 225-180 du Code de commerce et de l'article L. 3344-1 du Code du travail qui adhèrent ou adhèreront à un plan d'épargne entreprise. Dans ce cadre :

- le montant nominal des augmentations de capital social susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme ne pourrait excéder un montant nominal global de € 60.000, étant précisé que ce montant s'imputerait sur le plafond nominal global de € 16.500.000 prévu à la résolution n° 1,
- le prix de souscription des actions nouvelles serait égal à 70 % ou 60 % de la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des 20 séances de bourse précédant le jour de la décision fixant la date d'ouverture des souscriptions, selon la durée d'indisponibilité prévue par le plan d'épargne entreprise, le Conseil pouvant toutefois réduire ou supprimer cette décote,
- le Conseil d'administration pourrait, en application de l'article L. 3332-21 du Code du travail, substituer tout ou partie de la décote par l'attribution gratuite d'actions ou d'autres titres donnant accès au capital de la Société, existants ou à émettre, l'avantage total résultant de cette attribution et, le cas échéant, de la décote mentionnée ci-dessus, ne pouvant excéder l'avantage total dont auraient bénéficié les adhérents au plan d'épargne si cet écart avait été de 20 % ou de 30 % selon la durée d'indisponibilité prévue par le plan,
- le Conseil d'administration pourrait également décider l'attribution, à titre gratuit, d'actions à émettre ou déjà émises ou d'autres titres donnant accès au capital de la Société à émettre ou déjà émis, au titre de l'abondement.

La délégation ainsi conférée au Conseil d'administration serait valable pour une durée de 26 mois à compter de la présente Assemblée générale.

Si vous approuvez cette résolution, le Conseil d'administration établirait, conformément aux dispositions réglementaires applicables, lors de chaque émission, un rapport complémentaire destiné aux actionnaires décrivant les conditions définitives de l'opération et indiquant (1) l'effet dilutif potentiel de l'émission des valeurs mobilières sur la situation de chaque actionnaire, (2) l'incidence potentielle de l'émission des valeurs mobilières sur la quote-part des capitaux propres par action et (3) l'incidence théorique potentielle de l'émission des valeurs mobilières sur la valeur boursière de l'action de la Société.

4. Autorisation donnée au Conseil d'administration pour procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre (résolution n° 10)

Nous vous demandons d'autoriser le Conseil d'administration, conformément aux articles L. 225-197-1 et suivants, L. 22-10-59 et L. 22-10-60 du Code de commerce, à procéder, en une ou plusieurs fois, à des attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre de la Société, au profit des membres du personnel ou de certaines catégories d'entre eux qu'il déterminerait parmi les salariés et les mandataires sociaux éligibles de la Société ou des sociétés liées au sens de l'article L. 225-197-2 du Code de commerce.

Cette attribution gratuite d'actions aurait pour objectif d'offrir au Conseil d'administration un dispositif attractif dans le cadre de la politique de recrutement de la Société, favorisant la fidélisation des salariés et des mandataires sociaux bénéficiaires et suscitant chez ceux-ci une motivation supplémentaire.

Le Conseil d'administration déterminerait l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des actions, étant précisé que l'acquisition définitive des actions serait soumise à des conditions de performance qui seront fixées par le Conseil d'administration au moment de leur attribution.

Les attributions gratuites d'actions effectuées en vertu de cette autorisation ne pourraient excéder 1.000.000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale d'un euro, le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme en vertu de la présente résolution ne pouvant excéder € 1.000.000. A cette fin, l'Assemblée générale autoriserait, en tant que de besoin, le Conseil d'administration à augmenter le capital social par incorporation de réserves à due concurrence. Le nombre total d'actions attribués gratuitement dans le cadre de la présente autorisation ne pourrait excéder 10 % du capital social de la Société à la date de la décision d'attribution, conformément à l'article L. 225-197-1 I du Code de commerce

L'autorisation serait consentie pour une durée de 38 mois à compter de la présente Assemblée générale. Elle mettrait fin pour la partie non utilisée à la précédente autorisation ayant le même objet consentie par l'Assemblée du 30 juin 2020.

Le Conseil informerait chaque année l'Assemblée générale, dans les conditions légales et réglementaires, des opérations réalisées dans le cadre de la présente autorisation.

5. Autorisation donnée au Conseil d'administration pour consentir des options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles ou à l'achat d'actions existantes (résolution n° 11)

Nous vous demandons d'autoriser le Conseil à consentir, en une ou plusieurs fois, aux salariés et mandataires sociaux détenant moins de 10 % du capital de la Société, ou à certaines catégories d'entre eux, de la Société et des sociétés qui lui seraient liées au sens de l'article L. 225-180 du Code de commerce, des options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles de la Société ou à l'achat d'actions existantes, dans la limite de 2.500.000 actions existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de un euro chacune.

Cette attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions aurait pour objectif d'attirer et de fidéliser les salariés et mandataires sociaux, de leur donner une motivation supplémentaire et en conséquence de promouvoir la réussite de la Société.

L'autorisation serait consentie pour une durée de 38 mois à compter de la présente Assemblée générale.

Le Conseil d'administration déterminerait l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'exercice des options, étant précisé que, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction ou mandataire social, l'exercice des options serait soumis à des conditions de performance qui seraient fixées par le Conseil d'administration au moment de leur attribution.

Le prix de souscription des actions nouvelles ou d'achat des actions existantes par exercice des options serait déterminé par le Conseil le jour de l'attribution des options de la façon suivante :

- Le prix de souscription des actions nouvelles ne pourra être inférieur à 80 % de la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des 20 séances de bourse précédant la séance du Conseil.
- Le prix d'achat des actions existantes ne pourra être inférieur au plus élevé des deux montants suivants : (a) 80 % de la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des 20 séances de bourse précédant la séance du Conseil et (b) le cours moyen d'achat des actions détenues par la Société au titre de l'article L. 22-10-62 du Code de commerce.
- Si les actions de la Société cessaient d'être admises aux négociations sur un marché réglementé, le prix de souscription ou d'achat des actions par exercice des options sera déterminé par le Conseil conformément à l'article L. 225-177 du Code de commerce. Dans la seule hypothèse des options d'achat d'actions, le prix ainsi déterminé par le Conseil ne pourra en aucun cas être inférieur au prix moyen d'achat des actions éventuellement détenues par la Société.

Les options devraient être exercées dans un délai maximum de huit ans à compter de leur attribution par le Conseil d'administration, celui-ci pouvant toutefois réduire ce délai pour les bénéficiaires résidents de pays dans lesquels une durée inférieure est prévue par la loi.

L'autorisation serait consentie pour une durée de 38 mois à compter de la présente Assemblée générale. Elle mettrait fin pour la partie non utilisée à la précédente autorisation ayant le même objet consentie par l'Assemblée du 30 juin 2020.

Le Conseil informerait chaque année l'Assemblée générale, dans les conditions légales et réglementaires, des opérations réalisées dans le cadre de la présente autorisation.

6. Annulation d'actions rachetées dans le cadre d'un programme de rachat d'actions (résolution n° 12)

Nous vous proposons d'autoriser le Conseil d'administration, le cas échéant, à annuler tout ou partie des actions qu'il aura rachetées et à réduire corrélativement le capital social dans la limite de 10 % du capital de la Société par périodes de 24 mois. Cette autorisation sera valable pour une période de cinq années expirant lors de l'Assemblée générale appelée à approuver les comptes annuels au 31 décembre 2025. Cette résolution priverait d'effet pour sa partie non utilisée l'autorisation ayant le même objet consentie par l'Assemblée générale extraordinaire du 30 juin 2020.

7. Pouvoirs en vue des formalités (résolution n° 13)

Nous vous proposons de donner tous pouvoirs au porteur d'une copie ou d'un extrait du procès-verbal des présentes en vue de l'accomplissement des formalités légales.

Au cours de l'Assemblée générale vous seront présentés, notamment, les rapports des Commissaires aux comptes qui vous donneront leur avis sur la proposition de suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au titre des différentes délégations de compétence aux fins d'augmentation du capital social sur lesquelles nous vous demandons de vous prononcer aujourd'hui.

Nous vous remercions de faire confiance au Conseil d'administration pour toutes décisions à prendre concernant les modalités d'exécution des opérations que nous vous avons présentées.

C'est dans ces conditions que nous vous demandons d'approuver les résolutions qui vous sont soumises par le Conseil d'administration.

Le Conseil d'administration

Assemblées Générales Ordinaire et Extraordinaire convoquées pour le 14 avril 2021

Exposé sommaire de la situation au cours de l'exercice 2020

Extrait du Document d'enregistrement universel, rapport annuel et rapport de gestion de l'exercice 2020 déposé à l'AMF le 1^{er} mars 2021

- Chapitre 3 - Facteurs de risques
- Chapitre 4 - Informations concernant l'émetteur
- Chapitre 5 - Aperçu des activités

Communiqués de presse sur les résultats annuels 2020 du 1^{er} mars 2021 et les communiqués de presse diffusés après cette date

3. FACTEURS DE RISQUES ET CONTROLE INTERNE

Dans le cadre des dispositions de l'article 16 du Règlement (UE) 2017/1129 du Parlement européen et du Conseil, sont présentés dans le présent chapitre les principaux risques susceptibles d'avoir pour la Société, à la date du présent document d'enregistrement universel, 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 document d'enregistrement universel ou non susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif à la date du présent document d'enregistrement universel 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.

Au sein de chacune de ces catégories, les risques sont hiérarchisés et sont ainsi classés de manière décroissante en fonction à la fois de leur impact négatif et de la probabilité de les voir se matérialiser, en tenant compte des mesures mises en place par la Société en matière de gestion des risques à la date du présent document d'enregistrement universel. Le tableau ci-après résume les principaux facteurs de risque identifiés par la Société et indique, pour chacun d'eux, la probabilité d'occurrence ainsi que leur impact négatif sur la Société à la date de dépôt du présent document d'enregistrement universel. La probabilité d'occurrence est évaluée sur trois niveaux (« faible », « modérée » et « élevée ») et l'ampleur de leur impact négatif est évaluée sur quatre niveaux (« faible », « modéré », « élevé » et « critique »).

Réf.	Facteurs de risque	Probabilité	Impact négatif
3.1 Risques liés à la situation financière de la Société et à ses besoins en capitaux			
3.1.1	Risques liés à la consommation de trésorerie qui pourraient freiner voire compromettre la poursuite des activités de la Société en cas d'incapacité à obtenir les financements nécessaires	élevée	critique
3.1.2	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	élevée	critique

Réf.	Facteurs de risque	Probabilité	Impact négatif
	études cliniques, et de ce fait la situation financière de la Société		
3.1.3	Risques liés à l'historique de pertes et au risque de pertes futures ayant affecté et pouvant affecter la situation financière, les flux de trésorerie et le fonds de roulement de la Société et sa capacité à distribuer un jour des dividendes à ses actionnaires	élevée	élevé
3.1.4	Risques liés aux engagements prévus dans le cadre de l'emprunt obligataire souscrit auprès de Kreos Capital et des prêts garantis par l'Etat	modérée	critique
3.1.5	Risques liés à la fluctuation des revenus et des taux de changes, fiabilité des placements	modérée	élevé
3.1.6	Risques de marché	faible	faible
3.2 Risques liés aux produits développés par la Société, aux autorisations réglementaires et à la commercialisation			
3.2.1	Risques spécifiques liés au NCX 470 et au NCX 4251 dont le développement ne peut être garanti	élevée	critique
3.2.2	Risques spécifiques liés au développement de NCX 470, NCX 4251 et ZERVIAE en Chine et dans d'autres territoires en dehors de la Chine et des Etats-Unis	élevée	critique
3.2.3	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	élevée	critique
3.2.4	Risques liés aux nouveaux produits dont le développement ou la vente peuvent être interrompus, impactant principalement le VYZULTA et le	élevée	critique

Réf.	Facteurs de risque	Probabilité	Impact négatif
	ZERVIAE et pouvant affecter significativement les perspectives et la situation financière de la Société		
3.2.5	Risques liés à la concurrence et à l'évolution technologique rapide pouvant rendre obsolète les produits développés par la Société	élevée	critique
3.2.6	Incertitude relative aux prix et aux régimes de remboursement, ainsi qu'en matière de réforme des régimes d'assurance maladie	élevée	critique
3.2.7	Risques liés à la mise sur le marché de produits pharmaceutiques	modérée	critique
3.2.8	Risques liés aux contraintes réglementaires pouvant impacter la commercialisation et/ou la rentabilité des produits de la Société, en cas de refus d'autorisation ou de restrictions significatives	modérée	critique
3.2.9	Risques spécifiques liés à VYZULTA [®] (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% commercialisé par Bausch + Lomb, et dont le succès commercial dépend de nombreux facteurs et demeure incertain	modérée	élevé
3.2.10	Risques spécifiques liés au ZERVIAE [®] (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% commercialisé aux Etats-Unis par Eyevance Pharmaceuticals dont le succès commercial dépend de nombreux facteurs et demeure incertain	modérée	modéré
3.2.11	Responsabilité du fait des produits et couverture par les polices d'assurance	élevée	modéré

Réf.	Facteurs de risque	Probabilité	Impact négatif
3.2.12	Risques environnementaux et industriels, risques financiers liés au changement climatique	faible	faible
3.3 Risques liés à la dépendance vis-à-vis des tiers			
3.3.1	Dépendance à l'égard des tiers pour la réalisation des essais cliniques et non cliniques	élevée	critique
3.3.2	Dépendance à l'égard des partenaires des accords de collaboration et des consultants externes pour la bonne exécution des plans de développement, de l'obtention des approbations réglementaires et de la commercialisation des produits	élevée	critique
3.3.3	Risques liés aux fabricants, aux coûts de fabrication des produits, au prix des matières premières et dépendance à l'égard de fabricants tiers	élevée	modéré
3.4 Risques liés à la propriété intellectuelle de la Société			
3.4.1	Violation et contrefaçon potentielle de brevets et d'autres droits de propriété intellectuelle couvrant nos produits et produits candidats	modérée	critique
3.4.2	Portée, validité et opposabilité des brevets	modérée	critique
3.4.3	Contentieux et défense des droits liés aux brevets	modérée	critique
3.4.4	Violations possibles des brevets de tiers	modérée	critique
3.4.5	Produits non protégés par des droits de propriété intellectuelle, secrets commerciaux dont le potentiel commercial pourrait être affecté	modérée	critique

Réf.	Facteurs de risque	Probabilité	Impact négatif
3.4.6	Risques liés à la protection des marques dont l'utilisation pourrait faire l'objet de litiges	modérée	critique
3.4.7	Salariés, consultants et sous-traitants	modérée	critique
3.5 Risques liés à l'organisation de la Société, à sa structure et son fonctionnement			
3.5.1	Dépendance à l'égard du personnel qualifié	critique	critique
3.5.2	Risques liés aux potentielles futures opérations d'acquisitions de sociétés et d'acquisitions ou de prises de licences de produits	modérée	modéré
3.6	Risques liés aux procédures judiciaires et administratives	modérée	modéré

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

3.1.1 Risques liés à la consommation de trésorerie

Au 31 décembre 2020, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de 47,2 millions d'euros contre 28,0 millions d'euros au 31 décembre 2019.

Nicox a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère, à la date du présent document d'enregistrement universel, que la Société a un fonds de roulement net suffisant pour faire face à ses besoins de trésorerie pour les douze prochains mois et au moins jusqu'aux premiers résultats de l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc pour le NCX 470 prévus au premier semestre 2022 et donc par conséquent jusqu'aux premiers résultats de l'étude clinique de phase 2b Mississippi pour le NCX 4251 prévus au quatrième trimestre 2021.

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

- le programme de développement du NCX 470 (un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO) issu de la plateforme de recherche de composés donneurs de NO brevetés de Nicox) pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire ;
- le programme de développement du NCX 4251 (une suspension ophtalmique innovante et brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone) pour les patients présentant des épisodes aigus de blépharite ; et

- le programme de développement à un stade précoce du NCX 1728, candidat sélectionné au développement dans une nouvelle classe de composés modulés par le NO réduisant la PIO pour lequel des tests formels préalables, nécessaires au dépôt d'un dossier d'*Investigational New Drug* (IND), sont en cours de préparation.

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 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 2021 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.

3.1.2 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 qui lui-même dépend du nombre de visites chez les médecins. Une baisse du nombre de visites générerait 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.

3.1.3 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, et notamment des pertes nettes pour les exercices clos les 31 décembre 2019 et 31 décembre 2020 de (18,9) millions d'euros et (18,1) millions d'euros respectivement.

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 pré-clinique, 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 et d'un candidat sélectionné dans une nouvelle classe de composés modulés par le NO réduisant la PIO.

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.

3.1.4 Risques liés aux engagements prévus dans le cadre de l'emprunt obligataire souscrit auprès de Kreos Capital et des prêts garantis par l'Etat

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 février 2019, la première sous-tranche d'un montant de 4 millions d'euros a été versée le 1 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 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. Cette période d'une année pendant laquelle seuls

les intérêts seront payés apportera une flexibilité financière supplémentaire d'environ 5,5 millions d'euros pour financer les activités de développement prévues en 2021.

Des clauses de remboursement anticipé usuelles pour ce type de contrat sont prévues. Une violation d'un des engagements de Nicox au titre du contrat pourrait entraîner un cas de défaut au titre de ces clauses et donc un remboursement anticipé de l'emprunt obligataire. 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 troisième trimestre 2020, la Société a conclu des contrats de prêts garantis par l'Etat avec la Société Générale et le LCL d'un montant total de 2 millions d'euros dans le contexte de la pandémie de COVID-19. Ces prêts, qui ne sont garantis par aucun actif de la Société, sont garantis par l'Etat à hauteur de 90 % avec une maturité initiale de 12 mois pouvant être étendue de 12 mois supplémentaires et la possibilité pour Nicox d'étendre la période de remboursement de 1 à 5 ans supplémentaires.

3.1.5 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 ZERVIAE. 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 sont libellées en dollars. Au cours de l'exercice 2020, environ 55.8% des dépenses opérationnelles (47.9% en 2019) ont été réalisées en dollars américains.

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourraient potentiellement avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel du Groupe notamment au travers des contrats de licence pour les droits mondiaux de VYZULTA concédés à Bausch + Lomb et les droits de ZERVIAE pour le marché américain concédés à EYEVANCE pour lesquels le Groupe pourrait recevoir des paiements d'étape respectivement d'un montant net pouvant aller jusqu'à 165 millions de dollars pour VYZULTA et 37.5 millions de dollars pour ZERVIAE ainsi que des redevances nettes de 6 à 12% pour VYZULTA et de 8 à 15% pour ZERVIAE.

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 clôture Le montant de trésorerie concernée s'élève à €12 713 000 au 31 décembre 2020, 27% de la trésorerie et des équivalents de trésorerie) et pourrait être impacté par une variation significativement importante du cours €/\$. 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.

3.1.6 Risques de marché

Pour plus d'informations, se référer à la note 25.3 « Risque de marché » de l'annexe aux comptes consolidés au 31 décembre 2020.

3.2 Risques liés aux produits développés par la Société, aux autorisations réglementaires et à la commercialisation

3.2.1 Risques spécifiques liés au NCX 470 et au NCX 4251 dont le développement ne peut pas être garanti

NCX 470 est un nouvel analogue de prostaglandine 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, un candidat médicament de Nicox s'appuyant sur une molécule connue, est une suspension innovante et brevetée, de nanocristaux de propionate de fluticasone qui est développée comme traitement topique ciblé de la paupière pour des patients présentant des épisodes aigus de blépharite. NCX 4251 a également démontré un potentiel de développement dans la sécheresse oculaire.

La Société a finalisé une étude clinique de phase 2 Dolomites pour le NCX 470. La première étude clinique de phase 3 Mont Blanc nécessaire pour une autorisation réglementaire aux Etats-Unis a été initiée aux Etats-Unis le 1^{er} juin 2020, suite à une réunion de fin de phase 2 positive avec la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine. La deuxième étude clinique de phase 3 Denali a été initiée aux Etats-Unis le 9 novembre 2020 et, avec l'étude Mont Blanc, a été conçue afin de 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 financée à parts égales par Nicox et son partenaire chinois Ocumension et inclut des sites cliniques aux Etats-Unis et en Chine, avec une majorité de patients recrutés aux Etats-Unis. 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. Certaines données cliniques et non cliniques supplémentaires seront requises pour les soumissions de demandes d'autorisation de mise sur le marché. Les exigences pour la soumission d'une demande d'autorisation de mise sur le marché en Chine peuvent être différentes de celles requises aux États-Unis.

La Société a également finalisé une étude clinique de phase 2 Danube pour le NCX 4251. Une étude clinique de phase 2b et au moins une étude clinique de phase 3, des données de sécurité à long terme et certaines données cliniques et non cliniques supplémentaires seront nécessaires à la soumission d'une demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis. 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. Une étude clinique de phase 2b Mississippi a été initiée aux Etats-Unis le 14 décembre 2020 pour le traitement des épisodes aigus de blépharite. Comme convenu avec la FDA américaine, si le NCX 4251 atteint le critère d'évaluation principal d'efficacité, l'étude Mississippi pourrait être la première des deux études pivotales requises pour une demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis pour le traitement de la blépharite.

Il existe un risque que les résultats de ces études ne soient pas suffisants pour avancer le développement de ces produits, ou que d'autres études s'avèrent nécessaires pour avancer leur développement ou pour

déposer un dossier d'autorisation de mise sur le marché pour la commercialisation de NCX 470 ou de NCX 4251. Les études peuvent être plus coûteuses ou plus longues que prévu. Il n'existe aucune garantie que Nicox 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.

3.2.2 Risques spécifiques liés au développement de NCX 470, NCX 4251 et ZERVIATE dans des 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, puis en Chine pour le NCX 470. 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.

3.2.3 Risques liés aux études cliniques et non cliniques

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 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 en dehors des Etats-Unis et de la Chine.

Les produits VYZULTA et ZERVIATE, 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 règlementaires dans ces territoires.

Pour plus d'informations, se référer à la section 3.1 du présent document d'enregistrement universel.

3.2.4 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'interagiront pas de manière imprévisible et toxique avec les fonctions biologiques de l'homme. NCX 470 est un candidat médicament contenant une NEM.

Lorsqu'une molécule obtient la première autorisation réglementaire, elle peut être considérée comme une nouvelle entité chimique (NEC). Cette classification permet certaines périodes supplémentaires de commercialisation ou d'exclusivité de brevet. La Société estime que le NCX 470 est un candidat médicament contenant une NEC, mais la classification est effectuée après autorisation réglementaire et rien ne garantit qu'un tel statut NEC sera accordé.

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.

Certain candidats médicament en 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, pour une autre indication pour un autre mode d'administration montre des effets secondaires 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.

3.2.5 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 ;
- s'adapteront assez rapidement aux nouvelles technologies et aux progrès scientifiques ; et
- seront acceptés et choisis par les centres médicaux, les médecins ou les patients en remplacement des produits existants.

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

3.2.6 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).

En effet, le succès commercial des produits du Groupe dépend en partie de l'accord des autorités de réglementation chargées des assurances-maladie, des compagnies d'assurance privées et autres organismes similaires en matière de prix des produits et de taux de remboursement. Les gouvernements

et les tiers-payants cherchent à contrôler les dépenses de santé publique en limitant le remboursement de nouveaux produits. Le Groupe ne peut garantir que lui-même, ses partenaires ou ses concessionnaires obtiendront un taux de remboursement ou un prix suffisant pour les produits de la Société, et la rentabilité commerciale de ces produits sur le marché peut, par conséquent, en être affectée.

De plus, dans certains marchés, 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.

3.2.7 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 les supports marketing 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.

La mise sur le marché d'un produit pharmaceutique ne peut intervenir qu'après avoir franchi avec succès l'ensemble des étapes de développement prévues par la réglementation applicable dans le territoire concerné. Ce risque concerne, à court terme, les produits VYZULTA et ZERVIAE. S'agissant de VYZULTA, ce produit est actuellement commercialisé aux Etats-Unis, au Canada, au Mexique et en Argentine et a été approuvé en Colombie, en Corée du Sud, à Hong Kong, à Taiwan et en Ukraine. Cependant, il n'existe aucune certitude que ce produit pourra être ou sera commercialisé dans d'autres territoires. Alors que ZERVIAE est commercialisé aux Etats-Unis par le partenaire américain Eyevance Pharmaceuticals depuis mars 2020, 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.

