RAPPORT ANNUEL 2022



Nicox S.A.

Société anonyme au capital de 50.156.698 euros Siège social : 2405, route des Dolines, Drakkar D, 06560 Valbonne Sophia Antipolis, France 403 942 642 R.C.S. Grasse

Table des matières

PARTIE 1 –	RAPPORT DE GESTION SUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE	20224
1. Activ	ités du groupe	4
1.1.	Présentation du groupe et de la place occupée par la Société	4
1.2.	Activités du groupe	5
2. Prése	ntation des résultats du groupe et des indicateurs clés de performance	70
2.1.	Compte de résultat et Bilan	70
2.2.	Flux de trésorerie	75
2.3.	Faits marquants de l'exercice	80
2.4.	Faits marquants survenus depuis la clôture de l'exercice	88
2.5.	Perspectives / Informations sur les tendances	93
2.6.	Prévisions ou estimations du bénéfice	93
2.7.	Facteurs de risques et assurances	93
2.8.	Litiges	119
2.9.	Autres informations du Rapport de gestion	120
PARTIE 2 –	RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	124
3. Le go	uvernement d'entreprise	124
3.1.	Composition et conditions de préparation	124
4. Conv	entions règlementées	147
5. Rému	nérations des mandataires sociaux	147
5.1. de la So	Rémunération et avantages versés ou attribués aux membres du Conseil d'adreiété au titre de l'exercice 2022	
5.2. de l'exe	Rémunération et avantages versés ou attribués au Directeur Général de la Socreice 2022	
6. Rense	eignements de caractère général concernant le capital	153
6.1.	Répartition du capital et des droits de vote	154
6.2.	Capital détenu par les salariés et droits donnant accès au capital	155
6.3.	Participations des mandataires sociaux	156
6.4. décembi	Franchissements de seuils statutaires et/ou légaux au cours de l'exercice re 2022	
6.5.	Franchissements de seuils statutaires – Droit de vote	158
6.6.	Opérations réalisées par les dirigeants sur les titres de la Société	158
6.7.	Contrôle de la Société	158
	Controle de la Societe	
6.8.	Etat des nantissements de la Société	

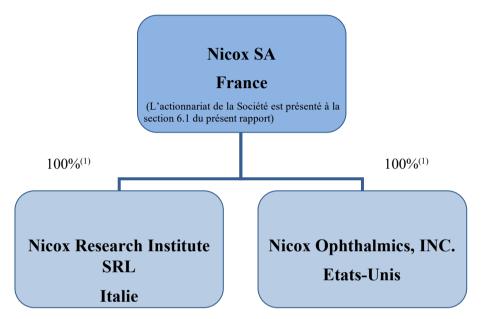
-		Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du C	
d	'admınıs	stration et à la modification des statuts	. 159
6	.11.	Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité	159
7.	Respon	nsabilités sociales, sociétales et environnementales	162
7	.1.	Discrimination et diversité	162
7	.2.	Émission de gaz à effet de serre	162
8.	Rappo	ort des commissaires aux comptes sur les conventions règlementées	164
		COMPTES CONSOLIDES POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE	
PART	TIE 4 – 0	COMPTES ANNUELS DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2022	. 227
		- RAPPORTS DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COM ES ET LES COMPTES ANNUELS	
1.	Rappo	ort des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	264
2.	Rappo	ort des commissaires aux comptes sur les comptes annuels	269

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

1. Activités du groupe

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

Organigramme



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

Informations concernant la Société

Nicox SA

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

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

Code LEI: 969500EZGEO9W4JXR353

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

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

Liste des filiales de la Société

Nicox Ophthalmics Inc.

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

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

Nicox Research Institute Srl

Via Ludovico Ariosto, 21 20091 Bresso – Milan – Italie

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

Informations sur les participations

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

1.2. Activités du groupe

1.2.1. Résumé des principales activités de la Société

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

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

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

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

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

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

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

Dans une étude clinique de phase 2 Dolomites, multicentrique, de dose-réponse, menée aux 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 du VYZULTA et du NCX 470, découvertes avec notre plateforme de recherche, sont conçues pour réduire la PIO grâce à un double mécanisme d'action. Ce double mécanisme d'action combinerait l'activation de la guanylate cyclase soluble (sGC) par la libération de NO avec l'activation des récepteurs aux prostaglandines F ou FP par des analogues de prostaglandine (PGAs) dans le but d'accroître la capacité de ces composés à réduire la PIO par rapport aux composés actifs correspondants. Dans le cas du NCX 470, la plateforme de recherche de Nicox de composés donneurs de NO a été utilisée afin d'ajouter un groupe donneur de NO au bimatoprost. Le bimatoprost, connu sous le nom de spécialité LUMIGAN, est un analogue de prostaglandine, leader actuel du marché en termes de valeur de ventes parmi toutes les thérapies du glaucome aux Etats-Unis et en Europe, les deux plus importants marchés au niveau mondial. Le potentiel double mécanisme d'action du NCX 470 pourrait réduire la PIO en augmentant l'écoulement du flux du liquide intraoculaire (humeur aqueuse) tant par la voie primaire ou conventionnelle, via le réseau trabéculaire, que par la voie secondaire ou non-conventionnelle, via le réseau uvéoscléral. L'écoulement par la voie primaire pourrait être augmenté par le NO libéré par le NCX 470 via l'activation de la sGC et la relaxation du réseau trabéculaire alors que l'écoulement par la voie secondaire pourrait être accru par l'activation par le bimatoprost libéré par le NCX 470 des récepteurs FP. Par ailleurs, des études exploratoires sur le NCX 470 dans un modèle non clinique de lésions de cellules rétiniennes induites par l'endothéline-1 (ET-1) ont étudié les effets protecteurs potentiels du NCX 470 sur la rétine et la tête du nerf optique. Les résultats suggèrent que le NCX 470 améliore la perfusion oculaire et la fonction rétinienne dans des yeux lésés par rapport au véhicule et que, par conséquent, le NCX 470 pourrait avoir des effets thérapeutiques en plus de la réduction de la PIO.

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

Produits et candidats médicaments licenciés

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

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

- VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024%, produit de Nicox commercialisé licencié à un partenaire, est le premier produit approuvé par la FDA américaine à utiliser une molécule issue de sa propre plateforme de recherche de composés donneurs de NO. Dans VYZULTA, un groupe donneur de NO était lié au latanoprost, le principe actif du XALATAN, un analogue de prostaglandine (PGA) de structure apparentée aux prostaglandines. Les analogues de prostaglandine appartiennent à une catégorie de molécules utilisées en ophtalmologie pour réduire la PIO, réduction qu'ils pourraient induire par l'activation de récepteurs FP situés à la surface des cellules. Aux 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 dont l'un des métabolites est l'oxyde nitrique approuvé par la FDA américaine pour la réduction de la PIO. Le NO pourrait réduire la PIO en augmentant l'élimination de l'humeur aqueuse de l'œil via l'activation de la guanylate cyclase soluble (sGC), un mécanisme différent de celui des analogues de prostaglandine. Ainsi, VYZULTA pourrait avoir un mécanisme d'action double dans une seule molécule. Avant l'approbation de VYZULTA par la FDA américaine, aucun autre produit donneur de NO n'a été approuvé aux Etats-Unis pour la réduction de la PIO. VYZULTA fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif mondial avec Bausch + Lomb. VYZULTA est commercialisé dans plus de 15 pays, dont les États-Unis, et est également approuvé dans un certain nombre d'autres pays.
- ZERVIATE® (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24%, le deuxième produit de Nicox approuvé par la FDA américaine, est une nouvelle formulation de la cétirizine développée et approuvée pour la première fois sous la forme d'un collyre. ZERVIATE, 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 ZERVIATE. En 2017, Nicox a accordé à Eyevance Pharmaceuticals les droits exclusifs de commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis et lui a transféré l'autorisation de mise sur le marché américain. ZERVIATE est

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

Marché des produits ophtalmiques

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

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

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

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

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

Brevets principaux

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

1.2.1.1. Les principaux atouts de la Société

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

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

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

1.2.1.2. Stratégie de la Société

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

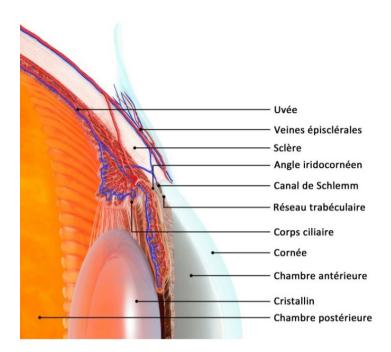
Les éléments clé de sa stratégie sont les suivants :

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

1.2.1.3. Information sur l'œil

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

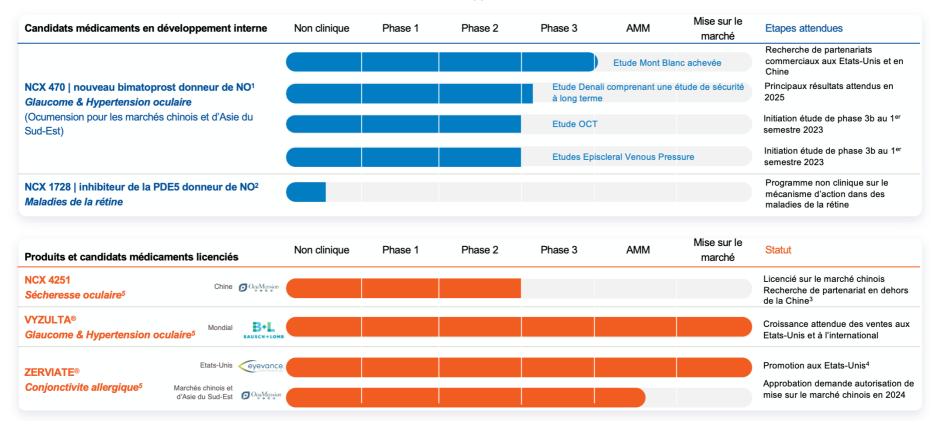
Tout blocage ou dysfonctionnement de ce système de drainage peut entrainer une pression intraoculaire (PIO) anormalement élevée qui résulte souvent dans l'apparition du glaucome. S'il n'est pas traité, le glaucome peut progresser et entraîner une perte de vision irréversible.



1.2.1.4. Le portefeuille de la Société

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

Stades de développement



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

Présentation générale

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

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

Utilisation de l'oxyde nitrique (NO) en ophtalmologie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

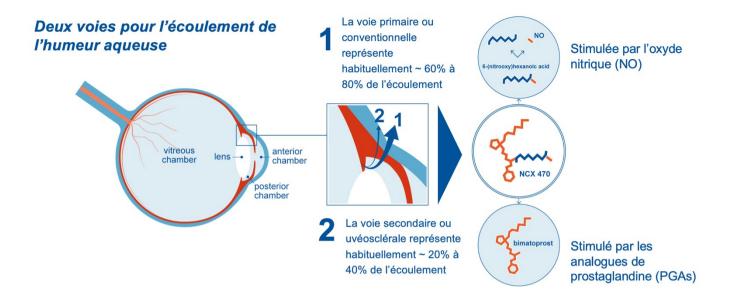
La voie primaire ou voie conventionnelle étant connue pour être sensible à l'oxyde nitrique (NO), Nicox a cherché à créer un composé qui à la fois libérerait un analogue de prostaglandine ciblant la voie uvéosclérale ou voie secondaire par l'activation des récepteurs FP, et, en même temps, libèrerait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

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

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

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

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



À propos du glaucome

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

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

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

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

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

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

	XALATAN ⁽¹⁾ (latanoprost 0.005%)	LUMIGAN ⁽¹⁾ (bimatoprost 0.01%)	TRAVATAN Z ⁽¹⁾ (travoprost 0.004%)	VYZULTA ⁽²⁾ (latanoprostene bunod 0.024%)	ROCKLATAN ⁽¹⁾ (latanoprost 0.005% et netarsudil 0.02%)
Réduction de la PIO	6 à 8 mmHg	Jusqu'à 7,5 mmHg (7 à 8 mmHg pour bimatoprost 0,03%)	7 à 8 mmHg	Jusqu'à 7 à 9 mmHg	6,8 à 9,2 mmHg 1 à 3 mmHg supérieure au latanoprost ou netarsudil (1,58 mmHg supérieure au latanoprost 0,005% à 3 mois)
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 ponctuée10%; picotements 9%; hyperémie conjonctivale 8%	Hyperémie conjonctivale 31% (45% pour bimatoprost 0,03%)	Hyperémie conjonctivale 30% à 50%	oculaire 4%; douleur oculaire	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

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

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

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)

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

Portefeuille de candidats médicaments

NCX 470 – principal candidat médicament de Nicox

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Etudes cliniques de phase 3b sur le NCX 470 supplémentaires

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

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

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

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

Dans des analyses supplémentaires d'efficacité secondaire pré-spécifiée de réduction de la PIO diurne moyenne par rapport à la valeur de base au 28^{ème} jour, NCX 470 0,065% a atteint le critère d'efficacité secondaire de supériorité statistique sur le latanoprost au 7^{ème} jour (p=0,004) et au 14^{ème} jour (p=0,0174) en plus du 2^{8ème} jour (p=0,0009, décrit ci-dessus). Dans des analyses d'efficacité secondaire pré-spécifiées, le dosage 0,065% du NCX 470 a montré une supériorité statistique dans la réduction de la PIO en abaissant celle-ci par rapport à la valeur de base à tous les temps d'évaluation (PIOs à 8h00, 10h00 et 16h00) au 28^{ème} jour comparativement au latanoprost, avec une différence atteignant 1,4 mmHg (p=0,0214 à 8h00, p=0,0008 à 10h00, and p=0,0015 à 16h00). L'amplitude de la réduction de la PIO par rapport à la valeur de base aux trois temps d'évaluation (PIOs à 8h00, 10h00 et 16h00) aux 7^{ème}, 14^{ème} et 28^{ème} jour a été de 7,6 à 9,8 mmHg pour la concentration 0,065% du NCX 470 comparée aux 6,3 à 8,8 mmHg pour le

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

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

Etudes non cliniques sur le NCX 470

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

Etudes non cliniques exploratoires sur le NCX 470

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

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

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

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

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

Produits et candidats médicaments licenciés

NCX 4251

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

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

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

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

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

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

À propos de la sécheresse oculaire

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

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

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

Etude clinique de phase 2b Mississippi

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

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

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

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

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

Des résultats post-hoc positifs dans l'étude clinique de phase 2b Mississippi suggèrent une efficacité du NCX 4251, suspension ophtalmique de propionate de fluticasone à 0,1% administrée une fois par jour dans la réduction des symptômes de sécheresse oculaire dans un sous-groupe de patients. Les analyses post hoc ont identifié un sous-groupe de patients (123 sur 224 patients) présentant des scores de la valeur de base >2.0 sur une échelle de 0 (aucun) à 4 (sévère) pour un signe clé de la sécheresse oculaire, la coloration à la fluorescéine de la partie inférieure de la cornée. Dans ce groupe de patients, l'analyse a montré une différence statistiquement significative par rapport au groupe témoin pour le changement par rapport à la valeur de base des scores de sécheresse oculaire qui ont été évalués par une échelle visuelle analogique (*Visual Analog Scale*) au Jour 8 (p=0,0085), au Jour 11 (p=0,0020) et au Jour 15 (p<0,0016). Des différences statistiquement significatives par rapport au placebo ont également été observées pour d'autres symptômes de la sécheresse oculaire (photophobie, vision floue, sensation de brûlure/picotement, sensation de présence d'un corps étranger, démangeaisons et douleurs oculaires) à tous les temps d'évaluation du traitement (Jour 8, Jour 11 et Jour 15). Pour certains symptômes, les effets du traitement ont perduré jusqu'à deux semaines après la fin du traitement. Au Jour 15, la différence dans la réduction par rapport à la valeur de base dans la coloration à la fluorescéine de la partie inférieure de la cornée a atteint une valeur p de 0,0524 qui, selon nous, pourrait atteindre une signification statistique avec une population de patients plus importante.

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

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

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

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

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

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

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

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

VYZULTA®

Présentation générale

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

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

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

- Augmentation de la réduction de la PIO: Dans les études cliniques de phase 3, VYZULTA, administré une fois par jour, a démontré une réduction de la PIO statistiquement significativement plus importante que la solution ophtalmique de maléate de timolol 0,5 % administrée deux fois par jour au cours de la journée à trois mois de traitement. Après analyse des résultats regroupés de ces études, la réduction de la PIO à 3 mois de traitement par rapport aux valeurs de base se situait entre 7,5 à 9,1 mmHg pour VYZULTA. De plus, au cours de prolongations ouvertes des deux études de phase 3 visant à évaluer la sécurité, VYZULTA a démontré un effet continu de réduction de la PIO sans perte d'efficacité pendant 12 mois (traitements d'une durée de 12 mois dans la première étude de phase 3 et d'une durée de 6 mois pour la seconde étude de phase 3). Dans l'étude clinique de phase 2 randomisée portant sur 413 sujets, VYZULTA a démontré une réduction de la PIO statistiquement significativement plus importante que celle observée avec la solution ophtalmique de latanoprost 0,005 % après quatre semaines de traitement. La dose VYZULTA 0.024 % (N=83) a montré une réduction diurne statistiquement significative supérieure à la valeur moyenne de base p<0.01 comparée à la dose de latanoprost 0,005 % au 28^{ème} jour, avec une différence pour la dose VYZULTA qui a atteint 1 mmHg de plus (statistiquement significative : p<0,01).
- Mécanisme d'action double innovant: VYZULTA est le premier analogue de prostaglandine approuvé par la FDA américaine pour la réduction de la PIO, dont l'un des métabolites est le NO. VYZULTA est la seule monothérapie administrée une fois par jour qui réduit la PIO par deux potentiels modes d'action distincts modulés par une prostaglandine et le NO.
- Profil de tolérabilité établi: Dans les études cliniques de phase 3, 562 patients ont reçu du VYZULTA. Administré une fois par jour, le soir, VYZULTA a été bien toléré, sans aucun effet indésirable grave lié à son utilisation. Les effets indésirables oculaires les plus fréquents avec une incidence ≥2% sont des hyperémies conjonctivales (6%), des irritations oculaires (4%), des douleurs oculaires (3%), et des douleurs à l'instillation (2%).

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

ZERVIATE®

Présentation générale

ZERVIATE, 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. ZERVIATE est la première et unique formulation sous forme de collyre de l'antihistaminique cétirizine.

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

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

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

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

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

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

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

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

À propos de la conjonctivite allergique

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

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

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

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

Programme licencié non principal

Naproxcinod

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

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

1.2.2.Contrats commerciaux, industriels et financiers et propriété intellectuelle 1.2.2.1. Principaux accords de collaboration

Bausch + Lomb

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

Bausch + Lomb est responsable du financement des activités de développement et de commercialisation et les deux sociétés gèrent leur collaboration via un comité de direction conjoint. L'accord octroie également à Bausch + Lomb les droits mondiaux exclusifs de développement et de commercialisation

d'autres produits contenant du latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA), tels que des combinaisons fixes, pour la réduction de la pression intraoculaire et pour le traitement du glaucome.

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

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

En vertu de l'accord avec Bausch + Lomb, Nicox disposait d'une option de co-promotion des produits contenant du latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA) aux 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 co-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.

Evevance Pharmaceuticals LLC

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

Selon les termes de l'accord, Nicox a reçu d'Eyevance 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 sous sa responsabilité. De plus, Nicox pourrait recevoir d'Eyevance jusqu'à 37,5 millions de dollars de paiements d'étapes additionnels subordonnés à la réalisation d'objectifs de vente prédéfinis, dont 30 millions de dollars subordonnés à des ventes annuelles de 100 millions de dollars et au-delà. Nicox recevra également des redevances de 8% à 15%, en fonction des futures ventes nettes de ZERVIATE. Nicox est aussi engagée à payer à Eyevance 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.

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

L'accord de licence avec Eyevance restera en vigueur au plus tard jusqu'au quinzième anniversaire du lancement commercial de ZERVIATE ou jusqu'à expiration du dernier brevet de licence aux Etats-Unis. Eyevance peut renouveler l'accord pour deux périodes additionnelles de cinq ans, en respectant un préavis de trois mois. Par ailleurs, Eyevance peut résilier l'accord à sa convenance avec un préavis de 90 jours, et les deux parties peuvent résilier l'accord en cas de violation substantielle de ses obligations par l'autre partie, moyennant une période de réparation de 90 jours. En cas d'expiration ou de résiliation anticipée de l'accord, Eyevance 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 Eyevance seraient caducs.

Fera Pharmaceuticals

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

Selon les termes du contrat tel que modifié, Nicox pourrait percevoir jusqu'à 40 millions de dollars sous forme d'un paiement d'étape unique lié aux ventes si les ventes annuelles atteignent 1 milliard de dollars (quelle que soit l'indication), plus 7% de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux États-Unis. En cas de développement du naproxcinod pour le COVID-19, les droits accordés à Fera pourraient, sous certaines conditions, également inclure l'Union Européenne et le Royaume-Unis. Fera prendra en charge l'ensemble des activités et des coûts de développement clinique, de fabrication et de commercialisation. Le contrat couvre toutes les indications à l'exclusion des pathologies liées à l'ophtalmologie et de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), et Nicox conserve tous les droits du naproxcinod en dehors des États-Unis. Fera pourrait recevoir des redevances d'un montant non divulgué si Nicox cède ou licencie les droits du naproxcinod ou de tout produit dérivé hors des Etats-Unis à un tiers, si celui-ci utilise une propriété intellectuelle appartenant à Fera, quels que soient l'indication thérapeutique ou le territoire concerné. Un comité de pilotage conjoint est mis en place avec des représentants des deux sociétés afin de veiller à ce que le développement du naproxcinod se poursuive en conformité avec le contrat.

Le contrat restera en vigueur au plus tard jusqu'au dixième anniversaire du lancement commercial ou jusqu'à l'expiration du dernier brevet couvert par l'accord. Si l'accord arrive à son terme naturel ou en cas de résiliation du fait d'une violation d'une l'obligation substantielle par Nicox, les licences deviendront gratuites et perpétuelles, et Fera aura tous les droits afférents au produit aux Etats-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 ZERVIATE 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 ZERVIATE 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 ZERVIATE 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 ZERVIATE. ITROM sera responsable, à ses frais, des activités de développement et de commercialisation de ZERVIATE dans les territoires cités dans l'accord.

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

Laboratorios Grin

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

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

Ocumension Therapeutics

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

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

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

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

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

Pfizer

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

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

Samil Pharmaceutical

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

Nicox est éligible à recevoir des redevances de 10% sur les ventes nettes de ZERVIATE 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 et au Vietnam. 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 lui est associé.

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

1.2.2.2. Autres accords de licence

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

1.2.2.3. Fabrication et approvisionnement

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

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

1.2.3. Brevets

1.2.3.1. Politique de protection de la propriété industrielle

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

Les activités de Nicox dépendent de sa propriété intellectuelle et sont soumises aux risques associés à la protection incertaine assurée par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle. La position des sociétés pharmaceutiques comme Nicox dans le domaine des brevets est très incertaine et implique des problématiques juridiques, scientifiques et factuelles extrêmement complexes. De plus, la couverture revendiquée dans une demande de brevet peut être réduite de manière significative avant la délivrance de ce dernier et sa portée peut être réinterprétée une fois le brevet délivré. En conséquence, il se peut que Nicox ne parvienne pas à obtenir ou maintenir une protection par brevet adéquate pour l'un de ses produits en développement. La Société ne peut prévoir si les demandes de brevet en cours donneront lieu à la délivrance effective de brevets dans toute juridiction ciblée, ni si les revendications des brevets délivrés offriront une protection suffisante contre la concurrence. Tout brevet détenu par la Société peut être contesté, contourné ou invalidé par des tiers. Le lecteur est invité à se référer à la section 2.7 « Facteurs de risques » du présent Rapport annuel traitant des facteurs de risque liés à la protection incertaine procurée par les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle.

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

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

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

Le portefeuille de brevets et de demandes de brevets du Groupe couvre de nombreux produits. Le Groupe possède des brevets délivrés portant sur des produits couvrant une large gamme de médicaments donneurs d'oxyde nitrique et ses principaux produits en développement. Le Groupe a également déposé des

demandes de brevets portant sur des compositions de matières (« composition of matter ») couvrant une vaste gamme de classes de médicaments, y compris des anti-inflammatoires non-stéroïdiens, des prostaglandines, des inhibiteurs d'angiotensine et des donneurs d'oxyde nitrique.

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

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

En Europe, un brevet couvrant le latanoprostene bunod (le principe actif de VYZULTA) a été délivré en février 2016 et validé dans 36 états membres de l'EPC (European Patent Convention), ce brevet assurera une protection jusqu'en 2024. Une demande d'extension de la protection d'une durée maximale de 5 ans pourrait également être déposée (SPC, Supplementary Protection Certificate).

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

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

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

Au Japon, ZERVIATE 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 Etats-Unis, en Europe (EPC), en Chine, au Japon, à Taiwan et en Argentine couvrant le procédé de préparation de la formulation du NCX 4251 et la formulation de NCX 4251 comme produit. Les brevets européen, japonais et chinois ont été délivrés, apportant une couverture pour le NCX 4251 jusqu'en 2040. Si un brevet de la même famille de brevets est délivré, il assurera une couverture par brevet mondiale jusqu'en 2040.

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

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

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

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

Aux États-Unis, une demande d'extension de la protection d'un brevet peut être demandée pour les médicaments approuvés par la FDA, ce qui permet de récupérer une partie du temps perdu au cours du processus d'examen réglementaire de la FDA. La loi Hatch-Waxman Act autorise une extension de la protection jusqu'à 5 ans au-delà de l'expiration du brevet.

L'étendue de l'extension est liée au temps consacré à l'examen réglementaire du médicament. L'extension de la protection d'un brevet ne peut aller au-delà d'un maximum de 14 ans à compter de la date d'approbation du produit et seul un brevet applicable à un médicament approuvé peut faire l'objet d'une telle extension. Des dispositions similaires existent en Europe et dans d'autres juridictions. La Société anticipe qu'elle demandera à l'avenir une extension de la protection par brevet pour un ou plusieurs produits approuvés par la FDA ou par d'autres autorités réglementaires, le cas échéant. Cependant, rien ne garantit que les autorités responsables valident les arguments de la Société en faveur de telles prolongations, ni, si ces extensions sont accordées, leur durée.

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

VYZULTATM (latanoprostène bunod)

Nom de la famille de brevets : DERIVES DE PROSTAGLANDINES

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

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

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

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

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

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

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

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

NCX 470 (Bimatoprost donneur de NO)

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

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

NCX 470 est spécifiquement divulgué et revendiqué.

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

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

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

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

NCX 470 formulation du collyre

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

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

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

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

NCX 470 procédé de préparation

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

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

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

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

NCX 470 procédé de préparation

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

NCX 470 procédé de préparation

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire	N°Brevet/ N°Publication	Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Actif	PCT§	WO 2022/167070	3-Fev-2021	-	-
En cours	2 nove		29 Ion 2022		29 Ion 2042
d'examen	2 pays	-	28-Jan-2022	-	28-Jan-2042

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

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

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

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

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

NCX 4251 (propionate de fluticasone nanocristallin Form A)

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

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

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

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc.

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

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

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

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

NCX 4280 (précédemment AC-120)

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

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

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc

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

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

NCX 4240

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

Prostaglandines donneurs de NO-

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA et Bausch & Lomb

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

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

Prostaglandines donneurs de NO

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

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

Prostaglandines donneurs de NO

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

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

Prostaglandines donneurs de NO

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

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

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

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

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

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

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

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

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

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

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

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

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

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

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

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

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

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

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

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

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

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

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

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

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

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

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

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

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

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

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

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

La famille de brevets couvre des composés comprenant un isomannide donneur d'oxyde nitrique et une prostaglandine F2α analogue, l'utilisation des composés pour le traitement du glaucome et de la pression intraoculaire élevée.

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

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

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

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

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

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

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

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

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

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

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

La famille de brevets couvre les formulations pharmaceutiques de capsules en gélatine comprenant un AINS libérant de l'oxyde nitrique, un ou plusieurs surfactants, un dérivé acide p-amino-phenyl-carboxylic de formule H2N-(CH2)m-(C6H4)-COOH (m = 0-10) comme protecteur carbonyl et optionnellement une huile ou une matière grasse semi-solide et/ou un alcool à courte chaîne. Cette famille de brevet couvre la formulation du Naproxinod..

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

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

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

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

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

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

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

Nanocristaux de forme C d'acétonide de triamcinolone

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

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

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc.

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

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

Forme B de nanocristaux d'acétonide de triamcinolone

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

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

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc.