3.2.8 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 par exemple estimer que le comparateur n'était pas adéquat, que le nombre de patients inclus était insuffisant ou que les résultats, bien que statistiquement significatifs, ne sont pas significatifs d'un point de vue clinique.

Même après leur approbation, les médicaments 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.

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.

3.2.9 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, Bausch + Lomb (une société de Bausch Health Companies, Inc.), a été approuvée par la FDA américaine en novembre 2017 et VYZULTA est commercialisé aux Etats-Unis par Bausch + Lomb depuis décembre 2017. VYZULTA est également commercialisé au Canada, au Mexique et en Argentine et a aussi été approuvé en Colombie, en Corée du Sud, à Hong Kong, à Taiwan et en Ukraine.

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 États-Unis, du Canada, de l'Argentine, de la Colombie, de la Corée du Sud, du Mexique, de Hong Kong, de Taiwan et de l'Ukraine, 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 d'autres pays au-delà des Etats-Unis, du Canada, de l'Argentine, de la Colombie, de la Corée du Sud, du Mexique, de Hong Kong, de Taiwan et de l'Ukraine ni, 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 5.2.1 « principaux accords de collaboration » du présent document d'enregistrement universel 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 territoires où il est ou sera commercialisé. 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'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 mise 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 Etats-Unis, du Canada, de l'Argentine, de la Colombie, de la Corée du Sud, du Mexique, de Hong Kong, de Taiwan et de l'Ukraine 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.

Bausch Health Companies, Inc., a annoncé son intention de réaliser une opération de scission de Bausch + Lomb. Il existe un risque que cela ait un impact sur les ventes de VYZULTA.

3.2.10 Risques spécifiques liés au ZERVIAE® (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24%

ZERVIAE® est un collyre innovant et de formulation brevetée à base de cétirizine développé pour le traitement du prurit oculaire (démangeaisons) associé aux conjonctivites allergiques. En mai 2017, la demande d'autorisation de mise sur le marché de ZERVIAE aux Etats-Unis a été approuvée par la FDA américaine.

La Société a identifié les principaux risques spécifiques associés à ZERVIAE et les a listés ci-dessous.

Si ZERVIAE 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 Eyeavance Pharmaceuticals pour la commercialisation de ZERVIAE 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.

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.

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.

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 ne peut garantir que le ZERViate rencontrera un succès commercial :

- 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 ;
 - 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 ;
 - le maintien et le développement de capacités de production commerciales permettant des conditions de flexibilité des commandes suffisantes ;
 - la capacité de la Société à conclure de nouveaux partenariats en vue du développement et de la commercialisation du ZERViate dans d'autres pays ;
 - la capacité des partenaires de la Société à obtenir des autorisations réglementaires dans d'autres pays ;
 - l'acceptation de ZERViate 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.

3.2.11 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.

3.2.12 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 5.6.3 « informations environnementales » du présent document d'enregistrement universel). 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 3.7.1 « assurances » du présent document d'enregistrement universel). 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.

3.3 Risques liés à la dépendance vis-à-vis des tiers

3.3.1 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.

3.3.2 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 et ITROM Pharmaceutical Group pour ZERVIATE et Ocumension Therapeutics pour ZERVIATE, 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.

3.3.3 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 ZERVIATE 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 ZERVIATE 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.

Si les fabricants décidaient de modifier le prix des produits, cela pourrait avoir un impact négatif pour Nicox. En cas de limitation ou de rupture de production des produits, cela pourrait retarder leur développement ou leur commercialisation.

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.

Dans le cas où le prix de fabrication de produits ou le coût de matières premières nécessaires à leur fabrication s'avérait plus élevé que prévu ou venait à croître de manière significative, cela pourrait affecter

les perspectives commerciales de ces produits ou la marge du Groupe. Dans ces circonstances, le Groupe pourrait être amené à interrompre le développement ou la vente de ces produits ce qui pourrait avoir des conséquences sur la situation financière ou les perspectives du Groupe.

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

3.4 Risques liés à la propriété intellectuelle de la Société

3.4.1 Violation et contrefaçon potentielle de brevets et d'autres droits de propriété intellectuelle couvrant nos produits et produits candidats

La Société, de 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.

3.4.2 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 avoir 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 jusqu'en 2030), le ZERVIATE (protection aux Etats-Unis jusqu'en 2030 et 2032), le NCX 470 (protection aux Etats-Unis pour le brevet couvrant sa composition de matière jusqu'en 2029 et pour le brevet de formulation jusqu'en 2039), et le NCX 4251 (protection aux États-Unis par un brevet expirant en 2033) pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société et sa situation financière (se référer aux sections 5 « Aperçu des activités » et 7 « Examen de la situation financière » du présent document d'enregistrement universel pour des informations complémentaires).

3.4.3 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.

3.4.4 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 3.6 « risques liés aux procédures judiciaires et administratives » du présent document d'enregistrement universel). 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 avoir des conséquences négatives sur la situation financière et les perspectives de la Société.

3.4.5 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.

3.4.6 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.

3.4.7 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.

3.5 Risques liés à l'organisation de la Société, à sa structure et son fonctionnement

3.5.1 Dépendance à l'égard du personnel qualifié

Les activités de la Société dépendent d'un certain nombre de dirigeants et scientifiques 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 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.

3.5.2 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, et ce, à différents stades d'avancement. Le Groupe pourrait cependant ne pas être en mesure d'identifier des cibles d'acquisition appropriées ni de réaliser des acquisitions à des conditions acceptables ou encore pourrait se trouver dans l'impossibilité de mener à bien l'intégration de ces acquisitions, ce qui serait susceptible de perturber les opérations du Groupe et d'avoir une incidence négative sur ses activités et ses résultats.

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

- pourrait ne pas parvenir à identifier des cibles d'acquisition convenables à des conditions acceptables ;
- pourrait rechercher des acquisitions dans des pays étrangers, ce qui représente des risques supérieurs à ceux inhérents aux acquisitions nationales ;
- pourrait se trouver en concurrence avec d'autres entreprises pour acquérir des produits et des activités complémentaires, ce qui pourrait se traduire par une moindre disponibilité ou une hausse des coûts d'acquisition des cibles visées ;
- pourrait ne pas obtenir les financements nécessaires à des conditions favorables, ou ne pas obtenir de financement, 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.

3.6 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.

Fin août 2020, la chambre des recours a, dans un avis préliminaire, conclu à l'existence du caractère inventif du brevet et a invité les parties à déposer leur observations pour la fin décembre 2020. La date de l'audience n'est pas fixée à ce jour.

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 (voir section 18.7 « procédures judiciaires et d'arbitrage » du présent document d'enregistrement universel).

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. Ce jugement a fait l'objet d'un appel mais, en l'absence de diligence de la part de l'URSSAF, l'affaire a été radiée du rôle.

3.7 Assurances et couverture de risques

3.7.1 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 2020 était fixé à 20 millions d'euros 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 2020 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 2020, relatif aux assurances ci-dessus s'élève à 220 452 euros taxes comprises.

3.7.2 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 de la Société sont stockées sur des serveurs centraux situés dans un local sécurisé ainsi que dans un Datacenter de tiers 3. Une sauvegarde quotidienne sur 5 jours glissants, hebdomadaire et mensuelle est effectuée. Une copie des sauvegardes hebdomadaires est transférée dans un autre Datacenter de tiers 3 à plus de 150 kms du premier Datacenter. 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.

3.8 Dispositifs du contrôle interne

Pour l'élaboration, la mise en œuvre et la description de son système de Contrôle Interne et de gestion des risques, la Société s'appuie sur le cadre de référence publié par l'Autorité des marchés financiers en 2010 pour les valeurs petites et moyennes.

A noter que les procédures décrites dans ce rapport s'appliquent à la société mère et l'ensemble des sociétés intégrées dans les comptes consolidés du Groupe. La situation décrite dans ce rapport est arrêtée au 31 décembre 2020.

3.8.1 Objectifs du Groupe en matière de Contrôle Interne

3.8.2 Le Groupe inscrit dans la durée la démarche de structuration du dispositif de son Contrôle Interne.

A ce titre, le Groupe rappelle que le Contrôle Interne est un dispositif de la Société, défini et mis en œuvre sous sa responsabilité, qui vise à assurer :

- L'application des instructions et des orientations fixées par la Direction Générale ;

- La fiabilité des informations financières ;
- La conformité aux lois et règlements ;
- Le bon fonctionnement des processus internes du Groupe, notamment ceux concourant à la sauvegarde de ses actifs.

et d'une façon générale, contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources. Toutefois, le Contrôle Interne ne peut fournir une garantie absolue que les objectifs de la Société seront atteints.

3.8.3 L'organisation du Contrôle Interne

Le dispositif de Contrôle Interne de Nicox repose sur des structures et modes d'organisation en charge du pilotage et du contrôle mais également en charge de la gestion des risques.

Le Conseil d'administration et ses différents comités :

Le Conseil d'administration

Le Conseil d'administration est le premier acteur du Contrôle Interne du Groupe. Il a adopté un règlement intérieur fixant, notamment, les responsabilités et les modalités de fonctionnement du Comité d'audit, du Comité des rémunérations et du Comité de gouvernance de l'entreprise.

Le Comité d'audit

En ce qui concerne les travaux de son Comité d'audit, le Groupe s'appuie sur le rapport du groupe de travail de l'AMF sur le Comité d'audit (recommandation AMF du 22 juillet 2010).

Le Comité d'audit, dont le rôle est consultatif auprès du Conseil d'administration, est notamment chargé dans le cadre du dispositif de Contrôle Interne :

- de suivre l'efficacité des systèmes de Contrôle Interne et de gestion des risques dans le Groupe ;
- d'examiner les contrôles réalisés par la Direction financière visant à évaluer la pertinence et l'efficacité des procédures en vigueur ;
- de suivre la mise en œuvre des recommandations élaborées en fonction du résultat des contrôles de la Direction financière ;
- d'examiner régulièrement les principaux risques financiers du Groupe ainsi que les engagements hors bilan significatifs ;
- de se positionner sur les éventuels changements de principes comptables et sur les estimations et jugements comptables déterminants.

Le Comité d'audit peut, dans le cadre des missions qui lui sont imparties, demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne, notamment le VP Finance et les Commissaires aux Comptes pour bénéficier d'informations relatives aux spécificités comptables, financières et opérationnelles de l'entreprise. Le Comité d'audit est régulièrement informé par des rapports, de l'avancement des différents travaux réalisés dans le cadre du Contrôle Interne des sociétés du Groupe.

Le Comité des rémunérations

Le Comité des rémunérations, dont le rôle est consultatif auprès du Conseil d'administration, est notamment chargé dans le cadre du Contrôle Interne :

- d'examiner chaque année les rémunérations, les avantages en nature, les options de souscription d'action et actions gratuites attribués aux mandataires sociaux, aux salariés ayant le titre de Directeur et aux membres du Comité de direction ;
- de l'examen du plan d'attribution à long terme d'options de souscription d'actions et d'actions gratuites ;
- d'examiner l'augmentation annuelle de la masse salariale.

Le Comité de gouvernance d'entreprise

Le Comité de gouvernance d'entreprise, dont le rôle est consultatif auprès du Conseil d'administration, est notamment chargé dans le cadre du Contrôle Interne :

- de l'établissement des critères permettant d'évaluer l'indépendance des membres du Conseil d'administration ;
- de l'évaluation et du suivi des procédures de gouvernance d'entreprise ;
- de la vérification de l'application appropriée de la réglementation et des recommandations en matière de gouvernance d'entreprise ;
- de l'examen des candidatures de mandataires sociaux et des salariés ayant le titre de Directeur.

Le Comité de science et technologie

Le Comité de science et technologie, dont le rôle est consultatif auprès du Conseil d'administration, est notamment chargé dans le cadre du Contrôle Interne :

- D'assister le Conseil dans la supervision des aspects scientifiques et techniques des activités de la société ;
- D'examiner les progrès et performances de la Direction dans l'atteinte des objectifs et la limitation des risques associés ;

Le Comité de Direction

En dehors du Conseil d'administration et de ses différents comités, le Contrôle Interne repose également sur un comité opérationnel : le Comité de direction.

Le Comité de direction, animé par le Président Directeur Général est actuellement composé de quatre membres. Le Comité de direction fait le point sur la marche du Groupe, veille, dans tous les aspects de la gestion, au respect du plan de marche et des objectifs assignés par le Conseil d'administration et débat de toutes les questions d'organisation et de stratégie opérationnelle portées à l'ordre du jour par ses membres.

En outre, il est chargé de définir, d'impulser et de surveiller le dispositif de Contrôle Interne le mieux adapté à la situation et à l'activité du Groupe. Dans ce cadre, il se tient régulièrement informé de ses dysfonctionnements, de ses insuffisances et de ses difficultés d'application. Le Comité de direction veille à l'engagement des actions correctives nécessaires.

Les Comités consultatifs

Le Groupe organise régulièrement des réunions de Comités consultatifs regroupant des experts indépendants afin d'échanger sur des sujets divers liés notamment à ses activités de « business developement » et à ses nouvelles activités commerciales. Ces comités permettent de donner un avis indépendant et proposent des recommandations aidant le Groupe dans ses choix stratégiques et opérationnels.

L'Assurance Qualité et la Direction financière

Enfin, les autres acteurs du Contrôle Interne, sont l'Assurance Qualité et la Direction financière :

L'Assurance Qualité (AQ)

Le système de gestion de la Qualité repose sur deux axes :

- Conception, élaboration et gestion d'un système de management de la qualité, matérialisé par des procédures, instructions, formulaires et modèles. L'AQ assure aussi la diffusion des procédures et garantit l'homogénéité des formats et supports utilisés ;
- Réalisation d'audits qualité, visant à évaluer de façon indépendante ;
 - Le respect des procédures et processus en interne dans un but d'amélioration continue du fonctionnement ;
 - La capacité des fournisseurs et prestataires de service, dans un but de garantie de la conformité aux exigences applicables.

La Direction financière

Le VP Finance (avec le support de l'AQ pour la partie documentaire) est en charge de la maintenance du dispositif de Contrôle Interne qui repose sur :

- le maintien à jour et l'amélioration des procédures administratives et financières existantes ;
- la mise en place de nouvelles procédures le cas échéant ;
- la mise à disposition d'outils informatiques adaptés.

3.8.4 La diffusion de l'information en interne

La diffusion des éléments permettant la mise en œuvre du Contrôle Interne dans le Groupe se fait via l'Assurance Qualité qui pilote la production et centralise l'ensemble des procédures standard qu'elle diffuse via un portail Qualité après approbation formelle. Chaque procédure nouvellement émise fait l'objet d'un e-mail d'accompagnement émis par l'Assurance Qualité dans le but de :

- Résumer les objectifs de la procédure ;
- Indiquer sa date de mise en application.

Une réponse de chaque destinataire est demandée afin d'assurer un suivi (confirmation de lecture).

Chaque nouvel employé reçoit de l'Assurance Qualité un e-mail informatif lui indiquant où il peut accéder aux procédures de son département.

Par ailleurs, certaines procédures font l'objet de formations en interne afin d'en expliquer le contenu et les responsabilités.

3.8.5 La gestion des risques

Le Groupe s'appuie dans sa gestion des risques, sur trois outils principaux qui complètent le dispositif de Contrôle Interne. Cette approche lui permet de tendre vers la conformité de la transposition de la 4^{ème} et 7^{ème} Directive Européenne en établissant notamment un processus spécifique de gestion des risques.

Le document d'enregistrement universel

Nicox prépare chaque année un document d'enregistrement universel (URD) qui inclut un chapitre sur les facteurs de risques pouvant avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats. Ce document traite notamment des facteurs de risques tant opérationnels que financiers, environnementaux, commerciaux et technologiques.

Face à un certain nombre de ces risques, le Groupe adopte une politique de précaution en matière d'assurance et de couverture des risques. Nicox considère qu'à ce jour la couverture d'assurance dont elle dispose est adaptée pour l'ensemble des opérations de son Groupe.

Évaluation de la gestion des risques

Au cours de l'année 2020 il n'a pas été procédé à une revue formalisée de la gestion des risques.

La revue des procédures de Contrôle Interne par les Commissaires aux Comptes

Les Commissaires aux Comptes procèdent chaque année à une revue des procédures de Contrôle Interne. La conclusion de ces travaux est présentée à la Direction financière et permet aux acteurs du Contrôle Interne d'enrichir le dispositif d'identification des risques. Les réponses apportées par le management sont notamment rapprochées du plan d'action correctif.

En décembre 2020, les travaux des Commissaires aux Comptes ont consisté en des entretiens individuels avec des cadres de la Société et des tests de cheminement portant sur les processus de fonctionnement de certaines opérations de la Société.

3.8.6 Les activités de contrôle

3.8.6.1 Les procédures de Contrôle Interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

3.8.6.1.1. Pilotage et organisation comptable et financière

Les acteurs

Toutes les comptabilités des sociétés du Groupe sont tenues sous la direction du VP Finance. Les comptabilités de Nicox SA, Nicox Research Institute Srl, sont tenues en interne. Les comptabilités des filiales Nicox Ophthalmics Inc., Nicox Science Ireland Limited (société dissoute à effet du 2 août 2020), ont été confiées à un prestataire externe tout comme la consolidation des résultats financiers du Groupe.

Dans le cadre de leurs travaux pour le compte de la Société mère et de la publication de ses comptes consolidés, les commissaires aux comptes ont conduit un audit des sociétés entrant dans le périmètre de consolidation de Nicox SA et considérées, au 31 décembre 2020, comme des entités significatives aux regards des seuils fixés par eux.

Par ailleurs au 31 décembre 2020, la gestion de la paie est sous-traitée.

Les systèmes prévisionnels

Le « Business Plan » : Il s'agit d'un modèle économique prévisionnel établi pour l'ensemble des activités du Groupe à l'horizon des cinq années suivantes (ou dix si nécessaire). Ce document est élaboré et actualisé régulièrement sur la base des décisions stratégiques du Groupe en tenant compte des différents objectifs à atteindre pour chaque développement opérationnel, et également eu égard à l'évolution des marchés pharmaceutiques, de la réglementation et de l'environnement concurrentiel. A chaque réactualisation, le « Business Plan » est présenté au Conseil d'administration.

Le « Budget annuel » : Chaque année, au cours du dernier trimestre de l'exercice, la Direction financière du Groupe prépare, en étroite relation avec les directions opérationnelles, un Budget annuel. Sur la base des objectifs stratégiques définis dans le Business Plan, le Comité de direction définit les objectifs du Groupe pour l'exercice à venir. Ces objectifs sont ensuite approuvés par le Conseil d'administration et diffusés aux directions opérationnelles. Les différentes directions opérationnelles évaluent leurs besoins détaillés en termes de dépenses opérationnelles, d'investissements et d'équipements, et de ressources humaines. Ces informations sont centralisées par le VP Finance et le Contrôleur de Gestion. Le Comité de direction évalue les différentes propositions de budgets et procède à certains arbitrages. Le Budget finalisé est présenté au Comité d'audit puis au Conseil d'administration pour approbation. Les réalisations sont suivies et analysées chaque trimestre dans le cadre du reporting trimestriel et font l'objet d'une revue détaillée par le Comité d'audit à l'issue de chaque trimestre.

Le « revised Budget » : processus de révision budgétaire réalisé à mi-année. Il conduit à une actualisation des hypothèses budgétaires pour le semestre suivant par comparaison entre les éléments réalisés depuis le début de l'année, et la prévision budgétaire initiale. Le « revised Budget » est présenté au Comité d'audit et au Conseil d'administration.

Le « Business Plan »: le Budget annuel et le « revised Budget » comprennent un ensemble de documents et états financiers destinés aux directions opérationnelles, au Comité de direction, au Comité d'audit et au Conseil d'administration du Groupe. Ces documents et états financiers sont partagés par un groupe défini et limité d'utilisateurs, ils sont à usage strictement interne, et ne sont en aucun cas ni sous aucune forme communiqués au public.

3.8.6.1.2. Elaboration de l'information comptable et financière

Le système de « reporting interne » consolidé

Le système de « reporting interne » est fondé sur la collecte et la compilation des comptabilités analytiques locales et des données Budget/Revised Budget de toutes les entités du Groupe. Ces données sont restituées sous forme de rapports détaillés et de tableaux consolidés qui traduisent les écarts entre les éléments réalisés et les données prévisionnelles. Les retraitements de consolidation sont comptabilisés à la fin de chaque semestre.

Sur la base de ces informations, la Direction financière établit chaque mois, dans le cadre d'une procédure d'arrêté comptable, un reporting opérationnel mensuel. Il se compose de différents états financiers analytiques, pour le mois de référence et cumulé depuis le début de l'exercice ainsi qu'une analyse des écarts les plus significatifs par rapport aux *Budget et Revised Budget* hors retraitements de consolidation.

Le reporting opérationnel est mis à disposition des directions opérationnelles. Il est présenté tous les trimestres au comité d'audit.

A ces éléments de reporting opérationnel mensuel, s'ajoute un reporting consolidé semestriel et annuel incluant notamment les retraitements de consolidation ainsi qu'un tableau de rapprochement avec le reporting opérationnel. Ce reporting est présenté et commenté au comité d'audit, puis au Conseil d'administration.

Les reporting consolidés mensuel, semestriel et annuel fournissent une composante majeure du dispositif de contrôle de l'information financière. Ils constituent l'outil privilégié de suivi, de contrôle et de pilotage du Comité de direction. Le rapprochement des données comptables et prévisionnelles, associé à l'analyse mensuelle, contribue à la qualité et à la fiabilité des informations produites.

Ces éléments de reporting et revues analytiques sont à usage strictement interne et accessible à un groupe défini et limité d'utilisateurs. Ils ne sont en aucun cas et sous aucune forme communiqués au public.

Les comptes sociaux et consolidés

Le système de reporting consolidé tel que décrit ci-dessus, et en particulier le reporting mensuel produit dans le cadre d'une procédure d'arrêté comptable mensuel, est la base à partir de laquelle sont établis les états financiers sociaux et consolidés.

Les procédures de remontée d'information des filiales vers la société mère ainsi que les procédures de clôtures comptables permettent l'élaboration des comptes consolidés réalisés par la société mère. Un calendrier de clôture est diffusé le mois précédent chaque clôture chaque ce qui permet aux différents services comptables de s'organiser pour fournir toutes les informations nécessaires dans les délais.

Les comptes consolidés sont arrêtés sur une base semestrielle au 30 juin et 31 décembre de chaque année (date de clôture annuelle légale). Ils font l'objet d'un audit par les Commissaires aux Comptes au 31 décembre et d'une revue limitée au 30 juin. Les Commissaires aux Comptes procèdent à une revue des procédures de Contrôle Interne au cours du dernier trimestre de chaque année.

Les comptes sociaux de chaque société du Groupe sont préparés uniquement au 31 décembre de chaque année. Chaque filiale prépare ses propres comptes sociaux (sauf cas particulier comme indiqué ci-dessus dans le paragraphe les acteurs) selon les normes comptables locales en vigueur. Pour les besoins de la consolidation, les données sont retraitées selon les normes comptables du Groupe (IFRS depuis le 1er janvier 2005).

3.8.6.1.2. Mise à jour des procédures standards relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Le manuel comptable et quatre (4) procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière sont toujours en application depuis 2018.

Les procédures relatives aux achats et à la gestion des contrats ont fait l'objet d'une mise à jour en 2020.

3.8.7 Les systèmes d'information

Au cours de l'année 2020, le reporting, le Business Plan et l'élaboration budgétaire ont été réalisés sous Excel.

3.8.8 La surveillance du dispositif de Contrôle Interne

3.8.8.1 Vérification de la mise en œuvre adéquate des procédures ou Contrôle Périodique

Périmètre opérationnel

Les travaux de contrôles périodiques portant sur les domaines opérationnels ont été réalisés par l'Assurance Qualité et sont détaillés dans le § 3.8.6.3.2 consacré aux travaux menés par l'Assurance Qualité en 2020.

Périmètre comptable et financier

Le Groupe n'a pas réalisé en 2020 de mise à jour de l'auto-évaluation, notamment :

- du Guide d'Application comptable et financier ;
- des principes généraux du Contrôle Interne périmètre comptable et financier ;
- des questionnaires relatifs au Contrôle Interne comptable et financier et à l'analyse et à la maîtrise des risques.

3.8.8.2 Reporting des travaux sur les Risques et le Contrôle Interne

Les travaux sur les Risques et le Contrôle Interne sont présentés par la Direction financière au Comité d'audit et constituent un élément majeur de pilotage de la maîtrise des risques.

Ces derniers sont constitués des éléments suivants :

Les travaux en relation avec le référentiel AMF (sélection des points de contrôle faisant l'objet d'une auto-évaluation, identification du périmètre des tests d'existence, proposition de plan d'action correctif, sélection des processus métiers devant faire l'objet d'une cartographie des risques),

- L'amélioration du Contrôle Interne regroupant la mise à jour des procédures, l'amélioration des outils de gestion, l'amélioration de la sécurité et la confidentialité des données informatiques, la conduite d'audits par l'Assurance Qualité.

3.8.8.3 Travaux menés en 2020 en matière de Contrôle Interne et de gestion du Système Qualité

En 2020, la Société a mis à jour certaines procédures comme indiqué au 3.8.5.1.2

3.8.8.3.1. Les travaux de surveillance menés par l'Assurance Qualité

Le Groupe Qualité a été consolidé au sein de l'entité fonctionnelle Quality and Compliance. L'activité Qualité recouvre l'ensemble des opérations du groupe (recherche et développement, fabrication, et surveillance des médicaments).

Au 31 décembre 2020, la simplification et l'harmonisation des documents qualité se poursuit avec pour objectif le déploiement de processus Qualité identiques sur l'ensemble des sites et filiales (Nicox SA, Nicox Research Institute S.r.l, Nicox Ophthalmics, Inc.).

3.8.8.3.2. Les travaux réalisés dans le domaine informatique

Les travaux réalisés dans le domaine informatique en 2020 se sont limités à des travaux de maintenance et de rationalisation de l'infrastructure. Compte tenu de sa taille le Groupe privilégie la sous-traitance de ses services informatiques avec un objectif de continuité du service.

3.8.8.4 Axes d'amélioration en matière de Contrôle Interne

3.8.8.4.1. Adaptation des outils comptables et financiers au nouvel environnement du Groupe

En 2020, la Société s'est dotée d'un outil de traitement de factures dématérialisées incluant un flux d'approbation électronique.

3.8.8.4.2. Architecture réseaux et sécurité informatique

En 2020, le Groupe a poursuivi l'adaptation et la rationalisation de l'infrastructure informatique du Groupe Nicox en remplaçant des équipements obsolètes pour assurer la disponibilité, l'intégrité et la confidentialité de l'infrastructure informatique de Nicox ; en externalisant autant que possible les activités informatiques afin de garantir la continuité de service dans le contexte d'une petite structure et en éduquant les utilisateurs finaux des systèmes informatiques afin de les aider à devenir plus autonomes avec les procédures IT et des documents qualité.

3.8.8.4.3. Programme d'audits conduits par l'Assurance Qualité

Des prestataires de service (logistique, distributions, développement non clinique, développement pharmaceutique, développement clinique, fabrication de substances actives et de produits finis, conditionnement secondaire) ont été audités, soit à des fins de qualification soit à des fins de surveillance.

Trois (3) Audits Externes ont été réalisés en 2020 concernant des activités sous-traitées en 2020 par les filiales du Groupe.

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.

5. APERCU DES ACTIVITES

5.1 Principales activités

5.1.1 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 deux programmes en développement clinique à un stade avancé : l'un dans le glaucome (deux études de phase 3) et l'autre dans la blépharite (une étude de phase 2b), un candidat au développement pré-clinique dans le glaucome et deux produits licenciés et commercialisés par des partenaires exclusifs :

- NCX 470, un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO), est en cours d'évaluation dans deux études cliniques de phase 3, les études Mont Blanc et Denali, pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Les premiers résultats de l'étude Mont Blanc sont actuellement attendus au premier semestre 2022 et ceux de l'étude Denali au quatrième trimestre 2022.
- NCX 4251, une suspension ophtalmique innovante et brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone, est en cours d'évaluation dans une étude clinique de phase 2b, l'étude Mississippi, pour le traitement des épisodes aigus de blépharite. Les premiers résultats sont actuellement attendus au quatrième trimestre 2021.
- NCX 1728, un candidat au développement sélectionné dans une nouvelle classe de composés modulés par le NO réduisant la PIO pour le glaucome.
- VYZULTA[®], indiqué pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, est commercialisé aux Etats-Unis, au Canada, en Argentine et au Mexique dans le cadre d'un accord de concession de licence exclusif mondial avec Bausch + Lomb, une société de Bausch Health Companies Inc. VYZULTA est également approuvé en Colombie, en Corée du Sud, à Hong Kong, à Taiwan et en Ukraine.
- 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, société acquise par Santen Pharmaceutical Co., Ltd en septembre 2020. Une étude clinique de phase 3 pour ZERVIAE est actuellement conduite en Chine par Ocumension Therapeutics, le partenaire exclusif de Nicox pour le développement et la commercialisation de ZERVIAE en Chine. ZERVIAE fait également l'objet d'accords de concession de licence exclusifs pour son développement et sa commercialisation dans plusieurs autres territoires.

Le principal candidat médicament de Nicox, NCX 470, utilise la même technologie que VYZULTA, son produit commercialisé, en s'appuyant sur l'expertise exclusive de Nicox pour développer de nouvelles molécules brevetables qui, selon la Société, sont de nouvelles entités chimiques (NECs), qui libèrent du NO. Le NO est une petite molécule messenger qui cible une enzyme intracellulaire, la guanylate cyclase soluble (sGC). Le NO, naturellement présent dans les tissus oculaires, joue un rôle essentiel dans la régulation de la PIO et peut être lié avec un agent pharmaceutique pour potentiellement augmenter son effet 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 Nicox de réduire davantage la PIO que la molécule parente seule. Nicox estime que la conception de ses molécules propriétaires possédant un double mécanisme d'action permettrait d'obtenir une réduction de la PIO plus importante que le composé parent seul.

Candidats médicaments

NCX 470, issu de la plateforme de recherche de composés donneurs de NO brevetés de Nicox, est le candidat médicament principal de Nicox. NCX 470, que la Société estime être une nouvelle entité chimique (NEC), est un nouvel analogue de prostaglandine donneur de NO, sous forme de solution ophtalmique, actuellement à un stade avancé de développement clinique pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Suite à une réunion de fin de phase 2 positive avec la FDA américaine, Nicox a initié aux Etats-Unis le 1^{er} juin 2020 la première étude clinique de phase 3 Mont Blanc visant à évaluer le NCX 470 pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'étude Mont Blanc est une étude multi-pays, en double insu, d'une durée de 3 mois, en groupes parallèles, visant 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. La dose 0,1% de NCX 470 a été sélectionnée à l'issue de l'étape adaptative de design initiale de l'étude clinique. L'évaluation de l'efficacité primaire est basée sur la PIO aux temps d'évaluation 8h00 et 16h00 à la 2^{ème} semaine, à la 6^{ème} semaine et au 3^{ème} mois. Environ 670 patients devraient être randomisés au cours de l'étude Mont Blanc dans approximativement 50 sites cliniques aux Etats-Unis et dans un petit nombre de sites cliniques en Chine. Les premiers résultats de l'étude Mont Blanc sont actuellement attendus au premier semestre 2022. Le 9 novembre 2020, Nicox a initié aux Etats-Unis la deuxième étude clinique de phase 3 Denali, financée à parts égales par Nicox et Ocumension Therapeutics, son partenaire chinois pour le développement et la commercialisation de NCX 470 en Chine. L'étude Denali, d'une durée de 3 mois, 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 cette étude, qui comprendra également une étude de sécurité à long terme, 670 patients devraient être randomisés dans approximativement 50 sites cliniques aux Etats-Unis et en Chine, avec une majorité de patients recrutés aux Etats-Unis. L'étude Denali, ainsi que l'étude Mont Blanc, 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. Les premiers résultats de l'étude Denali sont actuellement attendus au quatrième trimestre 2022. Dans l'étude clinique de phase 2 Dolomites, multicentrique, de dose-réponse, menée aux Etats-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 dans le VYZULTA et le NCX 470, découvertes utilisant cette technologie, pourraient 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 de 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.

Nicox concentre 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. La plateforme de recherche de Nicox a produit des composés donneurs de NO, VYZULTA et NCX 470. VYZULTA a démontré, dans des études cliniques randomisées, une réduction de la PIO plus importante que celle observée avec le composé parent analogue de prostaglandine (PGA), qui pourrait être due à une réduction supplémentaire de la PIO attribuable au mécanisme d'action donneur de NO. Ces enseignements clés, issus des recherches sur les donneurs de NO purs, 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. NCX 1728 est le premier d'une nouvelle classe de composés où les effets modulés par le NO sont renforcés par l'action concomitante, dans la même molécule, de l'inhibition de la phosphodiesterase-5 (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 classe a le potentiel d'être développée seule, comme thérapie adjuvante ou en combinaisons à doses fixes avec le latanoprost ou un autre analogue de PGA pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

Outre les candidats médicaments donneurs de NO au stade de développement préclinique et clinique, le portefeuille de Nicox comprend un candidat médicament issu d'une formulation innovatrice et brevetée d'une molécule d'usage bien établi, précédemment utilisée dans d'autres pathologies et domaines thérapeutiques, ayant le potentiel d'offrir de nouveaux traitements pour diverses pathologies oculaires.

NCX 4251, nouvelle suspension ophtalmique innovatrice et brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone de Nicox, est développée comme traitement topique ciblé des paupières pour les patients présentant des épisodes aigus de blépharite, une pathologie courante de l'œil caractérisée par une inflammation des paupières. 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, et dont l'affinité pour les récepteurs aux glucocorticoïdes est environ dix fois supérieure à celle de la dexaméthasone, un corticostéroïde couramment utilisé en ophtalmologie. Nicox estime que c'est la première fois que le propionate de fluticasone est développé pour une indication ophtalmique et que le NCX 4251 est le premier candidat médicament développé en tant que traitement topique ciblé des paupières pour des patients présentant des épisodes aigus de blépharite. L'étude Mississippi, une étude clinique de phase 2b pour le NCX 4251 visant à évaluer la dose à 0,1% de NCX 4251 administrée une fois par jour, comparé au placebo, chez des patients présentant des épisodes aigus de blépharite a été initiée aux Etats-Unis le 14 décembre 2020. Dans l'étude Mississippi, 200 patients devraient être randomisés dans 5 à 10 sites cliniques aux Etats-Unis. Le critère d'évaluation principal est la proportion de patients obtenant au Jour 15 une guérison complète de la rougeur de la paupière, de la présence de débris sur la paupière et d'inconfort palpébral, signes et symptômes caractéristiques de la blépharite. Les critères d'évaluation secondaires incluent également les signes et symptômes de la sécheresse oculaire. Les premiers résultats de l'étude Mississippi sont actuellement attendus au quatrième trimestre 2021. Si NCX 4251 atteint le critère d'évaluation

principal pour la blépharite, l'étude Mississippi pourrait être la première des deux études pivotales requises par la FDA américaine pour la soumission d'une demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis pour la blépharite. NCX 4251 a achevé l'étude clinique de phase 2 Danube, multicentrique, en dose croissante, de première administration chez l'homme, menée aux Etats-Unis chez 36 patients, qui a évalué sa sécurité et sa tolérabilité chez des patients présentant des épisodes aigus de blépharite. Dans l'étude Danube, NCX 4251 a atteint l'objectif principal de sélection de la dose 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. Dans l'étude Dolomites, la dose sélectionnée de NCX 4251 à 0,1% a également démontré une efficacité prometteuse sur les paramètres exploratoires de réduction des signes et symptômes de la sécheresse oculaire.

Produits

Le produit commercial phare de Nicox, VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024%, est le premier produit approuvé par la FDA américaine à utiliser une molécule issue de la plateforme de recherche de composés donneurs de NO brevetés de Nicox. 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 Etats-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 approuvé par la FDA américaine pour la réduction de la PIO dont l'un des métabolites est l'oxyde nitrique. 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 Etats-Unis pour la réduction de la PIO. VYZULTA fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif mondial avec Bausch + Lomb, une société de Bausch Health Companies Inc., et est commercialisé aux Etats-Unis, au Canada, en Argentine et au Mexique. VYZULTA a été également approuvé en Colombie, en Corée du Sud, à Hong Kong, Taiwan et en Ukraine.

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 pour une application topique oculaire. 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 Etats-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 également l'objet d'accords de concession de licence exclusifs pour son développement et sa commercialisation avec Ocumension Therapeutics sur les marchés chinois et de la majorité d'Asie du Sud-Est, avec Samil Pharmaceutical en Corée du Sud et avec ITROM Pharmaceutical Group dans les Etats Arabes du Golfe. Ocumension a initié une étude clinique de phase 3 en Chine pour ZERVIAE en décembre 2020. 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 ZERVIAE aux États-Unis pourrait être suffisante pour une demande d'autorisation de mise sur le marché en Chine.

Marché des produits ophtalmiques

Les traitements actuels du glaucome à angle ouvert 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 agents de première ligne réduisant la PIO dans le glaucome, plusieurs médicaments ont été approuvés et la concurrence des génériques est importante dans cette classe. Aux États-Unis, les analogues de prostaglandine ont remplacé les bêtabloquants en tant que traitement de première ligne. Avant l'approbation de VYZULTA, aucun médicament pour la réduction de la PIO avec un nouveau mécanisme d'action n'avait été approuvé, ni aux États-Unis, ni dans l'Union Européenne, depuis la commercialisation du premier analogue de prostaglandine il y a plus de 20 ans, 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.

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 sont maintenant disponibles en tant que génériques aux États-Unis, également délivrés sans ordonnance avec certains antihistaminiques topiques. Néanmoins, de nouveaux produits pour cette pathologie sont nécessaires afin d'élargir les options de traitements proposées aux médecins et aux patients.

Le marché de la blépharite n'est pas bien défini. Bien que des pommades et des collyres antimicrobiens et antibiotiques soient indiqués pour le traitement de la blépharite, comme celui pour d'autres affections, il n'existe, selon la Société, aucun produit indiqué seulement et spécifiquement pour le traitement des épisodes aigus de blépharite. Nicox estime que cela crée une opportunité significative pour de futures thérapies développées spécifiquement pour la blépharite. Les stéroïdes topiques, les antibiotiques et leurs combinaisons sont souvent prescrits pour le traitement de la blépharite aiguë et de la blépharite chronique. En plus des produits pharmaceutiques délivrés sans ordonnances, les traitements standards actuels comprennent le nettoyage des paupières par l'utilisation d'une solution savonneuse non irritante diluée.

Selon IQVIA Health Analytics, les ventes mondiales de produits ophtalmiques ont atteint 21,9 milliards de dollars en 2019 et augmentent à raison de 6% par an depuis 2015. Aux États-Unis seuls, les ventes de produits ophtalmiques ont atteint 8,8 milliards de dollars en 2019 et augmentent également à raison de 6% par an depuis 2015. En ce qui concerne les marchés cibles de la Société, les ventes mondiales des traitements ciblant le glaucome ont totalisé 6,6 milliards de dollars, représentant 30% des 21,9 milliards de dollars du marché mondial des médicaments ophtalmiques. Aux États-Unis, les ventes des traitements pour le glaucome ont généré environ 3,2 milliards de dollars aux États-Unis en 2019, avec un taux de croissance annuel de 6% depuis 2015 et représentant 37% des 8,8 milliards de dollars générés au total par les ventes de médicaments ophtalmiques en 2019 aux États-Unis. Bien qu'il n'existe aucun traitement approuvé pour la blépharite exclusivement, le potentiel marché pour le traitement des épisodes aigus de la blépharite aux États-Unis seuls, selon la Société, pourrait représenter plus de 700 millions de dollars par an et atteindre plus d'un milliard de dollars d'ici 2024. Par ailleurs, les traitements topiques disponibles sur prescription pour les allergies oculaires génèrent environ 400 millions de dollars par an

aux Etats-Unis, ce chiffre n'incluant pas les ventes substantielles de médicaments vendus sans ordonnance pour soulager les symptômes de l'allergie oculaire.

Le portefeuille de brevets de Nicox comprend des brevets et des demandes de brevet portant sur des compositions de matières (*composition of matter*), des compositions pharmaceutiques et des méthodes d'utilisation de ses candidats médicaments. Aux Etats-Unis, la Société a des protections par brevets pour VYZULTA (jusqu'en 2025), ZERVIAATE (jusqu'en 2032), et pour les candidats médicaments, NCX 470 (brevet couvrant sa composition de matière aux Etats-Unis jusqu'en 2029 et brevet de formulation jusqu'en 2039) et NCX 4251 (jusqu'en 2033). Ces dates n'incluent pas de potentielles extensions de brevets qui seraient disponibles. En particulier, Nicox estime que les brevets américains couvrant VYZULTA peuvent être prolongés jusqu'en 2030.

Au 31 décembre 2020, Nicox employait 34 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. Le siège social est situé à Sophia Antipolis, Valbonne, en France et la Société est cotée sur le marché Euronext Paris (COX.PA) depuis 1999.

5.1.2 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 de candidats médicaments 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 blépharite ;
- Sa plateforme de recherche reconnue de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) qui, selon la Société, offre 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 et démontré ensuite par les résultats de l'étude clinique de phase 2 Dolomites du NCX 470 ;
- Ses produits commercialisés aux Etats-Unis, VYZULTA (qui est également commercialisé dans certains autres territoires en dehors des Etats-Unis) et ZERVIAATE qui pourraient tous deux potentiellement obtenir l'autorisation de commercialisation dans d'autres pays pour lesquels les données relatives aux deux produits soumises à la FDA américaine sont suffisantes et ou de nouvelles données peuvent être générées pour obtenir une approbation ;
- Sa capacité à identifier et à promouvoir efficacement d'autres candidats médicaments, tel que le NCX 1728, à la fois grâce à ses efforts en matière de recherche et développement interne et au travers de possibles opportunités d'obtention de licences ou d'acquisitions d'autres produits ophtalmiques ou de candidats médicaments qui pourraient compléter son portefeuille actuel ;
- 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, Sa capacité 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, et des partenariats de commercialisation, tels que le démontrent ses accords de concession de licence avec Eyevance Pharmaceuticals, Samil Pharmaceutical et ITROM Pharmaceutical Group ;

- 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 AG, Inspire Pharmaceuticals, Parion Sciences et ISTA Pharmaceuticals, Inc.

5.1.3 Stratégie de la Société

L'objectif de la Société est de devenir une société pharmaceutique dans le domaine de l'ophtalmologie complètement intégrée et spécialisée dans la découverte, le développement et la commercialisation de nouveaux traitements pour les pathologies oculaires avec des besoins médicaux insuffisamment ou non satisfaits. Les éléments clé de sa stratégie sont les suivants :

- ***Faire progresser rapidement ses candidats médicaments au travers du développement clinique jusqu'à leur approbation aux États-Unis.*** Son portefeuille de candidats médicaments comprend le NCX 470 pour le glaucome et le NCX 4251 pour la blépharite. Nicox prévoit de développer et de commercialiser ses candidats médicaments en interne dans des marchés clé dont les Etats-Unis et de garder les droits pour l'Europe pour de potentiels futurs partenariats ou pour une commercialisation directe.
- ***Optimiser le développement au travers de partenariats.*** Nicox cherche à optimiser le développement et la commercialisation de ses candidats médicaments en dehors des Etats-Unis au travers de collaborations nationales lui permettant de s'appuyer sur les ressources d'un partenaire, telles que les partenariats avec Ocumension pour le NCX 470 sur les marchés chinois, de Corée et d'Asie du Sud-Est et pour le NCX 4251 sur le marché chinois. Dans certains cas, la Société pourrait conclure un partenariat pour un de ses programmes pour un développement exclusif.
- ***Avancer le développement des autres candidats médicaments.*** Nicox prévoit d'avancer le développement du NCX 1728, premier candidat au développement sélectionné dans une nouvelle classe de composés modulés par le NO réduisant la PIO. La Société regarde aussi les opportunités d'acquisition au travers de licences ou d'acquisitions d'autres produits ou candidats médicaments ophtalmiques.
- ***S'appuyer sur les revenus de VYZULTA dans le domaine du glaucome, au travers du partenariat avec Bausch + Lomb.*** Selon les termes de l'accord de concession de licence mondial exclusif, Bausch + Lomb est responsable de toutes les activités de

commercialisation. Nicox pourrait recevoir de Bausch + Lomb de futurs paiements d'étape pouvant atteindre un montant maximum de 150 millions de dollars net et des redevances échelonnées nettes de 6 à 12 %, après déduction des paiements dus à Pfizer selon les termes du contrat de l'accord de résiliation conclu en 2009 où Nicox a recouvré les droits pour VYZULTA. La Société estime que l'expérience de Bausch + Lomb en matière de commercialisation de produits ophtalmiques lui permettra de générer des retombées significatives dans le cadre de ce partenariat.

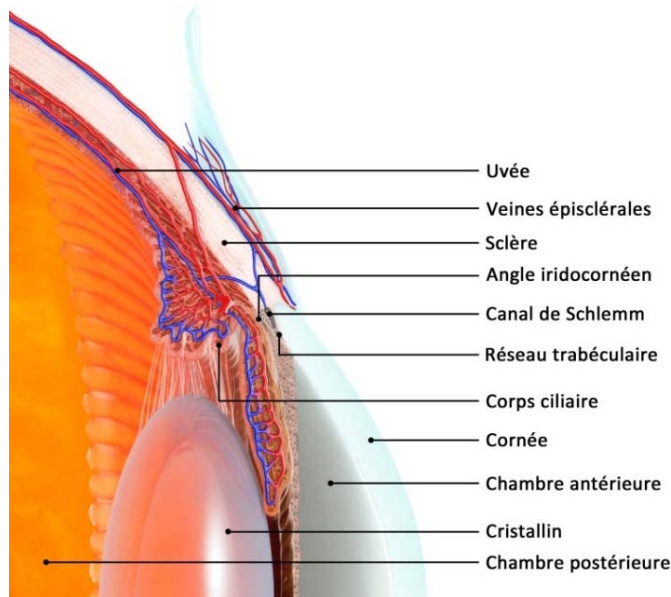
- **Maximiser la valeur de ZERVIATE à travers des partenariats.** En septembre 2017, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Eyeavance Pharmaceuticals pour la commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis où il est commercialisé depuis mars 2020. Nicox a également conclu des accords de concession de licence exclusifs pour le développement et la commercialisation de ZERVIATE avec Ocumension Therapeutics sur le marché chinois en mars 2019 et sur les marchés de la majorité des pays d'Asie du Sud-Est suite à une extension en mars 2020 des droits qui lui sont alloués, ainsi qu'avec Samil Pharmaceutical en décembre 2019 en Corée du Sud et en août 2020 avec ITROM Pharmaceutical Group pour les Etats Arabes du Golfe. Comme pour VYZULTA, cette stratégie permettrait à la Société d'exploiter ses ressources internes de façon efficace tout en générant un bénéfice financier significatif. La Société est actuellement à la recherche de partenaires pouvant obtenir l'approbation de ZERVIATE et l'autorisation de le commercialiser dans d'autres pays en dehors des Etats-Unis.

5.1.4 Informations sur l'œil

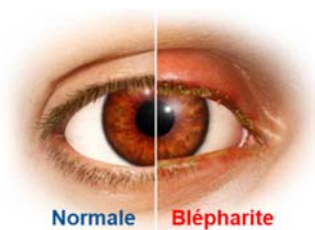
L'œil est un globe fibreux qui garde sa géométrie sphérique en étant rempli d'un liquide nommé humeur aqueuse dans la partie antérieure de l'œil adjacente à la cornée (également appelé segment antérieur) et un gel nommé humeur vitrée dans la partie postérieure de l'œil adjacente à la rétine (également 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 le glaucome.