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

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

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

1.2.4. Concurrence

1.2.4.1. Présentation générale

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

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

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

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

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

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

Dans la mesure où les principes actifs de certains des candidats médicaments de Nicox sont disponibles sous forme générique, ou le seront bientôt, les concurrents pourraient proposer et vendre des produits contenant les mêmes principes actifs pharmaceutiques que ceux de ses produits, tant qu'ils ne violent pas les dispositions de ses brevets. Par exemple, les brevets détenus par Nicox et qui protègent ses composés donneurs d'oxyde nitrique couvrent largement les nouvelles compositions de matière. Toutefois, la propriété intellectuelle protégeant certains autres produits tels que 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.

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

Les analogues de prostaglandine sont utilisés comme thérapie de première ligne, dont les principaux produits de spécialité en termes de vente sont le LUMIGAN (solution ophtalmique de bimatoprost) 0,01% d'Allergan et le TRAVATAN Z (solution ophtalmique de travoprost) 0,004% de Novartis, et le médicament générique phare, le latanoprost, représentent plus de 50% des prescriptions aux Etats-Unis pour des médicaments réduisant la pression intraoculaire (PIO). Les médicaments génériques travoprost et bimatoprost 0,03% sont également disponibles. ROCKLATAN (solution ophtalmique de netarsudil et de latanoprost) 0.02%/0.005%, une combinaison de netarsudil et de latanoprost à dose fixe, a été également approuvé par la FDA américaine et ensuite lancé aux Etats-Unis en 2019 par Aerie Pharmaceuticals (acquis par Alcon en 2022). Il a été approuvé en Europe en janvier 2021 sous le nom de spécialité ROCLANDA. XELPROS (solution ophtalmique de latanoprost) 0,005% a été approuvé pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et a été lancé aux Etats-Unis en 2019 par une filiale de Sun Pharmaceuticals Industries, Ltd. Allergan, Inc., une société Abbvie, a lancé DURYSTA, un implant biodégradable de bimatoprost à libération prolongée (bimatoprost Extended Release) pour la réduction de la PIO aux Etats-Unis en 2020. Les autres produits sur le marché, actuellement utilisés principalement comme traitements adjuvants ajoutés aux prostaglandines, sont les alpha-agonistes, les bêta-bloquants et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, disponibles pour la plupart en formes génériques et de spécialité. Un autre médicament adjuvant, RHOPRESSA (solution ophtalmique de netarsudil) à 0,02%, un inhibiteur de rho kinase, a été approuvé par la FDA américaine et lancé aux États-Unis par Aerie en 2018 et a été approuvé sous le nom de spécialité Rhokiinsa en Europe en 2019. OMLONTI, un agoniste EP2 pour la réduction de la PIO qui a été lancé au Japon sous le nom de spécialité EYBELIS par la société japonaise Santen, a été approuvé aux Etats-Unis en septembre 2022.

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

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

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

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

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

Conjonctivite allergique

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

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

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

Sécheresse oculaire

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

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

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

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

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

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

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

- Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd. commercialise au Japon HYPADIL Kowa, solution ophtalmique à 0,25 % pour le traitement du glaucome et de l'hypertension intraoculaire. Le principe actif de ce médicament est le nipradilol, un alphabloquant et bétabloquant adrénergique avec action de libération d'oxyde nitrique.
- *Topadur* développe un inhibiteur PDE5 donneur d'oxyde nitrique dans les maladies de la rétine. Les études sont précliniques.

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

1.2.5. Investissements

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

1.2.5.1. Investissements historiques

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

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

- Un portefeuille de brevets non-licencié acquis en avril 2009 auprès de la Société Nitromed, couvrant des composés donneurs d'oxyde nitrique d'une valeur brute de € 2 000 000.
- Le portefeuille de médicaments à un stade avancé de développement ciblant les segments majeurs du marché de l'ophtalmologie de Nicox Ophthalmics Inc. (auparavant Aciex Therapeutics Inc.) pour un montant brut de € 76 599 725.

1.2.5.2. Investissements en cours

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

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

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

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

Le Groupe n'est pas soumis à des procédures de certification spécifiquement environnementales.

Il n'existe pas de provisions et garanties pour risques en matière d'environnement.

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

2. <u>Présentation des résultats du groupe et des indicateurs clés de</u> performance

2.1. Compte de résultat et Bilan

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

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

Résultats financiers de l'année 2022

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

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

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

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

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

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

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

Principales données financières consolidés

ETAT CONSOLIDÉ DU RESULTAT NET

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

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

ETAT CONSOLIDÉ DE LA SITUATION FINANCIÈRE

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

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

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

Informations sur les délais de paiement des clients / fournisseurs

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

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

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

(A) Tranches de retard de paiement

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

(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées											
Nombre des Factures	6	6									
Montant des Factures	5 364	5 364									

Recherche et développement

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

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

La part externalisée des travaux de recherche et de développement représentait au 31 décembre 2022 74.5% des dépenses globales de recherche et de développement de la Société.

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

Dépenses de recherche et développement par projet

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

	Au 31 décen	nbre
	2022	2021
	En milliers d'	euros
Dépenses internes	4 370	4 031
Dépenses externes	13 406	13 619
ZERVIATE	63	100
NCX 4251	496	3 918
NCX 470 *	11 792	8 804
Autres frais non alloués par projets	1 055	797
Autres dépenses	217	260
Total des frais de R&D	17 992	17 910

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

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

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

Investissements en cours

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

2.2. Flux de trésorerie

2.2.1. Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles.

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

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

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

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

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

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

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

Depuis son introduction en bourse, la Société s'est essentiellement financée par des levées de fonds dans le cadre de placements privés et publics sur Euronext. En effet, la Société n'a perçu à ce jour qu'un chiffre d'affaires limité tiré de la vente de médicaments, dispositifs médicaux et nutraceutiques en ophtalmologie en Europe et à l'international de 2013 jusqu'en août 2016, date à laquelle cette activité a été cédée. Nicox reçoit également des paiements de partenaires stratégiques dans le cadre d'accords de collaboration mais ces paiements ne suffisent pas à couvrir ses charges opérationnelles.

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

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

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

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

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

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

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

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

En août 2020, Nicox a concédé à ITROM les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIATE 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 ZERVIATE dans certains territoires clés et de 10% dans d'autres territoires. Nicox a reçu un paiement d'étape non significatif à la signature de l'accord et pourrait recevoir un paiement d'étape lors du lancement commercial de ZERVIATE. ITROM sera responsable, à ses frais, des activités de développement et de commercialisation de ZERVIATE dans les territoires cités dans l'accord. L'approbation de ZERVIATE devrait pouvoir intervenir sur la seule base du dossier d'autorisation de mise sur le marché américain approuvé.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Au troisième trimestre 2020, le Groupe a conclu des contrats de prêts garantis par l'Etat (à hauteur de 90%) avec la Société Générale et le LCL d'un montant total de €2 millions dans le contexte de la pandémie de la COVID-19. Ces prêts, qui ne sont garantis par aucun actif du Groupe, avait une maturité initiale de 12 mois qui a été entendue de 12 mois supplémentaires. La période de remboursement s'élève à 5 ans à partir d'août 2022. Le contrat d'émission d'obligations avec Kreos Capital VI (UK) Limited conclu le 29 janvier 2019 pour un montant de 20 millions d'euros et modifié par un avenant signé en janvier 2021 portant sur la période de remboursement du capital, a été modifié par un nouvel avenant en date du 30 novembre 2021 (L'Avenant). Préalablement à la signature de l'Avenant, le montant nominal de la dette avec Kreos capital s'élevait à 16.9 millions d'euros. L'Avenant signé le 20 novembre 2021 prévoyait notamment les modifications suivantes (les autres conditions du contrat d'origine demeurant inchangées) : (i) la période de maturité du prêt a été étendue de 18 mois, soit jusqu'au 1^{er} janvier 2026, étant précisé que la Société bénéficie d'une option permettant d'allonger de 6 mois cette période (i.e. jusqu'au 1er juillet 2026) si l'étude clinique Mont-Blanc répond au critère d'efficacité primaire de non-infériorité sur le latanoprost avant le mois de juin 2023 et (ii) la Société bénéficiera également d'une extension de la période de paiement des seuls intérêts qui s'étendra ainsi jusqu'au 1^{er} août 2023, cette dernière pouvant également être prorogée de 6 mois additionnels (jusqu'au 1er février 2024) sur option de la Société et sous la même condition relative à l'étude Mont Blanc. L'Avenant prévoyait également, à sa date d'entrée en vigueur, l'exigibilité anticipée, sans pénalité, d'une partie de l'emprunt obligataire à hauteur de 30 % du principal, soit 5 087 347 euros. Cette créance a été transférée par Kreos Capital VI (UK) Limited à Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P., pour souscrire par compensation à une émission d'obligations convertibles en actions nouvelles (les « OCA ») dont la souscription lui a été réservée (l'« Émission OCA »). L'Émission OCA a consisté en un emprunt obligataire d'un montant nominal de 3 300 000 euros, représenté par 3 300 000 obligations de 1 euro de valeur nominale, donnant droit à un nombre maximum de 900 000 actions nouvelles de 1 euro de valeur nominale en cas de conversion en actions (la conversion pouvant intervenir à tout moment, sous réserve d'une période de non-conversion de 60 jours à compter de leur émission). Le ratio de conversion en actions des OCA correspond à un prix par action de 3,67 euros, soit une prime de 25 % par rapport à la moyenne pondérée des cours de bourse de l'action Nicox au cours des 3 séances de bourse précédant la date du conseil d'administration décidant des modalités définitives de l'Émission OCA. L'Émission OCA est garantie par les sûretés en place pour le Bonds Issue Agreement. Le taux d'intérêt (9,25 % par année) et l'échéance sont identiques à ceux de l'emprunt préexistant. Si Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. n'a pas converti les obligations à l'échéance de l'Émission OCA, le montant total de l'Émission OCA sera dû en un seul versement. Les 1 787 347 euros restants au titre de la créance de Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. ont été utilisés pour souscrire à l'émission de nouvelles obligations non convertibles avec un taux d'intérêt de 9,25 %, une durée identique à celle de l'Émission OCA et avec une prime supplémentaire payable au moment du remboursement, de sorte que le rendement total pour Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. soit de 1,75 fois le montant initial. Cette prime a été enregistrée dans les comptes sociaux et amortie sur la durée résiduelle de l'emprunt. L'Avenant a donné lieu au paiement par la Société d'une commission de restructuration d'un montant de 339 156,44 euros à Kreos.

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

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

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

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

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

Les immobilisations corporelles ne sont pas significatives. Si la Société était amenée à réaliser des projets d'investissements, leur mode de financement sera étudié de façon ad-hoc, au cas par cas. Il pourrait s'agir de financement en titres, ou en numéraires, ou par apport d'actifs déjà détenus par la Société. Dans les deux premiers cas, la Société procédera à des augmentations de capital en utilisant les autorisations de l'Assemblée générale extraordinaire en vigueur.

2.3. Faits marquants de l'exercice

2.3.1. Gouvernance / Conseil d'administration

Changement de Directeur Général

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

Changement de Président du Conseil d'administration

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

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

2.3.2. Financement

Levée de fonds de novembre 2022 :

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

2.3.3. Evènements importants de l'exercice (communiqués)

5 janvier 2022 <u>Nicox : Protection du ZERVIATE par un brevet européen assurant une exclusivité sur cet important marché jusqu'en 2030</u>

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

21 janvier 2022 Nicox: Point d'activité et résumé financier du quatrième trimestre 2021

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

VYZULTA a été impacté par des remises supplémentaires résultant du décompte annuel des remboursements. Par ailleurs, l'extension, en 2021, du remboursement de VYZULTA au travers des couvertures Access et Medicare Part D génère un accroissement des remises. Toutefois, les prescriptions de VYZULTA ont augmenté de 32 % en 2021 par rapport à 2020. L'amélioration de l'accès des patients à VYZULTA par ces remboursements étendus devrait élargir ses perspectives de croissance. Au 31 décembre 2021, le groupe Nicox avait une dette financière de €18,3 millions, dont €16.3 millions de financement obligataire conclu avec Kreos Capital en janvier 2019 et €2 millions de prêts garantis par l'Etat accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19. Le nombre total de prescriptions de VYZULTA[®] (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% aux Etats-Unis a augmenté de 39% au quatrième trimestre 2021 par rapport au quatrième trimestre 2020 ; le nombre total de prescriptions de ZERVIATE® (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% aux Etats-Unis a augmenté de 129% pour la même période. L'étude clinique de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470 progresse rapidement, avec un recrutement de 90% des patients. Le recrutement est terminé dans l'étude clinique de phase 3 sur ZERVIATE dans la conjonctivite allergique, menée en Chine, conduite et financée par le partenaire de Nicox, Ocumension, destinée à une demande d'autorisation réglementaire de mise sur le marché en Chine. Les résultats sont attendus prochainement.

27 janvier 2022 <u>Nicox : Participation à des conférences financières, d'industrie pharmaceutique et scientifiques au premier semestre 2022</u>

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

8 février 2022 <u>Nicox : Développement du NCX 4251 dans la sécheresse oculaire à la suite d'une réunion positive avec la FDA américaine</u>

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

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

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

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

22 février 2022 Nicox : Délivrance d'un nouveau brevet au Japon pour le NCX 4251

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

23 février 2022 Nicox: VYZULTA commercialisé dans 7 territoires et approuvé dans 9 autres pays

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

1^{er} mars 2022 <u>Nicox : Ocumension, partenaire licencié de Nicox, obtient des résultats positifs dans l'étude clinique chinoise sur ZERVIATE®</u>

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

2 mars 2022 <u>Nicox : Fera Pharmaceuticals, partenaire licencié de Nicox, obtient de la FDA américaine la désignation de médicament orphelin pour le naproxcinod dans le traitement de la drépanocytose</u>

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

11 avril 2022 <u>Résultats de l'étude clinique de phase 2 Dolomites sur le NCX 470 publiés dans le</u> Journal of Glaucoma

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

28 avril 2022 <u>Nicox : Résultats financiers de l'année 2021, résumé financier du premier trimestre 2022, point sur les programmes clé et étapes à venir</u>

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

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

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

2 mai 2022

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

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

3 juin 2022

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

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

7 juillet 2022

Nicox : Publication de nouvelles données sur le NCX 470 montrant des améliorations de l'hémodynamique oculaire et de la physiologie des cellules rétiniennes

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

20 juillet 2022 Nicox: Résumé financier et point d'activité du deuxième trimestre 2022

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

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

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

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

29 juillet 2022 Nicox : Jean-François Labbé nommé Président du Conseil d'administration

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

3 août 2022 <u>Nicox</u>: Participation à des conférences financières et scientifiques au troisième trimestre 2022

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

16 septembre 2022 Nicox: Point des activités et résultats financiers du premier semestre 2022

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

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

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

19 septembre 2022 <u>Nicox : Visite finale des derniers patients de l'étude de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470 dans le glaucome</u>

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

19 octobre 2022 Nicox : Résumé financier et point d'activité du troisième trimestre 2022

Nicox a présenté un résumé financier et les principales activités de Nicox SA et de ses filiales pour le troisième trimestre 2022 et a confirmé le calendrier de l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470.

31 octobre 2022 Nicox: NCX 470 atteint l'objectif primaire de l'étude Mont Blanc, la première étude de phase 3 sur le NCX 470 dans le glaucome

Nicox a annoncé que NCX 470 0,1% administré une fois par jour a atteint l'objectif primaire de non-infériorité dans la réduction de la pression intraoculaire (PIO) comparé au traitement de référence, latanoprost 0,005%, dans l'étude de phase 3 Mont Blanc menée chez 691 patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'effet de réduction de la PIO par rapport à la valeur de base était de 8,0 à 9,7 mmHg pour NCX 470 contre 7,1 à 9,4 mmHg pour latanoprost (réduction de la PIO aux temps d'évaluation à 8 h et 16 h pour les visites à la 2ème semaine, à la 6ème semaine et au 3ème mois). Dans une analyse secondaire d'efficacité pré-spécifiée de la variation de la valeur de base aux temps d'évaluation de la PIO, la supériorité statistique n'a pas été atteinte, cependant les réductions de la PIO étaient numériquement supérieures à celles du latanoprost à l'ensemble des 6 points d'évaluation et statistiquement significatives (p<0,049) à 4 des 6 points d'évaluation. NCX 470, un nouveau collyre bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO), est actuellement en développement clinique de phase 3.

7 novembre 2022 Nicox : Plans de développement et de partenariat pour le NCX 470 dans le glaucome

Nicox a annoncé les plans de développement et de partenariat pour le NCX 470, un nouveau collyre bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO), actuellement en phase 3 de développement clinique pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Nicox se concentre sur l'achèvement de l'analyse des données de l'étude Mont Blanc qui seront présentées lors de prochains congrès scientifiques clé; sur la conduite de l'étude de phase 3 Denali sur le NCX 470 dans le glaucome qui est en cours et sur les activités de recherche sur les potentiels effets bénéfiques du NCX 470 sur la rétine dans un programme d'études non cliniques et cliniques. Par ailleurs, des activités de recherche se poursuivent sur le NCX 1728, principal composé d'une nouvelle classe de molécules, les inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 (PDE-5) donneurs de NO, dans la réduction de la PIO et dans la protection des cellules rétiniennes. Avec l'atteinte de l'objectif primaire de non-infériorité comparé au latanoprost dans l'étude de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470, Nicox a rempli la condition requise pour exercer l'option d'étendre la période de paiement des seuls intérêts de l'emprunt Kreos pour 6 mois supplémentaires à compter du 1er février 2024. Nicox peut exercer cette option à tout moment jusqu'au 1er août 2023. Si cette option n'est pas exercée, la période de paiement des seuls intérêts prendra fin le 1er juillet 2023. Sur la base du seul développement du NCX 470, la Société estime être financée jusqu'à mi-novembre 2023, et le serait jusqu'à mi-décembre 2023 en cas d'exercice de l'option d'étendre la période pendant laquelle seuls les intérêts de l'emprunt Kreos seront payés.

22 novembre 2022 Nicox lève 10 millions d'euros avec un placement privé

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

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

2.4.1. Transfert vers Euronext Growth

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

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

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

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

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

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

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

6 janvier 2023 Nicox : Bilan semestriel du contrat de liquidité avec Kepler Cheuvreux

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

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

9 janvier 2023 Nicox: Projet de transfert de la cotation des actions vers Euronext Growth Paris

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

18 janvier 2023 Nicox : Résumé financier du quatrième trimestre 2022

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

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

24 janvier 2023 <u>Nicox : Participation à des conférences financières, d'industrie pharmaceutique et scientifiques au premier semestre 2023</u>

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

13 février 2023 Nicox : Assemblée Générale Ordinaire le 28 février 2023

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

1^{er} mars 2023 <u>Nicox : Assemblée Générale Ordinaire du 28 février 2023 – Approbation des résolutions</u>

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

3 mars 2023 <u>Nicox : Présentations à des conférences scientifiques</u>

Nicox a annoncé des présentations à des conférences clé dans le domaine de l'ophtalmologie, dont le Congrès Annuel 2023 de l'American Glaucoma Society (AGS) et le Congrès Annuel 2023 de l'Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO).

20 mars 2023 Nicox : Résultats financiers de l'année 2022, point sur les prochaines étapes clé

Nicox a annoncé les résultats financiers et opérationnels de Nicox et de ses filiales (le "Groupe Nicox") pour l'exercice clos le 31 décembre 2022, arrêtés par le Conseil d'administration le 17 mars 2023 et a fait un point sur les étapes clé à venir.

Le chiffre d'affaires net sur l'ensemble de l'année 2022 s'est élevé à €3,3 millions (entièrement composé de redevances nettes) contre, pour l'année 2021, €7,2 millions (€2,4 millions de redevances nettes, €4,8 millions de paiements d'étape dans le cadre de partenariats). Les dépenses opérationnelles de l'année 2022 s'élèvent à €27,2 millions contre €25,1 millions pour l'année 2021. La perte nette du Groupe Nicox sur l'ensemble de l'année 2022 s'est élevée à €27,8 millions, comparée à €43,8 millions pour l'ensemble de l'année 2021. La perte nette en 2022 inclut un montant de €10,9 millions sans impact sur la trésorerie résultant d'une réduction additionnelle de la juste valeur estimée de NCX 4251 à la suite de la décision du Groupe de ne pas poursuivre le développement en interne mais de rechercher pour cela un partenaire aux Etats-Unis. La perte nette en 2021 comprenait un montant de €27,8 millions sans effet sur la trésorerie résultant de la réduction de la juste valeur estimée de ZERVIATE (de €12,7 millions) et de NCX 4251 (de €15,1 millions) reflétant, respectivement, les variations du marché de la conjonctivite allergique aux États-Unis et les changements dans le plan de développement et le calendrier du NCX 4251. Au 31 décembre 2022, le Groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €27,7 millions contre €42,0 millions au 31 décembre 2021. La Société estime être financée jusqu'au deuxième trimestre 2024, exclusivement sur la base du développement du NCX 470. Au 31 décembre 2022, la dette financière du Groupe Nicox s'élevait à €24,7 millions dont (i) €18,7 millions de financement obligataire accordé par Kreos Capital en janvier 2019, (ii) €1,8 millions de prêts garantis par l'Etat accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19 et (iii) €4,2 millions de valeur actuelle attribuée à l'option de vente2 accordée dans le cadre de la levée de fonds réalisée en novembre 2022. Le paiement de cette dette n'interviendrait qu'en cas d'exercice de l'option de vente, sous réserve de conditions énoncées à la note 2 du communiqué de presse.

21 mars 2023 <u>Nicox : Présentations de données supplémentaires sur le NCX 470 au prochain</u> Congrès Mondial du Glaucome (World Glaucoma Congress)

Nicox a annoncé la présentation de données supplémentaires sur le NCX 470 au $10^{\rm ème}$ Congrès Mondial du Glaucome (World Glaucoma Congress, WGC) qui se tiendra du 28 juin au 1er juillet 2023 à Rome (Italie)

14 avril 2023 Nicox : Redevances supplémentaires attendues à partir de 2024 suite au dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché de ZERVIATE en Chine

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

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

Nicox a présenté un résumé financier et les principales activités de Nicox SA et de ses filiales (le "Groupe Nicox") pour le premier trimestre 2023. Le chiffre d'affaires net du premier trimestre 2023 s'est élevé à €0,8 million (entièrement composé de paiements de redevances nettes) contre, pour le premier trimestre 2022, €0.7millions (entièrement composé de paiements de redevances nettes). Au 31 mars 2023, le Groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €21,4 millions contre €27,7 millions au 31 décembre 2022. La Société estime être financée jusqu'au deuxième trimestre 2024, exclusivement sur la base du développement du NCX 470. Au 31 mars 2023, la dette financière du Groupe Nicox s'élevait à €22,8 millions dont (i) €18,8 millions de financement obligataire accordé par Kreos Capital en janvier 2019, (ii) €1,7 millions de prêts garantis par l'Etat accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19 et (iii) €2,3 millions de valeur actuelle attribuée à l'option de vente accordée dans le cadre de la levée de fonds réalisée en novembre 2022. Le paiement de cette dette n'interviendrait qu'en cas d'exercice de l'option de vente, sous réserve des conditions énoncées à la note 2 ci-dessous. Le nombre total de prescriptions de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% aux Etats-Unis a augmenté de 23% au premier trimestre 2023 par rapport au premier trimestre 2022. VYZULTA, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb, est commercialisé dans plus de 15 pays et est également approuvé dans un certain nombre d'autres pays. VYZULTA est indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

24 avril 2023 Nicox : Assemblée Générale Ordinaire 2023 le 1^{er} juin 2023

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

26 avril 2023 <u>Nouvelles données sur deux composés de Nicox, NCX 470 et NCX 1728,</u> présentées à ARVO 2023

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

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

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

26 avril 2023

<u>Transfert des titres de la Société Nicox sur le marché Euronext Growth Paris le 28 avril 2023</u>

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

28 avril 2023

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

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

2.5. Perspectives / Informations sur les tendances

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

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

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

2.6. Prévisions ou estimations du bénéfice

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

2.7. Facteurs de risques et assurances

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

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

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

2.7.1.Risques liés à la situation financière de la Société et à ses besoins en capitaux2.7.1.1. Risques liés à la consommation de trésorerie

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

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

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

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

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

A ce jour, les redevances provenant de la vente directe de produits génèrent un chiffre d'affaires limité. Nicox prévoit que le chiffre d'affaires de l'exercice 2023 ne sera pas suffisant pour rendre son activité rentable. Par ailleurs, Nicox ne peut garantir que ses choix en termes d'utilisation de sa trésorerie se révèleront adéquats. Nicox aura besoin de lever des fonds supplémentaires dans des proportions qui seront fonction de nombreux facteurs, notamment le coût de développement ou d'enregistrement de nouveaux produits et, le cas échéant, leur déploiement commercial. Par conséquent, la Société pourrait être amenée à rechercher d'autres sources de financement :

- soit par voie d'augmentation de capital, étant précisé que, du fait de la volatilité du titre Nicox sur le marché boursier et des contraintes imposées dans le cadre des augmentations de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription, cette source de financement pourrait s'avérer limitée;
- soit sous forme de dette ;
- soit en signant des accords de partenariat stratégiques visant à générer de nouveaux revenus provenant de licences de brevets, ou à partager des coûts d'exploitation avec des partenaires.

Nicox ne peut garantir que ses futurs besoins en capitaux seront satisfaits, ni que des financements complémentaires seront disponibles dans des conditions acceptables. Les bouleversements affectant les marchés boursiers ont généralement rendu plus difficile l'obtention d'un financement par des titres de capital et pourraient avoir un effet négatif significatif sur la capacité de Nicox à obtenir des financements en quantité suffisante. Si le Groupe Nicox se trouvait dans l'incapacité d'obtenir les financements nécessaires, il pourrait être contraint de retarder, réduire ou supprimer les dépenses liées à certains projets en cours de développement, de rechercher des financements à travers des accords de collaboration, d'accorder des licences pour le développement ou la commercialisation de produits qu'il aurait préféré développer ou commercialiser lui-même, ce qui aurait pour conséquence de réduire la valeur ajoutée que le Groupe Nicox pourrait retirer à terme de ces produits. Une telle situation pourrait aller jusqu'à compromettre la poursuite des activités de la Société.

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

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

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

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

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

2.7.1.3. Risques liés au conflit Russie / Ukraine

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La majorité des dépenses encourues par le Groupe Nicox est libellée en dollars américains.

Les paiements des redevances ainsi que les paiements d'étapes libellés en dollars attendus par le Groupe notamment au travers du contrat de licence exclusif mondial accordé à Bausch + Lomb pour VYZULTA ne sont pas suffisamment significatifs pour que les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain aient impact matériel sur le résultat opérationnel du Groupe.

Le Groupe Nicox ne détient pas de créances significatives exposées au risque de change.

Le Groupe Nicox détient également des comptes bancaires libellés en dollars américains, qui sont convertis en euros dans les comptes consolidés au taux de change en vigueur à la date de chaque clôture et pourraient être impactés par une variation significativement importante du cours de change €/\$. Ce risque est toutefois pondéré par le fait que cette trésorerie est exclusivement destinée à couvrir les dépenses du Groupe Nicox libellées en dollars qui résultent de ses activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis à moyen terme.

2.7.1.7. Risques de marché

Au 31 décembre 2022, le Groupe ne dispose pas d'instruments financiers et n'est donc pas exposé au risque de marché.

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

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

NCX 470 est un nouveau collyre bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO), développé pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. NCX 4251, autre candidat médicament de Nicox s'appuyant sur une molécule connue, est une suspension ophtalmique innovante et brevetée, de nanocristaux de propionate de fluticasone au stade de développement clinique pour la sécheresse oculaire.

La première étude clinique de phase 3 Mont Blanc nécessaire pour une autorisation réglementaire aux Etats-Unis a été initiée aux Etats-Unis en juin 2020, à la suite d'une réunion de fin de phase 2 positive avec la FDA américaine. Les principaux résultats de l'étude Mont Blanc ont été annoncés le 31 octobre 2022. La deuxième étude clinique de phase 3 Denali a été initiée aux Etats-Unis en novembre 2020. L'étude Mont Blanc et l'étude Denali ont été conçues pour se conformer aux exigences réglementaires

pour des études de phase 3 d'efficacité et de sécurité pour des demandes d'autorisation de mise sur le marché du NCX 470 aux Etats-Unis et en Chine. L'étude Denali est menée conjointement et financée à parts égales par Nicox et son partenaire chinois Ocumension Therapeutics et inclut des sites cliniques aux Etats-Unis et en Chine, avec environ 80% des patients recrutés aux Etats-Unis et les 20% restants en Chine. Les principaux résultats de l'étude Denali sont attendus en 2025. Cette date est basée sur des projections d'augmentation du recrutement tenant compte notamment de la levée des restrictions liées au COVID-19 en Chine. La gestion d'une étude clinique multi-pays est plus complexe que dans un seul pays. L'étude Denali comprend également une étude de sécurité à long terme avec la participation de patients recrutés aux Etats-Unis et en Chine. Le 7 novembre 2022, la Société a annoncé son intention de rechercher des partenariats commerciaux pour le NCX 470 sur les marchés américain et japonais.