La blépharite est une affection, caractérisée par une douleur, une rougeur et un gonflement du bord des paupières, potentiellement accompagnée de desquamations, telle qu'illustrée par la photo ci-dessous. La blépharite peut se manifester sous deux formes. La blépharite antérieure affecte le bord externe des paupières, où les cils sont implantés, et ses causes les plus fréquentes sont la présence d'une bactérie appelée *demodex* (un petit acarien vivant à l'intérieur des follicules pileux) et les desquamations cutanées. La blépharite postérieure affecte le bord interne des paupières, la muqueuse qui entre en contact avec le film lacrymal de l'œil. Sa cause la plus fréquente est liée à un dysfonctionnement de certaines glandes des paupières ou glandes de Meibomius. L'acné rosacée et les desquamations cutanées peuvent provoquer une blépharite postérieure. Les deux formes de la blépharite sont associées à une inflammation importante de la paupière.

L'image ci-dessous représente une section transversale du système de drainage lacrymal de l'œil.





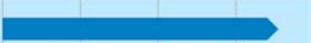




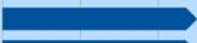





L'image ci-dessous montre l'inflammation (rougeur et gonflement) de la paupière causée par la blépharite.



5.1.5 Le portefeuille de la Société

Nicox estime avoir un portefeuille solide dans le glaucome et plus largement dans des pathologies oculaires du segment antérieur (le devant de l'œil) avec deux produits commercialisés, un candidat médicament en phase 3 de développement clinique et un autre en phase 2b ainsi qu'un programme à un stade précoce de développement. L'évolution future de la Société dépend de l'issue des activités de développement de la Société et de sa capacité à financer ses programmes.

Le tableau ci-dessous présente les principales informations sur les produits approuvés et commercialisés ainsi que les candidats médicaments au stade de développement non clinique et clinique.

Produits et candidats médicaments/ Indications	Stades de développement							
	Non clinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3	AMM	Commer cialisé	Etapes attendues	
Candidats médicaments donneurs de NO ciblant le glaucome								
NCX 470 analogue de prostaglandine donneur de NO de deuxième génération Glaucome	  Marché chinois							Premiers résultats de phase 3 / 1 ^{er} semestre 2022
NCX 1728 nouveau composé modulé par le NO réduisant la PIO Glaucome								Entrée en développement pré-IND
Formulation novatrice ciblant blépharite / sécheresse oculaire								
NCX 4251 propionate de fluticasone Blépharite Sécheresse oculaire	  Marché chinois							Premiers résultats de phase 2b / 4 ^{ème} trimestre 2021 Initiation Phase 2
Produits licenciés commercialisés								
VYZULTA® Glaucome	 BAUSCH+LOMB Mondial							Croissance des revenus
ZERVIAE™ Conjonctivite allergique	 Etats-Unis  Marché chinois							Croissance des revenus Résultats de phase 3



VYZULTA et BAUSCH + LOMB sont des marques commerciales de Bausch & Lomb Incorporated ou de ses filiales.

Présentation générale

Le portefeuille de Nicox comprend des candidats médicaments au stade d'études cliniques et à un stade précoce de développement ayant le potentiel d'offrir de nouveaux traitements dans diverses pathologies oculaires. Les candidats médicaments axés sur la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire sont issus de sa plateforme de recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) brevetés. Nicox développe également une formulation innovante et brevetée d'une molécule, d'usage bien établi, qui a été utilisée précédemment dans d'autres indications et domaines thérapeutiques.

Le portefeuille comprend également deux produits commercialisés ; VYZULTA commercialisé aux Etats-Unis, au Canada, en Argentine et au Mexique par le partenaire mondial exclusif Bausch + Lomb et également approuvé en Colombie, en Corée du Sud, à Hong Kong, à Taiwan et en Ukraine, et ZERVIAE, commercialisé depuis mars 2020 aux Etats-Unis par le 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. Conformément à la stratégie de positionnement de Nicox dans le domaine de l'ophtalmologie, sa plateforme de recherche se concentre maintenant sur les pathologies de l'oeil où il a été démontré que le NO joue un rôle important.

Le NO est une petite molécule messager qui cible une enzyme intracellulaire, la sGC qui convertit la guanosine triphosphate en un second messager 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 GMPc. De plus, l'effet du NO pourrait être intensifié et/ou prolongé par les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (PDE-5), qui inhibent la dégradation de la guanosine monophosphate cyclique (cGMP) en conséquence de la stimulation par le NO.

Des études ont montré que l'administration topique de donneurs de NO classiques tels que la nitroglycérine, l'isosorbide mononitrate 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.

A ce jour, il a été prouvé que le NO joue un rôle clé dans la régulation de la PIO. Une entité donneuse de NO peut être liée avec un autre agent pharmaceutique pour améliorer l'efficacité de la réduction de la PIO comme c'est le cas avec son principal candidat médicament en développement clinique, le NCX 470, et son produit commercialisé VYZULTA avec le même mécanisme d'action. La libération de NO et l'activation de la sGC qui en découle constituent l'un des mécanismes qui pourrait conduire à une réduction de la PIO par les nouvelles molécules de Nicox. La Société estime que la conception de ses molécules propriétaires possédant un double mécanisme d'action permettrait d'obtenir une réduction de la PIO plus importante que le composé parent seul. Sur la base de cette approche, son produit approuvé et licencié, VYZULTA[®], et son candidat médicament, NCX 470 qui est actuellement en développement clinique, sont composés d'un analogue de prostaglandine (PGA) parent et d'un donneur de NO. NCX 470, un nouvel analogue de prostaglandine donneur de NO, a démontré une supériorité statistique sur le latanoprost, sur la base du plan d'analyse statistique pré-spécifié de réduction de la PIO, dans l'étude clinique de phase 2 Dolomites. La Société estime que le NCX 470 a le potentiel de devenir le premier produit non combiné approuvé présentant une supériorité statistique sur un analogue de prostaglandine. La Société estime également que le NCX 470 a le potentiel de réduire la PIO plus que le bimatoprost, un analogue de prostaglandine approuvé par la FDA américaine, qui est le leader actuel du marché américain en termes de ventes commercialisé sous le nom de spécialité LUMIGAN. Les résultats de l'étude de phase 2 Dolomites sur le NCX 470 ainsi que les résultats positifs des études cliniques de phase 2 et de phase 3 obtenus avec le latanoprostène bunod, et, par la suite, l'approbation de VYZULTA par la FDA américaine, confirment le potentiel de ce double mécanisme d'action avec la plateforme de recherche de composés donneurs de NO brevetés de la Société dans l'ophtalmologie. Actuellement, en dehors de VYZULTA, il n'y a pas d'autre molécule donneuse de NO approuvée pour des pathologies ophtalmiques aux Etats-Unis.

Plateforme de recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) et activités de recherche en cours

Nicox a développé une position stratégique et scientifique de leader dans l'application thérapeutique de composés donneurs de NO, fondée sur sa plateforme de recherche de composés donneurs de NO brevetés. En utilisant son expertise exclusive dans le développement de nouvelles molécules brevetables, qui, selon

la Société, sont de nouvelles entités chimiques, NECs, 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, créant un portefeuille de brevets significatif.

Nicox concentre 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. La plateforme de recherche de Nicox a produit des composés donneurs de NO, VYZULTA et NCX 470. VYZULTA a démontré, dans des études cliniques randomisées, une réduction de la PIO plus importante que celle observée avec le composé parent analogue de prostaglandine (PGA), qui pourrait être due à une réduction supplémentaire de la PIO attribuable à l'entité donneuse d'oxyde nitrique. Ces enseignements clés, issus des recherches sur les donneurs de NO purs, 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. NCX 1728 est le premier d'une nouvelle classe de composés où les effets modulés par le NO sont renforcés par l'activité concomitante, dans le même molécule, de l'inhibition de la phosphodiesterase-5 (PDE-5). 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 classe a le potentiel d'être développée seule, comme thérapie adjuvante ou en combinaisons à doses fixes avec le latanoprost ou un autre analogue de PGA pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

Mécanisme d'action de l'oxyde nitrique et des analogues de prostaglandine donneuses 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 la 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 la 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.

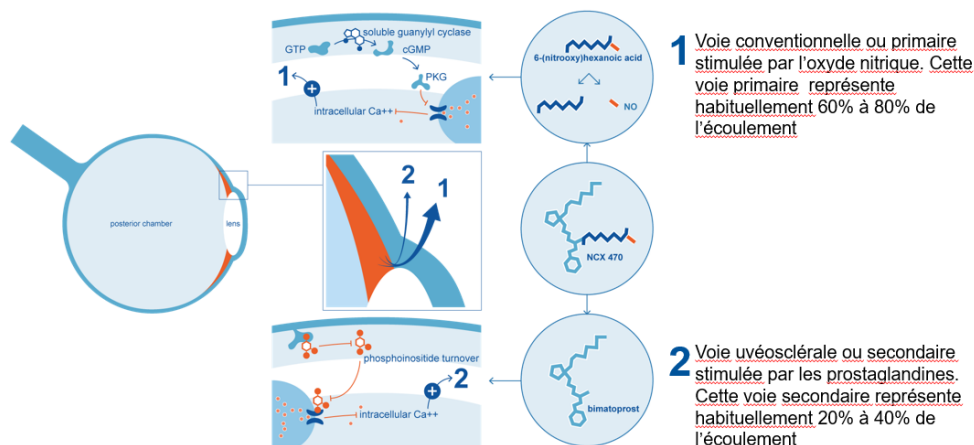
Des données non cliniques et cliniques démontrent que le latanoprostène bunod réduit davantage la PIO que le latanoprost seul dans plusieurs modèles animaux et chez des patients atteints de glaucome. Le

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 davantage étayées par les résultats d'une étude clinique de phase 2 comparant le latanoprostène bunod au latanoprost menée chez des patients atteints de glaucome et d'hypertension oculaire.

Comme mentionné ci-dessus, NCX 470 est un nouvel analogue de prostaglandine donneur de NO que Nicox estime avoir le potentiel de devenir le premier produit non combiné présentant une supériorité statistique sur un analogue de prostaglandine (le latanoprost) et de réduire la PIO plus que le bimatoprost, un analogue de prostaglandine approuvé par la FDA américaine, qui est le leader actuel du marché américain en termes de ventes commercialisé sous le nom de spécialité LUMIGAN. 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 transformés par certaines enzymes présentes 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 spécifiques (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 d'oxyde nitrique : 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.

NCX 470 cible deux voies clé de l'écoulement de l'humeur aqueuse pour la réduction de la PIO



À propos du glaucome

Le glaucome regroupe des pathologies oculaires dans lesquelles le nerf optique est endommagé, ce qui peut entraîner une perte de la vision périphérique irréversible et permanente, et, à terme, de la vision centrale. S'il n'est pas traité, le glaucome peut éventuellement conduire à la cécité et est actuellement considéré comme la seconde cause au niveau mondial pouvant conduire à une cécité totale. Le glaucome est fréquemment lié à une pression intraoculaire (PIO) élevée (en général approximativement au-dessus de 22 mmHg) en raison de l'obstruction ou du mauvais fonctionnement des systèmes de drainage de l'humeur aqueuse dans la partie antérieure de l'œil. Les médicaments actuels visent à réduire la PIO afin de ralentir la progression de la pathologie. Un grand nombre de collyres disponibles sur le marché ont pour fonction, soit de réduire la quantité de fluide produite par l'œil, soit d'améliorer son écoulement hors de l'œil. Près de la moitié de tous les patients atteints de glaucome à angle ouvert doivent utiliser plusieurs médicaments pour abaisser leur PIO au niveau de pression souhaité auquel la perte de vision peut être réduite ou enrayerée. Le recours à plusieurs médicaments pour abaisser la PIO d'un patient au niveau souhaité souligne le besoin de traitements plus efficaces.

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. Cependant, une PIO anormalement élevée peut 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.

Une réduction de la PIO est associée à une diminution du risque de progression du glaucome à angle ouvert, chez les patients atteints d'hypertension oculaire, et à une diminution de progression de perte de la vision chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert. Chaque réduction d'un mmHg de PIO entraîne une réduction du risque de la progression du glaucome à angle ouvert d'environ 10 à 20%. Les

patients atteints de glaucome à angle ouvert qui parviennent à réduire leur PIO voient diminuer le risque de progression de leur maladie et de la perte de la vue.

En 2019, les ventes mondiales des traitements ciblant le glaucome ont totalisé 6,6 milliards de dollars, représentant 30% des 21,9 milliards de dollars du marché mondial des médicaments ophtalmiques. Aux Etats-Unis, les ventes de traitements ciblant le glaucome ont totalisé 3,2 milliards de dollars en 2019 (environ 36 millions de prescriptions), ou 37% des 8,8 milliards de dollars du marché américain des médicaments ophtalmiques. Aux Etats-Unis, 1,5 milliards de dollars, soit environ 50%, des ventes de médicaments ciblant le glaucome étaient des ventes d'analogues de prostaglandine, dont près de 90% étaient des produits de spécialité LUMIGAN et TRAVATAN Z. Plus de 70% 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 le traitement des patients glaucomateux présentant une 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 par un seul collyre analogue de prostaglandine, des thérapies adjuvantes sont ajoutées en complément des analogues de prostaglandine sous forme de second, troisième et quatrième collyres. Les thérapies adjuvantes incluent des bêta-bloquants, des alpha-

agonistes, des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, des inhibiteurs de la rho kinase ou leurs combinaisons à doses fixes. Les ventes totales de traitements adjuvants ont représenté un montant d'environ 1,7 milliard de dollars des 3,2 milliards de dollars de ventes de traitements ciblant le glaucome en 2019. Selon la Société, 3,5% de la population mondiale entre 40 et 80 ans seraient actuellement affectés par les formes les plus courantes du glaucome et en 2019 les États-Unis ont généré environ 36 millions de prescriptions pour des médicaments traitant le glaucome.

Portefeuille de candidats médicaments

NCX 470 –candidat médicament principal de Nicox

NCX 470, que Nicox estime être une nouvelle entité chimique (NEC), est formulé comme une solution ophtalmique de ce nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO) en développement pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. NCX 470 a été évalué dans l'étude clinique de phase 2 Dolomites de sécurité et d'efficacité et est actuellement en phase 3 de deux études cliniques : les études Mont Blanc et Denali. NCX 470 est conçu pour libérer à la fois du bimatoprost et du NO après instillation dans l'œil. Le bimatoprost, commercialisé sous le nom de spécialité LUMIGAN par Allergan Inc., est le principal produit en termes de ventes de la classe des analogues de prostaglandine, la classe de médicaments pour la réduction de la PIO la plus couramment utilisée 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. Bien qu'aucune comparaison directe n'ait été menée, la Société estime que, grâce à l'ajout de NO, le NCX 470 a le potentiel d'avoir une plus grande activité de la réduction de la PIO que celle du bimatoprost.

En décembre 2018, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour le développement et la commercialisation de 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.

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

Nicox a achevé une étude clinique de phase 2 Dolomites, randomisée, en double-insu, de dose-réponse, afin de 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). 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 une analyse supplémentaire 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 cliniques de phase 3 Mont Blanc et Denali pour le NCX 470

Nicox a eu une réunion de fin de phase 2 positive avec la FDA américaine au cours de laquelle ont été convenus le design du programme de phase 3 pour le NCX 470 ainsi que les plans de développement et non cliniques nécessaires à la soumission d'une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis. Le 1^{er} juin 2020, Nicox a initié aux Etats-Unis la première étude clinique de phase 3, Mont Blanc, visant à évaluer le NCX 470 pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'étude Mont Blanc est une étude multi-pays, en double insu, d'une durée de 3 mois, en groupes parallèles, visant 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. L'évaluation

de l'efficacité primaire est basée sur la PIO aux temps d'évaluation 8h00 et 16h00 à la 2^{ème} semaine, à la 6^{ème} semaine et au 3^{ème} mois. Environ 670 patients devraient être randomisés au cours de l'étude Mont Blanc dans approximativement 50 sites cliniques aux Etats-Unis et dans un petit nombre de sites cliniques en Chine. Les premiers résultats de l'étude Mont Blanc sont actuellement attendus au premier semestre 2022.

Le 9 novembre 2020, Nicox a initié la deuxième étude clinique de phase 3 Denali financée à parts égales par Nicox et Ocumension. L'étude Denali d'une durée de 3 mois, 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 cette étude, qui comprendra également une étude de la sécurité à long terme, environ 670 patients devraient être randomisés dans approximativement 50 sites cliniques aux Etats-Unis et en Chine, avec une majorité de patients recrutés aux Etats-Unis. L'étude Denali ainsi que l'étude Mont Blanc 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. Les premiers résultats sont actuellement attendus au quatrième trimestre 2022.

Etude de marché sur le NCX 470

Afin de comprendre le potentiel d'adoption comme thérapie du NCX 470 pour le glaucome et d'évaluer son remboursement et son potentiel de revenu, une agence indépendante spécialisée en études de marchés, possédant une grande expérience dans l'évaluation du marché de l'ophtalmologie, a mené une étude initiale de recherche de marché principal aux Etats-Unis au premier semestre 2019. L'étude de marché était constituée de 40 entretiens avec des leaders d'opinions de l'ophtalmologie aux Etats-Unis, des grands prescripteurs incluant des ophtalmologistes et des optométristes, et des tiers payant.

Divers profils de produits cibles du NCX 470 ont été testés se différenciant entre-eux par une supériorité croissante de la réduction de la PIO comparée au latanoprost 0,005% basée sur l'hypothèse d'un résultat statistiquement significatif en comparaison directe lors d'une étude clinique de phase 3. Les différents niveaux d'efficacité des trois profils de produits cibles testés ont été choisis sur la base des thérapies actuellement approuvées par la FDA américaine. Spécifiquement, pour le premier profil, une supériorité statistique sur le latanoprost similaire à celle de VYZULTA publiée dans l'étude de phase 2 VOYAGER a été sélectionnée mais avec un étiquetage obtenu de la FDA américaine plus avantageux basé sur une comparaison directe lors de la phase 3 vs analogue de prostaglandine (PGA) pour le NCX 470 ; pour le second profil, une supériorité statistique sur le latanoprost similaire à celle publiée pour ROCKLATAN dans l'étude clinique de phase 3 Mercury-1 au 3^{ème} mois a été sélectionnée mais avec une sécurité et une tolérance améliorées vs ROCKLATAN ; et enfin pour le troisième profil, une supériorité statistique de ~2 mmHg ou plus sur le latanoprost a été sélectionnée. Pour les trois profils, la sécurité et la tolérabilité étaient identiques et basées sur les PGAs existants.

Sur la base de l'étude de marché, la Société a conclu qu'il y avait une opportunité d'avoir un produit impactant quel que soit le profil parmi les trois testés et que le potentiel de marché augmentait avec l'ampleur de l'amélioration de la réduction de la PIO. Plus spécifiquement, les résultats ont indiqué que le profil de produit basé sur VYZULTA avait un revenu potentiel net maximum aux Etats-Unis de 230 millions de dollars (25% des parts du marché des médicaments de première ligne vendus sous marques), que le produit potentiel basé sur Mercury-1 ROCKLATAN mais avec une sécurité et une tolérabilité sur ROCKLATAN avait un revenu potentiel net maximum aux Etats-Unis de 310 millions de dollars (35% des parts du marché des médicaments de première ligne vendus sous marques) et que le profil basé sur

une supériorité de ~2 mmHg ou plus sur le latanoprost avait un revenu potentiel net maximum aux Etats-Unis de 540 millions de dollars (60% des parts du marché des médicaments de première ligne vendus sous marques). Les prévisions ci-dessus incluent des estimations de croissance future du marché et supposent qu'un niveau de remboursement adéquat existe.

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 dans un modèle non clinique) lorsqu'il est testé avec des solutions contenant des molécules en nombre et concentration équivalents. Qui plus est, et de façon remarquable, dans des modèles non cliniques d'hypertension oculaire chez le lapin, dans lesquels le bimatoprost ne produisait pas 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 sur la réduction de la PIO.

NCX 4251

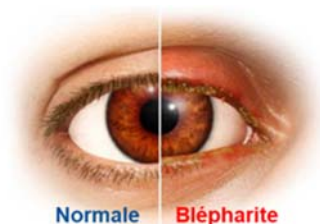
Le deuxième candidat médicament de Nicox en développement clinique, qui s'appuie sur une molécule connue, est le NCX 4251, une suspension innovante et brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone développée comme traitement topique ciblé des paupières pour des patients présentant des épisodes aigus de blépharite. Nicox a finalisé une étude clinique de phase 2 Danube pour le NCX 4251 et conduit actuellement une étude de phase 2b Mississippi, une étude plus large, initiée aux Etats-Unis le 14 décembre 2020 et dont les premiers résultats sont actuellement attendus au quatrième trimestre 2021. La Société estime que c'est la première fois que le propionate de fluticasone est développé dans une indication ophtalmique et le NCX 4251 est le premier candidat médicament développé comme traitement topique ciblé des paupières pour des patients présentant des épisodes aigus de blépharite. Ainsi, Nicox estime que le NCX 4251 pourrait obtenir un statut de premier dans cette classe thérapeutique comme traitement pour cette indication. La blépharite est une pathologie courante de l'œil caractérisée par une inflammation des paupières. NCX 4251 sera administré en application topique à l'aide d'un bâtonnet applicateur sur le bord de la paupière directement à l'endroit du foyer de l'affection, minimisant ainsi une potentielle exposition du médicament dans la cornée, laquelle peut provoquer des effets secondaires, tels qu'une augmentation de la pression intraoculaire, identifiés avec les stéroïdes topiques actuels.

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.

À propos de la blépharite

La blépharite est une affection, caractérisée par une douleur, une rougeur et un gonflement du bord des paupières, potentiellement accompagnée de desquamations, telle qu'illustrée par la photo ci-dessous. Elle peut se manifester sous deux formes. La blépharite antérieure affecte le bord externe des paupières, où les cils sont implantés, et ses causes les plus fréquentes sont la présence d'une bactérie appelée *demodex* (un petit acarien vivant à l'intérieur des follicules pileux) et les desquamations cutanées. La blépharite postérieure affecte le bord interne des paupières, la muqueuse qui entre en contact avec le film lacrymal de l'œil. Sa cause la plus fréquente est liée à un dysfonctionnement de certaines glandes des paupières ou glandes de Meibomius. L'acné rosacée et les desquamations cutanées peuvent provoquer une blépharite postérieure. Les deux formes de blépharite sont associées à une inflammation significative de la paupière.

L'image ci-dessous illustre un exemple de cette pathologie :



La blépharite est souvent associée à d'autres affections comme la sécheresse oculaire, avec une incidence identique ou supérieure à celle de la sécheresse oculaire lors de l'évaluation de patients symptomatiques (incidence de la blépharite 24% versus incidence de la sécheresse oculaire 21%). Les patients souffrant à la fois de blépharite et de sécheresse oculaire semblent attester que l'amélioration de la blépharite conduit à une amélioration de la sécheresse oculaire. Il n'y a pas de consensus définitif sur la prévalence de cette maladie. Cependant, les études montrent que la blépharite est l'une des affections les plus courantes rencontrées par les cliniciens. En effet, 37% et 47% des patients consultant des ophtalmologistes et des optométristes présentent des symptômes de cette maladie.

Il n'existe actuellement aucun médicament délivré sur ordonnance approuvé par la FDA américaine indiqué pour la blépharite spécialement, ce qui limite la capacité à estimer sa prévalence et, par conséquent, la taille de ce marché. Cependant, des produits antimicrobiens et antibiotiques, tels que des pommades et des collyres, sont indiqués pour le traitement de la blépharite, mais aussi pour celui d'autres affections. Parmi les options de traitement figurent également des solutions nettoyantes de la paupière, des stéroïdes ophtalmiques topiques, des antibiotiques ophtalmiques topiques et des combinaisons stéroïdes/antibiotiques ophtalmiques topiques. La Société estime que le marché pour le traitement des épisodes aigus de la blépharite aux Etats-Unis seuls pourrait représenter un total de plus de 700 millions de dollars, atteignant un montant de plus de 1 milliard de dollars d'ici 2024. Les études révèlent que les ophtalmologistes et les optométristes considèrent l'activité anti-inflammatoire comme la propriété la plus importante d'un produit dans le choix d'un traitement pour les deux formes de blépharite, ce qui milite en faveur du développement du NCX 4251.

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.

De même que pour ZERVIAE, la Société a l'intention d'obtenir l'approbation réglementaire du NCX 4251 au titre de la section 505(b)(2) de la procédure réglementaire de la FDA américaine, ce qui 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.