Certaines données cliniques et non cliniques supplémentaires seront requises pour les soumissions de demandes d'autorisation de mise sur le marché. Les exigences pour remplir une soumission d'une demande d'autorisation de mise sur le marché en Chine peuvent être différentes de celles requises aux États-Unis. Des changements dans l'environnement réglementaire d'un pays peuvent avoir un impact sur les produits ou candidats médicaments de Nicox dans d'autres pays.

La Société a également achevé une étude clinique de phase 2b, l'étude Mississippi, pour le NCX 4251 pour le traitement des épisodes aigus de blépharite initiée en décembre 2020 et dont les résultats ont été annoncés en septembre 2021. L'étude Mississippi n'a pas atteint le critère d'évaluation principal visant à démontrer une guérison complète des signes (rougeur de la paupière, présence de débris sur la paupière) et du symptôme (inconfort palpébral) de la blépharite ainsi que les critères d'évaluation secondaires d'efficacité. Toutefois, les résultats d'une analyse post hoc ont suggéré une efficacité du NCX 4251, suspension ophtalmique de propionate de fluticasone à 0,1% administrée une fois par jour dans la réduction de symptômes de sécheresse oculaire, chez des patients présentant un score plus élevé pour un signe clé de la sécheresse oculaire. En février 2022, Nicox a annoncé que le développement du NCX 4251 se ferait dans l'indication sécheresse oculaire et non dans l'indication blépharite comme précédemment envisagé. Nicox a revu intégralement son plan de développement pour le NCX 4251 en conséquence de la décision de changement d'indication thérapeutique, ce qui a entrainé une dépréciation de cet actif d'un montant de 15 078 000 euros. Cette dépréciation résultait principalement d'une révision à la hausse des coûts de développement, des délais pour conduire les études et aboutir à une mise sur le marché et d'une révision du pourcentage de succès alloué aux prochains essais cliniques. Au premier semestre 2022, la Société a décidé d'arrêter le développement en interne du produit et de chercher un partenaire pour développer ce produit pour le marché américain, le plan de développement de NCX 4251 n'étant pas financé. Cette décision a eu pour conséquence, la comptabilisation d'une dépréciation complémentaire de 11 029 000 euros ramenant la valeur nette comptable du NCX 4251 à zéro aux États-Unis en raison des surcoûts et des délais subséquents au changement d'indication, suivi de la décision de licencier le produit.

Le développement futur du NCX 4251 aux États-Unis nécessitera une augmentation de l'échelle de fabrication suivie de deux études cliniques d'efficacité supplémentaires, chacune visant à évaluer un signe et un symptôme de la sécheresse oculaire, des données de sécurité à long terme et certaines données cliniques et non cliniques supplémentaires pour permettre une soumission de demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. Le NCX 4251 est licencié en Chine à Ocumension Therapeutics. Les exigences pour la soumission d'une demande d'autorisation de mise sur le marché chinois peuvent être différentes de celles requises aux États-Unis et dans le cas où Ocumension développerait NCX 4251 pour une indication différente, cela pourrait nécessiter des données cliniques et/ou non cliniques supplémentaires, ou un développement pharmaceutique supplémentaire. La Société

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

Il existe un risque que les résultats des études cliniques sur le NCX 470 ne soient pas suffisants pour progresser dans les demandes d'autorisation de mise sur le marché, ou que d'autres études puissent être nécessaires pour déposer un dossier d'autorisation de mise sur le marché pour la commercialisation de NCX 470.

Pour le NCX 4251, il existe un risque que le développement requis ne conduise pas à une viabilité commerciale, ou que des études supplémentaires puissent s'avérer nécessaires pour avancer le développement ou pour déposer un dossier d'autorisation de mise sur le marché pour la commercialisation du NCX 4251.

Les études cliniques ou d'autres activités de développement peuvent être plus coûteuses ou plus longues que prévu. Il n'existe aucune garantie que Nicox, ou un partenaire, puisse déposer un dossier d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis pour le NCX 470 ou pour le NCX 4251 dans le futur

Le développement du NCX 470 et du NCX 4251 pourrait donc être retardé ou échouer.

Les décisions de la Société de trouver un partenaire commercial aux Etats-Unis et au Japon pour le NCX 470 et de trouver un partenaire pour poursuivre le développement du NCX 4251 aux Etats-Unis pourraient entraîner des revenus futurs attendus inférieurs à ceux que la Société aurait pu espérer si ces produits avaient été commercialisés directement, et par conséquent affecter la valeur recouvrable du goodwill reconnu au bilan.

2.7.2.2. Risques spécifiques liés au développement de NCX 470, NCX 4251 et ZERVIATE dans d'autres territoires en dehors des Etats-Unis et de la Chine.

La Société a de multiples collaborations concernant le développement et la commercialisation de ses produits et candidats médicaments dans des pays en dehors des États-Unis et de la Chine, et prévoit de conclure d'autres collaborations dans le futur. Les exigences réglementaires dans ces pays peuvent être différentes de celles requises aux États-Unis et en Chine. Si des études cliniques ou non cliniques supplémentaires sont nécessaires, la Société ou ses partenaires peuvent avoir des difficultés à trouver des fournisseurs locaux appropriés.

Les plans de développement des candidats médicaments sont actuellement axés sur l'obtention de l'autorisation réglementaire aux États-Unis dans un premier temps. Pour le NCX 470, la prochaine autorisation réglementaire attendue est en Chine. D'autres pays peuvent demander des données cliniques ou non cliniques supplémentaires pour obtenir une autorisation réglementaire, ce qui peut retarder le développement et le lancement dans ces pays. La production de données supplémentaires ou l'intégration des exigences réglementaires de ces pays dans les plans de développement de la Société peut entraîner un retard ou un accroissement du risque de développement de ces candidats médicaments dans ces pays.

Pour les produits qui ont été approuvés aux États-Unis, l'approbation de la FDA américaine peut, dans certains cas, servir de base à une autorisation réglementaire en dehors des États-Unis. Cependant, il n'y a aucune garantie qu'une telle autorisation réglementaire sera obtenue sans production de données cliniques ou non cliniques supplémentaires ou que le produit approuvé aux États-Unis pourra être approuvé en dehors des États-Unis.

2.7.2.3. Risques liés aux études cliniques et non cliniques, impactant principalement le NCX 470 et le NCX 4251 et pouvant affecter significativement l'activité de la Société en cas d'échecs ou de retards

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

Il ne peut être garanti que les études autorisées seront réalisées dans les délais prévus ou qu'elles pourront l'être sans ressources ou connaissances importantes supplémentaires. Des retards significatifs dans la réalisation des études cliniques et non cliniques pourraient engendrer des coûts supplémentaires dans le cadre du développement des candidats médicaments concernés. De tels retards pourraient également restreindre la période d'exclusivité dont dispose Nicox pour commercialiser ses candidats médicaments.

Les sociétés pharmaceutiques ou les autorités réglementaires peuvent suspendre ou mettre fin à des études cliniques s'ils considèrent que les patients participant aux études sont exposés à des risques de santé.

La réalisation des études cliniques dépend de différents facteurs, tels que l'indication, la taille de la population affectée, la nature des protocoles cliniques suivis, la proximité entre les patients et les sites des études cliniques, les critères d'éligibilité aux études, la concurrence d'autres sociétés pour le recrutement de patients pour mener les études cliniques, la disponibilité de quantités suffisantes d'un composé de qualité appropriée, la capacité à conclure des accords avec des sous-traitants appropriés (et l'exécution par ceux-ci de leurs engagements contractuels), ainsi que la conformité aux normes réglementaires.

Les candidats médicaments en développement peuvent ne pas avoir les effets recherchés ou peuvent présenter des effets indésirables empêchant l'obtention des autorisations réglementaires ou limitant leur potentiel de commercialisation. Il est fréquent que des résultats favorables d'études non cliniques et d'études cliniques préliminaires ne soient pas confirmés lors d'études cliniques ultérieures.

Les études cliniques peuvent produire des données insuffisantes pour l'obtention d'une autorisation réglementaire.

Ce risque concerne principalement le NCX 470 et le NCX 4251 qui sont actuellement en développement clinique. Les risques liés au développement de NCX 470 et NCX 4251 peuvent être différents pour des pays, autres que les Etats-Unis et la Chine, où le développement se concentre actuellement.

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.

2.7.2.4. Risques liés aux nouveaux produits

Le développement ou la vente de nouveaux produits pharmaceutiques génère des risques liés à leur nouveauté.

Les Nouvelles Entités Moléculaires (NEMs) sont des composés dont le profil chimique et pharmacologique n'est pas connu lors de leur découverte. Les candidats médicaments en développement couverts par des brevets déposés par Nicox concernant sa technologie de libération de NO sont des NEMs. Chaque NEM doit faire l'objet d'études ou de tests approfondis afin que ses propriétés chimiques et pharmacologiques puissent être étudiées et explorées en détail. Le résultat de ces études peut conserver une part d'incertitude. Par conséquent, il ne peut être garanti que ces composés s'avèrent posséder chez les patients les mêmes propriétés chimiques et pharmacologiques que celles ayant été démontrées par les études préalables en laboratoire ou dans modèles chez l'animal, ni que ces composés n'interagiront pas de manière imprévisible et non tolérable avec les fonctions biologiques de l'homme.

Lorsqu'une molécule obtient la première autorisation réglementaire, elle peut être considérée comme une NME. Cette classification permet certaines périodes supplémentaires de commercialisation ou d'exclusivité de brevet.

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

Certains candidats médicaments en cours de développement par Nicox peuvent comprendre des molécules déjà approuvées. Si des données de développement relatives au développement antérieur de ces molécules sont disponibles, Nicox peut les utiliser, mais il existe un risque qu'une molécule utilisée dans une autre formulation ou pour une autre indication ou pour un autre mode d'administration montre des effets secondaires nouveaux ou différents. Des études de sécurité supplémentaires et/ou des études d'efficacité dans la nouvelle indication ou formulation pourraient être requises. NCX 4251 est un candidat médicament contenant une molécule qui a déjà été approuvée.

Des changements récents dans les réglementations de la FDA américaine considèrent désormais le NCX 4251 et le NCX 470 aux Etats-Unis comme des produits pharmaceutiques combinés. Il en résulte une obligation de générer des données supplémentaires et le candidat médicament sera soumis à des étapes d'examen supplémentaires pour approbation aux États-Unis, ce qui entraînent des coûts supplémentaires et/ou une période plus longue pour l'examen et l'approbation du NCX 4251 et/ou du NCX 470 que ce à quoi il est possible de s'attendre s'ils avaient été considérés uniquement comme un médicament.

2.7.2.5. Risques liés à la concurrence et à l'évolution technologique rapide

Les marchés sur lesquels intervient Nicox sont très concurrentiels et connaissent une évolution rapide. La Société est en concurrence avec des sociétés plus importantes ayant des programmes de développement dans les mêmes indications, et qui ont une plus grande expérience en matière de développement et de commercialisation de produits. En outre, ces sociétés disposent de ressources financières et humaines nettement supérieures à celles de la Société. Par conséquent, la Société ne peut garantir que ses produits :

- obtiendront les autorisations réglementaires nécessaires et atteindront les marchés visés plus rapidement que ses concurrents ;
- pourront faire face à la concurrence de produits existants ou futurs plus sûrs, plus efficaces ou moins onéreux, dont des produits qui deviennent génériques ;
- s'adapteront assez rapidement aux nouvelles technologies et aux progrès scientifiques ; et
- seront acceptés et choisis par les centres médicaux, les médecins ou les patients en remplacement ou en complément de produits existants.

Il est probable que de nouveaux développements vont se poursuivre dans l'industrie de la santé et dans les instituts de recherche publics et privés. Outre le développement de produits plus sûrs, plus efficaces et moins onéreux que ceux développés ou commercialisés par Nicox, ses concurrents peuvent fabriquer et commercialiser leurs produits dans de meilleures conditions. De plus, les développements technologiques rapides des concurrents, incluant de nouveaux produits développés pendant le développement des candidats médicaments de Nicox, pourraient rendre les produits de Nicox obsolètes avant qu'ils ne puissent devenir commercialement viables. Dans certains domaines thérapeutiques ciblés par les produits et candidats médicaments de Nicox tels que la sécheresse oculaire et la conjonctivite allergique, les produits peuvent être initialement obtenus uniquement sur ordonnance puis être vendus ultérieurement sans ordonnance, ce qui peut avoir un impact significatif sur le marché disponible pour les produits et candidats médicaments de Nicox.

2.7.2.6. Incertitude relative aux prix et aux régimes de remboursement, ainsi qu'en matière de réforme des régimes d'assurance maladie

La capacité de Nicox et de ses partenaires à obtenir des prix commercialement rentables pour ses produits potentiellement commercialisés à l'avenir dépend de plusieurs facteurs, dont le profil de son produit par rapport aux produits de ses concurrents, le prix de produits concurrents, l'existence de produits génériques et la zone géographique ciblée. La Société ne peut garantir que ses produits obtiendront des accords de prix permettant une commercialisation rentable dans le contexte actuel où la pression sur les prix et le déremboursement s'intensifie (contrôle accru sur les prix, déremboursement croissant, tendance à promouvoir des médicaments génériques). Dans certains pays, en particulier aux États-Unis, l'utilisation des produits Nicox peut être contrainte par la nécessité pour un patient d'essayer d'abord un produit alternatif généralement moins cher, avant de se voir prescrire un produit Nicox. Dans certains cas, le médecin peut être amené à devoir justifier de façon explicite la prescription du produit Nicox afin que le patient puisse bénéficier d'un remboursement. Le remboursement peut être refusé par la société assurant le remboursement.

Le succès commercial des produits du Groupe dépend en partie de l'accord des autorités de réglementation chargées des assurances maladie, des compagnies d'assurance privées et autres organismes similaires en matière de prix des produits et de taux de remboursement. Les gouvernements et les tiers-payants cherchent à contrôler les dépenses de santé publique en limitant le remboursement de nouveaux produits. Le Groupe ne peut garantir que lui-même, ses partenaires ou ses concessionnaires obtiendront un taux de remboursement ou un prix suffisant pour les produits de la Société, et la rentabilité commerciale de ces produits sur le marché peut, par conséquent, en être affectée.

De plus, dans certains marchés, le prix et la liberté de prescription sont encadrés et limités par les pouvoirs publics. L'introduction de contrôles plus stricts en matière de prix des produits

pharmaceutiques peut avoir un impact négatif sur les activités de la Société, soit directement sur les produits qu'elle est susceptible de vendre, soit indirectement sur le montant des revenus que la Société pourrait obtenir dans le cadre de ses partenariats et accords de licence.

2.7.2.7. Risques liés à la mise sur le marché de produits pharmaceutiques

La mise sur le marché des produits pharmaceutiques de la Société comprend les risques suivants qui sont susceptibles d'affecter gravement la situation financière de la Société et ses perspectives.

- les autorisations réglementaires, y compris pour l'approbation et les dénominations, peuvent ne pas être reçues dans un délai permettant une rentabilité commerciale ;
- les produits peuvent être difficiles à produire à l'échelle industrielle ou leur production à l'échelle industrielle peut s'avérer trop couteuse ;
- 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 règlementaires 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 entrainer la restriction ou le retrait des autorisations réglementaires pour ce produit.

Ce risque concerne, à court terme, les produits VYZULTA et ZERVIATE. S'agissant de VYZULTA, ce produit est actuellement commercialisé, par le partenaire exclusif mondial de Nicox, Bausch + Lomb, dans plus de 15 pays, dont les États-Unis, et est également approuvé dans un certain nombre d'autres pays. Cependant, il n'existe aucune certitude que ce produit pourra être ou sera commercialisé dans d'autres territoires. Alors que ZERVIATE est commercialisé aux Etats-Unis depuis mars 2020 par le partenaire américain Eyevance Pharmaceuticals (une filiale de la société japonaise Santen Pharmaceuticals Ltd), ce produit pourrait ne jamais être commercialisé dans d'autres territoires. S'agissant des candidats médicaments, le risque lié à leur mise sur le marché existera à une date ultérieure compte tenu de leur étape de développement actuel.

2.7.2.8. Risques liés aux contraintes réglementaires

Le processus réglementaire peut donner lieu à des retards ou à des rejets. Les autorités règlementaires américaine et européenne tendent à imposer des exigences de plus en plus lourdes, notamment en ce qui concerne le volume des données demandées pour démontrer la sécurité et l'efficacité des produits.

D'autres autorités réglementaires, notamment la Chine, peuvent aussi changer leurs exigences concernant l'approbation des produits pharmaceutiques.

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

L'atteinte des objectifs principaux des études cliniques, même avec des résultats statistiquement significatifs, n'offre aucune garantie concernant l'enregistrement ultérieur des candidats médicaments en développement. En effet, les autorités réglementaires peuvent estimer que le comparateur n'était pas adéquat, que le nombre de patients inclus était insuffisant ou que les résultats, bien que statistiquement significatifs, ne sont pas significatifs d'un point de vue clinique ou que le rapport bénéfice/risque est insuffisant pour approuver le produit.

Même après leur approbation, les médicaments et leurs fabricants sont soumis à un examen continu et permanent, et la découverte de problèmes, ou l'incapacité de se conformer aux exigences de fabrication et de contrôle de la qualité peuvent entraîner des restrictions dans la distribution, la vente ou l'utilisation de ces produits, voire leur retrait du marché.

Les autorités réglementaires ont le pouvoir, lorsqu'elles approuvent un produit, d'imposer des limitations significatives sur le produit sous la forme d'avertissements, précautions d'emploi et contre-indications, restrictions à l'usage indiqué, conditions d'utilisation, étiquetage, publicité, promotion, commercialisation, distribution et/ou production, qui peuvent impacter négativement la rentabilité du produit.

L'AEM (Agence Européenne des Médicaments), la FDA (Food and Drug Administration) américaine, la NMPA (National Medical Product Administration) chinoise et les organes réglementaires similaires peuvent également à tout moment mettre en place de nouveaux standards, ou modifier leur interprétation et leur mise en œuvre des standards et exigences existants pour la fabrication, le packaging ou les essais de produits. Si Nicox n'était pas en mesure de s'y conformer, Nicox pourrait faire l'objet de poursuites réglementaires ou civiles, ou être condamnée à payer des amendes.

De nouvelles règlementations peuvent être édictées. Compte tenu de la disparité des réglementations et des procédures qui varient d'un pays ou juridiction à l'autre, l'obtention d'autorisations dans chaque pays concerné dans un délai raisonnable ne peut être garantie.

Les facteurs de risque abordés ici sont basés sur l'environnement réglementaire à la date du présent Rapport annuel. Les exigences réglementaires peuvent être modifiées par les organismes de réglementation, ce qui peut avoir un impact soit sur la capacité de commercialiser des produits déjà approuvés sur le territoire concerné, soit sur les coûts et les délais de développement des candidats médicaments. Un exemple est le récent changement de position de la FDA américaine sur les dispensateurs ophtalmiques, qui sont désormais considérés comme un dispositif médical, comme indiqué dans la section 2.7.2.4. Spécifiquement, la FDA américaine a déterminé que le libellé dans la section 21 CFR 200.50(c) (CFR, *Code of Federal Regulations*), indiquant que les bains oculaires, les compte-gouttes et les dispensateurs ophtalmiques sont réglementés comme médicaments lorsqu'ils sont

emballés avec d'autres médicaments, est désormais obsolète, car ils répondent à la définition de « dispositif ».

Dans le cadre de ses travaux de recherche et de développement, Nicox est ou peut être soumise à des réglementations en matière de normes de sécurité, de bonnes pratiques de laboratoire (BPL), de bonnes pratiques cliniques (BPC), de bonnes pratiques de fabrication (BPF), d'utilisation expérimentale des animaux, d'utilisation et de destruction de substances dangereuses et à des règlementations et bonnes pratiques de surveillance du marché (notamment la réactovigilance et pharmacovigilance) lorsque les produits sont commercialisés. En cas de non-respect de la réglementation applicable, la Société peut être soumise à des sanctions pouvant prendre la forme d'une suspension temporaire ou permanente des opérations, d'un retrait du produit, de restrictions sur la commercialisation du produit et d'amendes civiles et pénales.

2.7.2.9. Risques spécifiques liés au VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024%

VYZULTA[®] est un analogue de prostaglandine dont l'un des métabolites est le NO, qui a été développé pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis de VYZULTA, déposée par le partenaire exclusif mondial de Nicox, Bausch + Lomb, a été approuvée par la FDA américaine en novembre 2017. VYZULTA est commercialisé dans plus de 15 pays, dont les États-Unis, et est également approuvé dans un certain nombre d'autres pays.

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

En dehors des pays mentionnés dans le premier paragraphe, il est encore nécessaire d'obtenir des autorisations réglementaires avant de mettre VYZULTA sur le marché. Il n'existe aucune garantie que Bausch + Lomb dépose des demandes d'autorisation de mise sur le marché dans des pays autres ces pays, où, si de telles demandes sont déposées, qu'elles pourront prospérer.

S'agissant des autorisations de mise sur le marché en Europe, une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) devra être déposée auprès de l'AEM (Agence européenne des médicaments) ou, au titre de la procédure décentralisée, auprès des autorités réglementaires nationales des pays européens visés, lesquels mèneraient un processus de validation et d'approbation scientifique visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du médicament.

Les exigences de l'AEM ou d'autres autorités règlementaires nationales peuvent différer sensiblement de celles de la FDA américaine et ces autorités peuvent demander la réalisation d'études non cliniques et cliniques différentes.

Si VYZULTA a un potentiel commercial limité, voire inexistant, les activités du Groupe pourraient s'en trouver pénalisées.

Nicox doit contractuellement recevoir de Bausch + Lomb des redevances nettes sur les ventes de 6 % à 12 % après déduction des paiements dus à Pfizer (voir section 1.2.2.1 « Principaux accords de collaboration » du présent Rapport annuel pour des renseignements complémentaires concernant ces paiements). Les redevances perçues par Nicox dépendent des ventes enregistrées par Bausch + Lomb

lesquelles sont fonction du succès commercial de VYZULTA dans les pays où il est commercialisé et dans tout autres territoires où il pourrait l'être. Nicox ne peut garantir un tel succès commercial. Les chiffres réels de vente peuvent être impactés par les facteurs suivants :

- Le succès commercial de VYZULTA est tributaire de plusieurs facteurs (aucun de ces facteurs ne pouvant être garanti par le Groupe), notamment :
 - l'obtention par Bausch + Lomb d'un remboursement du produit à un niveau satisfaisant et d'un prix de vente, le cas échéant après rabais, permettant une commercialisation viable;
 - o le maintien et le développement de capacités de production commerciales de Bausch + Lomb permettant des conditions de flexibilité des commandes suffisantes
 - o l'investissement continu de Bausch + Lomb dans le support médical, marketing et commercial à un niveau approprié ;
 - o l'acceptation de VYZULTA par la communauté médicale, et, plus généralement, le succès du lancement, des ventes commerciales et de la distribution ;
 - o la capacité de Bausch + Lomb à fabriquer le VYZULTA conformément aux exigences réglementaires applicables ; et
 - la capacité continue de Bausch + Lomb à obtenir des autorisations de mise sur le marché dans d'autres pays pour le VYZULTA et la volonté de Bausch + Lomb de demander de telles autorisations.
- Par ailleurs, des restrictions portant sur l'utilisation, la promotion ou la vente du VYZULTA ou d'autres restrictions post-approbation pourraient limiter son marché potentiel et/ou réduire le volume des ventes du produit et sa rentabilité;

Bausch + Lomb a concentré ses efforts sur les Etats-Unis et sur les pays qui acceptent l'approbation de la FDA américaine ou la référence à des études existantes à l'appui des demandes de mises sur le marché locales. A notre connaissance, il n'a pas été déposé de demandes de mise sur le marché en Europe ou au Japon et Nicox n'est pas informé de projets en ce sens. Il ne peut par ailleurs être garanti que de telles demandes de mise sur le marché seraient approuvées. L'absence d'autorisation de mise sur le marché du VYZULTA en dehors des pays où il est commercialisé pourrait freiner le succès commercial de ce produit et avoir un impact significatif sur la situation financière de la Société et retarder l'atteinte de ses objectifs.

2.7.2.10. Risques spécifiques liés au ZERVIATE® (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24%

ZERVIATE® est un collyre innovant et de formulation brevetée à base de cétirizine développé pour le traitement du prurit oculaire (démangeaisons associées aux conjonctivites allergiques)

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

Si ZERVIATE a un potentiel commercial limité, voire inexistant, les activités du Groupe pourraient s'en trouver pénalisées.

En septembre 2017, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Eyevance Pharmaceuticals (une filiale de la société japonaise Santen Pharmaceuticals Ltd) pour la commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis. Toutes les responsabilités de fabrication et règlementaires de même que les décisions pour le lancement commercial aux Etats-Unis incombent à Eyevance. Eyevance a lancé ZERVIATE dans une présentation unidose aux États-Unis en mars 2020 et prévoit un lancement dans une présentation multidoses dans le futur. L'autorisation réglementaire dans de nombreux pays en dehors des États-Unis et d'autres marchés importants est basée sur les autorisations de la FDA américaine. Par conséquent, les programmes de développement en dehors des États-Unis pourraient être affectés de façon négative par le retard dans la mise à disposition de la présentation multidose de l'unité commerciale et leurs risques de développement pourraient augmenter.

En mars 2019, la Société a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour le développement et la commercialisation de ZERVIATE dans un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan ou le marché chinois. En mars 2020, l'accord a été amendé allouant à Ocumension une extension des droits exclusifs de ZERVIATE dans la majorité des pays d'Asie du Sud-Est. Une étude de phase 3 conduite en Chine par Ocumension a été achevée en février 2022. Une demande d'autorisation de mise sur le marché chinois a été déposée en avril 2023, qui bénéficie de la procédure d'examen et d'approbation prioritaire de la *National Medical Products Administration of the People's Republic of China* (NMPA). ce qui devrait accélérer le processus d'approbation et le lancement commercial de ZERVIATE en Chine attendus en 2024En décembre 2019, la Société a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Samil Pharmaceutical pour le développement et la commercialisation de ZERVIATE en Corée du Sud, l'accord a été étendu au Vietnam en février 2022.

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

En mai 2021, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Laboratorios Grin pour l'enregistrement et la commercialisation au Mexique de ZERVIATE.

Il n'est pas garanti que la Société ou ses partenaires obtiennent des autorisations réglementaires pour la commercialisation du ZERVIATE en dehors des Etats-Unis.

- La Société n'envisage pas de commercialiser directement ZERVIATE dans aucun pays et ne peut donc garantir que le ZERVIATE rencontrera un succès commercial. Les partenaires potentiels évaluent l'environnement réglementaire et commercial concernant les produits pour la conjonctivite allergique, ainsi que les coûts potentiels d'approbation et de commercialisation de ZERVIATE. La Société ne peut garantir que ces évaluations seront positives et que toute évaluation positive conduira à la signature d'un accord. Les autorités réglementaires pourraient imposer des restrictions sur l'utilisation ou la vente de ZERVIATE, ces conditions pouvant limiter le marché potentiel, retarder le lancement et/ou réduire le niveau des ventes et la rentabilité du produit;
- Le succès commercial de ZERVIATE sera tributaire de plusieurs facteurs (aucun de ces facteurs ne pouvant être garanti par le Groupe), notamment :

- La disponibilité commerciale du produit dans un calendrier dans des quantités suffisantes pour soutenir son lancement commercial
- o le maintien et le développement de capacités de production commerciales permettant des conditions de flexibilité des commandes suffisantes ;
- o aux Etats-Unis, l'obtention par Eyevance d'un remboursement à un niveau satisfaisant et d'un prix de vente, le cas échéant après rabais, permettant une commercialisation viable. Cela s'appliquera de la même manière lorsque ZERVIATE sera lancé dans d'autres pays ;
- o aux Etats-Unis, l'investissement continu de Eyevance dans le support médical, marketing et commercial à un niveau approprié. Cela s'appliquera de la même manière lorsque ZERVIATE sera lancé dans d'autres pays ;
- o 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;
- o 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 ZERVIATE.
- Le marché américain des antiallergiques évolue avec de nombreux produits concurrents passant de la prescription à la vente libre (sans ordonnance), et avec une présence importante de génériques sur ordonnance. L'impact de ces changements a amené Nicox à revoir son estimation des revenus futurs potentiels de ZERVIATE aux États-Unis, entraînant une perte de valeur pour le territoire américain de 12 682 000 € basée sur la valeur recouvrable qui se fonde sur la valeur d'utilité du ZERVIATE. Suite à cette dépréciation de valeur aux Etats-Unis, la valeur nette comptable résiduelle de ZERVIATE, s'élevant à 26 000 000 euros, correspond principalement à la valeur de l'actif affecté au territoire chinois dont les droits ont été licenciés au partenaire Ocumension. En cas de circonstances défavorables, de nouvelles dépréciations de la valeur résiduelle du ZERVIATE ne peuvent être exclues.