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 a évalué la sécurité et la tolérabilité du NCX 4251 par rapport au placebo 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 2 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 placebo une fois par jour (n=10 pour NCX 4251 et n=5 pour placebo) et NCX 4251 0,1% versus placebo deux fois par jour (n=10 pour NCX 4251 et n=11 pour placebo) 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 placebo avec p=0,047 pour l'oeil étudié et p=0,025 pour l'oeil étudié et l'oeil 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 est 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.

Etude clinique de phase 2b Mississippi en cours

Nicox conduit actuellement l'étude clinique de phase 2b Mississippi pour le NCX 4251 initiée aux Etats-Unis le 14 décembre 2020. L'étude Mississippi, menée chez 200 patients, vise à évaluer la dose à 0,1% de NCX 4251 administrée une fois par jour, comparé au placebo, chez des patients présentant des épisodes aigus de blépharite. Le critère d'évaluation principal est la proportion de patients obtenant au jour 15 une guérison complète de la rougeur de la paupière, de la présence de débris sur la paupière et d'inconfort

palpébral, signes et symptômes caractéristiques de la blépharite. Les premiers résultats sont actuellement attendus au quatrième trimestre 2021. Si le critère d'évaluation principal pour la blépharite pour le NCX 4251 est atteint, l'étude Mississippi pourrait être la première des deux études pivotales requises par la FDA américaine pour la soumission d'une demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis. L'étude Mississippi est également conçue pour évaluer l'effet du NCX 4251 dans les signes et symptômes de la sécheresse oculaire, ce qui ouvre la voie à un potentiel futur programme séparé de phase 3 dans cette indication.

NCX 1728 - Premier d'une nouvelle classe de composés modulés par le NO réduisant la pression intraoculaire

Nicox concentre ses efforts en matière de recherche sur des pathologies oculaires dans lesquelles l'oxyde nitrique (NO) pourrait jouer un rôle majeur dans le contrôle de la PIO. La plateforme de recherche de Nicox a produit des composés donneurs de NO, VYZULTA et NCX 470. VYZULTA a démontré, dans des études cliniques randomisées, une réduction de la PIO plus importante que celle observée avec le composé parent analogue de prostaglandine (PGA), qui pourrait être due à une réduction supplémentaire de la PIO attribuable au mécanisme d'action donneur de NO. Ces enseignements clés, issus des recherches sur les donneurs de NO purs, 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. NCX 1728 est le premier d'une nouvelle classe de composés où les effets modulés par le NO sont renforcés par l'action concomitante, dans la même molécule, de l'inhibition de la phosphodiesterase-5 (PDE-5). 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 classe a le potentiel d'être développée seule, comme thérapie adjuvante ou en combinaisons à doses fixes avec le latanoprost ou un autre analogue de prostaglandine (PGA) pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. NCX 1741, un analogue du NCX 1728 candidat au développement de Nicox, a démontré une réduction de la PIO de façon similaire au travoprost, avec un délai d'action plus rapide. Le travoprost est un analogue de prostaglandine, une classe de molécules considérée comme le traitement de référence pour la réduction de la PIO chez l'homme.

Produits licenciés

VYZULTA® — produit phare de la Société

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 aux Etats-Unis, au Canada, en Argentine et au Mexique et également approuvé en Colombie, en Corée du Sud, à Hong Kong, à Taiwan et en Ukraine.

Une étude clinique de phase 2 et deux études cliniques de phase 3 ont démontré respectivement avec VYZULTA une plus importante réduction de la PIO à de nombreux temps d'évaluation de l'étude et un profil de sécurité comparable à celui de deux médicaments actuellement disponibles, le latanoprost et le timolol, 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 significativement statistiquement plus importante que la solution ophtalmique de maléate de timolol 0,5 % administré 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 les 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 significativement statistiquement 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 0,024 % 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, une pigmentation accrue de l'iris et de la paupière peuvent 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 a été développé en tant que première et unique forme topique oculaire de la cétirizine. En mai 2017, la FDA américaine a approuvé la demande d'autorisation de mise sur le marché de ZERVIAE pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques.

En septembre 2017, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Eyeavance Pharmaceuticals pour la commercialisation de ZERVIAE aux Etats-Unis où il est sur le marché 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 ZERVIAE sur le marché chinois. Les droits exclusifs ont été étendus à la majorité des marchés d'Asie du Sud-Est en mars 2020. Ocumension a initié une étude clinique de phase 3 en Chine pour ZERVIAE en décembre 2020. 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 pour ZERVIAE aux États-Unis pourraient être suffisants pour une demande d'autorisation de mise sur le marché en Chine.

En décembre 2019, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Samil Pharmaceutical pour le développement et la commercialisation de ZERVIAE en Corée du Sud.

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

L'efficacité de ZERVIAE a été démontrée dans trois études de phase 3 randomisées, en double-insu et contrôle 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 sujets ayant reçu du ZERVIAE ont montré une réduction du prurit oculaire statistiquement et cliniquement significative par rapport au groupe témoin (véhicule) à 15 minutes et 8 heures après instillation ($p < 0,05$).

L'autorisation réglementaire de ZERVIAE 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 sujets 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 ZERVIAE 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. La conjonctivite est 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 représente un total d'environ 400 millions de dollars, ce qui n'inclut pas les ventes substantielles sans ordonnance de collyres qui, selon la Société, sont moins efficaces. Les spécialités sur prescription représentent environ 70% des parts du marché en valeur.

Programme licencié non principal

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. A la suite des résultats des premières études non cliniques sur le naproxcinod dans des modèles de drépanocytose, Fera a décidé de concentrer son développement dans le traitement des crises vaso-occlusives douloureuses de la drépanocytose. Fera a déposé un dossier de désignation de médicament orphelin (*Orphan Drug Designation*, ODD) pour le naproxcinod dans la drépanocytose auprès de la FDA américaine. Le dossier a été refusé. Fera évaluera le naproxcinod comme potentiel traitement adjuvant pour les patients atteints de la COVID-19. Fera prévoit d'initier au début de l'année 2021 des études précliniques de preuve de concept sur des modèles d'infection par la COVID-19.

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 pas de développer le naproxcinod dans l'arthrose.

5.2 Contrats commerciaux, industriels et financiers et propriété intellectuelle

5.2.1 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, société de Bausch Health Companies, Inc., 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 aux États-Unis, au Canada, en Argentine et au Mexique et est également approuvé en Colombie, à Hong Kong, à Taiwan et en Ukraine.

Bausch + Lomb finance les activités de développement et de commercialisation et les deux sociétés gèrent leur collaboration via un comité de direction conjoint. L'accord octroie également à Bausch + Lomb les droits mondiaux exclusifs de développement et de commercialisation d'autres produits contenant du latanoprostène bunod (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. En mars 2018, Nicox et Bausch + Lomb ont amendé le contrat signé en 2010. L'amendement prévoit qu'à compter du 1er 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. 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. Le prochain paiement d'étape dû par Bausch + Lomb, à l'atteinte de ventes nettes pour VYZULTA de 100 millions de dollars, demeure d'un montant de 20 millions de dollars, comme prévu initialement, dont 15 millions de dollars dus à Pfizer.

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 Etats-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 promotion du latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA) aux Etats-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 pour la commercialisation de ZERVIA TE 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 règlementaires et de fabrication de 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%, fonction des futures ventes nettes de ZERVIA TE. 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 ZERVIA TE aux Etats-Unis où ZERVIA TE est commercialisé depuis mars 2020. En février 2021, Eyeavance a conclu un partenariat avec Hikma Pharmaceuticals pour élargir la promotion de ZERVIA TE 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 ZERVIA TE 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 un préavis 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.

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. 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 sera mis en place avec des représentants des deux sociétés afin de veiller à ce que le développement du naproxcinod se poursuive en conformité avec le contrat.

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 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 ZERVIA TE devrait pouvoir intervenir sur la seule base du dossier d'autorisation de mise sur le marché américain approuvé.

Ocumention Therapeutics

En décembre 2018, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Ocumention 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 ou le marché chinois. Deux études cliniques de phase 3 Mont Blanc et Denali pour le NCX 470 sont actuellement menées et sont 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. Toutes les activités de développement sont supervisées par un Comité de Développement Conjoint comprenant des représentants des deux sociétés, Ocumention étant responsable d'entreprendre toutes les activités à ses propres frais. Nicox a concédé à Ocumention 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'Ocumention un paiement initial de 3 millions d'euros et était éligible à recevoir un paiement supplémentaire de 2,5 millions d'euros lorsque Nicox initie une étude clinique de phase 3 pour le NCX 470 en dehors du territoire objet de l'accord, ainsi que 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. Cependant, l'accord de licence a été amendé en mars 2020. Ocumention 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 paiera 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 Ocumention 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 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 initial et supplémentaires.

En mars 2019, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Ocumention pour le développement et la commercialisation sur le marché chinois de son produit, ZERVIA TE® pour le traitement des conjonctivites allergiques. Toutes les activités de développement seront supervisées par un Comité de Gouvernance Conjoint comprenant des représentants des deux sociétés, Ocumention étant responsable de toutes les activités à ses propres frais. Nicox a concédé à Ocumention les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIA TE, à ses propres frais, dans le territoire précité. Selon les termes de l'accord, Nicox pourrait potentiellement recevoir d'Ocumention des paiements d'étape liés au développement et 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 de ZERVIA TE. L'accord de concession de licence a été amendé en mars 2020, allouant à Ocumention des droits exclusifs étendus à la majorité des pays d'Asie du Sud-Est. Les autres termes de l'accord original restent inchangés. Une étude clinique de phase 3 pour le NCX 470 est actuellement menée en Chine.

En juin 2019, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Ocumention 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 de NCX 4251 dans le territoire précité. Ces activités seront supervisées par un Comité de Développement Conjoint comprenant des représentants des deux sociétés. Nicox a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 4251 pour la blépharite dans le territoire précité. 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 à venir. Le pourcentage des redevances dues à Pfizer sur les ventes futures potentielles 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 ZERVIAE® (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. 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 a concédé à Samil Pharmaceutical les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIAE en Corée du Sud où le marché pour la conjonctivite allergique a représenté près de 31 millions d'euros pour les 12 mois précédant le troisième trimestre 2019. 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 (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 ZERVIATE en Corée du Sud. L'approbation de ZERVIATE 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 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.

5.2.2 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 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 de la Société à venir.

5.2.3 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 3 « Facteurs de risque et contrôle interne » du présent document d'enregistrement universel.

5.3 Brevets

5.3.1 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 parvient pas à obtenir ou maintenir une protection par brevet adéquate pour l'un de ses produits en développement. La Société ne peut prévoir si les demandes de brevet actuellement en cours donneront lieu à la délivrance effective de brevets dans toute juridiction ciblée, ni si les revendications des brevets délivrés offriront une protection suffisante contre la concurrence. Tout brevet détenu par la Société peut être contesté, contourné ou invalidé par des tiers. Le lecteur est invité à se référer à la section 3 « facteurs de risques » du présent document d'enregistrement universel 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 brevet 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.

5.3.2 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 2020, le portefeuille de brevets de Nicox comprenait 322 brevets délivrés, 79 demandes de brevets en instance et 3 demandes de brevets dans le cadre du *Patent Cooperation Treaty* (PCT). Aux États-Unis, le portefeuille de brevets de Nicox comprend 42 brevets délivrés et 9 demandes de brevets. De plus, 17 brevets européens ont été délivrés par l'Office Européen des Brevets (OEB) et validés dans les principaux pays européens, et 7 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 expire en 2025. Une demande d'extension de la protection (PTE, *Patent Term Extension*) a été demandée en décembre 2017. Si ce PTE est accepté, il pourrait offrir une protection supplémentaire jusqu'en 2030.

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 demandée (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 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.

Fin août 2020, la chambre des recours a, dans un avis préliminaire, conclu à l'existence du caractère inventif du brevet et a invité les parties à déposer leur observations pour la fin décembre 2020. La date de l'audience n'est pas fixée à ce jour.

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

ZERVIAE est protégé aux États-Unis par 4 brevets expirant en 2030 et 2032. En Europe, une demande de brevet est actuellement en cours d'évaluation. S'il est délivré, ce brevet offrirait une protection jusqu'en 2030.

Au Japon, ZERVIAE 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 la préparation de la formulation en développement du NCX 4251 et la formulation de NCX 4251 comme produit ; cette famille de brevet, si elle est délivrée, apporterait une couverture par brevet mondiale jusqu'en 2040.

NCX 4240 est protégé par des brevets aux États-Unis, au Mexique et au Japon couvrant la formulation du collyre oculaire de NCX 4240 et son usage thérapeutique pour le traitement d'infections virales oculaires spécifiques. Au Canada, la demande de brevet est en cours d'examen. Ces brevets assureraient une protection jusqu'en 2035.

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 États-Unis, en Europe (EPC), en Chine, au Japon, à Taiwan et en Argentine couvrant la formulation de NCX 470 en développement. En 2020, les brevets ont été délivrés aux États-Unis, en Europe, au Japon prolongeant la protection du brevet de formulation du NCX 470 jusqu'en 2039.

En février 2019, Nicox a déposé une demande de brevet PCT et d'autres demandes de brevet nationales couvrant un procédé de synthèse industrielle du NCX 470. Ces demandes de brevets, si elles sont

délivrées, fourniraient une couverture par brevet mondiale pour NCX 470 jusqu'en 2039. En Europe, un brevet a été accordé le 30 septembre 2020 et validé dans 14 états membres de l'*European Patent Convention* (EPC).

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 étrangères. La Société anticipe qu'elle demandera à l'avenir une extension de la protection par brevet pour un ou plusieurs produits approuvés par la FDA ou par d'autres autorités réglementaires, le cas échéant. Cependant, rien ne garantit que les autorités responsables valideront les arguments de la Société en faveur de telles prolongations, ni, si ces extensions sont accordées, leur durée.

Ci-dessous sont listées les différentes familles de brevets détenues par la Société au 31 décembre 2020. 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.

EXTRAIT DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL, RAPPORT FINANCIER ANNUEL,
RAPPORT DE GESTION DE NICOX DE L'EXERCICE 2020 DEPOSE A L'AMF LE 1er MARS 2021

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		Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Europe #	EP 1 704 141	27-déc-2004	24-fév-2016	27-déc-2024
	Etats-Unis	US 7,273,946**	05-jan-2005	25-sep-2007	03-oct-2025
		US 7,629,345**	05-jan-2005	08-déc-2009	05-jan-2025
		US 7,910,767**	05-jan-2005	22-mars-2011	05-jan-2025
		US 8,058,467**	05-jan-2005	15-nov-2011	05-jan-2025
	Japon	JP 3 984 283	27-déc-2004	13-juillet-2007	27-déc-2024
	39 autres pays		Déc-2004 - jan-2005	Août-2006 - feb-2016	Déc-2024 - 05-jan-2025
En cours d'examen	Europe	EP 3643702.A1	9-sep-2019	-	27-déc-2024
	7 autres pays		27-déc-2004	-	27-déc-2024

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

(**) Référencés dans l'orange book pour VYZULTA.

(#) EP 1 704 141 a été validé dans 36 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 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.

Fin août 2020, la chambre des recours a, dans un avis préliminaire, conclu à l'existence du caractère inventif du brevet et a invité les parties à déposer leurs observations pour la fin décembre 2020. La date de l'audience n'est pas fixée à ce jour. En décembre 2017, une demande de la protection (PTE, Patent Term Extension) a été demandée pour US 7,273,946, US 8,058,467 et US 7,629,345.

EXTRAIT DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL, RAPPORT FINANCIER ANNUEL,
RAPPORT DE GESTION DE NICOX DE L'EXERCICE 2020 DEPOSE A L'AMF LE 1er MARS 2021

ZERVIAE® (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.

Zerviate®, 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		Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Etats-Unis	US 9,254,286 [^]	15-mars-2010	9-fév-2016	09-juillet-2032
		US 8,829,005 [^]	21-mai-2013	9-sep-2014	15-mars-2030
		US 9,750,684 [^]	29-déc-2015	05-sept-2017	15-mars-2030
		US 9,993,471 [^]	29-déc-2015	12-juin-2018	15-mars-2030
	Japon	JP 6 033 677	15-mars-2010	04-nov-2016	15-mars-2030
		JP 6 144 393	12-août-2016	19-mai-2017	15-mars-2030
	Autre pays	CA 2 755 679	15-mars-2010	12-sept-2017	15-mars-2030
En cours d'examen	Europe	EP 2 408 453	15-mars-2010	-	15-mars-2030
	Etats-Unis	US 2020/0405711	11-sept-2020	-	15-mars-2030

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

([^]) Référencés dans l'Orange Book pour ZERVIAE.

EXTRAIT DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL, RAPPORT FINANCIER ANNUEL,
RAPPORT DE GESTION DE NICOX DE L'EXERCICE 2020 DEPOSE A L'AMF LE 1er MARS 2021

NCX 470 (bimatoprost donneur d'oxyde nitrique)

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

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

Le NCX 470 est spécifiquement divulgué et revendiqué.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire		Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Europe#	EP 2 274 279	11-mai-2009	31-juillet-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	CN102099330	11-mai-2009	30-avril-2014	11-mai-2029
	4 autres pays		11-mai-2009	2015-20199	11-mai-2029

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

(#) EP 2 274 279 a été validé dans les 5 principaux pays européens.

NCX 470 formulation du collyre oculaire

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	Territoires		Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Actif	PCT§	WO2020/011845	10-juillet-2019	NA	
Délivré	Europe#	EP 3 583 788#	10-juillet-2019	28-oct-2020	10-juillet-2039
	Etats-Unis	US 10,688,073	10-juillet-2019	23-juin-2020	10-juillet-2039
	Japon	JP 6672512	10-juillet 2019	6-mars-2020	10-juillet-2039
En cours d'examen	Europe	EP20172140.4	29-avril-2020	-	10-juillet-2039
	Etats-Unis	US 2020/0206176	11-mars-2020	-	10-juillet-2039
	Chine	CN 110237031A	10-juillet-2019	-	10-juillet-2039
	Chine	CN 111249228A	4-mars-2020	-	10-juillet-2039
	Japon	JP 2020-105201A	4-mars-2020	-	10-juillet-2039
	3 autres pays		10-juillet-2019	-	10-juillet-2039

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

(#) EP 3 583 788 sera validé dans 42 états membres de l'European Patent Convention (EPC).

(§) PCT/ WO2020/011845 entrera dans les phases nationales en janvier 2021.

En février 2019, Nicox a déposé une demande de brevet PCT (*Patent Cooperation Treaty*) et des demandes de brevet nationales à Taiwan et en Argentine couvrant le procédé industriel de synthèse du NCX 470. Cette famille de brevets, si elle est accordée, apporterait une couverture par brevet mondial jusqu'en 2039. En Europe, un brevet a été accordé le 30 septembre 2020 et validé dans 14 états membres de l'*European Patent Convention* (EPC).

En août 2020, Nicox a déposé une demande de brevet PCT couvrant les améliorations du procédé industriel de synthèse du NCX 470. Cette famille de brevet, si elle est accordée, apporterait une couverture par brevet jusqu'en 2039-2040.

EXTRAIT DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL, RAPPORT FINANCIER ANNUEL,
RAPPORT DE GESTION DE NICOX DE L'EXERCICE 2020 DEPOSE A L'AMF LE 1er MARS 2021

NCX 4251 (propionate de fluticasone nanocristallin)

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 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 sonocrystalisation de préparation des nanocristallins de propionate de Fluticasone.

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc.

Statut du brevet	Territoire		Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration *
Délivré	Etats-Unis	US 8,765,725	07-jan-2013	01-juillet-2014	7-jan-2033
	Etats-Unis	US 10,174,071	26-juillet-2017	8-janv-2019	06-mai-2033
	Japon	JP 6285419	06-mai-2013	9- fév-2018	06-mai-2033
	Japon	JP 6564891	1-fev-2018	21-août-2019	06-mai-2033
	Japon	JP 6752940	17-juin-2019	21-août-2020	6-mai-2033
	Europe	EP 2 847 207	06-mai-2013	27-mars-2019	06-mai-2033
	Europe	EP 3 517 541	11-février-2019	15-juillet-2020	6-mai-2033
	Chine	CN 107880091	23-nov-2017	18-déc-2020	6-mai-2033
	7 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	2019/0169224	29-nov-2018	-	06-mai-2033
	6 autres pays		06-mai-2013	-	06-mai-2033

EXTRAIT DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL, RAPPORT FINANCIER ANNUEL,
RAPPORT DE GESTION DE NICOX DE L'EXERCICE 2020 DEPOSE A L'AMF LE 1er MARS 2021

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

EP 2 847 207 a été validé dans 12 états membres de l'*European Patent Convention* (EPC).

EP 3 517 541 a été validé dans 24 états membres de l'*European Patent Convention* (EPC).

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		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 14/178,846	12-fév-2014	-	26 avril 2027
		US 15/366,559	01-déc-2016	-	26 avril 2027

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

Protection pour d'autres composés donneurs d'oxyde nitrique

Les nouveaux inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (PDE5) donneurs d'oxyde nitrique (NO) pourraient être potentiellement protégés par brevet aux Etats-Unis, en Europe et dans d'autres principaux pays jusqu'en 2039. D'autres nouvelles molécules associant la libération de NO avec d'autres composés avec des mécanismes d'action non analogues de prostaglandine sont protégées aux États-Unis, en Europe et dans d'autres principaux pays par des brevets et des demandes de brevet garantissant la protection par brevet jusqu'en 2034.

5.4 Evènements importants

5.4.1 Evènements importants depuis le 1^{er} janvier 2020

13 janvier 2020 : **Approbation de VYZULTA au Mexique par son partenaire licencié**

https://www.nicox.com/assets/files/FR_VYZULTA_Mexico-Approval_20200113_F1.pdf

Nicox a annoncé que son partenaire licencié, Bausch + Lomb, a reçu l'approbation de mise sur le marché au Mexique de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024%. L'approbation au Mexique fait suite aux approbations de VYZULTA aux Etats-Unis et au Canada. VYZULTA est indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Nicox reçoit des redevances nettes croissantes de 6% à 12% sur les ventes mondiales de VYZULTA ainsi que de futurs paiements d'étape pouvant atteindre un montant de 150 millions de dollars.

16 janvier 2020 : **Approbations de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% à Hong Kong et en Argentine par son partenaire licencié**

https://www.nicox.com/assets/files/FR_VYZULTA-HK-and-Argentina-PR_20200116_F2.pdf

Nicox a annoncé que son partenaire licencié, Bausch + Lomb, a reçu l'approbation de mise sur le marché de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% à Kong Kong et en Argentine. Avec ces approbations, VYZULTA est maintenant approuvé pour commercialisation dans cinq pays et territoires. VYZULTA est indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Nicox reçoit des redevances nettes croissantes de 6% à 12% sur les ventes mondiales de VYZULTA ainsi que de futurs paiements d'étape pouvant atteindre un montant de 150 millions de dollars.