2.7.2.11. Responsabilité du fait des produits et couverture par les polices d'assurance

L'utilisation de candidats médicaments en développement dans des essais cliniques et l'éventuelle vente de médicaments peut exposer la Société à des actions en responsabilité. Aux Etats-Unis, l'autorisation d'un produit par la FDA américaine peut n'offrir qu'une protection limitée, voire inexistante, à l'égard des actions en responsabilité fondées sur le droit des Etats fédérés (la préemption fédérale ne pouvant être invoquée), les obligations pesant sur la Société pouvant elles-mêmes varier d'un Etat fédéré à

l'autre. Si la Société ne peut se défendre avec succès contre des actions en responsabilité, en ce compris sa responsabilité dans le cadre d'essais cliniques de ses candidats médicaments en développement ou de la future vente commerciale de ses médicaments en développement, sa responsabilité pourrait être engagée de manière significative, ce qui pourrait avoir des conséquences néfastes pour la Société.

Les polices d'assurance souscrites par la Société pourraient ne pas couvrir adéquatement les risques liés à ses activités actuelles.

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

2.7.2.12. Risques environnementaux et industriels, risques financiers liés aux effets du changement climatique

Les activités de recherche et de développement de Nicox impliquent le stockage, l'utilisation et l'élimination de produits dangereux, biologiques et radioactifs (voir section 1.2.5.3 « Informations environnementales » du présent Rapport annuel). Depuis 2012, ces activités sont externalisées. Bien que ces activités soient contrôlées et qu'elles n'impliquent que de faibles quantités de produits dangereux, elles constituent un risque de contamination pour l'environnement. Même si le Groupe estime que ses activités et procédures sont en conformité avec les normes juridiques et réglementaires applicables, le risque de contamination ou de blessure accidentelle lié au stockage, à l'utilisation et à l'élimination de ces produits dangereux ne peut être totalement éliminé. Nicox pourrait, par conséquent, être tenue pour responsable pour des montants supérieurs et au-delà des risques couverts par sa police d'assurance (voir section 2.7.7.1 « Assurances » du présent Rapport annuel). La réalisation d'un tel risque pourrait avoir un impact négatif significatif sur la situation financière du Groupe.

La Société n'a pas identifié de risque spécifique, notamment financier, lié aux effets du changement climatique et dès lors n'a pris aucune mesure à cet égard, ce qui ne signifie pas que ce risque n'existe pas.

2.7.3. Risques liés à la dépendance vis-à-vis des tiers

2.7.3.1. Dépendance à l'égard des tiers pour la réalisation des études cliniques et non cliniques

La Société fait appel à des sous-traitants, notamment des institutions médicales, chercheurs cliniciens, organisations de recherche clinique pour la réalisation de ses études cliniques et non cliniques. La Société ne peut parfaitement maitriser et contrôler l'activité de ces sous-traitants.

Dans l'hypothèse où ces sous-traitants ne respecteraient pas les termes de leur engagement ou ne parviendraient pas à respecter les délais prévus dans le cadre des études à mener, la Société pourrait être contrainte de retarder le développement et la commercialisation de certains candidats médicaments.

En cas de défaillance des sous-traitants en charge des études cliniques et non cliniques, il n'est pas garanti que la Société puisse trouver une solution alternative avec d'autres intervenants dans des conditions acceptables sur le plan commercial.

Ainsi, la survenance de l'un ou plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, la situation financière, et les perspectives du Groupe.

2.7.3.2. Dépendance à l'égard des partenaires des accords de collaboration et des consultants externes

Pour optimiser ses chances de mettre des produits sur le marché avec succès, il peut être préférable pour Nicox de conclure des accords de collaboration avec des sociétés tierces, notamment avec Bausch + Lomb pour VYZULTA, Eyevance Pharmaceuticals, Samil Pharmaceutical, ITROM Pharmaceutical Group et Laboratorios Grin pour 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 règlementaires, de l'obtention des approbations règlementaires et de la commercialisation des produits. Ainsi, la survenance de l'un ou plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, la situation financière, et les perspectives du Groupe.

2.7.3.3. Risques liés aux fabricants, aux coûts de fabrication des produits, au prix des matières premières et dépendance à l'égard de fabricants tiers

Les produits et candidats médicaments de Nicox sont fabriqués par des tiers et en conséquence le contrôle par Nicox des activités de fabrication s'en trouve limité. Nicox ne dispose ni de l'infrastructure, ni de l'expérience requises pour fabriquer des produits pharmaceutiques. La dépendance de Nicox vis-à-vis des tiers et son manque d'expérience en matière de production à l'échelle commerciale peuvent donc l'exposer à un risque accru de difficultés ou de retards puisque ses candidats médicaments sont

fabriqués par des fabricants tiers, à la fois pour des études cliniques et non cliniques mais également pour la vente commerciale lorsque les produits ont été approuvés. Des problèmes de fabrication non anticipés pourraient retarder l'approvisionnement commercial ou les études de développement clinique.

La fabrication de VYZULTA est sous la responsabilité de Bausch + Lomb au niveau mondial.

La fabrication de 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.

Nicox pourrait retarder le développement de ses produits en développement si la production est perturbée, arrêtée ou devient trop onéreuse. La fabrication de médicaments doit se conformer à la règlementation 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 règlementations et recommandations applicables.

2.7.4. Risques liés à la propriété intellectuelle de la Société

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

La Société, par la nature de son activité, a un degré de dépendance très fort à la protection accordée à ses droits de propriété intellectuelle.

S'agissant de produits protégés par brevet, si le ou les brevets relatifs à un produit développé par la Société, pris en licence ou acquis venaient à être annulés ou déclarés inopposables, le développement et la commercialisation de ce composé ou produit seraient directement affectés ou interrompus. La Société peut, pour des raisons budgétaires ou d'autres raisons, ne pas être en mesure de conserver l'ensemble de son portefeuille de brevets compte tenu des coûts élevés des annuités et de potentielles poursuites judiciaires.

Par conséquent, Nicox ne peut garantir :

- qu'elle développera de nouvelles inventions brevetables, ou que ses brevets permettront de développer des produits ayant une rentabilité commerciale ;
- que les brevets déposés seront délivrés ;

- si ces brevets sont délivrés, qu'ils ne seront pas contestés, annulés ou déclarés inopposables;
- que des tiers n'initieront pas des manœuvres leur permettant de développer des produits qui n'entrent pas dans le champ de protection de ses brevets ; ou
- que les produits qu'elle développe ou qu'elle pourrait prendre en licence ou acquérir ne contreferont pas, ou ne seront pas accusés de contrefaire, des brevets ou autres droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers.

2.7.4.2. Portée, validité et opposabilité des brevets

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

Pour s'assurer d'une exclusivité la plus longue possible, la Société entend solliciter l'extension de certains de ses brevets pour une durée pouvant atteindre 5 ans. Elle ne peut toutefois garantir que de telles extensions seront obtenues et la non-obtention de ces extensions est susceptible de nuire aux produits concernés. Le portefeuille de brevets et de demandes de brevets de la Société couvrant de nombreux produits, un refus d'extension de la durée des brevets pourrait avoir un impact significatif sur la commercialisation des produits concernés et exposer la Société à une concurrence accrue, ce qui pourrait entraîner des conséquences sur la situation financière et les perspectives de la Société.

Tout particulièrement, l'expiration des brevets protégeant le VYZULTA (protection aux Etats-Unis jusqu'en 2025 qui pourrait faire l'objet d'une extension de brevet jusqu'en 2030), le ZERVIATE (protection aux Etats-Unis jusqu'en 2030 et 2032, au Japon, au Canada et en Europe jusqu'en 2030), le NCX 470 (protection mondiale pour le brevet couvrant sa composition de matière jusqu'en 2029 avec une potentielle extension d'une durée pouvant atteindre 5 ans aux Etats-Unis et en Europe et protection pour le brevet couvrant sa formulation jusqu'en 2039 aux Etats-Unis, en Europe, au Japon et en Chine), et le NCX 4251 (protection mondiale par un brevet expirant en 2033 et jusqu'en 2040 par la délivrance de brevets européen, japonais et chinois supplémentaires) pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société et sa situation financière (se référer à la section 1.2 « Activités du groupe » du présent Rapport annuel pour des informations complémentaires).

2.7.4.3. Contentieux et défense des droits liés aux brevets

Des concurrents peuvent ou pourraient contrefaire des brevets des produits développés ou commercialisés par Nicox ou tenter de les contourner. La Société peut se voir contrainte de recourir à des actions judiciaires afin de faire valoir ses droits, protéger ses secrets commerciaux ou pour déterminer le domaine et la validité des droits exclusifs de tiers. De plus, la capacité du Groupe à faire valoir ses droits découlant de brevets dépend de sa capacité à détecter les contrefaçons. Il est difficile de détecter les contrefacteurs qui ne font pas de publicité relative aux composés utilisés dans leurs produits.

La protection conférée en pratique par un brevet varie selon les produits, les pays concernés et dépend de nombreux facteurs tels que la nature du brevet, l'étendue de sa protection, la possibilité d'extensions réglementaires, l'existence de voies de recours légales dans un pays déterminé, et la validité et l'opposabilité des brevets. La législation relative aux brevets, en constante évolution, varie d'un pays à

l'autre et peut conférer une protection incertaine. Le portefeuille de brevets de la Société comprenant des brevets délivrés dans divers pays étrangers, celle-ci se retrouve particulièrement exposée.

Tout contentieux pour faire valoir ou défendre les droits du Groupe découlant de brevets, même si les droits de la Société devaient prévaloir, pourrait s'avérer coûteux en moyens et en temps, et détournerait l'attention des équipes dirigeantes et du personnel clé de la conduite des affaires de la Société, ce qui pourrait avoir un impact négatif significatif sur l'activité de la Société.

2.7.4.4. Violations possibles des brevets de tiers

Les produits développés ou pris en licence par la Société ne doivent pas enfreindre des droits exclusifs appartenant à des tiers. Des tiers pourraient également arguer de la contrefaçon par Nicox de leurs brevets ou autres droits de propriété intellectuelle (voir section 2.7.6 « Risques liés aux procédures judiciaires et administratives » du présent Rapport annuel). Si une action judiciaire est intentée à ce titre contre la Société, il ne peut être garanti que la Société obtiendrait gain de cause. De plus, même si Nicox a mené des recherches d'antériorité afin de déterminer si ses droits contreviennent à des droits détenus par des tiers, elle ne peut être certaine que tous les droits pertinents ont été identifiés en raison de l'incertitude inhérente à ce type de recherches. De tels litiges détourneraient l'attention des équipes dirigeantes et du personnel clé de la conduite des affaires de la Société, ce qui pourrait avoir un impact négatif significatif sur l'activité de la Société.

Toute demande portant sur des contrefaçons de brevet dont l'issue serait défavorable à Nicox pourrait l'obliger à verser des dommages et intérêts significatifs ainsi qu'à payer des redevances. En conséquence des demandes de tiers, la Société pourrait être forcée de modifier ou renommer ses produits afin d'éviter la contrefaçon de droits de propriété intellectuelle de tiers, ce qui pourrait soit s'avérer impossible, soit se révéler coûteux en moyens et en temps. Dans ces circonstances, la Société pourrait être amenée à interrompre ou à différer le développement et/ou la commercialisation des produits concernés, ce qui pourrait entraîner des conséquences négatives sur la situation financière et les perspectives de la Société.

2.7.4.5. Produits non protégés par des droits de propriété intellectuelle ; secrets commerciaux

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

Le développement de nouvelles thérapeutiques par la Société repose en partie sur la protection des secrets commerciaux en vue de préserver la confidentialité des technologies et des procédés utilisés. Lorsqu'existe du savoir-faire non-public ou d'autres secrets commerciaux concernant un produit (que ce produit soit ou non protégé par brevet), la Société ne peut être certaine que la confidentialité pourra être assurée et que ce savoir-faire ou ces secrets commerciaux ne seront pas divulgués. En cas de divulgation, les produits concernés par ces secrets commerciaux pourraient voir leur potentiel commercial amoindri.

2.7.4.6. Risques liés à la protection des marques

Nicox est exposée à certains risques liés aux marques. Nicox a déposé des demandes dans de nombreux pays en vue de faire enregistrer plusieurs marques, notamment pour ses produits. Ces demandes de dépôt de marques peuvent ne pas aboutir à un enregistrement ou être annulées après leur enregistrement en cas de non-utilisation, de déchéance ou de contrefaçon. La Société peut se voir interdire l'utilisation du nom de marque. Certaines des demandes d'enregistrement de marque déposées par la Société peuvent faire l'objet d'oppositions. Il n'existe aucune garantie que la Société soit en mesure de résoudre ces litiges liés aux marques de commerce et litiges du même type à l'avenir. Par ailleurs, les marques destinées à désigner des produits peuvent être rejetées par les autorités règlementaires compétentes.

2.7.4.7. Salariés, consultants et sous-traitants

La Société ne peut garantir que les engagements de confidentialité conclus avec ses salariés, consultants et sous-traitants seront respectés, qu'elle disposera de recours suffisants en cas de divulgation d'informations confidentielles, ni que ces données confidentielles ne seront pas portées à la connaissance de tiers de toute autre manière ou développées indépendamment par des concurrents.

Nicox conclut régulièrement des accords avec des chercheurs travaillant dans le milieu universitaire ou avec d'autres entités publiques ou privées et, dans de tels cas, la Société a mis en place des accords liés à la propriété intellectuelle avec ces entités. Cependant, la Société ne peut garantir que ces entités ne revendiqueront pas des droits de propriété intellectuelle en ce qui concerne les résultats des travaux conduits par leurs chercheurs, ni qu'elles accorderont des licences concernant ces droits à la Société à des conditions acceptables. La Société aurait alors à souffrir d'un impact négatif significatif sur son activité et sa situation financière.

2.7.5.Risques liés à l'organisation de la Société, à sa structure et son fonctionnement 2.7.5.1. Dépendance à l'égard du personnel qualifié

Les activités de la Société dépendent d'un certain nombre de dirigeants et de personnel qualifié clé, particulièrement les membres du Comité de direction. La concurrence pour le recrutement des dirigeants et du personnel qualifié est très importante dans le domaine d'activité du Groupe. La stratégie de développement et d'expansion potentielle du Groupe nécessite de continuer à élargir les équipes en recrutant du personnel qualifié. La Société ne peut garantir qu'elle sera en mesure de conserver les ressources humaines dont elle dispose actuellement, ni qu'elle sera en mesure de recruter de nouvelles ressources qui lui seraient nécessaires. Le départ de dirigeants ou scientifiques clé pourrait retarder l'atteinte des objectifs en termes de recherches & développement et de commercialisation des produits, ce qui affecterait significativement l'activité et les perspectives du Groupe.

Par ailleurs, les effectifs réduits du Groupe ne permettent pas de prévoir de remplacement en cas d'indisponibilité d'un collaborateur, de sorte que l'absence prolongée d'un collaborateur peut désorganiser significativement ses activités.

2.7.5.2. Risques liés aux potentielles futures opérations d'acquisitions de sociétés et d'acquisitions ou de prises de licences de produits

Afin de faire face à la concurrence et à la concentration plus importante des ressources dans l'industrie pharmaceutique, le Groupe a réalisé et pourrait continuer de réaliser des opérations d'acquisition. En complément du portefeuille développé en interne, le Groupe pourrait acquérir des droits sur des candidats médicaments via des opérations de prises de licences ou d'autres transactions, et ce, à

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

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

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

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

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

 des difficultés d'intégration des produits ou activités de l'entreprise cible avec ceux du Groupe;

- une incompatibilité entre les techniques de commercialisation et de gestion des salariés ;
- maintenir la motivation du personnel et conserver les salariés clé ;
- l'intégration de la culture des deux entreprises ;
- le maintien de relations clients stratégiques importantes ;
- la consolidation des infrastructures d'entreprise et administratives et la suppression des doublons ; et
- la coordination et l'intégration d'organisations séparées géographiquement.

En outre, même si l'intégration des opérations d'une acquisition est réussie, le Groupe peut ne pas retirer tous les avantages escomptés, y compris en termes de synergies, d'économies de coûts ou d'opportunités de croissance attendues. Ces avantages peuvent ne pas être obtenus dans les délais prévus, voire ne jamais se matérialiser, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, la situation financière, les résultats et les perspectives du Groupe.

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

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

2.7.6. Risques liés aux procédures judiciaires et administratives

Teva Pharmaceutical Industries Ltd a formé opposition à l'encontre du brevet européen couvrant le latanoprostene bunod devant l'Office Européen des Brevets le 23 novembre 2016 et a sollicité la révocation du brevet dans sa totalité en alléguant son défaut de nouveauté et d'activité inventive. L'Office Européen des Brevets a rejeté cette opposition et a décidé de maintenir le brevet tel que délivré. Teva Pharmaceuticals a interjeté appel de cette décision de l'OEB le 12 septembre 2018.

Le 20 juin 2022, Teva a retiré l'appel et le désistement a été constaté par la chambre de recours de l'Office Européen des Brevets le 7 juillet 2022. Par conséquent, la décision de l'Office Européen des Brevets est devenue définitive et le brevet est maintenu tel que délivré. Le Groupe considère que le risque d'invalidité du brevet est faible et, par conséquent, n'a enregistré aucune provision à ce titre.

Toutefois, l'issue de cette procédure étant par nature incertaine, une décision de l'office défavorable à la Société aurait des effets défavorables significatifs sur l'activité et la situation financière de la Société.

La Société a contesté l'assujettissement aux cotisations de sécurité sociale des rémunérations de l'activité des administrateurs versés à deux administrateurs mandataires sociaux non-salariés qui sont résidents fiscaux aux Etats-Unis. Par jugement du 24 janvier 2020, le Tribunal Judiciaire de Nice a fait droit aux demandes de la Société. L'URSSAF a interjeté appel de ce jugement pour demander son infirmation, la confirmation du redressement et, en conséquence, la condamnation de la Société à verser 95 054 euros à titre principal et 2 000 euros au titre de l'article 700 du Code de Procédure Civile. L'affaire avait été radiée du rôle en l'absence de diligences de la part de l'URSSAF. Suite à de nouvelles diligences, l'affaire a été réinscrite. Le jugement a été rendu en faveur de Nicox le 2 février 2023 et peut encore faire l'objet d'un appel.

2.7.7.Assurances et couverture de risques 2.7.7.1. Assurances

Responsabilité civile des dirigeants

La Société a souscrit une police d'assurance mondiale destinée à couvrir la responsabilité civile ainsi que les frais de défense des dirigeants du Groupe (y compris les administrateurs) devant les juridictions civiles et pénales dont le montant de garantie pour 2022 était fixé à 20 millions d'euros par sinistre et par période d'assurance.

Responsabilité civile générale : Responsabilité civile exploitation, produits et professionnelle

La Société a souscrit une police d'assurance « Master » destinée à couvrir la responsabilité civile des sociétés du groupe Nicox dans le cadre de leurs activités, dont le montant de garantie pour 2022 était fixé à 15 millions d'euros par sinistre pour les dommages causés aux tiers du fait de leurs activités en cours d'exploitation. La Société a souscrit une extension de garantie Responsabilité Civile Produits et Professionnelle à hauteur de 15 millions d'euros par sinistre et par année d'assurance avec une franchise de 30 000 euros par sinistre. Des sous-limites sont applicables sur les différentes garanties.

La police Master intervient en Différence de Conditions et en Différence de Limites d'une police locale Responsabilité Civile souscrite par Nicox Ophthalmics Inc., qui garantit la Responsabilité Civile Exploitation de Nicox Ophthalmics, Inc. à hauteur de 1 million de dollars américains par sinistre et par année d'assurance.

Nicox Ophthalmics, Inc. a conclu une police d'assurance obligatoire destinée à rembourser les salaires et frais médicaux des salariés victimes d'accidents du travail ou de maladies professionnelles (« workers' compensation ») dans la limite de 500 000 dollars américains et de 100 000 dollars américains par sinistre.

Nicox Research Institute a conclu des polices couvrant sa responsabilité civile, la protection juridique civile et pénale, les dommages aux biens, les produits, ses locaux, les accidents du travail et le décès/invalidité de certaines personnes désignées

Le montant des primes pour 2022, relatif aux assurances ci-dessus s'élève à 250 762,90 euros taxes comprises.

2.7.7.2. Couverture des risques

En dehors des polices d'assurances décrites à la section précédente, la Société a pris des précautions pour assurer le maintien de l'exploitation et pour éviter toute perte significative en cas de sinistre majeur. Les données informatiques sont externalisées chez un cloud provider et totalement externalisées. Une sauvegarde quotidienne, hebdomadaire et mensuelle est effectuée sur une base de 5 jours glissants. Les données sauvegardées sont stockées dans un datacenter de tiers 3. La Société confie le stockage et la sauvegarde des matériaux relatifs à ses études cliniques, des données financières ainsi que des données relatives aux ressources humaines à une société spécialisée.

2.8. Litiges

Il n'existe pas de procédure administrative, gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu, au cours des 12 derniers mois, des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société et du Groupe autres que les procédures mentionnées ci-dessous :

Litiges avec Teva Pharmaceutical

Teva Pharmaceutical Industries Ltd a formé opposition à l'encontre du brevet européen couvrant le latanoprostene bunod devant l'Office Européen des Brevets le 23 novembre 2016 et a sollicité la révocation du brevet dans sa totalité en alléguant son défaut de nouveauté et d'activité inventive. L'Office Européen des Brevets a rejeté cette opposition et a décidé de maintenir le brevet tel que délivré. Teva Pharmaceuticals a interjeté appel de cette décision de l'OEB le 12 septembre 2018. Le 20 juin 2022, Teva a retiré l'appel et le 7 juillet 2022, la chambre de recours de l'OEB a clos la procédure de recours. La décision de l'OEB est devenue définitive et le brevet est maintenu tel que délivré.

Litige avec la société Gland Pharma

Dans le cadre de la soumission d'une demande ANDA (Abbreviated New Drug Application) auprès de la FDA pour l'approbation d'une version générique de VYZULTA (latanoprostène bunod), la société Gland Pharma, société indienne spécialisée dans les médicaments génériques, soutient, conformément à une pratique usuelle, que les brevets couvrant VYZULTA ne sont pas valides. Le 30 juin 2022, Bausch + Lomb et Nicox ont conjointement déposé une plainte à l'encontre de Gland Pharma dans le New Jersey contestant cette allégation (les frais de cette procédure étant intégralement à la charge de Bausch + Lomb). Cette procédure judiciaire a pour effet de mettre en sommeil l'examen règlementaire de l'ANDA par la FDA pendant 30 mois. Conformément aux termes de l'accord de licence, Bausch + Lomb paiera l'ensemble des frais liés à cette procédure, Nicox de son côté prêtera assistance à Bausch + Lomb pour fournir les documents et informations nécessaires. Il est estimé que la procédure judiciaire pourrait durer 3 ou 4 années. Si un ou plusieurs brevets devaient être invalidés (échéance de 3 ou 4 ans), ce que la Société estime peu probable, la Société ne recevrait plus de revenus de la part de Bausch + Lomb, étant précisé que les revenus impactés seront ceux générés aux Etats-Unis.

Litige avec l'administration fiscale

En février 2019, le Groupe a été notifié d'un contrôle fiscal sur la société mère Nicox SA. Le contrôle s'est achevé en septembre 2020 par une notification de redressement portant sur 49,6 millions d'euros de déficits reportables sur un total de 484,6 millions d'euros disponibles au 31 décembre 24 2020 ainsi que sur un montant de 0,7 million d'euros de retenue à la source. Le Groupe a contesté fermement le bienfondé de ces redressements et en a informé l'administration par courrier le 10 novembre 2020. En mars 2021 l'administration a abandonné la remise en cause d'une partie du déficit reportable pour 24,8

millions d'euros. En 2021, le Groupe était engagé dans une procédure de recours hiérarchique avec l'administration fiscale qui s'est soldé par le maintien par l'administration des deux redressements résiduels. Au cours du premier semestre 2022, la somme de 0,7 million d'euros de retenue à la source a été mise en recouvrement et le Groupe s'est acquitté de cette somme. Le Groupe a effectué une réclamation au sujet de la mise en recouvrement de cette somme, celle-ci a été rejetée en date du 5 septembre 2022. La Société a saisi le Tribunal administratif d'une demande de dégrèvement du supplément d'imposition au titre de la retenue à la source, pénalités comprises le 4 novembre 2022. Le Tribunal administratif a accusé réception de la saisine le 8 novembre 2022. La Société n'a pas enregistré de provisions concernant ce litige. Concernant le second point en redressement, c'est-à-dire la contestation des déficits reportables découlant des activités commerciales de la Société avant 2016, la Société a renoncé à saisir le tribunal administratif en la matière et a corrigé ses déficits reportables de 24,8 millions d'euros en les minorant lors du prochain dépôt de sa liasse fiscale, ce qui devrait mettre fin au litige concernant ce second point de redressement.

Litige avec L'URSSAF

Le Groupe a contesté l'assujettissement aux cotisations de sécurité sociale des rémunérations versées au titre de leur mandat à deux administrateurs mandataires sociaux non-salariés qui sont résidents fiscaux aux Etats-Unis. Par jugement du 24 janvier 2020, le Tribunal Judiciaire de Nice avait fait droit aux demandes de la Société. L'URSSAF a interjeté appel de ce jugement pour demander son infirmation, la confirmation du redressement et, en conséquence, la condamnation de la Société à verser 95 054 euros à titre principal et 2 000 euros au titre de l'article 700 du Code de Procédure Civile. Par arrêt du 2 février 2023 devenu définitif, la Cour d'appel a confirmé le jugement de première instance qui a fait droit aux demandes de la Société.

2.9. Autres informations du Rapport de gestion

2.9.1. Activités

Se référer à la Section 1.2 de la Partie 1 du présent Rapport Annuel.

2.9.2. Résultats

Se référer aux Etats Financiers Consolidés, note 3.15 Impôt sur le résultat et au tableau « Etat consolidé du résultat net ».

2.9.3. Tableau des cinq derniers exercices de Nicox SA

Se référer à la note 2.27 de l'Annexe des Comptes Sociaux.

2.9.4. Gestion des risques

Les risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée sont les mêmes que ceux exposés sur le Groupe à la Section 2.7 de la Partie 1 du présent rapport de gestion ci-dessus, la Société ayant un poids prépondérant dans le périmètre de consolidation.

2.9.5. Politique de distribution des dividendes

La Société n'a pas versé de dividendes au cours des trois exercices précédents, au titre des exercices clos le 31 décembre 2019, 2020 et 2021.

2.9.6. Dépenses non déductibles

En application des articles 223 quater et 39.4 du CGI, le montant des dépenses et charges non déductibles fiscalement s'élève à 13 639 111€ et concerne essentiellement une dotation pour dépréciation des titres de la filiale américaine.

2.9.7. Succursales existantes

Le Groupe ne comprend pas de succursales à la date du présent Rapport annuel.

2.9.8. Prêts de moins de trois ans

La Société n'a consenti aucun prêt à des micro-entreprises, PME ou entreprises de taille intermédiaire.

2.9.9.Information sur les délais de règlement fournisseurs et clients

Se référer au tableau « Informations sur les délais de paiement des clients / fournisseurs » figurant à la Section 2.1 du présent Rapport annuel.

2.9.10. Information des actionnaires

Les informations relatives à la répartition du capital de la Société, la participation des actionnaires salariés au capital de la Société et les informations sur les opérations réalisées par les dirigeants durant l'exercice réalisées en 2022 sont décrites dans le rapport sur le gouvernement d'entreprise, à la Partie 2 du présent rapport.

2.9.11. Programme de rachat d'actions

La Société a mis en œuvre un programme de rachat de ses actions depuis le 5 août 2020 avec Kepler Cheuvreux.

L'Assemblée générale ordinaire du 28 juin 2022 a autorisé le Conseil d'administration, avec faculté de subdélégation, à acheter, selon les conditions prévues aux articles L. 22-10-62 et suivants du Code de commerce, un nombre d'actions de la Société représentant jusqu'à 10 % du capital de la Société.