21 janvier 2020 : **Point d'activité et résumé financier du quatrième trimestre 2019**

https://www.nicox.com/assets/files/FR-Q4_2019_RESULTS_F_20200121.pdf

Nicox a présenté les principales activités, le chiffre d'affaires et la position de trésorerie de Nicox SA et de ses filiales (le « groupe Nicox ») pour le quatrième trimestre 2019 ainsi que les prochaines étapes clé attendues en 2020. Prochaines étapes clé attendues comprennent pour le NCX 470 la préparation de l'étude clinique de phase 3 avec une réunion de fin de phase 2 avec la FDA américaine prévue au premier trimestre 2020 et l'initiation de la première des deux études cliniques de phase 3 (l'étude "Mont Blanc"), menée aux Etats-Unis, comparant la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,065% et à 0,1% à la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005%, pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire est attendue d'ici la fin du deuxième trimestre 2020 et pour le NCX 4251, une réunion avec la FDA américaine sur les prochaines étapes du plan de développement est prévue au

premier trimestre 2020. Le lancement commercial de ZERVIATM (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% aux Etats-Unis est prévu au premier semestre 2020 par Eyevance Pharmaceuticals, LLC, le partenaire de Nicox. Le nombre total de prescriptions de VYZULTA[®] (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% aux Etats-Unis pour le quatrième trimestre 2019 a augmenté de 12% par rapport au troisième trimestre 2019 et de 72% par rapport au quatrième trimestre 2018. Au 31 décembre, 2019, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €28,0 millions contre €17,4 millions au 30 septembre 2019 et €22,1 millions au 31 décembre 2018. La trésorerie et les équivalents de trésorerie au 31 décembre 2019 n'incluaient pas le dernier tirage de €8 millions effectué dans le cadre de l'accord d'emprunt obligataire avec Kreos Capital. Le chiffre d'affaire net pour le quatrième trimestre 2019 était de €0,6 millions contre €3,3 millions au quatrième trimestre 2018. Le chiffre d'affaire net de l'année 2019 s'est élevé à €6,9 millions (€2,1 millions de redevances nettes, €4,8 millions de paiements d'étape), contre €4,0 millions (€1 million de redevances nettes et €3 millions de paiements d'étape) sur l'ensemble de l'année 2018. En novembre 2019, Nicox a réalisé une levée de fonds d'un montant brut de €12,5 millions lors d'un placement privé par émission de 3 315 650 actions ordinaires nouvelles. Au 31 décembre 2019, le groupe Nicox avait une dette financière de €11,1 millions sous la forme d'un financement obligataire avec Kreos Capital signé en janvier 2019. Nicox a exercé un montant total de €20 millions dans le cadre de cet accord d'emprunt obligataire dont €8 millions en janvier 2019, €4 millions en octobre 2019 et €8 millions en décembre 2019 reçus en janvier 2020. Cet accord ne prévoit pas d'autres tirages.

3 février 2020 : Brevet de formulation délivré pour le NCX 470 prolongeant sa protection aux États-Unis jusqu'en 2039

https://www.nicox.com/assets/files/FR_NCX470_USFORMULATIONPATENTPR_20200203_F.pdf

Nicox a annoncé qu'un brevet de formulation pour le NCX 470 a été délivré par le U.S. Patent and Trademark Office, prolongeant la protection du NCX 470 aux Etats-Unis jusqu'en 2039. NCX 470 est un nouvel analogue de bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO) de seconde génération, pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. NCX 470 est protégé par un brevet couvrant sa composition de matière jusqu'en 2029, potentiellement éligible pour une extension jusqu'à 5 ans de la durée du brevet en fonction de la période d'examen réglementaire.

5 mars 2020 : Réunion de fin de phase 2 positive avec la FDA américaine ouvre la voie à un programme de phase 3 pour le NCX 470 dans le glaucome

https://www.nicox.com/assets/files/FR_NCX470_FDAEOP2_PR_20200305_F2.pdf

Nicox a annoncé une réunion de fin de phase 2 positive avec la FDA américaine au cours de laquelle ont été convenus le design du programme de phase 3 pour le NCX 470 ainsi que les plans de développement et non cliniques nécessaires à la

soumission d'une autorisation de mise sur le marché (*New Drug Application*, NDA) aux Etats-Unis. NCX 470, un nouvel analogue de bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO) de seconde génération pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, est le principal programme en développement clinique de Nicox. L'initiation de l'étude Mont Blanc, la première étude clinique de phase 3 pour le NCX 470, est attendue d'ici la fin du deuxième trimestre 2020, avec des premiers résultats prévus au troisième trimestre 2021. Comme annoncé précédemment, l'étude Mont Blanc sera initiée avec deux dosages de NCX 470 0,065% et 0,1%, et se poursuivra avec un seul dosage sélectionné au cours de l'étude grâce un design adaptatif. Des informations supplémentaires sur ce design seront communiquées après l'initiation de l'étude.

6 mars 2020

Nicox : Résultats financiers 2019 et étapes clé en 2020

https://www.nicox.com/assets/files/FR_2019-YE-results-20200306_F1.pdf

Nicox a annoncé les résultats financiers et opérationnels de Nicox et de ses filiales (le "Groupe Nicox") pour l'exercice clos le 31 décembre 2019, arrêtés par le Conseil d'administration le 5 mars 2020, et fait un point sur les prochaines étapes clé en 2020. Le chiffre d'affaire net sur l'ensemble de l'année 2019 était de €6,9 millions (€2,1 millions de redevances nettes, €4,8 millions d'un premier paiement et d'un paiement d'étape) contre €4,0 millions (€1 million de redevances nettes et €3 millions d'un premier paiement) en 2018. Les dépenses opérationnelles sur l'année 2019 se sont élevées à €25,5 millions contre €26,5 millions sur l'année 2018. Les frais de recherche et développement ont augmenté de 1,4 million d'euros, reflétant les investissements dans les études cliniques du NCX 470 et du NCX 4251 achevées avec succès, alors que les frais administratifs et autres dépenses ont diminué de 2,4 millions d'euros. La perte nette du groupe Nicox sur l'ensemble de l'année 2019 s'est élevée à €18,9 millions comparée à €18,4 millions en 2018. Au 31 décembre 2019, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €28,1 millions contre €22,1 millions au 31 décembre 2018. La trésorerie au 31 décembre 2019 n'incluait pas le dernier tirage effectué en décembre 2019 dans le cadre de l'accord d'emprunt obligataire avec Kreos Capital, versé le 2 janvier 2020, ajoutant environ €7,7 millions à la trésorerie de fin d'année du groupe Nicox. Au 31 décembre 2019, le groupe Nicox avait une dette financière de €11,1 millions sous la forme d'un financement obligataire avec Kreos Capital signé en janvier 2019, dette ajustée à environ €18,8 millions en incluant la dernière tranche tirée en décembre 2019.

9 mars 2020

Nicox : Approbation de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% à Taiwan par son partenaire licencié

https://www.nicox.com/assets/files/FR_VYZULTA-TAIWAN_APPROVAL_PR_20200309_F.pdf

Nicox a annoncé que son partenaire licencié, Bausch + Lomb, a reçu l'approbation de mise sur le marché de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% à Taiwan. Avec cette approbation supplémentaire, VYZULTA est

maintenant approuvé pour commercialisation dans six pays et territoires (à savoir les États-Unis, l'Argentine, le Canada, Hong Kong, le Mexique et Taiwan), ce qui marque la poursuite de l'expansion de l'approbation de VYZULTA dans des territoires où les autorités réglementaires reconnaissent les données cliniques de l'enregistrement américain. VYZULTA est indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et est commercialisé aux États-Unis et au Canada.

11 mars 2020 **Nicox fait un point sur l'avancement de ZERVIAE™ en Chine et annonce une extension des territoires couverts par son accord avec Ocumension Therapeutics**

https://www.nicox.com/assets/files/FR-OCUMENSION_ZERVIAE_AMENDMENT_20200311_F.pdf

Nicox a annoncé avoir amendé avec Ocumension Therapeutics l'accord de concession de licence conclu en mars 2019 allouant à Ocumension les droits exclusifs pour le développement et la commercialisation de ZERVIAE™ (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% pour le traitement de la conjonctivite allergique sur le marché chinois. Selon les termes de l'amendement, Ocumension détient désormais les droits exclusifs de ZERVIAE dans la majorité des pays d'Asie du Sud-Est. Ocumension détient les droits exclusifs dans le territoire initial et les territoires étendus pour le développement et la commercialisation de ZERVIAE pour le traitement de la conjonctivite allergique. Les autres termes de l'accord original restent inchangés et Nicox pourrait potentiellement recevoir d'Ocumension des paiements d'étape liés au développement et 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 de ZERVIAE

11 mars 2020 **Nicox : Paiement de 15 millions d'euros et prise en charge de la moitié des coûts de la deuxième étude clinique de phase 3 sur NCX 470 par Ocumension Therapeutics dans le cadre d'un amendement de leur accord de licence**

https://www.nicox.com/assets/files/FR-OCUMENSION_NCX470_JOINT_TRIAL_20200311_F.pdf

Nicox a annoncé avoir amendé avec Ocumension Therapeutics l'accord de licence conclu en décembre 2018, allouant initialement à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation du NCX 470 dans le glaucome sur le marché chinois. En vertu de cet amendement, Ocumension paiera immédiatement à Nicox un montant de 15 millions d'euros (au lieu des paiements d'étape du contrat original), acquèrera des droits supplémentaires pour le NCX 470 pour la Corée et l'Asie du Sud-Est et paiera 50% des coûts de la deuxième étude clinique de phase 3 (l'étude Denali) dans le glaucome pour le NCX 470. Les deux sociétés mèneront conjointement l'étude clinique Denali aux États-Unis et en Chine. Suite à cet amendement, Nicox mènera deux études cliniques de phase 3, les études Mont Blanc et Denali, en tant qu'études cliniques plurirégionales aux États-Unis et en Chine. Les deux études cliniques de phase 3 prévues sont requises pour la soumission d'une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. L'inclusion de patients chinois dans l'étude Denali est conçue pour permettre la soumission d'une autorisation de

mise sur le marché du NCX 470 en Chine, sans études cliniques supplémentaires dans ce pays. En incluant le paiement de 15 millions d'euros d'Ocumension, Nicox dispose désormais d'une trésorerie d'environ 47 millions d'euros.

31 mars 2020 **Nicox : Lancement de ZERVIAE™ aux Etats-Unis par son partenaire Eyevance Pharmaceuticals**

https://www.nicox.com/assets/files/FR_ZERVIAE-U.S.-LAUNCH-PR_20200331_F1.pdf

Nicox a annoncé le lancement de ZERVIAE™ aux Etats-Unis par son partenaire américain Eyevance Pharmaceuticals. Les collyres ont été expédiés aux grossistes nationaux la semaine dernière et sont désormais disponibles en pharmacie pour être délivrés aux patients sur ordonnance. ZERVIAE vient compléter le portefeuille ophtalmique commercial d'Eyevance comprenant FLAREX®, TOBRADEX® ST et FRESHKOTE® Preservative Free (sans conservateur), commercialisé par sa propre force de vente. L'équipe commerciale d'Eyevance couvre actuellement 40 territoires clé aux Etats-Unis. ZERVIAE est le premier nouveau traitement délivré uniquement sur prescription pour traiter la conjonctivite allergique mis sur le marché depuis plus de 10 ans.

2 avril 2020 **Nicox : Dépôt d'un dossier de désignation de médicament orphelin pour le naproxinod dans la drépanocytose par son partenaire Fera Pharmaceuticals**

https://www.nicox.com/assets/files/FR_Fera_SickleCell_PR_20200402_-F.pdf

Nicox a annoncé que Fera a déposé un dossier de désignation de médicament orphelin (*Orphan Drug Designation*, ODD) pour le naproxinod dans la drépanocytose auprès de la Food and Drug Administration (FDA) américaine. A la suite des résultats des premières études non cliniques sur le naproxinod dans des modèles de drépanocytose, Fera a décidé de concentrer son développement dans le traitement des crises vaso-occlusives douloureuses de la drépanocytose. Fera prévoit de réaliser des études supplémentaires ainsi que d'autres activités de développement en prévision de l'entrée directe dans une étude clinique d'efficacité pour le naproxinod chez des patients atteints de drépanocytose, sous réserve d'avoir obtenu une désignation de médicament orphelin.

8 avril 2020 **Nicox : Plan en vue d'une étude de phase 2b pour le NCX 4251 suite à une réunion positive avec la FDA**

https://www.nicox.com/assets/files/FR-NCX-4251-FDA_MEETING_20200408_F.pdf

Nicox a annoncé aujourd'hui une réunion de Type C avec la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine au cours de laquelle ont été examinées les données de l'étude clinique de phase 2 Danube récemment achevée et les designs de la prochaine étude du NCX 4251. Au regard des résultats positifs de l'étude de phase 2 Danube dans la réduction des signes et symptômes tant de la blépharite que de la sécheresse oculaire, les designs d'une étude de phase 2b du NCX 4251 ont été convenus avec la FDA américaine pour les épisodes aigus de blépharite et pour la

réduction des signes et symptômes de la sécheresse oculaire. NCX 4251, deuxième candidat médicament de Nicox à un stade clinique, est une suspension ophtalmique innovante, brevetée, de nanocristaux de propionate de fluticasone, qui pourrait être développé dans la blépharite et dans la sécheresse oculaire.

17 avril 2020

Nicox : Point d'activité et résumé financier du premier trimestre 2020

https://www.nicox.com/assets/files/FR- Q1-2020-results_20200417_F.pdf

Nicox a présenté les principales activités, le chiffre d'affaire et la position de trésorerie de Nicox SA et de ses filiales (le "groupe Nicox") pour le premier trimestre 2020 ainsi que les prochaines étapes clé attendues cette année. L'initiation de la seconde étude clinique de phase 3, Denali, pour le CX 470 dans le glaucome, menée conjointement et financée à parts égales par Nicox et Ocumension, est actuellement prévue au deuxième semestre 2020. Cette étude inclura des sites cliniques à la fois aux Etats-Unis et en Chine avec une majorité des patients aux Etats-Unis, pour permettre une demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis. L'étude Denali inclura un nombre suffisant de patients chinois pour permettre une demande d'autorisation de mise sur le marché en Chine. L'initiation d'une étude clinique de phase 3 pour le ZERVIATE, conduite et financée par Ocumension, pour une autorisation en Chine est actuellement prévue d'ici le quatrième trimestre 2020. Le nombre total de prescriptions de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% aux Etats-Unis pour le premier trimestre 2020 a augmenté de 11% par rapport au quatrième trimestre 2019 et de 60% par rapport au premier trimestre 2019. Au 31 mars 2020, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €45,2 millions contre €28,0 millions au 31 décembre 2019. Le chiffre d'affaire net pour le premier trimestre 2020 était de €1,7 millions (incluant un paiement d'étape de €1,0 million par Ocumension) contre €0,4 million au premier trimestre 2019. €14 millions d'euros de ce paiement d'étape reçus d'Ocumension sont classés en produits différés en raison de la participation continue de Nicox au développement de NCX 470. Au 31 mars 2020, le groupe Nicox avait une dette financière de €18,1 millions sous la forme d'un financement obligataire avec Kreos Capital signé en janvier 2019.

2 juin 2020
glaucome

Nicox : Démarrage de la première étude de phase 3 pour le NCX 470 dans le

https://www.nicox.com/assets/files/FR- NCX-470_Mont-Blanc-FPFV_PR_F.pdf

Nicox a annoncé le démarrage de la première étude clinique de phase 3, Mont Blanc, par le recrutement, hier, des premiers 12 patients. L'étude Mont Blanc vise à évaluer le NCX 470 pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. NCX 470 est le nouvel analogue de bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO) de deuxième génération de la Société. L'étude Mont Blanc est une étude internationale, en double insu, d'une durée de 3 mois, en groupes parallèles, avec un design adaptatif visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,065% et à 0,1% par rapport à la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005% chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Dans une

partie adaptative, un dosage de NCX 470 sera sélectionné pour poursuivre l'évaluation en comparaison directe d'une durée de 3 mois de la sécurité et de l'efficacité du NCX 470 par rapport au latanoprost. L'évaluation de l'efficacité primaire est basée sur la PIO aux temps d'évaluation 8h00 et 16h00 à la 2ème semaine, à la 6ème semaine et au 3ème mois. Plus de 600 patients devraient être randomisés au cours de l'étude, principalement dans des sites cliniques aux Etats-Unis et dans un petit nombre de sites cliniques en Chine.

10 juillet 2020 **Nicox renforce sa position de trésorerie avec la cession de sa participation dans VISUfarma**

https://www.nicox.com/assets/files/FR-VISUFARMA_STAKE_SALE_PR_20200710_F.pdf

Nicox a annoncé la cession pour un montant de 5 millions d'euros du solde de sa participation dans VISUfarma, société pharmaceutique pan-européenne spécialisée en ophtalmologie, à une filiale de son principal actionnaire, GHO Capital. Cette participation était constituée d'actions d'une société britannique holding de VISUfarma et d'obligations de VISUfarma B.V. Nicox a cédé son infrastructure commerciale européenne et internationale ainsi que certains actifs et droits à VISUfarma en août 2016. La transaction est conditionnée à certaines autorisations et devrait être finalisée le 23 juillet au plus tard.

10 juillet 2020 **Nicox : Introduction en bourse à Hong Kong de son partenaire Ocumension avec une valorisation d'environ 1090 millions de dollars**

https://www.nicox.com/assets/files/FR-OCUMENSION_POST-IPO_PR_20200710_F1-1.pdf

Nicox a félicité son partenaire Ocumension Therapeutics pour la réussite de son introduction en bourse à Hong Kong et fait le point sur les programmes de leur collaboration. Ocumension Therapeutics (01477.HK) a fait son entrée en bourse à Hong Kong le 10 juillet 2020 et a levé à cette occasion HK\$1424 (~US\$184) millions, ce qui porte sa valorisation à environ HK\$8430 (~US\$1090) millions le premier jour de cotation. Nicox et Ocumension ont conclu des collaborations portant sur NCX 470 et ZERVIATM (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% sur le marché chinois et certains marchés de l'Asie du Sud-Est ainsi que sur NCX 4251 sur le marché chinois. Ocumension estime que NCX 470 et ZERVIA sont deux de ses quatre candidats médicaments clés.

15 juillet 2020 **Nicox : Point sur l'avancement du recrutement dans l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc dans le glaucome**

https://www.nicox.com/assets/files/FR-NCX-470-Phase-3-enrollment-progress-PR_20200715-1.pdf

Nicox a annoncé que plus de 40 sites cliniques sont opérationnels, et ce dès le premier mois de l'étude de phase 3 Mont Blanc qui vise à évaluer le NCX 470 pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez des patients atteints de glaucome

à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. NCX 470 est le nouvel analogue de bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO) de deuxième génération de Nicox.

17 juillet 2020 **Nicox : Point d'activité et résumé financier du deuxième trimestre 2020**

<https://www.nicox.com/assets/files/FR- Q2 2020 results- PR 20200717 F.pdf>

Nicox a présenté les principales activités, le chiffre d'affaire et la position de trésorerie de Nicox SA et de ses filiales (le "groupe Nicox") pour le deuxième trimestre 2020 ainsi que les prochaines étapes clé attendues d'ici la fin de cette année. La partie adaptative du design de la première étude clinique de phase 3 du NCX 470 pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire devrait être finalisée au quatrième trimestre 2020. Le démarrage de la seconde étude clinique de phase 3 pour le NCX 470 dans le glaucome, menée conjointement et financée à parts égales par Nicox et Ocumension, devrait démarrer au quatrième trimestre 2020. Le nombre total de prescriptions de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% aux Etats-Unis pour le deuxième trimestre 2020 a augmenté de 36% par rapport au deuxième trimestre 2019 et reste inchangé par rapport au premier trimestre 2020. Le nombre de prescriptions de ZERVIAE™ (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% aux Etats-Unis pour le deuxième trimestre 2020, premier trimestre complet de ventes après son lancement sur le marché américain en mars dernier, était de 1389. Au 30 juin 2020, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €40,4 millions contre €28,0 millions au 31 décembre 2019 et €45,2 millions au 31 mars 2020. Ce chiffre n'inclut pas les €5 millions de la cession de la participation de Nicox dans VISUfarma réalisée en juillet. Le chiffre d'affaire net pour le deuxième trimestre 2020 était de €0,6 millions (constitué entièrement de redevances) contre €5,2 million (incluant un paiement d'étape de €4,7 million) au premier trimestre 2019. Au 30 juin 2020, le groupe Nicox avait une dette financière de €17,7 millions sous la forme d'un financement obligatoire avec Kreos Capital signé en janvier 2019.

31 juillet 2020 **Nicox reçoit 5 millions d'euros suite à la finalisation de la cession de sa participation dans VISUfarma**

https://www.nicox.com/assets/files/FR_CLOSING_SALE_VISUFARMA_STAKE_PR_F.pdf

Nicox a annoncé la finalisation de la cession du solde de sa participation dans VISUfarma, société pharmaceutique pan-européenne spécialisée en ophtalmologie, comme prévu et annoncé dans son communiqué de presse du 10 juillet 2020. Nicox a reçu le prix de la cession, soit 5 millions d'euros.

5 août 2020 **Nicox : Mise en œuvre d'un contrat de liquidité avec Kepler Cheuvreux**

https://www.nicox.com/assets/files/FR_Kepler-liquidity-contract-2020-PR_20200805_F.pdf

Nicox a annoncé la mise en œuvre, à compter du 5 août 2020, d'un contrat de liquidité avec Kepler Cheuvreux portant sur les actions de la société Nicox listées

sur Euronext Paris. La mise en œuvre de ce contrat de liquidité, en vertu de l'autorisation accordée par la cinquième résolution de l'Assemblée Générale Ordinaire du 16 juin 2020, sera 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. 225-209 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.

5 août 2020 **Nicox négocie un financement non dilutif de 2 millions d'euros sous forme de prêts garantis par l'Etat**

https://www.nicox.com/assets/files/FR_PGE-confirmation-PR-August-5-F.pdf

Nicox a confirmé négocier actuellement des contrats de prêts garantis par l'Etat d'un montant total de 2 millions d'euros dans le contexte de la pandémie de COVID-19. La Société annoncera la finalisation de ces prêts.

12 août 2020 **Nicox : Partenariat dans les Etats Arabes du Golfe pour ZERVIAE™**

https://www.nicox.com/assets/files/FR-ZERVIAE_ITROM_LICENSE_AUGUST2020_PR_F.pdf

Nicox a annoncé la signature d'un accord de concession de licence exclusif avec ITROM Pharmaceutical Group pour l'enregistrement et la commercialisation de ZERVIAE™ (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques dans les Etats 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, 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 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 américain approuvé.

2 septembre 2020 **Nicox : Recrutement des patients achevé pour la cohorte du design adaptatif dans l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470 dans le glaucome**

https://www.nicox.com/assets/files/FR- NCX-470-Ph3_adaptive-cohort-fully-enrolled_20200902_F..pdf

Nicox a annoncé l'achèvement du recrutement des patients de la cohorte du design adaptatif dans son étude de phase 3 multicentrique Mont Blanc qui vise à évaluer la solution ophtalmique de NCX 470 par rapport à la solution ophtalmique de latanoprost, 0,005% pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. NCX 470 est le nouvel analogue de bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO) de deuxième génération de Nicox. La partie adaptative du design de l'étude a pour objectif de sélectionner la dose optimale de NCX 470 pour poursuivre l'évaluation en comparaison directe d'une durée de 3 mois de la sécurité et de l'efficacité du NCX 470 par rapport au latanoprost, le traitement standard actuel aux Etats-Unis pour les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

10 septembre 2020 **Nicox : Résultats financiers du premier semestre 2020 et point des activités**

https://www.nicox.com/assets/files/FR- H1-2020results_20200910_F2_F.pdf

Nicox a publié les résultats financiers du Groupe Nicox pour les six premiers mois de l'année 2020 et fait le point sur ses activités ainsi que sur les prochaines étapes clé. L'achèvement de la partie adaptative du design de la première étude clinique de phase 3, Mont Blanc, pour le NCX 470 permettra également l'initiation de la deuxième étude de phase 3, l'étude Denali, d'ici la fin de l'année 2020. L'initiation de la seconde étude clinique de phase 3 Denali pour le NCX 470 dans le glaucome, menée conjointement et financée à parts égales par Nicox et Ocumension, est actuellement attendue au quatrième trimestre 2020. Le chiffre d'affaires net pour le premier semestre 2020 s'est élevé à €2,4 millions (comprenant €1,0 million de paiement d'étape) contre €5,6 millions (dont €4,7 millions de premier paiement et de paiement d'étape) pour le premier semestre 2019. Les dépenses opérationnelles pour le premier semestre 2020 se sont élevées à 10,2 millions contre €11,4 millions pour le premier semestre 2019. Le Groupe Nicox a enregistré une perte nette de €14,6 millions pour les 6 premiers mois 2020 contre une perte nette de €0,8 million au cours de la même période de 2019. Cette différence s'explique principalement par le fait qu'en application de principes comptables, €14 millions sur les €15 millions de paiements reçus d'Ocumension au premier semestre 2020 ne sont pas pris en compte car reconnus comme du chiffre d'affaires différé (inclus dans la ligne "passif sur contrat clients" de l'état de la situation financière), et par le fait d'un ajustement sans effet sur la trésorerie de €6,9 millions portant sur les actifs de VISUfarma cédés en juillet pour renforcer la trésorerie de Nicox. Par ailleurs, la perte nette du premier semestre 2019 avait été réduite du fait d'un ajustement de €3,8 millions au titre d'actifs impôt différés reconnus par notre filiale américaine. Au 30 juin 2020, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €40,4 millions, ajustés à €45,4 millions comprenant les €5 millions reçus en juillet de la cession de sa participation dans VISUfarma, contre €45,2 millions au 31 mars 2020 et €28,1 millions au 31 décembre 2019. Au 30 juin 2020,

le groupe Nicox avait une dette financière de €17,7 millions sous la forme d'un financement obligataire avec Kreos Capital signé en janvier 2019. Tous les détails de cet emprunt obligataire peuvent être consultés dans le communiqué de presse du 25 janvier 2019 https://www.nicox.com/assets/files/FR-Kreos-PR_201901.pdf.