Les actions peuvent être acquises, sur décision du Conseil d'administration, en vue de :

- leur conservation et remise ultérieure à titre de paiement ou d'échange, notamment dans le cadre d'opérations de croissance externe ;
- la mise en œuvre de plans d'options d'achat d'actions, de plans d'attribution gratuite d'actions, d'opérations d'actionnariat salarié réservées aux adhérents à un plan d'épargne d'entreprise, conformément aux articles L. 3331-1 et suivants du Code du travail, ou d'allocation d'actions au profit des salariés et/ou dirigeants mandataires sociaux de la Société et des sociétés qui lui sont liées ;
- leur remise lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société ;
- leur annulation, en tout ou partie, dans le cadre d'une réduction de capital ;

- l'animation du marché secondaire ou la liquidité des actions de la Société par un prestataire de services d'investissement dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;
- leur utilisation dans le cadre de toute opération de couverture des engagements de la Société au titre d'instruments financiers portant notamment sur l'évolution du cours des actions de la Société ; ou
- la mise en œuvre de toute pratique de marché qui viendrait à être reconnue par la loi ou l'Autorité des marchés financiers.

Ces opérations d'acquisition, de cession, de transfert ou d'échange d'actions peuvent être réalisées par tous moyens, notamment sur le marché (réglementé ou non), sur un système multilatéral de négociation (MTF), via un internalisateur systématique ou de gré à gré et, le cas échéant, notamment par voie d'acquisition ou de cession de blocs ou par recours à des instruments financiers dérivés (options, bons négociables...), à tout moment en ce compris en période d'offre publique portant sur les titres de la Société dans le respect de la réglementation en vigueur. La part du programme de rachat pouvant être effectuée par négociations de blocs pourra atteindre la totalité du programme.

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

La présente autorisation a été donnée pour une durée de 18 mois à compter du 28 juin 2022.

La mise en œuvre de ce contrat de liquidité, en vertu de l'autorisation accordée par l'Assemblée Générale Ordinaire du 28 juin 2022, est conforme au cadre juridique en vigueur, et plus particulièrement aux dispositions du Règlement (UE) n° 596/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 sur les abus de marché (MAR), du Règlement délégué (UE) 2016/908 de la Commission du 26 février 2016 complétant le Règlement (UE) n° 596/2014 du Parlement européen et du Conseil par des normes techniques de réglementation sur les critères, la procédure et les exigences concernant l'instauration d'une pratique de marché admise et les exigences liées à son maintien, à sa suppression ou à la modification de ses conditions d'admission, des articles L. 22-10-62 et suivants du Code de commerce et à la décision AMF n° 2018-01 du 2 juillet 2018, applicable à compter du 1er janvier 2019.

Les ressources suivantes ont été affectées au compte de liquidité :

• une somme de 1 000 000 euros ;

L'exécution du contrat de liquidité pourrait être suspendue dans les conditions visées à l'article 5 de la décision AMF n° 2018-01 du 2 juillet 2018.

L'exécution du contrat de liquidité pourrait également être suspendue dans les cas suivants :

- par Nicox, dans l'hypothèse où Kepler Cheuvreux n'aurait pas mis en œuvre des efforts raisonnables aux fins de remplir ses obligations quant à la liquidité des transactions et la régularité des cotations;
- par Kepler Cheuvreux, lorsque les informations portées à sa connaissance le mettent dans l'impossibilité de continuer à assurer ses obligations ;

• par Kepler Cheuvreux, lorsque les sommes dues à Kepler Cheuvreux au titre du contrat de liquidité ne lui ont pas été réglées à bonne date ; et

Le contrat de liquidité pourrait être résilié dans les conditions suivantes :

- à tout moment par Nicox moyennant le respect d'un préavis de deux (2) jours ouvrés ;
- à tout moment par Kepler Cheuvreux moyennant le respect d'un préavis de trente (30) jours calendaires ;
- sans préavis et sans formalité si les actions sont transférées sur un autre marché boursier.

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

- 288 965 titres
- 21 815 € en espèces
- Nombre de transactions exécutées sur le semestre à l'achat : 274
- Nombre de transactions exécutées sur le semestre à la vente : 195
- Volume échangé sur le semestre à l'achat : 147 703 titres pour 249 178 €
- Volume échangé sur le semestre à la vente : 100 347 titres pour 178 155 €

Au 27 avril 2023, le nombre d'actions auto-détenues dans le cadre du programme de rachat d'actions s'élevait à 299 367.

Ni la Société ni ses filiales ne détiennent d'actions propres autrement qu'au travers du programme de liquidité décrit ci-dessus.

PARTIE 2 – RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

Ce rapport a été établi par le Président du Conseil d'administration et approuvé par le Conseil d'administration le 28 avril 2023.

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

3. Le gouvernement d'entreprise

3.1. Composition et conditions de préparation

3.1.1.Direction générale

Le Conseil d'administration a décidé lors de sa séance du 13 mai 2022 de dissocier les fonctions de direction générale de la Société et de présidence du Conseil d'administration. La gestion et la direction de la Société est ainsi assurée par un Directeur Général. Il est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la Société. Il exerce ces pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux Assemblées d'actionnaires et au Conseil d'administration et notamment des limitations prévues par le règlement intérieur du Conseil d'administration de la Société.

Biographie du Directeur Général

Andreas Segerros a été nommé Directeur Général à effet du 1^{er} juin 2022 par le Conseil d'administration lors de sa séance du 13 mai 2022. Son mandat à la même durée que celui du Président, comme l'exige la loi, soit jusqu'à l'assemblée générale ordinaire annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023.

Andreas Segerros – Directeur Général – a consacré la majeure partie de sa carrière à l'industrie pharmaceutique mondiale, exerçant des postes de direction, notamment en R&D, marketing et développement commercial aux États-Unis, en Europe et au Japon, en particulier au sein de Pharmacia, Pharmacia & Upjohn et Ferring, principalement dans la pharmacie spécialisée et particulièrement dans l'ophtalmologie. En qualité de responsable mondial de l'ophtalmologie pharmaceutique chez Pharmacia, Andreas Segerros a lancé XALATAN (latanoprost) qui est devenu le premier médicament ophtalmique générant un milliard de dollars. Ses fonctions d'associé du groupe scandinave Sunstone Capital et de co-fondateur d'Eir Ventures lui ont apporté une expérience en capital-risque. Il a réalisé de nombreux investissements dans des entreprises prospères en Europe et aux États-Unis. Il est titulaire d'une maîtrise en chimie organique de l'Institut royal de technologie de Stockholm, en Suède, et d'un MBA en financement international de l'université d'Uppsala, en Suède.

Michele Garufi a exercé les fonctions de Président Directeur Général jusqu'au 31 mai 2022, date à laquelle le Conseil d'administration a mis fin à ses fonctions.

3.1.2. Composition du Conseil d'Administration

L'administration de Nicox SA est confiée à un Conseil d'administration qui comprend 6 membres qui ont tous été considérés indépendants par référence aux critères figurant dans le Code MiddleNext, étant

rappelé que le Directeur Général n'est pas administrateur. La Société s'attache à respecter le principe de représentation équilibrée des hommes et des femmes. Le Conseil d'administration compte deux femmes sur six membres.

Cinq administrateurs font partie de comités de travail, comme suit :

- Comité d'audit : Jean-François Labbé (Président), Luzi von Bidder, Madame Lauren Silvernail
- Comité des rémunérations : Madame Adrienne Graves (Président), Jean-François Labbé, Madame Lauren Silvernail
- Comité de gouvernance d'entreprise : Madame Lauren Silvernail (Président), Luzi von Bidder, Les Kaplan
- Comité Sciences et technologie : Les Kaplan (Président), Madame Adrienne Graves
- Comité responsabilité sociale, sociétale et environnementale : Madame Lauren Silvernail (Président), Luzi von Bidder, Les Kaplan

Biographie des administrateurs

Jean-François Labbé est Président du Conseil d'administration de Nicox depuis juillet 2022 et administrateur de Nicox depuis juin 2010, Président du Comité d'audit depuis juillet 2013 et membre du Comité des rémunérations. 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 2023. La candidature de Monsieur Labbé avait été proposée en 2010 par la Banque Publique d'Investissement. Monsieur Labbé est le fondateur et a été le Président Directeur Général de SpePharm Holding BV, une société pharmaceutique paneuropéenne spécialisée dans les produits hospitaliers. Avant de fonder SpePharm, Jean-François Labbé a été Président Directeur Général d'OTL Pharma de 2001 à 2004 et Chief Operating Officer de Prostrakan UK de 2004 à 2005. M. Labbé a effectué sa carrière dans l'industrie pharmaceutique à partir de 1974 chez Roussel-Uclaf, renommé Hoechst-Roussel puis chez HMR, où il a occupé différents postes de direction en Europe et aux Etats Unis, et dont il a été membre du comité exécutif jusqu'à sa fusion avec Aventis en 1999. M. Labbé est diplômé de l'Ecole des Hautes Etudes Commerciales (HEC), Paris. Monsieur Labbé est âgé de 73 ans. Il peut être contacté au 27 allée des Bocages - 78110 Le Vésinet. Il ne détient aucune action Nicox.

Michele Garufi est administrateur depuis le 15 février 1996. Son mandat d'administrateur viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024. Il a été Président Directeur Général de la Société jusqu'en mai 2022 et Président du Conseil par intérim en juin et juillet 2022. Michele Garufi, né en 1954 à Milan, Italie, a été diplômé avec mention en chimie pharmaceutique de l'Université de Milan en 1977. Il a également obtenu un diplôme de pharmacien de l'Université de Padoue en 1989. Michele Garufi a une grande expérience de la gestion de partenariats, d'accords de licences et du marketing international de l'industrie pharmaceutique européenne. Avant 1996, il était Vice-Président de la Division Internationale et Directeur des Activités Licences du Groupe Recordati ainsi que Directeur Général de la filiale espagnole de Recordati Italie de mars 1992 à mars 1996. 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 Yason Research (1983) et Directeur Technique de l'une des filiales italiennes du groupe français Lipha (1978-1982). Michele Garufi est actuellement co-fondateur et membre du Conseil d'administration de LaMed Pharma Srl, co-fondateur et membre du Conseil d'administration de NanoRetinal Inc, co-fondateur et membre du Conseil d'administration de Golgenia Srl. Il est également conseiller du fonds de capital-risque italien BIO Indaco. M. Garufi est âgé de 69 ans. Dans sa jeunesse, il a été membre de l'équipe nationale italienne de natation. Il peut être contacté à l'adresse

suivante : Via Torquato Tasso 10, 20123 Milan, Italie. Il détient 592 051 actions à la date du présent rapport.

Madame Adrienne Graves a été cooptée administrateur de Nicox en août 2014. Elle est Présidente du Comité des rémunérations et membre du Comité Science et Technologie. 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 2024. 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 Président du Conseil d'administration d'Iveric Bio, une société américaine et administrateur indépendant de Greenbrook TMS, une société canadienne, Qlaris Bio, TherOptix et Surface Ophthalmics, des sociétés privées américaines. Madame 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), d'Aerpio Therapeutics (de 2012 à 2017) et d'Oxurion NV de 2019 à 2023. 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 69 ans. Mme Graves peut être contactée au 401 Harrison Street #34^E, San Francisco, CA 94105, Etats Unis. Elle ne détient aucune action Nicox.

Luzi A. von Bidder a été coopté administrateur de Nicox en août 2014. Il est membre du Comité d'audit, du Comité de gouvernance d'entreprise et du Comité responsabilité sociale, sociétale et environnementale. 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 2024. Il était président d'Acino Holding AG jusqu'en 2013. Auparavant, M. 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. M. von Bidder est actuellement membre du Conseil d'administration de Ferring Pharmaceuticals, Ferring Ventures, Ixodes AG, Orasis Ltd, 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 70 ans. Il peut être contacté Kirchenweg 5, 8008, Zürich, Suisse. Il détient 10 000 actions Nicox.

Les Kaplan est administrateur de Nicox depuis octobre 2014. Il est Président du Comité Science et Technologie, membre du Comité de gouvernance d'entreprise et du Comité responsabilité sociale, sociétale et environnementale. 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 2025. Le renouvellement de son mandat pour quatre années sera soumis à l'assemblée générale ordinaire convoquée pour le 14 juin

2022. Il a été Directeur général d'Aciex Therapeutics, Inc., une société pharmaceutique de développement en ophtalmologie, acquise par Nicox en octobre 2014. Le Dr. Kaplan a débuté sa carrière chez Allergan, Inc. où il a occupé les fonctions de Président de la recherche et développement et conduit les approbations de plus de 20 produits pharmaceutiques majeurs. Avant de rejoindre Allergan, le Dr. Kaplan a occupé des postes dans le domaine de la recherche chez Upjohn Company et à l'Université de Californie (Los Angeles, Etats-Unis) et a enseigné la chimie à l'Université Temple (Philadelphie, Etats-Unis) et à l'Université de Californie (Etats-Unis). Il a été précédemment membre des conseils d'administration d'Allergan, d'Altheos (Etats-Unis), d'Acadia Pharmaceuticals, Inc (Etats-Unis) et de Neurotech, Inc (Etats-Unis). Le Dr. Kaplan est diplômé en chimie de l'Université de l'Illinois (Etats-Unis) et est titulaire d'un doctorat en chimie organique de l'Université de Californie (Los Angeles, Etats-Unis). Il est âgé de 71 ans. Il peut être contacté au 1710 Anglers Drive, Steamboat Springs, CO80487, Etats Unis. Il détient 82 034 actions Nicox.

Lauren Silvernail a été nommé administrateur de Nicox en mai 2017. Elle est Présidente du Comité de gouvernance d'entreprise et du Comité responsabilité sociale, sociétale et environnementale et membre du Comité d'audit et du Comité des rémunérations. 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 2024. Elle est actuellement Présidente du comité d'audit et membre du Conseil d'administration de Harpoon Therapeutics. De 2018 à 2022, Madame Silvernail a été Chief Financial Officer et Executive Vice President of Corporate Development d'Evolus Inc. Précédemment, de 2013 à 2018, 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 Aspencerssocié 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 agée de 63 ans. Elle peut être contactée au 10 Hertford, CA 92657 Newport Coast, Etats-Unis. Elle ne détient aucune action de Nicox.

Indépendance des administrateurs

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

Le règlement intérieur du Conseil d'administration, mis à jour en 2022, prévoit que le Conseil doit compter, autant que possible, deux administrateurs considérés comme indépendants et qu'il lui revient d'évaluer chaque année l'indépendance de ses membres au regard des critères fixés par le Conseil.

Le Conseil a décidé que les critères d'évaluation de l'indépendance des membres du Conseil d'administration seraient ceux figurant dans ledit Code MiddleNext mis à jour en septembre 2021, à savoir :

- ne pas avoir été, au cours des cinq dernières années et ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la société ou d'une société de son groupe ;
- ne pas avoir été, au cours des deux dernières années, et ne pas être en relations d'affaires significative avec la société ou son groupe (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier, etc);
- ne pas être actionnaire de référence de la société ou détenir un pourcentage de droit de vote

- significatif;
- ne pas avoir de relation de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ;
- ne pas avoir été, au cours des six dernières années, commissaire aux comptes de l'entreprise.

Lors de sa délibération du 16 décembre 2022, le Conseil a estimé que tous les administrateurs devaient être considérés indépendants au regard des critères précités du code MiddleNext.

Par ailleurs, aux termes du Règlement intérieur du Conseil d'administration, chaque administrateur est prié de fournir, avant la fin de chaque exercice, un état décrivant ses liens avec la Société, les membres du Conseil d'administration et ses Directeurs Généraux et une déclaration quant à l'existence d'éventuels conflits d'intérêt.

Aux termes de déclarations recueillies fin 2022, les six administrateurs ont déclaré qu'ils n'étaient liés, directement ou indirectement, à aucune des sociétés du Groupe, ni à leurs administrateurs ou Directeurs Généraux

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

Administrateurs

La Société est administrée par un Conseil d'administration de trois membres au moins et de dix-huit au plus. Toutefois, en cas de fusion, le Conseil d'administration pourra être composé de vingt-quatre membres au plus pendant un délai de trois ans à compter de la date de la fusion telle qu'elle est fixée à l'article L.236-4 du Code de commerce.

Les administrateurs sont nommés par l'Assemblée Générale ordinaire des actionnaires. La cooptation d'administrateurs intervient dans les conditions fixées par la loi.

La durée de leurs fonctions est de quatre années.

Les fonctions d'administrateurs prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé, tenue dans l'année au cours de laquelle expire son mandat.

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

Sous cette réserve, les administrateurs sont toujours rééligibles.

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

Censeurs

L'Assemblée générale ordinaire peut également nommer une ou plusieurs personnes avec le titre de censeur pour une durée de 4 ans. Les Censeurs assistent aux séances du Conseil d'administration mais

ne disposent pas du droit de vote sur les décisions soumises au Conseil. Les censeurs sont convoqués aux séances du Conseil dans les mêmes conditions que les administrateurs et bénéficient des mêmes droits d'information.

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

Contrats de service

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

3.1.3. Autres mandats

Le tableau ci-dessous récapitule l'ensemble des mandats et fonctions en cours exercés dans toute société par chacun des administrateurs en fonction au cours de l'année 2022 ainsi que tout autres mandats échus exercés au cours des cinq dernières années.

Mandats Sociaux	Mandats au sein de la Société			Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du rapport annuel						
Nom - Prénom date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Pays du siège social	Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années	Actions Nicox détenues au 31/12/2022	
	16/06/2010	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2023	Administrateur indépendant	Administrateur*	Deinove	SA	France	Administrateur de Transgène SA (France) jusqu'en juin 2018		
			Président du Conseil d'Administration depuis le 28 juillet 2022	Managing Director	SpePharm Holding	BV	Pays-Bas	Administrateur d'Algotherapeutix (France) jusqu'en septembre 2020		
Labbé Jean- François 15/03/1950			Président du Comité d'Audit	Gérant	Arcade	SARL	France		0	
			Membre du Comité des rémunérations							

^{*} jusqu'en février 2022

Mandats Sociaux	Mandats au sein de la Société				Mandats et fonctions extérieu	rs à la date de dép				
Nom - Prénom date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Indépendant	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Pays du siège social	Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années	Actions Nicox détenues au 31/12/2022
Garufi	15/02/1007	Assemblée statuant sur les	Administrateur (PDG jusqu'au 31 mai 2022,	N	Administrateur	LaMed Pharma	Srl	Italie	Administrateur d'Eagleye Biosciences (Suisse)	502.051
Michele 03/02/1954	15/02/1996	comptes de l'exercice clos le 31/12/2024	Président du Conseil par interim en juin et juillet 2022)	Non	Administrateur	NanoRetinal	Inc.	Etats- Unis		592 051

Mandats Sociaux	Mandats au sein de la Société			Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du rapport annuel					
Nom - Prénom date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Pays du siège social	Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années	Actions Nicox détenues au 31/12/2022
		Administrateur indépendant	Président du Conseil d'administration	EyeSense	AG	Suisse	Solvias AG (Suisse)		
			Membre du Comité d'audit	Administrateur	Ferring	SA	Suisse	Ocular AG (Suisse)	
von Bidder Luzi Andreas 09/04/1953	11/08/2014	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2024	Membre du Comité de gouvernance d'entreprise	Administrateur	Ixodes	AG	Suisse		10 000
				Administrateur	Orasis	Limited	Israel		
			Membre du Comité responsabilité sociale, sociétale et environnementale	Administrateur	Ferring Venture	SA	Suisse		

Mandats Sociaux	Mandats au sein de la Société			Mandats et	fonctions extérieurs rapport ann		dépôt du		
Nom - Prénom date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Pays du siège social	Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années	Actions Nicox détenues au 31/12/2022
		Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2025	Administrateur Indépendant					Administrateur d'Acadia Pharmaceuticals, Inc. (USA)	
	Les 22/10/2014		Président du Comité science et technologie					Président du Conseil d'administration d'Aciex Therapeutics, Inc. (USA)	
Kaplan Les 06/08/1950			Membre du Comité de gouvernance d'entreprise					Administrateur de Neurotech, Inc. (USA)	82 034
			Membre du Comité responsabilité sociale, sociétale et environnementale						

Mandats Sociaux		Mandats au sein de	la Société	Mandats et foncti	ons extérieurs à la date de					
Nom - Prénom date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Pays du siège social	Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années	Actions Nicox détenues au 31/12/2022	
			Administrateur indépendant	Administrateur	Retina Global	Fondation	Etats-Unis	Administrateur d'Envisia, Inc. (Etats-Unis)		
			Présidente du Comité des rémunérations	Administrateur	Qlaris Bio	Inc.	Etats-Unis	Administrateur d'Aerpio Therapeutics, Inc. (Etats-Unis)		
		Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2024	Membre du Comité science et technologie	Administrateur	TherOptix	Inc.	Etats-Unis	TearLab Inc (Etats-Unis)		
	08/08/2014				Administrateur	Foundation Fighting Blindness	Fondation	Etats-Unis	Administrateur d'Encore Vision Inc. (Etats-Unis)	
				Administrateur	Surface Ophthalmics	Inc.	Etats-Unis	Administrateur d'Akorn Inc. (Etats- Unis) jusqu'en septembre 2020		
Graves				Administrateur	Oxurion	NV	Belgique			
Adrienne				Administrateur	Greenbrook TMS		Canada		0	
14/12/1953				Président du conseil d'administration	Iveric Bio		Etats-Unis			
				Administrateur	Glaucoma Research Foundation	Fondation	Etats-Unis			
				Administrateur	ASCRS Foundation	Fondation	Etats-Unis			
				Administrateur	Himalayan Cataract Project	Fondation	Etats-Unis			
				Administrateur Emérite	American Academy of Ophthalmology Foundation	Fondation	Etats-Unis			
				Administrateur	Opus Genetics	Inc.	Etats-Unis			

Mandats Sociaux		Mandats au sein de	Mandats et foncti	ons extérieurs à la c annuel					
Nom - Prénom date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Pays du siège social	Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années	Actions Nicox détenues au 31/12/2022
	16/05/2017	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2024	Administrateur indépendant	Chief Financial Officer	Harpoon, Inc NASDAQ : HARP	Corporation	Etats-Unis	Evolus, CFO et EVP Corporate Development	
Silvernail Lauren			Membre du Comité des rémunérations					Revance Therapeutics, CFO et Chief Business Officer	
07/09/1958			Membre du Comité d'audit						0
			Présidente du Comité de gouvernance d'entreprise						, and the second
			Présidente du Comité responsabilité sociale, sociétale et environnementale						

3.1.4. Conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration

Règlement intérieur du Conseil d'administration

Le fonctionnement du Conseil d'administration de la Société et de ses comités de travail est régi par un règlement intérieur qui a été mis à jour en 2022, notamment pour instituer un nouveau comité de travail en son sein, le Comité science et technologie.

Ce règlement intérieur comporte des dispositions notamment sur :

- <u>les attributions du Conseil d'administration</u>. Le règlement intérieur prévoit que le Conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent. Le Conseil statue notamment sur le budget, le business plan et généralement sur toute opération majeure. En cas de divergence entre une décision du Conseil et une préconisation manifeste du code MiddleNext, le Conseil veillera à justifier sa décision (« comply or explain »).
- <u>la composition du Conseil d'administration</u>, en vue d'assurer et de contrôler son indépendance. Ainsi, le règlement intérieur prévoit que le Conseil d'administration de la Société doit compter, autant que possible au moins deux administrateurs indépendants. L'indépendance des administrateurs doit être réévaluée annuellement par le Conseil d'administration sur la base des critères figurant dans le code MiddleNext actualisé en septembre 2021.
- les modalités de tenue des réunions du Conseil d'administration. Le Règlement prévoit que sous réserve des limites et exceptions prévues par la loi, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité les administrateurs qui participent à la réunion par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective, dont la nature et les conditions sont déterminées par la règlementation en vigueur et sous les réserves prévues par cette dernière. A cet égard, il précise que la participation par des moyens de visio-conférence ou de télécommunication n'est pas ouverte pour les réunions du Conseil ayant pour objet l'établissement des comptes annuels, des comptes consolidés et du rapport de gestion.
- les modalités d'information des membres du Conseil d'administration. Le Règlement intérieur prévoit notamment l'obligation d'informer régulièrement les administrateurs sur la situation financière de la Société, sur la trésorerie dont elle dispose et sur les engagements financiers. Il prévoit également que le Président du Conseil d'administration doit communiquer aux administrateurs toute information significative concernant la Société. Le Règlement intérieur prévoit le droit, pour tout membre du Conseil d'administration, à obtenir communication de toute information ou document dont il estime avoir besoin pour exercer ses fonctions, et/ou à rencontrer l'un quelconque des principaux dirigeants de l'entreprise hors la présence du Président du Conseil d'administration. Il prévoit également que les administrateurs doivent recevoir, préalablement à la tenue des réunions, tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de leur mission. Ces documents et

informations leur seront adressés par mel, dans la mesure du possible environ une semaine avant la réunion.

- la liste des décisions pour lesquelles le Président Directeur Général doit obtenir un accord préalable du Conseil d'administration. Cette liste comprend notamment : les décisions d'implantation à l'étranger ou de retrait de ces implantations ; les opérations significatives susceptibles d'affecter la stratégie du Groupe ou de modifier sa structure financière ou son périmètre d'activité ; la prise ou la cession de participations dans d'autres sociétés ; tous échanges portant sur des biens, titres ou valeurs ; l'acquisition ou la cession d'immeubles ; les sûretés consenties sur les biens sociaux ou l'obtention de financements excédant € 150 000.
- <u>les conditions de désignation et le rôle des Comités de travail</u>. Le règlement intérieur prévoit que le Conseil peut constituer des comités en son sein pour préparer ses travaux. Le Conseil fixe le rôle imparti à chaque comité, étant précisé que ces comités interviennent sous la responsabilité exclusive et collective des membres du Conseil d'administration. Les comités ont pour mission d'éclairer par leurs analyses les décisions du Conseil, ils formulent à cette fin des propositions, recommandations et avis. Les membres des comités doivent participer personnellement aux réunions et ne peuvent se faire représenter par un autre membre. Les comités ne peuvent délibérer qu'en présence d'au moins la moitié de ses membres. Les comités peuvent se saisir de toute question entrant dans leur domaine de compétence. Ils peuvent également être saisis par le Conseil d'administration ou son Président.
- les attributions du Comité d'audit. Le Comité d'audit a pour mission de s'assurer de la qualité du Contrôle Interne et de la fiabilité de l'information fournie aux actionnaires et aux marchés financiers. Il est notamment chargé du suivi du processus d'élaboration de l'information financière, de l'évaluation des procédures, du suivi des risques, du suivi du contrôle des comptes sociaux et consolidés par les Commissaires aux comptes (examen des hypothèses retenues pour les arrêtés de comptes, examen des comptes annuels, semestriels et le cas échéant trimestriels avant leur examen par le Conseil d'administration, examen, en consultation avec les Commissaires aux comptes, des principes et méthodes comptables retenus, examen des opérations importantes pouvant générer un conflit d'intérêt), du suivi de l'indépendance des Commissaires aux comptes, de la procédure de sélection des Commissaires aux comptes, de leurs honoraires, du recours aux Commissaires aux comptes pour des travaux autres que le contrôle des comptes.
- <u>la composition du Comité d'audit</u>. Le Comité d'audit est composé de trois membres, tous administrateurs indépendants nommés pour la durée de leur mandat d'administrateur et compte au moins un membre présentant des compétences particulières en matière financière ou comptable. Le Directeur Général n'est pas membre du Comité d'audit. Le Comité d'audit se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins deux fois par an, avant les réunions du Conseil examinant les comptes annuels et semestriels. Le Comité d'audit peut procéder à des visites ou à l'audition des responsables d'entités opérationnelles ou fonctionnelles utiles à la réalisation de sa mission. Il peut également entendre les commissaires aux comptes, même en dehors de la présence des dirigeants. Il peut recourir à des experts extérieurs avec l'accord préalable du Conseil d'administration

- les attributions du Comité des rémunérations. Le Comité des rémunérations a pour mission de faire des propositions sur la politique générale de rémunération des dirigeants mandataires sociaux (parts fixe et variable, avantages en nature, retraite, indemnités de départ) et d'attribution d'actions gratuites, d'options ou de bons de souscription ou d'achat d'actions; de faire des recommandations concernant l'ensemble des éléments de rémunération de chaque dirigeant mandataire social (y compris les avantages en nature); de faire des propositions concernant l'enveloppe globale des rémunération de l'activité des administrateurs et leur répartition, concernant l'ensemble des éléments de rémunération (y compris l'attribution d'options de souscription d'actions ou d'actions gratuites) et des principaux dirigeants non mandataires sociaux (Directeurs Sénior, Vice-Présidents, VP Finance); d'examiner l'augmentation annuelle de la masse salariale; d'examiner les projets d'attributions d'actions gratuites et d'options de souscription d'actions, les critères d'attribution et les modalités applicables à ces attributions; de collecter les informations relatives aux rémunérations et avantages versés aux mandataires de la Société et des sociétés qu'elle contrôle.
- la composition du Comité des rémunérations. Le Comité des rémunérations compte de trois à cinq membres. Il se compose, si possible pour moitié, d'administrateurs considérés indépendants. Le Président Directeur Général n'est en principe pas membre du Comité des rémunérations. Le Comité des rémunérations se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an. Le Comité des rémunérations peut demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne.
- <u>les attributions du Comité de gouvernance d'entreprise.</u> Le Comité de gouvernance d'entreprise a pour mission de proposer des critères permettant d'évaluer l'indépendance des membres du Conseil, d'évaluer l'efficacité, la pertinence et la mise en œuvre des procédures de gouvernement d'entreprise et de formuler des recommandations pour leur amélioration, soumettre des propositions sur la composition et les attributions des comités, examiner les candidatures aux postes d'administrateur et de management stratégique.
- <u>la composition du Comité de gouvernance d'entreprise</u>. Le Comité de gouvernance d'entreprise compte de trois à cinq membres. Il se compose, si possible pour moitié, d'administrateurs considérés indépendants. Le Président Directeur Général n'est en principe pas membre du Comité de gouvernance d'entreprise mais il est associé aux travaux du Comité concernant la sélection d'administrateurs et de dirigeants mandataires sociaux. Le Comité de gouvernance d'entreprise se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an. Le Comité de gouvernance d'entreprise peut demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne.
- les attributions du Comité science et technologie. Le Comité science et technologie a pour mission d'assister le Conseil dans la supervision des aspects scientifiques et techniques des activités de la société et pour fournir périodiquement des informations au Conseil. Sa mission consiste principalement à assister le Conseil dans sa mission de surveillance quant aux objectifs des programmes de R&D en examinant les progrès et performances de la Direction dans l'atteinte des objectifs et la limitation des risques associés, examiner le pipeline de recherche de la Société, examiner et présenter des recommandations au Conseil sur les aspects scientifiques, techniques et médicaux des opérations qui doivent être soumises à

l'approbation du Conseil, identifier les nouvelles tendances et nouveaux développements significatifs en matière scientifique et de R&D et leur impact potentiel sur la Société, examiner le portefeuille de propriété intellectuelle de la Société et sa stratégie dans ce domaine, réaliser toutes activités que le Comité jugera nécessaire ou approprié pour exercer ses responsabilités pour assister le Conseil dans sa surveillance des activités R&D de la Société. Le Comité 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 *Chief Scientific Officer*, le *Head of Development*, le *Chief Business Officer*, le *Chief Financial Officer*, des conseils externes.