18 septembre 2020 **Nicox : Changement dans l'équipe de direction**

https://www.nicox.com/assets/files/FR_TNDepartureSept2020_PR_20200918_F.pdf

Nicox a annoncé un changement dans son équipe de direction. Le Dr. Tomas Navratil, PhD, Executive Vice President & Head of Research & Development du Groupe Nicox et General Manager de Nicox Ophthalmics, Inc. quittera ses fonctions le 16 octobre 2020 pour poursuivre d'autres opportunités professionnelles. La Société a initié une recherche pour son successeur. Dans l'intervalle, le Dr. José Boyer, Vice President, Head of Clinical Development, sera nommé Head of R&D par intérim à effet du 16 octobre 2020.

22 septembre 2020 **Nicox : Approbation de la demande d'autorisation d'étude clinique pour ZERVIAE™ en Chine**

https://www.nicox.com/assets/files/FR-ZERVIAEChinese-IND-approval_20200922_F.pdf

Nicox a annoncé que son partenaire Ocumension Therapeutics a reçu l'approbation des autorités réglementaires chinoises (*Center for Drug Evaluation of the National Medical Products Administration*) pour mener des études cliniques de phase 3 sur ZERVIAE™ (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. ZERVIAE, la première formulation oculaire topique de cétirizine, fait l'objet d'un accord de concession exclusif avec Ocumension Therapeutics pour le marché chinois et la majorité des marchés d'Asie du Sud-Est. Le démarrage de l'étude de phase 3 est attendu au quatrième trimestre 2020.

23 septembre 2020 **Nicox sélectionne la dose 0,1% de NCX 470 à l'issue de l'étape adaptative de l'étude de phase 3 Mont Blanc dans le glaucome**

https://www.nicox.com/assets/files/FR_NCX470_AdaptiveDesignDoseSelection_PR_20200923_F.pdf

Nicox a annoncé avoir sélectionné la dose 0,1% de NCX 470 pour le programme de phase 3 suite à l'achèvement de la partie adaptative de l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc. Comme il est d'usage dans les études avec un design adaptatif, et afin de préserver l'intégrité de l'étude, aucune donnée de la partie adaptative ne sera divulguée jusqu'à l'achèvement de cette étude. NCX 470, le principal candidat médicament en développement clinique de Nicox, est un nouvel analogue de bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO) de seconde génération. NCX 470 fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour le marché chinois et les marchés de Corée et d'Asie du Sud-Est.

24 septembre 2020 **Bausch Health annonce l'approbation de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% dans sept pays à ce jour**

https://www.nicox.com/assets/files/FR-_-VYZULTA-Approved-in-Seven-Countries_20200924_F1.pdf

Bausch + Lomb et Nicox ont annoncé l'approbation réglementaire de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% en Ukraine. VYZULTA est désormais approuvé pour commercialisation dans sept pays : l'Argentine, le Canada, Hong Kong, le Mexique, Taiwan, l'Ukraine et les États-Unis. Au Canada, VYZULTA bénéficie désormais d'un remboursement public dans le cadre du programme "Non-Insured Health Benefits" dans les provinces d'Alberta, de Saskatchewan, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et Labrador et Nouvelle-Écosse. Ces provinces rejoignent l'Ontario qui a mis VYZULTA à la disposition des patients en décembre 2019. Par ailleurs, en raison d'une modification, plus tôt cette année, du régime de remboursement aux États-Unis, la couverture Medicare Part D de VYZULTA a été augmentée, passant d'environ 30% à environ 45%. VYZULTA est indiqué aux États-Unis pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire

13 octobre 2020 **Nicox : Etude de phase 2 prévue pour le NCX 4251 dans la blépharite**

https://www.nicox.com/assets/files/FR-_-NCX4251Phase2TrialDesign_PR_20201013_F.pdf

Nicox a annoncé que la prochaine étude clinique de phase 2 Mississippi pour son deuxième candidat médicament, NCX 4251 à 0,1%, visera les épisodes aigus de blépharite. Si le critère d'évaluation primaire pour la blépharite convenu avec la Food and Drug Administration (FDA) américaine est atteint, cette étude pourrait être la première des deux études pivotales requises pour une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. L'initiation de l'étude Mississippi est prévue en décembre 2020 avec des premiers résultats actuellement attendus au quatrième trimestre 2021.

20 octobre 2020 **Nicox : Point d'activité et résumé financier du troisième trimestre 2020**

https://www.nicox.com/assets/files/FR-_-Q3ResultsOctober2020_PR_20201020_F.pdf

Nicox a présenté les principales activités et un résumé financier concernant Nicox SA et ses filiales (le "groupe Nicox") pour le troisième trimestre 2020 ainsi que les prochaines étapes clé attendues. Le démarrage d'une étude de phase 2 Mississippi pour le NCX 4251 pour le traitement des épisodes aigus de blépharite est prévue en décembre 2020. Cette étude inclura des critères d'évaluation d'efficacité primaire et secondaire, respectivement pour la blépharite et la sécheresse oculaire. Les premiers résultats sont actuellement attendus au quatrième trimestre 2021. Le nombre total de prescriptions de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% aux États-Unis pour le troisième trimestre 2020 a

augmenté de 45% par rapport au troisième trimestre 2019 et de 17% par rapport au deuxième trimestre 2020. Suite à son approbation en Ukraine, VYZULTA est désormais approuvé pour commercialisation dans sept pays et territoires. Le nombre de prescriptions de ZERVIASTETM (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% aux Etats-Unis pour le troisième trimestre 2020 a augmenté de 176% par rapport au deuxième trimestre 2020, qui était le premier trimestre complet de ventes après son lancement sur le marché américain en mars 2020. Au 30 septembre 2020, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €42,2 millions contre €28,0 millions au 31 décembre 2019 et €45,5 millions au 30 juin 2020 (comprenant les €5 millions provenant de la cession de la participation de Nicox dans VISUfarma réalisée en juillet). Le chiffre d'affaire net pour le troisième trimestre 2020 était de €0,8 millions (constitué des redevances de VYZULTA et de ZERVIASTE et d'un premier paiement d'ITROM) contre €0,5 million (constitué exclusivement de paiements de redevances) au troisième trimestre 2019. Au 30 septembre 2020, le groupe Nicox avait une dette financière de €19,2 millions sous la forme d'un financement obligataire avec Kreos Capital signé en janvier 2019 et de prêts garantis par l'Etat d'un montant total de €2 millions avec la Société Générale et le LCL, accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19.

23 octobre 2020 **Nicox : Sélection d'un candidat au développement dans une nouvelle classe de composés modulés par le NO réduisant la pression intraoculaire (PIO)**

https://www.nicox.com/assets/files/FR-NCX-1728-selection-PR_20201023_F.pdf

Nicox a annoncé avoir sélectionné un nouveau candidat au développement, le NCX 1728, issu de son programme de recherche de composés brevetés axé sur des composés modulés par l'oxyde nitrique (NO) réduisant la PIO. Un analogue de cette molécule a démontré des résultats positifs chez des primates non humains présentant une hypertension oculaire en comparaison avec le travoprost 0,1%, un analogue de prostaglandine. Les analogues de prostaglandines sont le traitement standard pour la réduction de la PIO. Nicox détient les droits exclusifs mondiaux du NCX 1728. Une optimisation complémentaire des formulations ophtalmiques sera effectuée avant d'initier les tests formels préalables nécessaires au dépôt d'un dossier d'Investigational New Drug (IND).

26 octobre 2020 **Nicox : Approbation par les autorités réglementaires chinoises du démarrage en Chine de l'étude de phase 3 Mont Blanc en cours sur le NCX 470**

https://www.nicox.com/assets/files/FR_NCX470Chinese-IND-Approval-PR_20201026_F.pdf

Nicox a annoncé que son partenaire Ocumension Therapeutics a reçu l'approbation des autorités réglementaires chinoises (*Center for Drug Evaluation of the National Medical Products Administration*) pour conduire la partie chinoise de l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc en cours. Mont Blanc est la première étude de phase 3 sur le NCX 470 pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

29 octobre 2020 **Nicox : Nouveau brevet délivré pour le NCX 470, exclusivité prolongée en Europe jusqu'en 2039**

https://www.nicox.com/assets/files/FR_NCX-470-EUFormulation-Patent-Approval-PR_20201029_F1-2.pdf

Nicox a annoncé qu'un brevet de formulation couvrant le NCX 470 a été délivré par l'Office Européen des Brevets, prolongeant l'exclusivité européenne de la protection du NCX 470 jusqu'en 2039. Un brevet équivalent a déjà été délivré aux Etats-Unis et le NCX 470 est également protégé par un brevet couvrant sa composition de matière.

10 novembre 2020 **Nicox : Initiation de la deuxième étude de phase 3 pour le NCX 470 dans le glaucome**

https://www.nicox.com/assets/files/FR_NCX-470-Denali-Phase-3-Start-PR_20201110_F.pdf

Nicox a annoncé l'initiation de la deuxième étude clinique de phase 3 pour le NCX 470, l'étude Denali, visant à évaluer le NCX 470 pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Les premiers patients ont été recrutés aux Etats-Unis le 9 novembre 2020. L'étude Denali est une étude clinique de phase 3 d'une durée de 3 mois visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,1% par rapport au traitement standard actuel, 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 cette étude, qui comprendra également une étude de la sécurité à long terme, plus de 650 patients devraient être randomisés dans approximativement 50 sites cliniques aux Etats-Unis et en Chine, avec une majorité de patients recrutés aux Etats-Unis. L'étude Denali a été conçue afin de se conformer aux exigences réglementaires pour des demandes d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Chine.

23 novembre 2020 **Nicox : Lancement de VYZULTA® en Argentine par son partenaire Bausch + Lomb**

https://www.nicox.com/assets/files/FR-_VYZULTA-launch-Argentina_20201123_F.pdf

Nicox a annoncé le lancement de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% en Argentine par son partenaire exclusif mondial Bausch + Lomb. L'approbation réglementaire de mise sur le marché de VYZULTA en Argentine a été obtenue en janvier 2020. VYZULTA est d'ores et déjà commercialisé aux Etats-Unis et au Canada et a également reçu des approbations de mise sur le marché à Hong Kong, au Mexique, à Taiwan et en Ukraine pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Bausch + Lomb poursuit des demandes d'approbation dans des territoires où les données cliniques de l'enregistrement

américain (New Drug Application, NDA) peuvent être utilisées pour approbation par les autorités réglementaires locales.

25 novembre 2020 **Nicox : Initiation de couverture analyste par Kepler Cheuvreux**

https://www.nicox.com/assets/files/FR-Kepler-coverage-initiation_VF.pdf

Nicox a annoncé l'initiation d'une couverture analyste de Nicox par Kepler Cheuvreux, une société européenne de services financiers indépendante de premier plan classée premier courtier indépendant en Europe (source : Institutional Investor 2020). L'analyse financière de Kepler Cheuvreux publiée le 25 novembre 2020 est accessible sur le site internet <http://www.keplercheuvreux.com> dans la section « Research Public Access ». Le titre Nicox est également suivi par Bryan, Garnier & Co en France et H.C Wainwright & Co., Oppenheimer & Co. Inc. ainsi que Cantor Fitzgerald aux Etats-Unis.

4 décembre 2020 **Nicox lève €15 millions par placement privé**

https://www.nicox.com/assets/files/FR-PIPE-2020--20141204_VF.pdf

Nicox a annoncé une levée de fonds réalisée par placement privé par émission de 3 529 565 actions ordinaires nouvelles représentant un produit brut de 15,0 millions d'euros. La trésorerie pré-existante de la Société permet d'achever tant l'étude de phase 3 Mont Blanc pour le NCX 470 que l'étude de phase 2b Mississippi pour le NCX 4251. Le produit de cette émission étendra les capacités de financement de la Société au-delà des points d'inflexion clé. Le principal actionnaire de Nicox, HBM Healthcare Investments (SIX:HBMN), un fonds d'investissement de premier plan dans le domaine de la santé coté en bourse, a participé à cette levée de fonds aux côtés de nouveaux investisseurs institutionnels basés aux Etats-Unis et en Europe. Il n'est pas prévu que le produit de ce financement soit utilisé pour le règlement de l'endettement de la Société, lequel devrait être assuré par les revenus d'accords de licence.

11 décembre 2020 **Nicox : Evaluation du naproxcinod comme potentiel traitement adjuvant de la COVID-19 par son partenaire Fera Pharmaceuticals**

https://www.nicox.com/assets/files/FR_FeraNaproxcinodCOVID_PR_F.pdf

Nicox et Fera Pharmaceuticals ont annoncé que Fera évaluera le naproxcinod comme potentiel traitement adjuvant pour les patients atteints de la COVID-19. Sous réserve de la réussite de la fabrication du naproxcinod, qui est en cours, pour la réalisation des tests, Fera prévoit d'initier au début de l'année 2021 des études précliniques de preuve de concept sur des modèles d'infection par la COVID-19. Nicox et Fera ont conclu un accord en décembre 2015, donnant à Fera les droits exclusifs pour le développement et la commercialisation du naproxcinod sur le marché américain. Nicox et Fera ont amendé l'accord existant pour y inclure l'indication de la COVID-19 et Nicox accordera à Fera 10 000 bons de souscription de 10 000 actions Nicox.

15 décembre 2020 **Nicox : Initiation d'une étude de phase 2b pour le NCX 4251, potentiel traitement premier de sa classe pour la blépharite**

https://www.nicox.com/assets/files/FR- NCX4251-Mississippi-Phase-2b-Start_PR_20201215_F.pdf

Nicox a annoncé l'initiation de l'étude Mississippi, une étude clinique de phase 2b pour le NCX 4251 visant à évaluer la dose à 0,1% de NCX 4251 administrée une fois par jour, comparé au placebo, chez des patients présentant des épisodes aigus de blépharite. NCX 4251 est une suspension ophtalmique innovante et brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone. L'administration directe de NCX 4251 sur les paupières est conçue pour cibler le foyer de l'inflammation tout en minimisant une exposition intraoculaire au stéroïde, la fluticasone, et ainsi le risque de développer une augmentation de la pression intraoculaire (PIO) et une cataracte. Le premier patient de l'étude Mississippi a été recruté aux Etats-Unis le 14 décembre 2020. Dans l'étude Mississippi, 200 patients devraient être randomisés dans 5 à 10 sites cliniques aux Etats-Unis. Le critère d'évaluation principal est la proportion de patients obtenant au jour 15 une guérison complète de la rougeur de la paupière, de la présence de débris sur la paupière et d'inconfort palpébral, signes et symptômes caractéristiques de la blépharite. Les critères d'évaluation secondaires incluent également les signes et symptômes de la sécheresse oculaire. Les premiers résultats de l'étude Mississippi sont actuellement attendus au quatrième trimestre 2021.

22 décembre 2020 **Nicox : Approbation de VYZULTA® en Colombie par son partenaire Bausch + Lomb**

https://www.nicox.com/assets/files/FR- VYZULTA-approval-Columbia_20201222_F.pdf

Nicox a annoncé que son partenaire Bausch + Lomb a reçu l'approbation de mise sur le marché en Colombie de la solution ophtalmique de latanoprostène bunod, 0,024% sous le nom de spécialité CLIROPTA® (produit commercialisé aux Etats-Unis sous le nom VYZULTA®). VYZULTA est commercialisé aux Etats-Unis, au Canada et en Argentine et approuvé pour commercialisation dans cinq autres territoires - Colombie, Hong Kong, Mexique, Taiwan et Ukraine - pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Bausch + Lomb soumet des demandes d'approbation dans des territoires où les données cliniques de l'enregistrement américain peuvent être utilisées pour approbation par les autorités réglementaires locales.

30 décembre 2020 **Nicox : Initiation d'une étude clinique de phase 3 pour ZERVIAE en Chine par son partenaire Ocumension Therapeutics**

https://www.nicox.com/assets/files/FR- OcumensionZerviateChinaPhase3Trial_20201230_PR.pdf

Nicox a annoncé que son partenaire Ocumension Therapeutics a initié une étude clinique de phase 3 en Chine pour ZERVIAE™, la première et unique formulation

oculaire topique de l'antihistaminique cétirizine pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. L'étude clinique de phase 3 est une étude randomisée, multicentrique, en groupes parallèles versus comparateur, avec investigateur en simple aveugle visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de ZERVIAATE pour les patients chinois atteints de conjonctivite allergique. Environ 296 patients devraient être recrutés dans approximativement 15 centres cliniques.

5.4.2 Evènements importants depuis le 1^{er} janvier 2021

5 janvier 2021 **Nicox : Bilan des importants progrès en développement réalisés en 2020 et étapes clé des programmes cliniques en 2021**

https://www.nicox.com/assets/files/FR-_-Update-PR_-20210105_F.pdf

Nicox a présenté les avancées importantes réalisées dans ses programmes de développement en 2020 et les étapes cliniques clé attendues en 2021.

6 janvier 2021 **Lancement de VYZULTA au Mexique par son partenaire Bausch + Lomb**

https://www.nicox.com/assets/files/FR- VYZULTA-Launch-Mexico-PR- -20210106_F.pdf

Nicox a annoncé le lancement de VYZULTA[®] (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% au Mexique par une filiale de son partenaire Bausch + Lomb. L'approbation réglementaire de mise sur le marché de VYZULTA au Mexique a été obtenue en janvier 2020. Approuvé pour la première fois par la Food and Drug Administration américaine fin 2017, VYZULTA est commercialisé aux États-Unis, au Canada, en Argentine et au Mexique et est approuvé pour commercialisation dans quatre autres territoires - Colombie, Hong Kong, Taiwan et Ukraine. VYZULTA est indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Bausch Health Companies Inc. (NYSE/TSX: BHC) et sa filiale Bausch + Lomb, leader mondial en santé oculaire, poursuivent la soumission de demandes d'approbation dans des territoires où les données cliniques de l'enregistrement américain peuvent être utilisées pour approbation par les autorités réglementaires locales.

20 janvier 2021 **Point d'activité et résumé financier du quatrième trimestre 2020**

https://www.nicox.com/assets/files/FR-_-Q4-2020-results-PR_20210120_F2a.pdf

Nicox a présenté les principales activités et un résumé financier concernant Nicox SA et ses filiales (le "groupe Nicox") pour le quatrième trimestre 2020 ainsi que les points d'inflexion clé attendus en 2021. Au 31 décembre 2020, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €47,8 millions contre €28,0 millions au 31 décembre 2019 et €42,2 millions au 30 septembre 2020. Le chiffre d'affaire net pour le quatrième trimestre 2020 était de €5,8 millions (constitué de €0.3 million de paiements de redevances et de €5.5 millions de paiements d'étape provenant des €14.0 millions versés par Ocumension en mars

2020 et comptabilisés initialement en produits différés conformément aux principes comptables). Le chiffre d'affaire net pour le quatrième trimestre 2019 était de 0,6 million et était constitué entièrement de paiements de redevances. Le chiffre d'affaire net de l'année 2020 était de €8,9 millions (€2,4 millions de redevances nettes, €6,5 millions provenant de licences), contre €6.9 millions (€2.1 millions de redevances nettes, €4.8 millions provenant de licences) pour l'année 2019. Au 31 décembre 2020, le groupe Nicox avait une dette financière de €18,4 millions sous la forme d'un financement obligataire avec Kreos Capital signé en janvier 2019 et de prêts garantis par l'Etat d'un montant total de €2 millions avec la Société Générale et le LCL, 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 29% au quatrième trimestre 2020 par rapport au quatrième trimestre 2019 et de 16% par rapport au troisième trimestre 2020 malgré le contexte difficile du à la COVID-19. VYZULTA a également été lancé au Mexique par le partenaire mondial de Nicox, Bausch + Lomb, après les États-Unis, le Canada et l'Argentine, et a récemment été approuvé en Colombie. Le nombre de prescriptions de ZERVIAE™ (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% aux Etats-Unis a augmenté de 56% au quatrième trimestre 2020 par rapport au troisième trimestre 2020. ZERVIAE est commercialisé aux Etats-Unis depuis mars 2020 par le partenaire américain de Nicox, Eyevance Pharmaceuticals, société acquise en septembre 2020 pour un montant de 225 millions de dollars par Santen Holdings U.S. Inc., une filiale détenue à 100% par la société japonaise Santen Pharmaceutical Co., Ltd.

Par mesure de prudence, les premiers résultats de la première étude clinique de phase 3 Mont Blanc pour le NCX 470 sont désormais attendus au premier semestre 2022 et non plus au quatrième trimestre 2021 en raison de retards probables dans le recrutement des patients lié à la COVID-19. La Société espère conclure de nouveaux partenariats dans d'autres territoires pour ZERVIAE™ (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24%, en vue d'augmenter les potentiels futurs revenus. Ora et Nicox sont convenues de mettre fin à leur accord de concession de licence pour le développement de NCX 4280 ciblant le gonflement palpébral ou la congestion oculaire matinale. Tous les droits de NCX 4280 reviendront à Nicox et il n'est actuellement pas prévu de poursuivre le développement.

22 janvier 2021

Initiation d'une couverture analyste par Edison Investment Research

https://www.nicox.com/assets/files/FR-_-Edison-Nicox-Initiation-PR_20210122_F1.pdf

Nicox a annoncé l'initiation d'une couverture analyste de Nicox par Edison, une société de recherche en matière d'investissement et de conseil disposant d'une plateforme de recherche de valeurs de renommée mondiale et d'une expertise internationale approfondie dans le domaine de la santé.

29 janvier 2021

Amendement de l'emprunt obligataire avec Kreos permettant une plus grande flexibilité financière en 2021

https://www.nicox.com/assets/files/FR--Kreos-Amendment-PR_20210129_F.pdf

Nicox a annoncé avoir 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. Cette période d'une année pendant laquelle seuls les intérêts seront payés apportera une flexibilité financière supplémentaire d'environ €5,5 millions pour financer les activités de développement prévues en 2021. Le taux d'intérêt des obligations reste inchangé en conséquence de cet amendement. Nicox a attribué à Kreos 100 000 bons permettant de souscrire 100 000 actions Nicox, représentant environ 0,27% du capital de la Société. Au 1^{er} février 2021, le capital restant dû au titre de l'emprunt obligataire conclu avec Kreos Capital en janvier 2019 sera de €16,1 millions. En vertu de l'amendement annoncé ce jour, le remboursement du capital reprendra le 1^{er} février 2022, et l'emprunt sera entièrement remboursé en juillet 2024. Kreos a reçu 100 000 bons de souscription d'actions, chacun donnant le droit de souscrire une action Nicox au prix d'exercice de €4,23 fixé conformément à la 7^{ème} résolution de l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires du 30 juin 2020. Les bons de souscription d'actions sont exerçables immédiatement et pendant une période de 5 ans. Aucune restriction spécifique n'est applicable à l'exercice de ces bons. Les actions obtenues par l'exercice des bons seront des actions ordinaires de Nicox cotées sur Euronext Paris. L'exercice de ces bons de souscription n'entraînerait pas de dilution significative pour les actionnaires existants

9 février 2021 **BAUSCH HEALTH ANNONCE L'APPROBATION DE VYZULTA® (SOLUTION OPHTALMIQUE DE LATANOPROSTENE BUNOD), 0,024% EN COREE DU SUD**

https://www.nicox.com/assets/files/FR_Joint-PR_VYZULTA-approval-South-Korea_20210209_F1.pdf

Bausch + Lomb, leader mondial en santé oculaire, et Nicox SA, société internationale spécialisée en ophtalmologie, annoncent aujourd'hui l'approbation réglementaire de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% par le *Ministry of Food and Drug Safety* en Corée du Sud. VYZULTA est indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire aux Etats-Unis et dans d'autres territoires pour la même indication. VYZULTA est désormais approuvé dans neuf marchés : l'Argentine, le Canada, la Colombie, la Corée du Sud, les États-Unis, Hong Kong, le Mexique, Taiwan, l'Ukraine.