- la composition du Comité science et technologie. Le Comité est composé au minimum de deux et au maximum de cinq administrateurs. Autant que possible, il se compose de membres considérés comme indépendants. En principe, le Président du Conseil d'administration, le Directeur général et les Directeurs généraux délégués ne sont pas membres du Comité Science et Technologie. Toutefois, le Président du Conseil d'administration est associé aux travaux du Comité à la demande de ses membres. Le Comité se réunit à chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins trois fois par an. Il fixe le calendrier de ses réunions. Il peut également se réunir à la demande de deux de ses membres, de son Président ou du Président du Conseil d'administration.
- les attributions du Comité responsabilité sociale, sociétale et environnementale. Le Comité assiste le Conseil dans la supervision des aspects sociaux, sociétaux et environnementaux des activités de la Société et pour fournir périodiquement des informations au Conseil. Sa mission consiste à examiner les questions sociales, sociétales et environnementales et à réfléchir aux axes d'amélioration à proposer au Conseil, notamment pour permettre au Conseil de réfléchir au partage de valeur et à l'équilibre entre le niveau de rémunération de l'ensemble des collaborateurs, la rémunération de la prise de risque de l'actionnaire et les investissements nécessaires à la pérennité de l'entreprise. Le Comité RSE, en fonction des sujets, travaille en lien avec les autres comités de travail.
- la composition du Comité responsabilité sociale, sociétale et environnementale. Le Comité est composé au minimum de deux et au maximum de cinq administrateurs. Autant que possible, il se compose de membres considérés comme indépendants, en tout état de cause, il est présidé par un membre indépendant. En principe, le Président du Conseil d'administration, le Directeur général et les Directeurs généraux délégués ne sont pas membres du Comité RSE. Toutefois, le Président du Conseil d'administration est associé aux travaux du Comité à la demande de ses membres. Le Comité se réunit à chaque fois qu'il le juge nécessaire et au une trois fois par an. Il fixe le calendrier de ses réunions. Il peut également se réunir à la demande de deux de ses membres, de son Président ou du Président du Conseil d'administration. Le Comité 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, y compris des conseils externes. Il peut se faire accompagner par des personnes qualifiées, autant que de besoin.
- <u>les principes de répartition des rémunération de l'activité des administrateurs</u>. Le Conseil d'administration peut notamment prendre en considération pour la répartition des

rémunérations de l'activité des administrateurs l'assiduité des membres aux réunions du Conseil et la participation éventuelle aux travaux des Comités.

- un rappel des obligations de confidentialité;
- <u>un rappel de l'obligation légale de mise au nominatif des titres</u> détenus par les membres du Conseil d'administration ;
- <u>la procédure de déclaration relative aux opérations effectuées par les administrateurs et leurs proches sur des titres de la Société</u>, laquelle prévoit l'obligation pour les membres du Conseil d'administration et directeurs généraux de déclarer par écrit à l'Autorité des Marchés Financiers, dans les cinq jours de bourse, selon les modalités alors en vigueur, chacune des opérations réalisées par eux-mêmes et par leurs proches sur les titres de la Société;
- des recommandations pour prévenir les délits d'initiés.

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

Dispositions statutaires

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

La durée des fonctions des administrateurs est de quatre années. Les fonctions des administrateurs prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée générale ordinaire ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé, tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat.

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

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

Le Conseil d'administration élit parmi ses membres un Président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique. Il détermine sa rémunération et la durée de ses fonctions sans qu'elle puisse excéder celle de son mandat d'administrateur. Le Président du Conseil d'administration doit être âgé de moins de 75 ans. Lorsqu'en cours de mandat cette limite d'âge aura été atteinte, le Président du Conseil d'administration sera réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolonge cependant jusqu'à la réunion du prochain Conseil d'administration au cours de laquelle il sera procédé à la désignation d'un nouveau Président.

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

Le Conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur convocation de son Président. De plus, si le Conseil ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, des administrateurs constituant au moins le tiers des membres du Conseil peuvent demander au Président de le convoquer sur un ordre du jour déterminé. Le Directeur Général peut demander au Président de convoquer le Conseil sur un ordre du jour déterminé. Les convocations sont faites par tous moyens, même verbalement. Les réunions du Conseil ont lieu soit au siège social, soit en tout autre endroit indiqué dans la convocation. Le Conseil ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres est présente. Les décisions sont prises à la majorité des membres présents et représentés.

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

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

Évaluation du fonctionnement du Conseil d'administration

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

La discussion annuelle concernant le fonctionnement du Conseil d'administration au titre de 2022 a eu lieu en décembre 2022. Cette discussion a notamment porté sur les conditions de préparation des réunions du Conseil d'administration, la fréquence et la durée des séances, la composition du Conseil (diversification des compétences et équilibre des pouvoirs), le recours à une expertise externe pour des questions techniques. Le Conseil a considéré que les conditions de son fonctionnement étaient satisfaisantes.

Nombre d'actions à détenir par les administrateurs

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

Modifications statutaires

Les modifications statutaires interviennent dans les conditions fixées par la loi.

Limitation des pouvoirs du Directeur Général

Les limitations apportées par le Conseil d'administration aux pouvoirs du Directeur Général, résultent de l'article 4 du Règlement intérieur du Conseil d'administration exposé ci-dessous :

Article 4 : Exercice par le Directeur Général de ses pouvoirs

« Sont soumises à l'autorisation préalable du Conseil d'administration les décisions suivantes du Directeur Général :

- a) les décisions significatives d'implantation à l'étranger par création d'établissement, de filiale directe ou indirecte ou par prise de participation ainsi que les décisions de retrait de ces implantations ;
- b) les opérations significatives susceptibles d'affecter la stratégie du groupe ou de modifier sa structure financière ou son périmètre d'activité;
- c) la prise ou la cession de toutes participations dans toutes sociétés créées ou à créer, la participation à la création de toutes sociétés, groupements et organismes, la souscription à toutes émissions d'actions, de parts sociales ou d'obligations;
- d) tous échanges, avec ou sans soulte, portant sur les biens, titres ou valeurs ;
- e) l'acquisition ou la cession de tous immeubles;
- f) les sûretés consenties sur les biens sociaux ;
- g) l'obtention de financements pour des montants excédant € 150 000.

Plus généralement, le Directeur Général soumettra à l'approbation préalable du Conseil d'administration toute opération significative se situant en dehors de la stratégie annoncée de l'entreprise. Le caractère significatif ou non des opérations relève de l'appréciation du Directeur Général, sous sa responsabilité. »

La Société n'a pas, à ce jour, de Directeurs Généraux délégués.

Gouvernement d'entreprise et déclaration de conformité au code Middlenext

La Société se réfère au Code MiddleNext. Le Conseil d'administration a pris connaissance des éléments présentés dans la rubrique « Points de vigilance » du code MiddleNext. S'agissant de recommandations contenues dans le code MiddleNext, la Société les applique à l'exception de celle mentionnée dans le tableau ci-après :

Recommandations du Code Middlenext	Explications sur leur non-application					
	Les assemblées générales de la Société					
(Recommandation 1) Les administrateurs	réunissent généralement moins de cinq					
doivent assister aux réunions de l'Assemblée	actionnaires. En 2022, 4 actionnaires ont assisté					
générale des actionnaires.	aux assemblées générales des 28 juin et 28					
	juillet.					
	L'exercice des stock-options est conditionnée à					
(Recommandation 21) Condition de	l'atteinte d'objectifs appréciée sur une période					
performance applicable aux stock-options	plus courte considérée plus appropriée par le					
appréciées sur une période d'au moins 3 ans.	Conseil d'administration au regard de ses					
	échéances stratégiques.					

Le tableau ci- après dresse par ailleurs un bilan des recommandations Middlenext.

Recommandations du Code Middlenext	Conforme	Envisage de s'y conformer	Considère non approprié
R1 : Déontologie des membres du conseil	X (1)		
R2 : Conflits d'intérêts	X		
R3 : Composition du conseil – Présence de membres indépendants au sein du conseil	X		
R4 : Information des membres du conseil	X		
R5 : Formation des administrateurs	X		
R6: Organisation des réunions du conseil et des comités	X		
R7 : Mise en place de comités	X		
R8 : Comité responsabilité sociale, sociétale, environnementale	X		
R9 : Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X		
R10 : Choix de chaque administrateur	X		
R11 : Durée des mandats des membres du conseil	X		
R12 : Rémunération de l'administrateur	X		
R13 : Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil	X		
R14 : Relations avec les « actionnaires »			X (1)
R15 Politique de diversité et d'équité	X		
R16 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X		
R17 : Préparation de la succession des « dirigeants »	X		
R18 : Cumul contrat de travail et mandat social	X		
R19 : Indemnités de départ	X		
R20 : Régimes de retraite supplémentaires	X		
R21 : Stock-options et attribution gratuite d'actions			X (2)
R22 : Revue des points de vigilance (1) Les administrateurs ne participent pas aux assemblées générales compte t	X		

⁽¹⁾ Les administrateurs ne participent pas aux assemblées générales compte tenu du faible nombre d'actionnaires présents aux assemblées générales (4 aux deux assemblées de 2022).

3.1.5. Comités spécialisés

Le Conseil d'administration comporte cinq Comités dont le fonctionnement est régi par le règlement intérieur du Conseil (voir section 3.1.4, Règlement intérieur). Les administrateurs composant les comités

⁽²⁾ Condition de performance applicable aux stock-options et actions gratuites appréciées sur une période de moins de 3 ans.

ont été considérés indépendants par le Conseil d'administration faisant application des recommandations du code MiddleNext.

Comité d'audit

Le Comité d'audit est composé de trois administrateurs : Jean-François Labbé, Luzi von Bidder, Madame Lauren Silvernail. Il est présidé par Jean-François Labbé. Le Directeur Général assiste aux réunions du Comité d'audit.

Au cours de l'exercice 2022, le Comité d'audit s'est réuni à cinq reprises. Le taux de présence à ces réunions a été de 100%. Les travaux du Comité d'audit ont porté, notamment, sur la revue du budget et du budget révisé, sur l'analyse comparative du budget et des données actualisées, sur les principaux sujets de clôture et sur certains sujets fiscaux.

Comité des rémunérations

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

Au cours de l'exercice 2022, le Comité des rémunérations s'est réuni trois fois. Le taux de présence à ces réunions était de 100%. Les travaux du Comité des rémunérations ont notamment porté sur les sujets suivants : règles de calcul pour l'attribution des bonus des salariés, attributions d'actions gratuites et d'options de souscription d'actions, rémunération du *Chief Scientific Officer*, plan de recrutement, augmentation de la masse salariale pour 2022, la rémunération du Directeur Général pour 2022.

Comité de gouvernance d'entreprise

Le Comité de gouvernance d'entreprise est composé de trois administrateurs : Madame Lauren Silvernail, Luzi von Bidder et Les Kaplan. Il est présidé par Madame Lauren Silvernail.

Au cours de l'exercice 2022, le Comité de gouvernance d'entreprise s'est réuni une fois. Le taux de présence à cette réunion était de 100%. Les travaux du Comité de gouvernance d'entreprise ont notamment porté sur les modifications apportées au code de gouvernance d'entreprise MiddleNext, sur les « recommandations » et les « points de vigilance » du code de gouvernance d'entreprise MiddleNext révisé, les risques auxquels la Société est exposée ; le fonctionnement du Conseil ; l'état des liens des membres du Conseil avec la Société, avec les membres de son Conseil d'administration et avec son Directeur Général, l'évaluation annuelle de l'indépendance des administrateurs ; la discussion annuelle sur les conflits d'intérêt ; le plan de succession concernant le Directeur Général et les dirigeants clé et le plan en cas d'indisponibilité temporaire du Directeur Général et des dirigeants clé.

Comité Science et technologie

Le Comité Science et technologie est composé de deux administrateurs : Madame Adrienne Graves et Les Kaplan. Il est présidé par Les Kaplan.

Au cours de l'année 2022, le Comité Science et Technologie s'est réuni à quatre reprises Le taux de présence à ces réunions était de 100%. Au cours de ces réunions, le Comité a notamment examiné les précautions à prendre dans les études cliniques en cours dans le contexte de l'épidémie de la COVID 19, le suivi du recrutement des patients des études cliniques de phase 3 sur le NCX 470, les résultats de l'essai étude clinique de phase 2b sur le NCX 4251, la préparation de la réunion de fin de phase 2 avec la FDA américaine pour le NCX 4251 et les options possibles pour ce composé.

Comité responsabilité sociale, sociétale et environnementale

Le Comité responsabilité sociale, sociétale et environnementale est composé de trois administrateurs : Madame Lauren Silvernail, Monsieur Luzi von Bidder et Monsieur Les Kaplan. Il est présidé par Madame Lauren Silvernail.

Au cours de l'année 2022, le Comité responsabilité sociale, sociétale et environnementale s'est réuni une fois. Le taux de présence à cette réunion était de 100%. Au cours de cette réunion, le Comité a examiné les conséquences sociales, sociétales et environnementales des activités et de la stratégie de la Société.

3.1.6. Conflits d'intérêts

Conformément au Code de gouvernance d'entreprise MiddleNext actualisé et au Règlement intérieur du Conseil d'administration, le Conseil d'administration a examiné, en décembre 2022, l'existence potentielle de conflits d'intérêt et a pris acte que tous les administrateurs avaient confirmé par écrit ne pas avoir de conflit d'intérêt avec leur mandat social au sein de Nicox SA.

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

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

A la connaissance de la Société aucun mandataires sociaux ou dirigeant n'a fait l'objet :

- d'une condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins;
- d'une faillite, mise sous séquestre, liquidation ou placement d'entreprises sous administration judiciaire au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une mise en cause et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou règlementaires (y compris des organismes professionnels désignés) au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une déchéance par un tribunal du droit d'exercer la fonction de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années au moins.

Les engagements de conservation concernant les actions à provenir de l'exercice éventuel d'options de souscription d'actions attribués à Andreas Segerros sont décrites à la section 6 du présent rapport.

Il n'existe aucun arrangement ou accord conclu avec les principaux actionnaires ou cocontractants de la Société en vertu duquel l'une quelconque des personnes visées à la section 3.1 du présent rapport a été sélectionnée en tant que membre d'un organe d'administration de direction ou de surveillance ou en tant que Directeur Général. Il est toutefois précisé que Monsieur Jean-François Labbé avait été nommé, en 2010, à la demande d'un actionnaire, la Banque Publique d'Investissement (BPI – ex. Fonds Stratégique d'Investissement).

3.1.7. Comité de direction

Le Comité de direction de la Société se compose à la date du présent rapport de cinq personnes :

Nom	Date embauche ou de première nomination	Fonctions occupées au sein du groupe Nicox
Andreas Segerros	2022	Directeur Général
Gavin Spencer	2005	Vice-Président Exécutif, Chief Business Officer
Sandrine Gestin	1999	Vice-Présidente, Finances
Doug Hubatsch	2021	Vice-Président Exécutif, Chief Scientific Officer
Emmanuelle Pierry	2002	General Counsel, Head of Legal Affairs

Biographies des membres du Comité de direction

La biographie d'Andreas Segerros se trouve à la section 3.1.1 du présent rapport.

Gavin Spencer – Vice-Président Exécutif, Chief Business Officer – Dr. Spencer est Chief Business Officer depuis 2017. Il était auparavant Vice-Président Exécutif Corporate Development depuis 2012. Il a rejoint la société Nicox en 2005. Avant de rejoindre Nicox, le Dr. Spencer a occupé le poste de Senior Manager, nouvelles technologies et innovation de produits chez Novartis Consumer Health où il était responsable de l'identification, évaluation et développement de nouvelles technologies. Le Dr. Spencer a commencé sa carrière chez Boots Healthcare International dans le développement et l'évaluation de nouveaux produits. Le Dr. Spencer a plus de 25 ans d'expérience managériale et opérationnelle dans les sciences de la vie où il a occupé de nombreuses fonctions stratégiques. Il a eu un rôle clé dans la construction et la gestion des partenariats, notamment l'accord avec Pfizer en 2006, l'accord avec Bausch+Lomb en 2010, la transaction avec VISUfarma en 2016 et le spin-off subséquent, ainsi que dans l'initiation du partenariat avec Ocumension Therapeutics en Chine. Le Dr. Spencer a également eu un rôle clé dans la direction des récentes activités de financement. Le Dr. Gavin Spencer a été diplômé avec mention en chimie et est titulaire d'un doctorat en chimie de l'Université d'Aberdeen.

Sandrine Gestin – Vice Présidente, Finances – Madame Gestin a rejoint Nicox en 1999 et a occupé plusieurs postes au sein de la Société dont celui de directeur comptable, contrôleur financier et, plus récemment, VP Finance. Avant de rejoindre Nicox, Madame Gestin a travaillé pendant 10 ans chez IBM France et s'occupait de la consolidation des filiales à l'étranger. Madame Gestin a un diplôme MSTCF (Maîtrise des Sciences et Techniques Comptables et Financières) de l'IAE (Institut d'administration des entreprises), Nice, France.

Doug Hubatsch - Vice-Président Exécutif, Chief Scientific Officer -

Doug Hubatsch a rejoint la Société Nicox en décembre 2021. Précedemment, il a occupé le poste de Global Medical Head for Ocular Surface Disease and Digital Medicines au sein du Département Global Medical Affairs chez Novartis Pharmaceuticals. Fort de plus de 25 ans d'expérience dans la recherche axée sur la découverte, le développement et les affaires médicales chez Novartis, Alcon, Roche et AstraZeneca, Doug Hubatsch a participé au lancement de plus de 10 produits au cours de sa carrière, dont Simbrinza (Alcon) pour le glaucome et Xiidra (Novartis) pour la sécheresse oculaire.

Emmanuelle Pierry – General Counsel, Head of Legal – Madame Pierry est en charge des affaires juridiques de la société Nicox depuis 2002. Avant de rejoindre Nicox, Madame Pierry a été avocat au Barreau de Paris pendant 10 ans, avec une pratique de conseil et de contentieux dans des cabinets d'avocats internationaux à Paris. Elle est titulaire du Certificat d'Aptitude à la Profession d'Avocat, d'un Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées (DESS – Master 2) de l'Université Paris I, Panthéon Sorbonne et du diplôme de l'Institut de Droit des Affaires de l'Université Paris II, Panthéon -Assas.

La Société s'attache à respecter le principe de représentation équilibrée des hommes et des femmes. Le Comité de direction compte deux femmes sur cinq membres.

4. Conventions règlementées

Il n'existe pas de convention telle que visée à l'article L. 225-37-4 2° du Code de commerce.

5. Rémunérations des mandataires sociaux

5.1. Rémunération et avantages versés ou attribués aux membres du Conseil d'administration de la Société au titre de l'exercice 2022

Le tableau ci-après présente les rémunérations de l'activité des administrateurs et autres rémunérations versés aux mandataires sociaux non dirigeants au cours des exercices clos le 31 décembre 2022 et le 31 décembre 2021.

Mandataires sociaux	Exerci	ce 2021	Exercice 2022		
non dirigeants					
	Rémunération due au titre de 2021	Rémunération versée en 2021	Rémunération due au titre de 2022	Rémunération versée en 2022	
Jean-François					
Labbé					
Rémunération					
de l'activité					
des	€60 000	€60 000	€50 000	€50 000	
administrateurs					
Autres					
rémunérations	-	-	-	-	
Adrienne					
Graves					
Rémunération					
de l'activité					
des	€60 000	€60 000	€50 000	€50 000	
administrateurs					
Autres					
rémunérations		-	-	-	
Luzi von					
Bidder					

Mandataires sociaux	Exerci	ce 2021	Exercic	re 2022
non dirigeants				
Rémunération				
de l'activité	€60 000	€60 000	€50 000	€50 000
des				
administrateurs				
Autres	_	_	_	-
rémunérations				
Les Kaplan				
Rémunération				
de l'activité	€60 000	€60 000	€50 000	€50 000
des	200 000	200 000	C30 000	C30 000
administrateurs				
Autres				
rémunérations	-	-	-	-
Lauren				
Silvernail				
Rémunération				
de l'activité	€60 000	€60 000	€50 000	€50 000
des	200 000	200 000	C30 000	C30 000
administrateurs				
Autres				
rémunérations	-	-	-	-
Michele				
Garufi				
Rémunération				
de l'activité			(1)	
des	-	-	, ,	-
administrateurs				
Autres				
rémunérations				-
TOTAL	€ 300 000	€300 000	€250 000	€250 000

⁽¹⁾ Michele Garufi a renoncé à percevoir la rémunération de € 25 000 que le Conseil d'administration du 16 décembre 2022 lui avait alloué au titre de son activité d'administrateur pour la période du 1er juin au 31 décembre 2022, suite à sa révocation en qualité de Président Directeur Général à effet du 31 mai 2022.

Nicox rembourse aux administrateurs leurs frais de déplacement relatifs aux réunions du Conseil d'administration, soit un montant global d'environ €44 631 en 2022.

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

La Société a souscrit une police d'assurance responsabilité civile des dirigeants qui couvre les administrateurs. Cette police est décrite à la section 3.7.1« Assurances » du présent rapport annuel.

Par ailleurs, au sein du Groupe Nicox (dont l'organigramme figure à la section 6.1 du présent rapport annuel), seuls les mandataires sociaux de Nicox Research Institute Srl en fonction jusqu'au 20 octobre 2022 ont perçu une rémunération au titre de leur mandat social. Les rémunérations versées à ces mandataires démissionnaires au titre de 2022 se sont élevées à :

Elizabeth Robinson : €8 333Michele Garufi : €8 333

Le 20 octobre 2022, Andreas Segerros a été désigné mandataire social unique de Nicox Research Institute Srl, et il ne perçoit pas de rémunération au titre de ce mandat social.

Historique des attributions de bons de souscription d'action à chaque mandataire social non dirigeant

Les tableaux ci-après présentent l'historique des attributions de bons de souscription d'action à chaque mandataire social non dirigeant.

	Plan n°7	Plan n°8		
Date	Mai 2017	Mai 2018		
d'assemblée	IVIAI 2017	IVIAI 2010		
Date du Conseil	8 juin 2017	25 mai 2018		
d'administration	0 Juni 2017	25 mai 2010		
Nombre total				
d'actions	144 000	144 000		
pouvant être	111 000	111000		
souscrites				
Détail des				
actions par				
mandataire				
social				
Birgit Stattin Norinder ⁽³⁾	24 000	24 000		
Jean-François		24 000		
Labbé	24 000	24 000		
Adrienne Graves	24 000	24 000		
Luzi von Bidder	24 000	24 000		
Les Kaplan	24 000	24 000		
Lauren Silvernail	24 000	24 000		
Point de départ				
d'exercice des	(1)	(2)		
bons				
Date	7 juin 2022	24 mai 2023		
d'expiration	/ Juiii 2022			
Prix d'exercice	11,8841	8,8803		
d'un bon (€)	11,0071	0,0003		
Modalités				
d'exercice	(1)	(2)		
(lorsque le plan				

	Plan n°7	Plan n°8
comporte		
plusieurs		
tranches)		
Nombre		-
d'actions		
souscrites au 31	-	
décembre 2022		
Nombre cumulé		-
de bons de		
souscription	144 000	
d'actions	144 000	
annulées ou		
caduques		
Bons de		
souscription		
d'actions	0	144 000
restants en fin		
d'exercice		

- (1) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas.
- (2) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas.
- (3) Madame Birgit Stattin Norinder a démissionné de ses fonctions d'administrateur en juin 2018.

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

- à la différence d'une attribution d'options qui est décidée par le Conseil d'administration, l'émission de bons de souscription au profit des administrateurs est du ressort de l'Assemblée générale qui est seule compétente pour valablement la décider; en particulier, l'Assemblée désigne nommément les bénéficiaires;
- les caractéristiques des bons sont différentes de celles des options : les bons ne bénéficient pas des dispositions fiscales favorables applicables aux options, et sont soumis aux dispositions qui régissent les valeurs mobilières.

Le 27 septembre 2018, le Conseil d'administration de la Société s'est engagé, dans le cadre des émissions ultérieures de bons de souscription d'actions au profit d'administrateurs non dirigeants de la Société, à les émettre à des conditions de marché.

Opérations sur titres effectuées par les administrateurs

Néant

5.2. Rémunération et avantages versés ou attribués au Directeur Général de la Société au titre de l'exercice 2022

Rémunération d'Andreas Segerros, Directeur Général de la Société depuis le 1er juin 2022

A compter du 1^{er} juin 2022, la rémunération de Monsieur Andreas Segerros, en sa qualité de Directeur Général de la Société, telle que votée par l'assemblée générale ordinaire du 28 juin 2022, est composée des éléments suivants :

(A) Rémunération annuelle fixe

400.000 euros (*prorata temporis* en 2022, à compter du 1^{er} juin 2022)

(B) Rémunération annuelle variable

Elle peut atteindre 50% de la rémunération fixe annuelle (*prorata temporis* en 2022, à compter du 1^{er} juin 2022). Elle est déterminée en fonction de l'atteinte des objectifs Société pour 2022 tels qu'ils ont été fixés par le Conseil d'administration lors de sa réunion du 15 février 2022.

Ces objectifs ont été considérés atteints à hauteur de 100% par le Conseil d'administration du 13 janvier 2022. En conséquence la rémunération variable d'Andreas Sergerros au titre de 2022 s'élève à € 117 260.

(C) Avantages en nature / Régime de retraite

Avantages en nature :

• Couverture médicale complémentaire obligatoire

Régime de retraite :

• Affiliation au régime obligatoire de retraite tranches A à C

(D) Indemnités de départ

En cas de révocation de ses fonctions de Directeur Général de la Société, Andreas Segerros aura droit à une indemnité de départ, sauf cas de révocation pour faute grave.

Le versement sera subordonné à la constatation par le Conseil de l'atteinte pour au moins 50% des objectifs Société de l'exercice précédant l'année au cours de laquelle intervient la révocation.

Le montant de l'indemnité de départ s'élèvera à une somme correspondant à une année de rémunération s'entendant comme tant la rémunération annuelle fixe que la rémunération annuelle variable, calculée sur la base de la rémunération due au titre du dernier exercice clos avant la date de la révocation.

(E) Attribution de stock-options

Le Conseil du 1^{er} juillet 2022 a attribué à Andreas Segerros, Directeur Général, en vertu de la onzième résolution de l'assemblée générale extraordinaire du 28 avril 2021, 860.000 options de souscription d'actions, chaque option donnant droit à la souscription d'une action nouvelle de 1 euro de valeur nominale au prix de € 1, 7954, correspondant à la moyenne pondérée du cours de l'action au cours des vingt séances de bourse précédant la date du Conseil, sans décote.

Ces options seront exerçables en trois tranches comme suit :

(i) une tranche de 286.666 options exerçable à compter du 1er juin 2023, à condition que le Conseil ait constaté la réalisation, à hauteur de 50% au moins des objectifs société 2022,

(ii) une tranche de 286 666 options exerçable à compter du 1er juin 2024 à condition que le Conseil ait constaté que la Société disposait de 12 mois de trésorerie au 31 décembre 2023.

et (iii) une tranche de 286 668 options exerçable à compter du 1er juin 2025, à condition que le Conseil ait constaté que la Société disposait de 12 mois de trésorerie au 31 décembre 2024.

Dans le cas où les conditions de performance ne seraient pas atteintes pour l'une ou l'autre des trois tranches, la moitié des droits attribués pour la tranche concernée (s'entendant comme 50 % des options de souscription et/ou d'achat d'actions attribuées plus une) sera annulée, l'autre moitié des droits demeurant en vigueur.

Cette attribution est soumise aux conditions figurant dans le règlement du plan du 5 mai 2021, à l'exception de la condition de présence qui sera supprimée pour la première tranche et qui s'appliquera en toute hypothèse pour les deuxièmes et troisièmes tranches, nonobstant toute clause contraire du règlement du plan précité.

Le Conseil a fixé à 10% le pourcentage des actions obtenues par exercice des 860.000 options de souscription d'actions attribuées à Monsieur Andreas Segerros qui devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions de Directeur Général de la Société.

Rémunération de Michele Garufi, Président Directeur Général de la Société jusqu'au 31 mai 2022

Le Conseil d'administration du 13 mai 2022 a mis fin aux fonctions de Président Directeur Général de Michele Garufi à effet du 31 mai 2022. Michele Garufi a exercé les fonctions de Président du Conseil par interim du 1^{er} juin au 28 juillet 2022, dans l'attente d'une modification statutaire permettant de nommer Jean-François Labbé Président du Conseil d'administration, à savoir l'extension à 75 ans de l'âge limite pour exercer cette fonction. Michele Garufi n'a pas perçu de rémunération au titre de la présidence du Conseil par interim. Il a renoncé à percevoir les € 25 000 de rémunération au titre de ses activités d'administrateur entre le 1^{er} juin et le 31 décembre 2022.

Le montant de la rémunération fixe de Michele Garufi au titre de l'exercice 2022 (du 1^{er} au 31 mai 2022) s'élève à € 145 833. Il percevra également en 2023 une rémunération variable de € 72 397. Michele Garufi a également perçu € 16 667 en rémunération de fonctions de mandataire social de Nicox Research Institute Srl pour la période du 1^{er} janvier au 20 octobre 2022, date de sa démission de ce mandat social.

Le montant des avantages en nature, liés au bénéfice de l'usage d'un véhicule de fonction, s'élèvent à € 2 557 au titre de 2022.

En vertu d'une résolution du Conseil d'administration du 27 avril 2021, Michele Garufi bénéficiait d'une indemnité contractuelle de départ d'un montant correspondant à deux années de rémunération comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de révocation, soit au cours de l'exercice 2021. Le versement de l'indemnité était soumis à une double condition : (i) une révocation par le Conseil de ses fonctions de Directeur Général ou de Président du Conseil d'administration, sauf cas révocation pour faute grave ; et (ii) la constatation de la réalisation de la condition de performance suivante à la date de la révocation : au moins un produit approuvé qui génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe.

Le Conseil du 13 mai 2023 qui a décidé la révocation de Michele Garufi a constaté que l'ensemble des conditions étaient remplies pour le versement de cette indemnité, lequel a été autorisé par l'assemblée générale ordinaire du 28 juin 2022.

Sur la base d'une rémunération fixe versée en 2021 de 350 000 euros et d'une rémunération variable versée en 2021 de 160 000 euros, le montant de l'indemnité versée à Michele Garufi s'est élevée à 1 020 000 euros.

Le Conseil d'administration du 13 mai 2022 a par ailleurs décidé de supprimer la condition de présence applicable aux options de souscription d'actions en circulation allouées à Michele Garufi, à savoir :

Date d'attribution	Options allouées	Prix d'exercice	Date d'exercice	Date d'expiration
12 fév 2019	30 000	6,0546	12 fév 2021	12 fév 2027
27 jan 2020	145 000	4,79	27 jan 2022	27 jan 2028
14 jan 2021	135 000	3,5181	14 jan 2023	14 jan 2029
15 fév 2022	135 000	2,3716	15 fév 2024	15 fév 2030

Michele Garufi a quitté son mandat social au sein de Nicox Ophthalmics, Inc le 12 juillet 2022 et son mandat social au sein de Nicox Research Institute, Srl le 20 octobre 2022.

Opérations sur titres effectuées par le Directeur Général

La Société n'a pas connaissance d'opérations sur titre effectuées par Andreas Segerros ou par Michele Garufi.

Montant total des sommes provisionnées ou constatées par ailleurs par la Société ou ses filiales aux fins du versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages

Le montant des cotisations de retraite versées pour Andreas Segerros dans l'exercice est de € 38 154 et de € 32 703 pour Michele Garufi au titre de la période du 1^{er} janvier au 31 mai 2022.

6. Renseignements de caractère général concernant le capital

Montant du capital émis, total du capital social autorisé de la Société, nombre d'actions émises et totalement libérées, nombre d'actions émises mais non totalement libérées, valeur nominale par action et rapprochement du nombre d'actions en circulation à la date d'ouverture et à la date de clôture de l'exercice

Capital social: 50 156 698 euros

Nombre d'action ordinaires au 28 avril 2023 : 50 156 698

Valeur nominale de chaque action ordinaire : € 1

Au 31 décembre 2022, les données étaient les suivantes :

Capital social: 50 100 448 euros

Nombre d'actions ordinaires : 50 100 448 Valeur nominale de chaque action ordinaire : €1

Nombre et principales caractéristiques des actions non représentatives du capital

Il n'existe pas d'actions non représentatives du capital.

6.1. Répartition du capital et des droits de vote

Sur la base des déclarations de seuils, notamment statutaires à partir de 2% et légaux, reçus par la Société, et sur une base non diluée, son actionnariat est le suivant :

	Au 31	Au 31 décembre 2022			Au 31 décembre 2021			
Actionnaires	Nombre d'actions	70 000 000 000		Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote		
HBM Healthcare Investments	2 722 947	5,43	5,43	2 619 102	6,07	6,07		
Armistice Capital	6 849 316	13,67	13,67	2 570 024 ⁽¹⁾	5,96	5,96		
Auto-détenues	288 965	0,58	0,58	211 967	0,49	0,49		
Public	40 239 220	80,32	80,32	36 701 481	85,08	85,08		
Total	50 100 448	100	100	43 138 185	100	100		

^{*} Mr Garufi détient 592 051 actions à la date du présent Rapport annuel.

La société HBM Healthcare Investments (Cayman) Ltd, est entrée au capital de Nicox à l'occasion du placement privé réalisé par la Société en août 2016. La société HBM Healthcare Investments (Cayman) Ltd, société immatriculée aux îles Cayman dont le siège social est Governers Square, Suite #4-212-2, 23 Limie Tree Bay Avenue, West Bay, Grand Cayman, Iles Caïmans, est une filiale de la société.

Aucun actionnaire autre que ceux mentionnés à la section 6.1 du présent Rapport annuel n'a déclaré détenir plus de 2 % du capital ou des droits de vote. A la connaissance de la Société, il n'existe pas de pacte d'actionnaires ou d'action de concert. Il est précisé que la Société, compte tenu de la structure actuelle de son actionnariat, ne prend pas de mesure spécifique pour éviter qu'un contrôle de son capital soit exercé de manière abusive.

La Société n'est pas en mesure de communiquer le nombre approximatif de ses actionnaires. Les informations connues de la Société relativement au nombre d'actions détenues par ses salariés figurent à la section 6.2 « Capital détenu par les salariés » du présent Rapport annuel.

⁽¹⁾ Le 13 avril 2022, la société Armistice Capital, LLC, agissant au nom et pour le compte d'Armistice Capital Master Fund Ltd., a déclaré, avoir franchi à la baisse, le 6 avril 2022, le seuil de 2% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 836 551 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 1,935% du capital et des droits de vote de la Société.

Au 27 avril 2023, la Société détenait 299 367 actions propres dans le cadre d'un contrat de liquidité avec Kepler Cheuvreux portant sur l'animation des actions de la société.

Par ailleurs, au 27 avril 2023 l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation ainsi que l'acquisition définitive de l'ensemble des actions gratuites permettrait l'émission de 18 197 846 actions nouvelles, générant une dilution égale à 36,28% sur la base du capital existant à ce jour et 26,62 % sur la base du capital pleinement dilué.

Le lecteur est également invité à se reporter à la synthèse des instruments dilutifs figurant à la section 19.3 « Synthèse des instruments dilutifs » du présent rapport annuel.

6.2. Capital détenu par les salariés et droits donnant accès au capital

6.2.1. Actions de la Société

La Société n'a pas connaissance de la participation des salariés au capital au-delà de la participation non-significative de certains salariés du groupe figurant au registre des titres au nominatif.

6.2.2. Actions gratuites

La synthèse des actions gratuites en circulation au 31 décembre 2022 est présentée à la note 16.3 des états financiers consolidés.

Au cours de l'année 2022, 959 700 actions gratuites ont été attribuées aux collaborateurs du Groupe (sociétés Nicox SA, Nicox Research Institute SRL et Nicox Ophthalmics, Inc.) lors de 4 réunions de Conseil d'administration.

Actions gratuites attribuées et acquises durant l'exercice aux dix salariés non-mandataires sociaux ayant reçu le plus grand nombre d'actions gratuites :

Actions gratuites attribuées durant l'exercice aux dix salariés non-mandataires sociaux ayant reçu le plus grand nombre d'actions gratuites	Nombre d'actions gratuites attribuées/d'actions acquises/d'actions cessibles	27 janvier 2020	05 août 2020	15 octobre 2020	12 janvier 2022	15 février 2022	19 juillet 2022	23 septembre 2022
Actions gratuites attribuées, durant l'exercice, aux dix salariés non-mandataires sociaux de la Société et de ses filiales, ayant reçu le plus grand nombre d'actions gratuites (information globale)	694 500	0	0	0	9 000	80 500	550 000	55 000
Actions gratuites de la Société définitivement acquises, durant l'exercice, par les dix salariés de la Société et de ses filiales, dont le nombre est le plus élevé (information globale) ⁽¹⁾	77 497	49 500	12 000	15 997	0	0	0	0

^{(1) 14} bénéficiaires sont pris en compte dans ce calcul pour tenir compte d'acquisitions de mêmes montants

6.2.3. Options de souscriptions d'action

La synthèse des options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2022 est présentée à la note 16.1 des états financiers consolidés.

Au cours de l'année 2022, 2 541 800 options de souscription d'actions ont été attribuées aux collaborateurs du Groupe (sociétés Nicox SA, Nicox Research Institute SRL et Nicox Ophthalmics, Inc.) lors de 5 réunions du Conseil d'administration, permettant de souscrire 2 541 800 actions.

Au cours de l'exercice 2022, il n'y a pas eu de levée d'options de souscription d'actions.

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux 10 premiers salariés non-mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux 10 premiers salariés non-mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers (1)	Nombre total d'actions attribuées / d'actions souscrite ou achetées	Prix moyen pondéré	15 février 2022	07 avril 2022	19 juillet 2022
Options consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux 10 salariés de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'actions ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	938 000	2,09€	214 500	126 500	597 000
Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédemmenttprécédement, levées, durant l'exercice, par les 10 salariés de l'émetteur et de ses sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	0	0,00€	0	0	0

⁽¹⁾ Un droit = une action

6.3. Participations des mandataires sociaux

La participation des mandataires sociaux au capital de la Société est détaillée ci-dessous :

Nom du Mandataire social	Nombre d'actions détenues au 27 avril 2023
Michele Garufi	592 051
Madame Adrienne Graves	-
Jean-François Labbé	-
Les Kaplan	82 034
Luzi von Bidder	10 000
Madame Lauren Silvernail	-
Monsieur Andreas Segerros	-
TOTAL	684 085

Au 15 avril 2023 les organes d'administration et de direction générale de la Société détenaient, à la connaissance de la Société 684 085 actions, soit 1,22% du capital et des droits de vote sur la base du nombre d'actions existantes au 31 mars 2023, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 223-16 du Règlement général de l'AMF).

6.4. Franchissements de seuils statutaires et/ou légaux au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2022

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2022, la Société a reçu les déclarations de franchissement de seuil suivantes :

- le 27 janvier 2022, la société Armistice Capital, LLC, agissant au nom et pour le compte d'Armistice Capital Master Fund Ltd., a déclaré, avoir franchi à la baisse, le 21 janvier 2022, le seuil de 5% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds,

- 2 140 000 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 4,961% du capital et des droits de vote de la Société.
- le 10 mars 2022, la société Armistice Capital, LLC, agissant au nom et pour le compte d'Armistice Capital Master Fund Ltd., a déclaré, avoir franchi à la baisse, le 3 mars 2022, le seuil de 4% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 1 720 000 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 3,979% du capital et des droits de vote de la Société.
- le 13 avril 2022, la société Armistice Capital, LLC, agissant au nom et pour le compte d'Armistice Capital Master Fund Ltd., a déclaré, avoir franchi à la baisse, le 6 avril 2022, le seuil de 2% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 836 551 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 1,935% du capital et des droits de vote de la Société.
- Le 29 novembre 2022, la société Armistice Capital, LLC, agissant au nom et pour le compte d'Armistice Capital Master Fund Ltd., a déclaré, avoir franchi à la hausse, le 25 novembre 2022, les seuils de 2, 4, 6, 8, 10 et 12% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 6 849 316 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 13,671% du capital et des droits de vote de la Société.
- Le 29 novembre 2022, la société HBM Healthcare Investments (Cayman) Ltd., a déclaré avoir franchi en baisse, le 25 novembre 2022, le seuil de 6% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 2 722 947 actions représentant autant de droits de vote, soit 5,43% du capital et des droits de vote de la Société.

Par ailleurs, la Société a reçu, depuis le début de l'année 2023, les franchissements de seuil suivants :

- Le 20 janvier 2023, la société HBM Healthcare Investments (Cayman) Ltd., a déclaré avoir franchi en baisse, le 18 janvier 2023, le seuil de 5% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 2 494 490 actions représentant autant de droits de vote, soit 4,98% du capital et des droits de vote de la Société.
- Le 25 janvier 2023, la société Armistice Capital, LLC, agissant au nom et pour le compte d'Armistice Capital Master Fund Ltd., a déclaré, avoir franchi à la baisse, le 19 janvier 2023, le seuil de 12% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 6 001 336 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 11,979% du capital et des droits de vote de la Société.
- Le 2 mars 2023, la société Armistice Capital, LLC, agissant au nom et pour le compte d'Armistice Capital Master Fund Ltd., a déclaré, avoir franchi à la baisse, le 24 février 2023, le seuil de 10% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 4 921 882 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 9,813% du capital et des droits de vote de la Société.
- Le 14 avril 2023, la société Armistice Capital, LLC, agissant au nom et pour le compte d'Armistice Capital Master Fund Ltd., a déclaré, avoir franchi à la baisse, le 6 avril 2023, le seuil de 8% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 4 004 471 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 7,984% du capital et des droits de vote de la Société.

- Le 20 avril 2023, la société Armistice Capital, LLC, agissant au nom et pour le compte d'Armistice Capital Master Fund Ltd., a déclaré, avoir franchi à la baisse, le 14 avril 2023, le seuil de 6% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 2 891 045 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 5,764% du capital et des droits de vote de la Société.
- Le 25 avril 2023, la société Armistice Capital, LLC, agissant au nom et pour le compte d'Armistice Capital Master Fund Ltd., a déclaré, avoir franchi à la baisse, le 20 avril 2023, le seuil de 5% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 2 484 550 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 4,954% du capital et des droits de vote de la Société.

6.5. Franchissements de seuils statutaires – Droit de vote

Aux termes de l'article 10.2 des statuts, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à posséder, de quelque manière que ce soit, au sens des articles L. 233 7 et suivants du Code de commerce, un nombre de titres représentant, immédiatement ou à terme, une fraction égale à 2% du capital et/ou des droits de vote de la Société aux assemblées ou de tout multiple de ce pourcentage jusqu'à 50% et ce même si ce multiple dépasse le seuil légal de 5%, devra informer la Société du nombre total de titres qu'elle possède par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, adressée au siège social, le quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil, ou par tout autre moyen équivalent pour les actionnaires ou porteurs de titres résidents hors de France.

Cette obligation d'information s'applique dans les mêmes conditions que celles prévues ci-dessus chaque fois que la fraction du capital social et/ou des droits de vote possédés devient inférieure à l'un des seuils prévus ci-dessus.

En cas de non-respect des stipulations ci-dessus, les actions excédant le seuil donnant lieu à déclaration sont privées du droit de vote si cette privation est demandée par un ou plusieurs actionnaires possédant ensemble ou séparément 2% au moins du capital et/ou des droits de vote de la société, dans les conditions visées à l'article L. 233-7 sixième alinéa du Code de commerce.

En cas de régularisation, les droits de vote correspondants ne peuvent être exercés jusqu'à l'expiration du délai prévu par la loi ou la réglementation en vigueur.

6.6. Opérations réalisées par les dirigeants sur les titres de la Société

La Société n'a pas connaissance d'opérations sur titres réalisées par des dirigeants.

6.7. Contrôle de la Société

Aucune personne physique ou morale ne détient, conjointement ou séparément, directement ou indirectement, le contrôle de la Société.

6.8. Etat des nantissements de la Société

Se référer à la note 4.3 des États Financiers consolidés.

6.9. Accords prévoyant des indemnités pour les membres du Conseil d'administration ou les salariés

Il n'existe pas d'accord prévoyant des indemnités pour les membres du Conseil d'administration.

Les engagements pris à l'égard du Directeur Général et des membres du comité de direction sont décrits à la note 27.2 des états financiers consolidés.

6.10. Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du Conseil d'administration et à la modification des statuts

6.10.1. Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du Conseil d'administration

Les règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du Conseil d'administration sont décrites à la section 3 « Le gouvernement d'entreprise » du présent Rapport annuel.

6.10.2. Règles applicables à la modification des statuts

En vertu de l'article L225-96 du Code de commerce, seule l'Assemblée générale extraordinaire est habilitée à modifier les statuts de la Société.

Il est toutefois prévu en application de l'article 4 des statuts de la Société, que lors d'un transfert du siège social de la Société décidé par le Conseil d'administration, celui-ci est autorisé à modifier les statuts en conséquence.

6.10.3. Pouvoirs du Conseil d'administration

Les pouvoirs du Conseil d'administration sont décrits à section 3 « Le gouvernement d'entreprise » du présent Rapport annuel..

6.11. Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité

L'Assemblée générale extraordinaire du 28 juillet 2022 a délégué au Conseil d'administration sa compétence et/ou ses pouvoirs, dans les conditions suivantes :

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 28 juillet 2022	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation à compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire du 28 juillet 2022	Utilisation de la délégation à la date du présent rapport
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).	20 000 000	26 mois	-

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 28 juillet 2022	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation à compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire du 28 juillet 2022	Utilisation de la délégation à la date du présent rapport
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).	15 000 000*	26 mois	-
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).	15 000 000*	26 mois	
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).	n/a	26 mois	-

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 28 juillet 2022	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation à compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire du 28 juillet 2022	Utilisation de la délégation à la date du présent rapport
Autorisation 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).	15 % de l'émission initiale**	26 mois	-
Délégation de compétence pour augmenter le capital par incorporation de réserves, bénéfices, primes ou autres sommes dont la capitalisation serait admise (résolution n° 6).	n/a	26 mois	-
Délégation de pouvoirs pour augmenter le capital en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la Société en dehors d'une offre publique d'échange (résolution n° 7).	10 % du capital social à la date de l'émission*	26 mois	-
Délégation de compétence 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) (2).	15 000 000*	18 mois	13 698 632
Délégation de compétence 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).	60 000 (1)	26 mois	-
Autorisation donnée au Conseil d'administration pour procéder à des attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre, emportant de	1 000 000	38 mois	302 815

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 28 juillet 2022	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation à compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire du 28 juillet 2022	Utilisation de la délégation à la date du présent rapport
plein droit renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription			
(résolution n° 10)			
Autorisation 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).	2 500 000	38 mois	655 571

^{*} Imputation sur le sous-plafond nominal de € 15000 000 fixé par la deuxième résolution, qui lui-même s'impute sur le plafond nominal global d'augmentation de capital de € 16 500 000.

7. Responsabilités sociales, sociétales et environnementales

7.1. Discrimination et diversité

Aujourd'hui compte tenu de la taille de l'entreprise et de la proximité des équipes, la société ne rencontre pas de problème de discrimination et de diversité, ni à l'embauche, ni dans la gestion des équipes au quotidien.

Cependant, afin de prévenir toute forme de discrimination, la responsable RH indique clairement dans les Règlements Intérieurs (handbook) mis en place dans les pays où Nicox a des salariés que la lutte contre les discriminations et la diversité sont des points importants de sa gestion des Ressources Humaines. La société a également mis en place une politique d'égalité et inclusion.

La mise en place de ces règlements intérieurs permet à l'entreprise de rappeler à ses collaborateurs l'importance du respect des principes fondamentaux et d'engager des sanctions si nécessaire.

7.2. Émission de gaz à effet de serre

Aujourd'hui l'entreprise n'a pas mis en place de charte environnementale mais s'engage au quotidien à travers diverses initiatives à lutter contre l'émission de gaz à effet de serre, comme par exemple :

^{**} Imputation sur le plafond nominal d'augmentation de capital fixé par chacune des résolutions au titre de laquelle l'émission initiale a été décidée.

⁽¹⁾ Imputation sur le plafond nominal global de € 20 000 000.

⁽²⁾ La catégorie de bénéficiaires est la suivante : (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) des personnes physiques investissant à titre habituel dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique et/ou (iii) un ou plusieurs établissements de crédit ou tout prestataires de services d'investissement habilité s'engageant à les acquérir pour les revendre aux personnes visées au (i) ci-dessus

- La mise en place du co-voiturage pour les déplacements professionnels (déplacements Sophia

 Bresso);
- Le télétravail. Un accord a été signé avec les partenaires sociaux en 2018 (remplaçant un précédent accord de 2014);
- Un guide d'écoconduite attaché à la « Car Policy » ;
- La limitation de la cylindrée des voitures de fonction.

La Société est très consciente de l'importance des questions sociales, sociétales et environnementales.

Nous avons mis en place des procédures régissant la façon dont nous conduisons nos activités, notamment en vue d'assurer l'égalité homme femme, l'inclusion et la lutte contre la corruption. Nous avons examiné les déclarations de nos prestataires concernant l'égalité homme femme, l'inclusion et la lutte contre la corruption et la grande majorité de nos sous-traitants ont mis en place des politiques dans ces domaines.

Nicox sous-traite la mise en œuvre du développement de ses composés (synthèse, formulation et fabrication des molécules et des produits, études non cliniques et études cliniques). Dans nos bureaux, nous avons mis en place des initiatives de développement durable.

Bien que nous ayons peu d'influence sur les politiques environnementales de nos sous-traitants en raison de la taille de notre entreprise, nous examinons et considérons ces aspects pour nos principaux prestataires, y compris dans leur sélection. Nos sous-traitants clé déclarent avoir une politique de réduction de leur impact environnemental, et ceux qui ne l'ont pas mis en place se sont engagés à le faire à court terme. Certains d'entre eux ont été évalués par des agences de notation environnementale, obtenant des scores élevés, et d'autres fournissent des rapports conformes aux normes internationales d'évaluation de la durabilité. Certains prestataires nous ont fourni des rapports détaillés sur leurs progrès dans certains domaines clés.

8. Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions règlementées

APPROBANS AUDIT	ERNST & YOUNG Audit
Nicox S.A. Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exer	rcice clos le 31 décembre 2022
Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées	

APPROBANS AUDIT

22, boulevard Charles Moretti La Palmeraie du Canet 13014 Marseille S.A.R.L. au capital de € 100 000 525 098 786 R.C.S. Marseille

Commissaire aux Comptes Membre de la compagnie régionale d'Aix-Bastia

ERNST & YOUNG Audit

Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes Membre de la compagnie régionale de Versailles et du Centre

Nicox S.A.

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées

A l'Assemblée Générale de la société Nicox S.A.,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission.

Conventions soumises à l'approbation de l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention autorisée et conclue au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce.

C [7]	• •	,	, ,		, , ,
Conventions dé	ia annroii\	leec nar	raccamir	NIGO G	anerale
CONVENICIONS GE	la appious	CC3 Dai 1	assellik	JICC E	

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention déjà approuvée par l'assemblée générale dont l'exécution se serait poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Marseille et Paris-La Défense, le 28 avril 2023

Les Commissaires aux Comptes

APPROBANS AUDIT

ERNST & YOUNG Audit

Pierre Chauvet

Pierre Chassagne

Nicox S.A. Exercice clos le 31 décembre 2022

2

PARTIE 3 – COMPTES CONSOLIDES POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2022

ETATS FINANCIERS CONSOLIDES AU 31 DECEMBRE 2022



Nicox S.A.