15 février 2021 **Nicox : Son partenaire américain Eyevance élargit la promotion de ZERVIAE® aux Etats-Unis par un partenariat avec Hikma**

https://www.nicox.com/assets/files/FR-ZERVIAEEyevanceNonOphthaCoPromote_PR_20210215_F.pdf

Nicox a annoncé que son partenaire licencié exclusif aux Etats-Unis, Eyevance Pharmaceuticals, une filiale détenue à 100% par Santen Pharmaceutical Co., Ltd, a conclu un partenariat avec Hikma Pharmaceuticals pour la co-promotion de ZERVIAATE® indiqué pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. Hikma sera responsable de la promotion de ZERVIAATE auprès de professionnels de santé américains non spécialistes du domaine de la santé oculaire. Toutes les ventes continueront d'être enregistrées par Eyevance et généreront des redevances pour Nicox. Hikma dispose de capacités commerciales solides et bien établies aux États-Unis avec des visiteurs médicaux présents dans tout le pays répondant aux besoins des médecins généralistes. Hikma est l'une des 10 premières sociétés de produits pharmaceutiques génériques aux Etats-Unis qui développe, fabrique et distribue une large gamme de médicaments génériques de marque et de génériques pour ses clients et partenaires. Eyevance continuera de promouvoir ZERVIAATE aux États-Unis auprès des professionnels de santé oculaire, ophtalmologistes et optométristes. Nicox et Eyevance sont liés par un accord de licence pour la commercialisation de ZERVIAATE aux États-Unis, où le produit est sur le marché depuis mars 2020.

23 février 2021 **Nicox : Publication, dans une revue scientifique de premier plan, de résultats non cliniques d'efficacité sur une nouvelle classe de composés donneurs d'oxyde nitrique non analogues de prostaglandine réduisant la pression intraoculaire**

https://www.nicox.com/assets/files/FR-_-NCX1741-JOPT-PR_-20210223_F.pdf

Nicox a annoncé aujourd'hui la publication dans le *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. de résultats non cliniques de réduction de la pression intraoculaire (PIO) avec une nouvelle classe de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) non analogues de prostaglandine (PGA). Une PIO élevée est l'un des principaux facteurs de risques du glaucome à angle ouvert. L'effet de réduction de la PIO modulé par le NO dans cette nouvelle classe de composés est renforcé par l'action concomitante, dans la même molécule, de l'inhibition de la phosphodiesterase-5 (PDE-5). Les données publiées sur le NCX 1741, analogue du NCX 1728, candidat au développement de Nicox, ont comparé son effet de réduction de la PIO avec celui du travoprost dans un modèle d'hypertension oculaire chez un primate non-humain. Cette publication indique que le NCX 1741 a réduit la PIO de façon similaire au travoprost, avec un délai d'action plus rapide. Le travoprost est un analogue de prostaglandine, une classe de molécules considérée comme le traitement de référence pour la réduction de la PIO chez l'homme.

5.5 Concurrence

5.5.1 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 plateforme de recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique brevetés, 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 nos concurrents potentiels disposent de ressources financières et d'une expertise beaucoup plus importantes 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 clés 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 des 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 ZERVIATE 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.

5.5.2 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) 0,03% 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). 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 et lancé aux Etats-Unis par Aerie Pharmaceuticals en 2019. Il a été approuvé en Europe en janvier 2021 sous le nom de spécialité Roclanda. XELPROs (solution ophtalmique de latanoprost) 0,005% a été récemment 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 bimatoprost à libération prolongée (bimatoprost Extended Release) biodégradable 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 et lancé aux États-Unis par Aerie en 2018 et a été approuvé sous le nom de spécialité Rhokiinsa en Europe en 2019.

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* mène le développement clinique actuellement au stade d'étude de phase 3 de 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 sécrète également du travoprost.
- *Laboratorios Sophia S.A.de C.V.* conduit actuellement une étude clinique de phase 3 pour PRO-067, une formule de latanoprost contenant de la cyclodextrine visant à améliorer la stabilité des formules actuellement disponibles du latanoprost.
- *Ocular Therapeutix, Inc.* a conduit une étude clinique de phase 3 portant sur OTXTP, du travoprost sous forme d'un bouchon lacrymal à libération prolongée qui cible la réduction de

la PIO, qui n'a pas atteint son objectif principal. D'autres études cliniques sont en cours.

- *Santen* a développé DE117, also known as STN10117, un agoniste EP2 pour la réduction de la PIO qui a été lancé au Japon sous le nom de spécialité EYBELIS et une demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis a été acceptée pour revue par le FDA en 2021.

5.5.3 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 sans ordonnance.

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 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 la conjonctivite allergique.
- *Ocular Therapeutix, Inc.* développe Dextenza, un bouchon lacrymal de dexaméthasone et a terminé les études cliniques de phase 3 pour le traitement de la conjonctivite allergique. Une demande d'autorisation de mise sur le marché a été faite en décembre 2020.

Blépharite

Il n'existe actuellement aucun traitement approuvé pour la blépharite spécifiquement, même si certains médicaments, en particulier les stéroïdes sont connus pour être utilisés pour le traitement de l'inflammation de la conjonctive palpébrale (paupière). Il existe également des produits antimicrobiens et antibiotiques, tels que des pommades et des collyres, indiqués pour le traitement de la blépharite, mais aussi pour celui d'autres affections.

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).

- *Sun Pharma* développe ISV-305, dexaméthasone dans le Durasite® 2, ciblant le traitement de la blépharite, et a terminé une étude clinique de phase 3.
- *Tarsus Pharmaceuticals Inc.* développe TP-03 pour la blépharite à demodex qui est actuellement en étude clinique de phase 2b/3.

5.5.4 Autres technologies donneuses d'oxyde nitrique

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

- *AntiRadical Technologies* développe des molécules d'oxyde nitrique emprisonnées pour le traitement de perturbations circulatoires potentiellement létales.
- *Bellerophon Therapeutics, Inc.* développe actuellement INOpulse, un produit avec un dispositif donneur d'oxyde nitrique aux Etats-Unis pour le traitement de diverses pathologies liées à l'hypertension pulmonaire.
- *Edixomed* développe actuellement une formule *in-situ* d'oxyde nitrique pour le traitement des plaies, en dermatologie, en soins intensifs, administrée par voies respiratoires et transdermiques.
- *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.
- *Mallinckrodt PLC* commercialise INOmax aux Etats-Unis, un produit à base d'oxyde nitrique gazeux pour le traitement de l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né.
- *Novan Therapeutics* développe actuellement des composés donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement de l'acné, des infections virales, de l'onychomycose et des maladies inflammatoires de la peau. Leur programme le plus avancé est en phase 3.
- *Topadur* développe actuellement un inhibiteur PDE5 donneur d'oxyde nitrique visant à accélérer la cicatrisation des plaies chroniques.
- *Vast Therapeutics* développe actuellement un système de libération d'oxyde nitrique local et contrôlé via des macromolécules pour le traitement d'infections respiratoires sévères chez les patients atteints de fibrose cystique.
- *Zylo Therapeutics* développe actuellement des systèmes d'administration de médicaments transdermiques incluant de l'oxyde nitrique.

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.

5.6 Investissements

La Société n'a pas réalisé d'investissements depuis le 1^{er} janvier 2020

5.6.1 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 2020 à € 3 810 000.

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 Acix Therapeutics Inc.) pour un montant brut de € 66 580 000.

La société détenait également des actions et des obligations portant intérêts de 10% par an respectivement auprès des sociétés IRIS TopCo et VISUFARMA B.V. filiale intégralement détenue par IRIS TopCo. Ces actifs ont été cédés en juillet 2020.

5.6.2 Investissements en cours

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

5.6.3 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 2016 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.

Communiqué de presse

Nicox : Résultats financiers 2020 et étapes clé pour 2021

- **Le chiffre d'affaire net ⁽¹⁾ de €12.9 millions en 2020 a presque doublé par rapport à 2019**
- **Trésorerie de €47.2 millions au 31 décembre 2020**

1^{er} mars 2021 – diffusion à 7:30
Sophia Antipolis, France

Nicox SA (Euronext Paris: FR0013018124, COX, éligible PEA-PME), société internationale spécialisée en ophtalmologie, annonce aujourd'hui les résultats financiers et opérationnels de Nicox et de ses filiales (le "Groupe Nicox") pour l'exercice clos le 31 décembre 2020, arrêtés par le Conseil d'administration le 26 février 2021, et fait un point sur les prochaines étapes clé pour 2021.

Résumé financier 2020

Le chiffre d'affaire net¹ sur l'ensemble de l'année 2020 s'est élevé à €12,9 millions (€2,4 millions de redevances nettes, €10,5 millions de paiements d'étape dans le cadre de partenariats), contre, pour l'année 2019, €6,9 millions (€2,1 millions de redevances nettes, €4,8 millions de paiements d'étape et de paiements liés à la signature de partenariats). Le chiffre d'affaires net a été révisé à la hausse par rapport à celui publié dans le résumé financier du quatrième trimestre 2020 en raison d'un ajustement comptable reflétant un élément sans impact sur la trésorerie concernant des produits différés reçus d'Ocumension en mars 2020.

Les dépenses opérationnelles de l'année 2020 ont décliné, s'élevant à €19,5 millions contre €25,5 millions pour l'année 2019. Les frais de recherche et développement ont diminué de €5,0 millions et les frais administratifs et autres dépenses ont diminué de €1,0 million. L'activité de recherche et développement du Groupe est restée soutenue en 2020, principalement concentrée sur la deuxième partie de l'année avec trois études cliniques initiées depuis le mois de juin.

La perte nette du Groupe Nicox sur l'ensemble de l'année 2020 s'est élevée à €18,1 millions comparée à €18,9 millions en 2019.

Au 31 décembre 2020, le Groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €47,2 millions contre €28,1 millions au 31 décembre 2019.

Au 31 décembre 2020, la dette financière du Groupe Nicox s'élevait à €17,9 millions, composée de €15,9 millions sous la forme d'un financement obligataire avec Kreos Capital signé en janvier 2019 et de prêts garantis par l'Etat d'un montant total de €2,0 millions avec la Société Générale et le LCL, accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19. Le solde de la dette financière inclut le paiement à Kreos de l'échéance due au titre de janvier 2021.

Evènements post-clôture

- **VYZULTA[®]** (solution ophtalmique de lanoprostène bunod), 0,024%, a été mis sur le marché au Mexique par le partenaire mondial de Nicox, Bausch + Lomb. VYZULTA est également commercialisé aux Etats-Unis (2017), au Canada (2019), en Argentine (2020) et à Hong Kong (2020). VYZULTA a été approuvé dans quatre autres territoires : la Colombie, la Corée du Sud, Taiwan et l'Ukraine. Bausch + Lomb prévoit le lancement de VYZULTA à Taiwan en 2021 et en Corée du Sud en 2022.
- 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

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

aux seuls intérêts portant sur le principal restant dû et pour étendre la durée du prêt de 6 mois jusqu'en juillet 2024. Cette période d'une année pendant laquelle seuls les intérêts seront payés apportera une flexibilité financière supplémentaire d'environ €5,5 millions pour financer les activités de développement prévues en 2021. Le taux d'intérêt des obligations reste inchangé en conséquence de cet amendement.

- Des résultats non cliniques de réduction de la pression intraoculaire (PIO) avec une nouvelle classe de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) non analogues de prostaglandine ont été publiés dans le *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, une revue scientifique de premier plan. Une PIO élevée est l'un des principaux facteurs de risques du glaucome à angle ouvert. L'effet de réduction de la PIO modulé par le NO dans cette nouvelle classe de composés est renforcé par l'action concomitante, dans la même molécule, de l'inhibition de la phosphodiesterase-5 (PDE-5).

Prochaines étapes clé attendues

- **NCX 470 - première étude clinique de phase 3 Mont Blanc** : principal candidat médicament en développement clinique de Nicox, NCX 470 est un nouvel analogue de prostaglandine donneur de NO. L'étude Mont Blanc est une étude de trois mois visant 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. Les premiers résultats sont actuellement attendus au premier semestre 2022.
- **NCX 4251 – étude clinique de phase 2b Mississippi** : NCX 4251 est une suspension ophtalmique innovante et brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone. L'étude Mississippi vise à évaluer la dose à 0,1% de NCX 4251, administrée une fois par jour, comparée au placebo pour le traitement des épisodes aigus de blépharite. Les premiers résultats sont actuellement attendus au quatrième trimestre 2021.
- La Société espère conclure de nouveaux partenariats dans d'autres territoires pour **ZERVIAE®** (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24%, en vue d'augmenter les potentiels futurs revenus.

La Société continue de suivre attentivement les conséquences de l'épidémie de COVID-19 et informera le marché de tout retard.

A propos de Nicox

Nicox S.A. 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 la Société 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. Nicox développe également le NCX 4251, une formulation brevetée de la fluticasone, pour les épisodes aigus de blépharite. Nicox génère des revenus provenant de VYZULTA® dans le glaucome, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb et de ZERVIAE® dans la conjonctivite allergique. ZERVIAE est licencié dans plusieurs territoires, notamment à EyeVance Pharmaceuticals, LLC, pour les Etats-Unis et à Ocumension Therapeutics pour les marchés chinois et de la grande majorité d'Asie du Sud-Est.

Nicox, dont le siège social est 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 Nicox, ses produits ou son portefeuille : www.nicox.com.

Couverture par les analystes

Bryan, Garnier & Co	Victor Floc'h	Paris, France
Cantor Fitzgerald	Louise Chen	New York, Etats-Unis
Edison Investment Research	Pooya Hemami	London, Royaume-Uni
H.C. Wainwright & Co	Yi Chen	New York, Etats-Unis
Kepler Cheuvreux	Damien Choplain	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

Relations Investisseurs & Media
United States & Europe
LifeSci Advisors, LLC
Mary-Ann Chang
T +44 7483 284 853
mchang@lifesciadvisors.com

Relations Media
France
LifeSci Advisors, LLC
Sophie Baumont
M +33 (0)6 27 74 74 49
sophie@lifesciadvisors.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 S.A. sont exposés au chapitre 3 du Document d'enregistrement universel, rapport annuel et rapport de gestion 2019 qui a été déposé auprès de l'AMF le 6 mars 2020 et qui est disponible sur le site de Nicox (www.nicox.com) et repris au chapitre 4 du rapport semestriel financier au 30 juin 2020 est également disponible sur le site de Nicox.

Nicox S.A.

Drakkar 2
Bât D, 2405 route des Dolines
CS 10313, Sophia Antipolis
06560 Valbonne, France
T +33 (0)4 97 24 53 00
F +33 (0)4 97 24 53 99

ETAT CONSOLIDÉ DU RESULTAT GLOBAL

	Au 31 décembre:	
	2020	2019
Chiffre d'affaires des collaborations	14 423	8 260
Paie ment de redevances	(1 516)	(1 405)
Chiffres d'affaires net	12 907	6 855
Frais de recherche et développement	(12 728)	(17 747)
Frais administratifs	(6 677)	(7 666)
Autres produits	1 083	970
Autres charges	(93)	(85)
Résultat opérationnel avant amortissement des immobilisations incorporelles	(5 508)	(17 673)
Amortissement des immobilisations incorporelles	(1 252)	(659)
Résultat opérationnel	(6 760)	(18 332)
Produits financiers	1 168	2 565
Charges financières (1)	(12 478)	(7 013)
Résultat financier net	(11 310)	(4 446)
Résultat avant impôt	(18 070)	(22 778)
(Charge) et produit d'impôt sur le résultat (2)	(28)	3 856
Résultat après impôt	(18 098)	(18 922)
Perte nette de la période	(18 098)	(18 922)

- (1) Les charges financières incluaient en 2020 une perte nette de €(6,9) millions consécutive à la vente de la participation dans VISUfarma, €(2,2) millions d'euros d'intérêts sur prêt versés à Kreos et €(3,4) millions de pertes de change. En 2019, les charges financières incluaient une dépréciation de €(6,1) millions relative à la participation dans VISUfarma et €(0,8) millions d'intérêts sur prêt versés à Kreos.
- (2) Les produits/ charges d'impôt incluaient en 2019 un produit de €3,7 millions sans effet sur la trésorerie pour la reconnaissance d'impôts différés actifs relatifs à ZERVIA TE.

ETAT CONSOLIDÉ DE LA SITUATION FINANCIÈRE

ACTIFS	Au 31 décembre:	
	2020	2019
Actifs non courants		
Goodwill	23 663	25 847
Immobilisations incorporelles	64 848	72 120
Immobilisations corporelles	1 166	1 670
Autres actifs financiers non courants (1)	68	11 023
Total des actifs non courants	89 745	110 660
Actifs courants		
Clients	1 723	1 069
Subventions publiques à recevoir	736	864
Autres actifs courants	237	1 297
Charges constatées d'avance	2 630	814
Trésorerie et équivalents de trésorerie	47 195	28 102
Total des actifs courants	52 521	32 146
TOTAL DES ACTIFS	142 266	142 806
PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES		
Capitaux propres		
Capital social	37 030	33 231
Prime d'émission	528 595	518 441
Réserve de conversion	2 959	7 811
Actions Propres	(605)	-
Déficit cumulé	467 169	(450 186)
Total des capitaux propres	100 810	109 297
Passifs non courants		
Passifs financiers non courants	13 429	10 168
Impôts différés	11 868	12 964
Provisions	754	549
Total des passifs non courants	26 051	23 681
Passifs courants		
Passifs financiers courants	5 646	2 481
Dettes fournisseurs	2 422	4 996
Produits différés	5 174	-
Autres passifs courants	2 163	2 351
Total des passifs courants	15 405	9 828
TOTAL DES PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES	142 266	142 806

(1) Cession des actifs de VISUfarma B.V en 2020

Communiqué de presse

Nicox : Approbation par les autorités réglementaires chinoises du démarrage en Chine de l'étude en cours de phase 3 Denali pour le NCX 470

4 mars 2021 – diffusion à 7h30
Sophia Antipolis, France

Nicox SA (Euronext Paris : FR0013018124, COX, éligible PEA-PME), société internationale spécialisée en ophtalmologie, annonce aujourd'hui que son partenaire Ocumension Therapeutics a reçu l'approbation des autorités réglementaires chinoises (*Center for Drug Evaluation of the National Medical Products Administration*) pour conduire la partie chinoise de l'étude clinique en cours de phase 3 Denali pour le NCX 470 pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

Principal candidat médicament en développement clinique de Nicox, NCX 470 est un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO) qui fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour les marchés chinois, de Corée et d'Asie du Sud-Est.

Le Dr. José Boyer, Interim Head of R&D de Nicox, a commenté : *“Cette approbation nous permet d'intégrer des patients chinois dans l'étude Denali dans les délais prévus, ce qui devrait permettre à Nicox et à Ocumension de soumettre en parallèle des demandes d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Chine, et, potentiellement, de lancer le NCX 470 sur ces deux importants marchés dans des délais similaires.”*

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

Denali, la deuxième étude clinique de phase 3 pour le NCX 470 pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire a été initiée aux Etats Unis le 9 novembre 2020. Denali est une étude d'une durée de 3 mois visant 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% et comprendra également une étude de sécurité à long terme. L'étude Denali est financée à parts égales par Nicox et Ocumension et inclut des sites cliniques aux Etats-Unis et en Chine, avec une majorité de patients recrutés aux Etats-Unis. L'étude Denali et l'étude Mont Blanc en cours ont été conçues afin de se conformer aux exigences réglementaires pour des études de sécurité et d'efficacité de phase 3 aux fins de demandes d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Chine. Les premiers résultats sont actuellement attendus au quatrième trimestre 2022.

NCX 470 est également évalué dans une étude clinique de phase 3 Mont Blanc, d'une durée de 3 mois, sur l'évaluation de la sécurité et de 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. Les premiers résultats sont actuellement attendus au premier semestre 2022.

A propos de NCX 470

NCX 470 est un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO), potentiellement le meilleur de sa classe, en développement pour réduire la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Le glaucome regroupe des pathologies oculaires dans lesquelles le nerf optique est endommagé, ce qui entraîne une perte de la vision périphérique et, à terme, du champ visuel central. Le glaucome peut éventuellement conduire à la cécité totale s'il n'est pas traité. Le glaucome est fréquemment lié à une PIO anormalement élevée (~90% des patients) en raison de l'obstruction ou du mauvais fonctionnement des systèmes de drainage de l'humeur aqueuse de la partie antérieure de l'œil. En 2019, les ventes mondiales des traitements ciblant le glaucome ont totalisé plus de 6,0 milliards de dollars des 21,9 milliards de dollars du marché mondial des médicaments ophtalmiques.

NCX 470 est conçu pour libérer à la fois du bimatoprost et de l'oxyde nitrique après instillation dans l'œil. Le bimatoprost, commercialisé sous le nom de spécialité Lumigan® par Allergan, Inc., est l'un des principaux produits de la classe des analogues de prostaglandines, la classe de médicaments la plus couramment utilisée pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

A propos de Nicox

Nicox S.A. 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 la Société 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. Nicox développe également le NCX 4251, une formulation brevetée de la fluticasone, pour les épisodes aigus de blépharite. Nicox génère des revenus provenant de VYZULTA® dans le glaucome, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb et de ZERVIATE® dans la conjonctivite allergique. ZERVIATE est licencié dans plusieurs territoires, notamment à Eyevance Pharmaceuticals, LLC, pour les Etats-Unis et à Ocumension Therapeutics pour les marchés chinois et de la grande majorité d'Asie du Sud-Est.

Nicox, dont le siège social est à Sophia Antipolis (France), est cotée sur Euronext Paris (Compartment B : Mid Caps ; Mnémon : COX) et fait partie des indices CAC Healthcare, CAC Pharma & Bio et Next 150.

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

Couverture par les analystes

Bryan, Garnier & Co	Victor Floc'h	Paris, France
Cantor Fitzgerald	Louise Chen	New York, Etats-Unis
Edson Investment Research	Pooya Hemami	Londres, Royaume-Uni
H.C. Wainwright & Co	Yi Chen	New York, Etats-Unis
Kepler Cheuvreux	Damien Choplain	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

Relations Investisseurs & Média
Etats-Unis et Europe
LifeSci Advisors, LLC
Mary-Ann Chang
T +44 7483 284 853
mchang@lifesciadvisors.com

Relations Média
France
LifeSci Advisors, LLC
Sophie Baumont
M +33 (0)6 27 74 74 49
sophie@lifesciadvisors.com

Avertissement

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 S.A. sont exposés au chapitre 3 du Document d'enregistrement universel, rapport annuel et rapport de gestion 2020 qui a été déposé auprès de l'AMF le 1^{er} mars 2021 et qui est disponible sur le site de Nicox (www.nicox.com).

DEMANDE D'ENVOI DE DOCUMENTS

Concernant les Assemblées Générales Ordinaire et Extraordinaire du mercredi 14 avril 2021.

Je soussigné(e) :

NOM :

Prénom usuel :

Domicile :

Email:

Propriétaire de _____ actions nominatives

Propriétaire de _ _____ actions au porteur

de la Société NICOX SA

reconnais avoir reçu les documents afférents aux Assemblées Générales Ordinaire et Extraordinaire précitées et visés à l'article R.225-81 du Code de Commerce,

demande l'envoi des documents et renseignements concernant les Assemblées Générales Ordinaire et Extraordinaire du mercredi 14 avril 2021, tels qu'ils sont visés par l'article R.225-83 du Code de Commerce.

Fait à _____, le _____ 2021.

Signature

*Conformément à l'article R. 225-88 alinéa 3 du code de Commerce, les actionnaires titulaires d'actions nominatives peuvent, par une demande unique, obtenir de la Société l'envoi des documents et renseignements visés aux articles R. 225-81 et R.225-83 du code de Commerce, à l'occasion de chacune des assemblées générales ultérieures. Au cas où l'actionnaire désirerait bénéficier de cette faculté, mention devra être portée sur la présente demande.