2405, route des Dolines, Drakkar D,06560 Valbonne Sophia Antipolis, France403 942 642 R.C.S. Grasse

SOMMAIRE DES COMPTES CONSOLIDES

Comptes consolidés pour l'exercice clos les 31 décembre 2022 avec des données comparatives au 31 décembre 2021

Etat consolidé du résultat net	.2
Etat consolidé des autres éléments du résultat global	
Bilan consolidé	
Etat consolidé des flux de trésorerie	. 5
Etat consolidé de variation des capitaux propres	.6
Notes aux états financiers consolidés	. 7

Etat consolidé du résultat net

	Notes	2022	2021
Chiffre d'affaires des collaborations	5.2	5 242	8 583
Paiement de redevances	5.3	(1 971)	(1 350)
Chiffre d'affaires net	5.4	3 271	7 233
Frais de recherche et développement	5.5	(17 992)	(17 910)
Frais administratifs	5.6	(7 479)	$(7\ 000)$
Autres produits	5.7	762	843
Autres charges	5.8	(1 753)	(211)
Résultat opérationnel avant amortissement et dépréciation des immobilisations incorporelles		(23 191)	(17 045)
·			
Amortissement des immobilisations incorporelles	9.1		(1 205)
Dépréciation des immobilisations incorporelles	4.6	(10 870)	(27 760)
Résultat opérationnel		(34 061)	(46 010)
Produits financiers	5.9.2	6 062	3 456
Charges financières	5.9.2	(2 288)	(4 851)
Résultat financier net	5.9.2	3 774	(1 395)
Résultat avant impôt		(30 287)	(47 405)
(Charge) et produit d'impôt sur le résultat	6 / 21	2 528	3 644
Résultat net		(27 759)	(43 761)
Résultat par action	7	(0.63)	(1.17)
Résultat de base et résultat dilué par action (en euros)	7	(0.63)	(1,17)

Nicox S.A. Comptes Consolides - 31 decembre 2022

État consolidé des autres éléments du résultat global

	Notes	2022	2021
Résultat net		(27 759)	(43 761)
Activité à l'étranger - écart de conversion		1 711	2 994
Éléments susceptibles d'être reclassés ultérieurement en résultat		1 711	2 994
Gains et pertes actuariels	18	134	2
Éléments qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat		134	2
Autres éléments du résultat global, nets d'impôts, attribuables aux propriétaires de la Société		1 845	2 996
		(2-01)	
Résultat global, attribuable aux propriétaires de la Société		(25 914)	(40 765)

Bilan consolidé

ACTIF	Notes	2022	2021
Actifs non courants			
Goodwill	10	27 223	25 637
Immobilisations incorporelles	9	31 692	39 974
Immobilisations corporelles	8	240	1 023
Autres actifs financiers non courants	13	325	237
Total actifs non courants		59 480	66 871
Actifs courants			
Clients		2 639	1 086
Subventions publiques à recevoir	11	504	1 452
Autres actifs courants	12	1 279	377
Charges constatées d'avance	12	1 612	2 853
Trésorerie et équivalents de trésorerie	14	27 650	41 970
Total actifs courants		33 684	47 738
TOTAL ACTIF		93 164	114 609
PASSIFS			
Capitaux propres			
Capital social	15	50 100	43 138
Prime d'émission		538 202	536 200
Réserve de conversion		7 665	5 953
Actions propres		(978)	(847)
Déficit cumulé		(542 556)	(508 892)
Total des capitaux propres		52 433	75 552
Passifs non courants			
Passifs financiers non courants	20	24 606	21 160
Impôts différés	21	7 341	9 236
Provisions	17; 18	578	661
Total passifs non courants		32 525	31 057
Passifs courants			
Passifs financiers courants	20	828	346
Dettes fournisseurs		3 102	3 649
Produits différés	19	2 183	1 970
Autres passifs courants	22	2 093	2 035
Total passifs courants		8 206	8 000
TOTAL PASSIF		93 164	114 609

État consolidé des flux de trésorerie

	Notes	2022	2021
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES OPERATIONNELLES Résultat net		(27.750)	(42.761)
Kesuitat net		(27 759)	(43 761)
Rapprochement de la perte nette et de la trésorerie utilisée pour les activités opérationnelles			
Amortissements et dépréciation	8.1; 9.1	11 216	29 421
Charges liées aux paiements en actions	16	1 182	1 463
Provisions	17; 18	51	(67)
Impôts différés	6; 21	(2 498)	(3 679)
Intérêts	4.1	(169)	189
Variation de juste valeur sur put	5.9.2	(3 039)	
Profit sur cession d'actif		102	(8)
Pertes sur cession / dépréciation du prêt obligataire			2 784
Différences de change sans effet sur la trésorerie		(1 911)	(2 276)
Flux de trésorerie opérationnels avant variation du besoin en fonds de roulement		(22 825)	(15 934)
(Augmentation) / Diminution des créances clients et autres actifs courants		(973)	274
(Augmentation) / Diminution des subventions publiques à recevoir	11	948	(716)
Augmentation / (Diminution) des dettes fournisseurs et autres passifs courants		(488)	1 098
Augmentation / (Diminution) des produits constatés d'avance		213	(3 203)
Variation du besoin en fonds de roulement		(300)	(2 547)
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES D'INVESTISSEMENT			-
(Acquisition)/Cession d'immobilisations financières	4.1	174	(167)
Acquisition d'immobilisations incorporelles	9	1/7	(107)
(Acquisition)/Cession d'immobilisations corporelles	8	(42)	(8)
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement	J	132	(175)
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES DE FINANCEMENT			
Levée de fonds	15	8 964	13 713
Actions propres		218	91
Augmentation/(diminution) des emprunts nets de frais d'émission	20	(165)	-
Remboursement des dettes en location financement	-	(374)	(395)
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement		8 643	13 409
Augmentation / (Diminution) de trésorerie		(14 350)	(5 246)
Trésorerie et équivalents de trésorerie en début d'exercice	14	41 970	47 195
Impact des variations de taux de change sur la trésorerie		30	21
Trésorerie et équivalents de trésorerie en fin d'exercice	14	27 650	41 970

Etat consolidé de variation des capitaux propres

	Capital s	ocial							
	Actions ordinaires	Montant	Prime d'émission	Actions propres	Réserve de conversion	Réserves	Résultat net	Capital attribuable aux propriétaires de la Société	Total des capitaux propres
Au 1 ^{er} janvier 2021	37 030 335	37 030	528 595	(605)	2 959	(449 046)	(18 099)	100 835	100 835
D / 1							(40.5(4)	(42.761)	(42 = (4)
Résultat net							(43 761)	(43 761)	(43 761)
Autres éléments du résultat global					2 994	2		2 996	2 996
Résultat global de la période					2 994	2	(43 761)	(40 765)	(40 765)
Allocation du résultat de la période précédente						(18 098)	18 098		
Émission d'actions ordinaires	6 000 000	6 000	7 712					13 712	13 712
Paiements en actions	107 850	107	(107)			1 463		1 463	1 463
Bons de souscription d'actions sur contrat de prêt				(242)				(242)	(242)
Composante de capitaux propres sur obligations convertibles en actions						549		549	549
Au 31 décembre 2021	43 138 185	43 138	536 200	(847)	5 953	(465 131)	(43 762)	75 552	75 552
Résultat net							(27 759)	(27 759)	(27 759)
Autres éléments du résultat global					1 712	134		1 846	1 846
Résultat global de la période					1 712	134	(27 759)	(25 913)	(25 913)
Allocation du résultat de la période précédente						(43 762)	43 762		
Émission d'actions ordinaires	6 849 316	6 849	2 115					8 964	8 964
Paiements en actions	112 947	113	(113)			1 182		1 182	1 182
Actions propres				(131)				(131)	(131)
Put sur ABSA						(7 221)		(7 221)	(7 221)
Au 31 décembre 2022	50 100 448	50 100	538 202	(978)	7 665	(514 798)	(27 759)	52 433	52 433

Notes aux états financiers consolidés

	Etat co	onsolidé du résultat net	2	
	Etat co	onsolidé des autres éléments du résultat global	3	
	Etat co	onsolidé des flux de trésorerie	5	
	Etat co	onsolidé de variation des capitaux propres	6	
	Notes a	aux états financiers consolidés	7	
1.	INFO	RMATIONS GÉNÉRALES	10	
	1.1	Résumé des principales activités de la Société	10	
2.	PRINC	CIPES COMPTABLES	11	
	2.1.	Base de présentation et déclaration de conformité	11	
	2.2.	Nouvelles normes, interprétations et amendements		
	2.3.	Normes amendements et interprétations émis mais non encore en vigueur	11	
	2.3.1.	Normes et amendements IFRS publiés mais non encore applicables	11	
3.	PRINC	CIPALES POLITIQUES COMPTABLES	12	
	3.1.	Principes de consolidation	12	
	3.1.1.	Filiales	12	
	3.1.2.	Perte de contrôle	12	
	3.1.3.	Transactions éliminées lors de la consolidation	12	
	3.2.	Regroupements d'entreprises	12	
	3.3.	Participations et actifs représentatifs d'un droit de créance	12	
	3.4.	Transactions en monnaie étrangère et conversion en euros		
	3.4.1.	Transactions en devise étrangère	13	
	3.4.2.	Conversion en euros	13	
	3.5.	Immobilisations corporelles	13	
	3.6.	Immobilisations incorporelles	14	
	3.6.1.	Recherche et développement	14	
	3.6.1.1	Activités de recherche et développement générées en interne	14	
	3.6.1.2	Activités de recherche et développement acquises séparément	14	
	3.6.2.	Immobilisations incorporelles acquises dans le cadre d'un regroupement d'en	treprises	14
	3.6.3.	Activités de Recherche et Développement acquises séparément	14	
	3.6.4.	Autres immobilisations incorporelles	15	
	3.7.	Tests de dépréciation	15	
	3.8.	Autres actifs financiers	16	
	3.8.2.	Trésorerie et équivalents de trésorerie	16	
	3.8.3.	Subventions publiques à recevoir		
	3.9.	Rémunération en actions	16	
	3.10.	Rachat et remise en circulation d'actions ordinaires (actions propres)	17	
	3.11.	Provisions et contrepartie conditionnelle dans le cadre d'un regroupement	d'entrep	rises
	3.12.	Engagements de retraite	17	

	3.13. Chiffre d'affaires	18
	3.14. Contrats de location et sous location	18
	3.15. Impôt sur le résultat	18
	3.16. Passifs financiers comptabilisés au coût amorti	19
	3.17. Passif financier pouvant entrainer le rachat d'instruments de capitaux prop	res20
	3.18. Événements postérieurs à la clôture Événements postérieurs à la clôture	20
4.	ESTIMATIONS ET JUGEMENTS COMPTABLES DETERMINANTS	20
	4.1. Juste valeur des instruments financiers	20
	4.2. Accords de licence concédés	21
	4.3. Emprunt souscrit auprès de Kreos	22
	4.4 Objectifs société	24
	4.5 Contexte économique	24
	4.6 Dépréciation d'actifs incorporels	25
5.	PRODUITS ET CHARGES	26
	5.1. Information sectorielle	26
	5.2. Chiffre d'affaires des collaborations	26
	5.3. Paiements de redevances à PFIZER	27
	5.4. Chiffre d'affaires net des collaborations	27
	5.5. Frais de recherche et développement	27
	5.6. Frais administratifs.	28
	5.7. Autres produits	28
	5.8. Autres charges	28
	5.9. Charges par nature	28
	5.9.1. Frais de personnel	29
	5.9.2. Résultat financier	29
6.	IMPOT SUR LE RESULTAT	30
7.	RESULTAT PAR ACTION	30
	7.1 Résultat de base par action	30
8.	IMMOBILISATIONS CORPORELLES	31
	8.1 Décomposition par nature	31
	8.2 Variation de l'exercice	32
9.	IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	33
	9.1 Décomposition par nature	
	9.2 Variation de l'exercice	34
10.	GOODWILL	
11.	SUBVENTIONS PUBLIQUES À RECEVOIR	
12.	AUTRES ACTIFS COURANTS ET CHARGES CONSTATEES D'AVANCE	
13.	AUTRES ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS	
14.	TRÉSORERIE ET ÉQUIVALENTS DE TRÉSORERIE	37
15.	CAPITAL EMIS ET RESERVES	37

	15.1	Options de souscription d'actions	38	
	15.2	Bons de souscription d'actions	39	
	15.3	Actions gratuites	39	
16.	PAIEMENT EN ACTIONS39			
	16.1	Options de souscription ou d'achat d'actions	39	
	16.2	Bons de souscription d'actions	42	
	16.3	Actions gratuites	43	
17.	PROV	ISIONS COURANTES ET NON COURANTES	46	
18.	ENGA	ENGAGEMENTS DE RETRAITE46		
19.	PRODUITS DIFFERES			
20.	PASSI	FS FINANCIERS COURANTS ET NON COURANTS	47	
21.	PASSIFS D'IMPOTS DIFFERES			
22.	AUTR	ES PASSIFS COURANTS	49	
23.	ENGA	GEMENTS HORS BILAN	49	
	23.1	Accords de licence	49	
	23.2.	Autres engagements à verser	52	
	23.2.1 Engagement Kréos			
	23.2.2 Engagement R&D			
24.	OBJE	CTIFS, POLITIQUES ET PROCEDURES DE GESTION DU CAPITAL	53	
25.	OBJECTIFS ET POLITIQUES DE GESTION DES RISQUES FINANCIERS53			
	25.1.	Risque de change	53	
	25.2.	Risque de taux d'intérêt	53	
	25.3.	Risque de marché	54	
	25.4.	Risque de liquidité	54	
	25.5.	Risque de crédit	54	
	25.6.	Juste valeur	54	
26.	RELA	TIONS AVEC LES PARTIES LIEES	54	
27.	PASSIFS EVENTUELS, LITIGES ET ENGAGEMENTS ENVERS LES SALARIES ET LES MANDATAIRES SOCIAUX55			
	27.1	Litiges	55	
	27.1.1	Litiges avec Teva Pharmaceutical	55	
	27.1.2	Litige avec la société Gland Pharma	56	
	27.1.3	Litige avec l'administration fiscale	56	
	27.1.4	Litige avec L'URSSAF	56	
	27.2	Engagements envers les membres du comité de direction et le mandataire	social .57	
28.	LISTE	DES SOCIETES CONSOLIDEES	57	
29.	HONO	HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES58		
30.		EMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE		

1. INFORMATIONS GÉNÉRALES

Nicox S.A (« la Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est situé 2405 route des Dolines, Drakkar 2, Bât D, 06560 Valbonne. La Société est cotée sur Euronext Paris (COX.PA), a un centre de recherche et de développement préclinique en Italie et un centre de développement aux États-Unis.

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 un programme en phase 3 de développement clinique dans le glaucome (la première étude a été achevée, la seconde étude est en cours), un candidat médicament à un stade de développement préclinique dans les maladies de la rétine, un candidat médicament au stade de développement dans la sécheresse oculaire avec un partenaire, licencié pour le marché chinois, et deux produits licenciés commercialisés par des partenaires exclusifs.
- NCX 470, un nouveau collyre bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO) est en phase 3 de développement clinique pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'étude Mont Blanc, la première des deux études cliniques de phase 3 a été achevée et les résultats annoncés en octobre 2022. La deuxième étude de phase 3 Denali, est actuellement en cours et les résultats sont attendus en 2025. Les études Mont Blanc et Denali ont été conçues afin de se conformer aux exigences réglementaires pour des études de sécurité et d'efficacité de phase 3 pour des demandes d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Chine. Deux études de phase 3b supplémentaires visant à évaluer le mécanisme d'action double du NCX 470 dans la réduction de la PIO et les potentiels effets bénéfiques du NCX 470 sur la rétine devraient démarrer au premier semestre 2023. Nicox recherche des partenariats pour le NCX 470 pour les marchés américain et japonais.Le NCX 470 fait l'objet d'un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour la Chine et l'Asie du Sud-Est.
- NCX1728 un inhibiteur de la phosphodiestérase 5 (PDE5-5) donneur de NO est le principal candidat d'une nouvelle classe de molécules donneuses de NO basées sur l'activité modulée par le NO NCX1728, est actuellement en évaluation préclinique pour un développement dans les maladies de la rétine.
- NCX 4251, une suspension ophtalmique innovante et brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone, est en développement pour les patients atteints de sécheresse oculaire. Le développement futur du NCX 4251 aux États-Unis nécessitera une mise à niveau de l'échelle de fabrication suivie de deux études cliniques d'efficacité supplémentaires, chacune évaluant un signe et un symptôme de la sécheresse oculaire, des données de sécurité à long terme et certaines données cliniques et non cliniques supplémentaires permettant la soumission de demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. La Société recherche un partenaire pour poursuivre le développement du NCX 4251 pour le marché américain. Le NCX 4251 fait l'objet d'un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour la Chine.
- VYZULTA®, indiqué pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif mondial avec Bausch + Lomb. VYZULTA est commercialisé, dans plus de 15 pays, dont les Etats-Unis, et est également approuvé dans un certain nombre d'autres pays.
- ZERVIATE®, indiqué pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques, est commercialisé aux Etats-Unis par le partenaire exclusif américain de Nicox, Eyevance

Pharmaceuticals, une filiale de la société Santen Pharmaceutical Co., Ltd. Le partenaire chinois exclusif de Nicox, Ocumension Therapeutics, pour le développement et la commercialisation de ZERVIATE en Chine et dans la majorité des pays d'Asie du Sud-Est a achevé une étude clinique de phase 3 en Chine pour ZERVIATE et une demande d'autorisation de mise sur le marché chinois est en cours de préparation. ZERVIATE fait également l'objet d'accords de concession de licence exclusifs pour son développement et sa commercialisation dans d'autres territoires.

Tous les montants ont été arrondis au millier le plus proche, sauf indication contraire.

Les entités qui composent le Groupe au 31 décembre 2022 sont présentées à la note 28.

2. PRINCIPES COMPTABLES

2.1. Base de présentation et déclaration de conformité

Les comptes consolidés sont établis conformément au référentiel comptable IFRS (International Financial Reporting Standards)), et au référentiel IFRS adopté par l'Union Européenne au 31 décembre 2022. Les chiffres comparatifs sont les chiffres au 31 décembre 2021.

Le Conseil d'administration de la Société a arrêté les états financiers consolidés le 15 mars 2023. Ils seront soumis pour approbation à l'Assemblée générale des actionnaires.

Le Groupe a préparé ses états financiers conformément au principe de continuité d'exploitation. Le Groupe estime actuellement disposer d'une trésorerie suffisante pour maintenir ses activités et assurer ainsi une continuité d'exploitation pendant les douze prochains mois. (cf note 25.4)

2.2. Nouvelles normes, interprétations et amendements.

Les normes, amendements et interprétations suivants adoptés par l'Union européenne, sont d'application obligatoire au 31 décembre 2022 mais n'ont aucun impact significatif sur les états financiers du Groupe :

- Modifications d'IAS 1- Classement des passifs en tant que passifs courants ou non courants
- Modifications d'IFRS 3, Regroupements d'entreprises ;
- Modifications d'IAS 16 Revenus pré-utilisation d'un actif corporel;
- Modifications d'IAS 37, Contrats déficitaires ;
- Améliorations annuelles 2018-2020.

2.3. Normes amendements et interprétations émis mais non encore en vigueur

2.3.1. Normes et amendements IFRS publiés mais non encore applicables

Les normes, amendements et interprétations suivants ont été publiés par l'IASB mais n'ont pas encore été adoptés par l'Union Européenne ou ne sont pas encore applicables au 31 décembre 2022. L'impact potentiel de ses normes sur l'état du résultat net, de la situation financière ou des flux de trésorerie du Groupe est en cours d'évaluation.

- Modifications d'IAS 1 Présentation des états financiers ; classement d'un emprunt assorti de clauses restrictives
- Modifications d'IAS 8 Méthodes comptables, changements d'estimations comptables et erreurs ;
- Modification d'IFRS 16 Obligation locative dans une cession-bail;
- IFRS 17 Contrats d'assurance;
- Modification d'IAS 12 impôts sur le résultat.

3. PRINCIPALES POLITIQUES COMPTABLES

Le Groupe a appliqué les politiques comptables suivantes de manière uniforme à toutes les périodes présentées dans les présents états financiers consolidés.

3.1. Principes de consolidation

3.1.1. Filiales

Les filiales sont des entités contrôlées par le Groupe. Le Groupe contrôle une filiale lorsqu'il est exposé, ou qu'il a droit, à des rendements variables en raison de son investissement dans l'entité, et qu'il a la capacité d'influencer ces rendements du fait du pouvoir qu'il détient sur cette entité quant à la détermination des politiques financières et opérationnelles. Les états financiers des filiales sont inclus dans les états financiers consolidés à partir de la date à laquelle le contrôle est obtenu, et ce jusqu'à la date à laquelle le contrôle cesse. Avec une participation de 100%, le Groupe contrôle toutes les entités légales incluses dans la consolidation.

3.1.2. Perte de contrôle

Quand le Groupe perd le contrôle d'une filiale, il en décomptabilise les actifs et passifs ainsi que tous les intérêts minoritaires et les autres éléments du résultat global / pertes comptables susceptibles d'être reclassés dans les résultats. Toute perte ou tout profit encouru lors de la perte de contrôle sera reconnu dans les résultats. Toute participation conservée dans l'ancienne filiale est évaluée à sa juste valeur à la date de la perte de contrôle.

3.1.3. Transactions éliminées lors de la consolidation

Les soldes bilanciels et les transactions, les produits et les charges résultant des transactions intragroupes sont éliminés.

3.2. Regroupements d'entreprises

Tout excédent du coût d'une acquisition (contrepartie transférée) sur la quote-part du Groupe dans la juste valeur nette des actifs et passifs identifiables de l'entreprise acquise donne lieu à la comptabilisation d'un goodwill.

En conformité avec l'IAS 36 – Dépréciation d'actifs, le goodwill est évalué au coût, diminué du cumul des pertes de valeur.

Le goodwill fait l'objet au moins une fois par an d'un test de dépréciation pour l'Unité Génératrice de Trésorerie (UGT) du Groupe et chaque fois que des événements ou des circonstances indiquent la possibilité d'une perte de valeur. De tels événements et circonstances supposent des changements significatifs susceptibles d'avoir un impact durable sur la substance de l'investissement d'origine.

Le *goodwill* dérivant de l'acquisition d'entités étrangères est évalué dans la devise fonctionnelle de l'entité acquise et converti en euros en utilisant le taux de change en vigueur à la fin de la période considérée.

3.3. Participations et actifs représentatifs d'un droit de créance

Les actifs financiers comprennent les titres de participation et les actifs représentatifs d'un droit de créance dans les sociétés non consolidées.

Les actions non consolidées et non cotées sur un marché actif sont évaluées à la juste valeur par le biais du résultat net.

Les actifs représentatifs d'un droit de créance sont évalués au coût amorti.

Les intérêts financiers des actifs représentatifs d'un droit de créance calculés selon la méthode du taux effectif d'intérêt sont crédités sur la ligne « produits financiers » de l'état du résultat net.

3.4. Transactions en monnaie étrangère et conversion en euros

Les états financiers consolidés sont présentés en euros.

3.4.1. Transactions en devise étrangère

Les transactions en devises étrangères sont converties dans les devises fonctionnelles respectives des filiales du Groupe selon le taux de change en vigueur à la date desdites transactions.

Les actifs et passifs libellés en devises étrangères sont convertis dans la devise fonctionnelle selon le taux de change en vigueur à la fin de la période comptable jusqu'au règlement. Les écarts de change lors du paiement sont comptabilisés dans l'état consolidé du résultat net.

3.4.2. Conversion en euros

Les écarts de change résultent de la conversion en euros de l'ensemble des actifs et passifs, et compte de résultat des entités consolidées préparées dans une autre devise. Les écarts de conversion sont comptabilisés dans la réserve de conversion parmi les autres éléments du résultat global.

Lorsqu'une activité à l'étranger est cédée, en totalité ou partiellement, et qu'il y a perte de contrôle, le montant cumulé des écarts de conversion afférents doit être reclassé dans l'état du résultat net en tant que perte ou profit sur cession. Si le Groupe cède une partie de sa participation dans une filiale tout en conservant le contrôle, une part proportionnelle du montant cumulé des écarts de conversion est réattribuée aux participations ne donnant pas le contrôle.

3.5. Immobilisations corporelles

Une immobilisation corporelle est évaluée au coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur. Lorsque des composants significatifs des immobilisations corporelles ont des durées d'utilité différentes, ils sont comptabilisés en tant qu'immobilisations corporelles distinctes (composants majeurs). Le profit ou la perte sur cession d'immobilisations corporelles est comptabilisé(e) en résultat net. Les coûts directement attribuables à l'acquisition sont capitalisés.

Les dépenses ultérieures sont activées uniquement s'il est probable qu'il y aura des avantages économiques associés à cet élément qui iront au Groupe.

L'amortissement est calculé de manière à répartir intégralement le coût de l'immobilisation corporelle, après déduction de sa valeur résiduelle, selon un mode linéaire sur la durée d'utilité estimée. Les actifs loués et retraités au titre d'IFRS 16 sont amortis sur la plus courte de la durée du contrat de location et de leur durée d'utilité à moins que le Groupe n'ait une certitude raisonnable qu'il deviendra propriétaire à la fin du contrat de location. Les terrains ne sont pas amortis.

Les amortissements sont calculés linéairement sur la base d'une estimation de la durée d'utilité des immobilisations.

Les durées d'utilité estimées des immobilisations corporelles pour la période en cours et la période comparative sont les suivantes :

Équipement de laboratoire	8 ans
Équipement informatique	3-5 ans
Véhicules de fonction	3-5 ans
Constructions	3-5 ans
Équipement et agencement de bureau	5-10 ans
Mobilier	9-10 ans

Les modes d'amortissement, les durées d'utilité et les valeurs résiduelles sont revus à chaque date de clôture et ajustés si nécessaire.

3.6. Immobilisations incorporelles

3.6.1. Recherche et développement

3.6.1.1 Activités de recherche et développement générées en interne

Le Groupe ne capitalise pas les frais de développement générés en interne. En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les six critères d'immobilisation (établis par IAS 38 – *Immobilisations incorporelles*) ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, ces frais générés en interne avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, principalement les coûts d'études cliniques, sont généralement comptabilisés directement en dépense lorsqu'ils sont encourus, comme *Frais de recherche et développement*.

Le Groupe sous-traite ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. Il reconnaît ces dépenses sur la base d'un pourcentage du travail effectivement réalisé.

3.6.1.2 Activités de recherche et développement acquises séparément

Les paiements au titre d'activités de recherche et développement acquises séparément sont capitalisés au poste *Activités de recherches acquises séparément* à condition qu'elles correspondent à la définition d'une immobilisation incorporelle. Les activités de recherche et développement acquises séparément par le Groupe qui sont payées au travers de compléments de prix conditionnés, ne sont pas capitalisées à ce titre car elles ne peuvent être évaluées de façon fiable au moment de l'acquisition.

3.6.2. Immobilisations incorporelles acquises dans le cadre d'un regroupement d'entreprises

Les immobilisations incorporelles acquises dans le cadre d'un regroupement d'entreprises se rapportant aux projets de recherche et développement en cours et aux médicaments actuellement commercialisés et pouvant être évalués de manière fiable sont identifiés séparément du goodwill, évalués à la juste valeur et capitalisés en *Immobilisations incorporelles* conformément à la norme IFRS 3 – *Regroupements d'entreprises* et à IAS 38 – *Immobilisations incorporelles*. Un passif d'impôt différé correspondant est également comptabilisé si une différence temporelle déductible ou imposable existe.

Les projets de recherche et développement en cours, acquis dans le cadre d'un regroupement d'entreprises, sont amortis selon un mode linéaire sur la durée d'utilité estimée, à partir de la date d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché sous réserve que le développement de l'actif soit complétement achevé. Dans le cas d'activités de développements additionnelles postérieures à l'autorisation de mise sur le marché et nécessaires à l'achèvement de l'actif, la date de début des amortissements correspond à la date d'achèvement de cet actif.

Les droits des médicaments commercialisés par le Groupe sont amortis selon un mode linéaire sur leur durée d'utilité. Ils sont établis sur la base des prévisions de flux futurs de trésorerie en tenant compte, entre autres facteurs, de la période de protection légale des brevets correspondants. En juin 2019, suite à l'achèvement de l'actif, le Groupe a commencé à amortir ZERVIATE pour les droits portant sur le territoire américain mais a intégralement déprécié cet actif en 2021 suite à l'évolution du marché américain des topiques antiallergiques.

3.6.3. Activités de Recherche et Développement acquises séparément

Les paiements relatifs aux activités de recherche et développement acquises séparément sont capitalisés dans le poste "Activités de recherche et développement acquises séparément", à condition qu'ils correspondent à la définition d'un actif incorporel : une ressource qui est (i) contrôlée par le Groupe, (ii) supposée générer des avantages économiques futurs pour le Groupe et (iii) identifiables (c'est-à-dire séparés ou découlant de droits

contractuels ou légaux). Conformément aux dispositions d'IAS 38.25, la première condition de capitalisation (la probabilité que l'entité obtienne des avantages économiques futurs de l'actif) est considérée comme remplie pour les activités de recherche et de développement acquises séparément. Considérant que le montant des paiements est vérifiable, la deuxième condition de capitalisation (ce coût peut être mesuré avec précision) a également été remplie. Par conséquent, le paiement du montant initial et les paiements échelonnés à des tiers pour des produits pharmaceutiques qui n'ont pas encore obtenu l'autorisation de mise sur le marché sont capitalisés en immobilisations incorporelles et sont amortis selon la méthode de l'amortissement linéaire sur leur durée de vie utile, à compter de la date à laquelle cette autorisation est obtenue.

Les activités de recherche et développement acquises séparément par le Groupe devaient être rémunérées au moyen d'une contrepartie éventuelle et, de ce fait, n'ont pas été capitalisées, car elles ne pouvaient pas être évaluées de manière fiable au moment de l'acquisition.

3.6.4. Autres immobilisations incorporelles

Les autres immobilisations incorporelles qui ont été acquises par le Groupe et ayant une durée d'utilité finie, notamment les brevets, sont comptabilisés à leur coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur.

Les immobilisations incorporelles sont amorties selon un mode linéaire sur leur durée d'utilité estimée.

Les durées d'utilité estimées pour la période en cours et la période comparative sont les suivantes :

Logiciels informatiques	3-5 ans
Brevets	Jusqu'à expiration du brevet

Les méthodes d'amortissement et les durées d'utilité sont révisées à chaque date de clôture et ajustées si nécessaire.

3.7. Tests de dépréciation

Des tests de dépréciation sont menés sur les immobilisations incorporelles dès lors que des indices de perte de valeur sont identifiés. Les immobilisations incorporelles en cours, les immobilisations incorporelles non amortissables et le goodwill sont testés au minimum une fois par année, lors du dernier trimestre.

Pour les tests de dépréciation du goodwill, le Groupe a défini une seule UGT relative à ses activités de recherche et de développement pharmaceutique. En effet, à la suite de la réorganisation du Groupe consécutive à la cession de l'activité commerciale européenne, le Groupe s'est recentré sur son activité de recherche et développement de produits internationaux. En conséquence, le Groupe n'a plus qu'un seul segment opérationnel, et qu'une seule UGT compte tenu du caractère global des projets de R&D développés.

La méthodologie retenue consiste principalement à comparer la valeur recouvrable de l'UGT du Groupe à l'actif net correspondant (y compris le goodwill).

Le montant recouvrable correspond à la plus élevée des valeurs entre la juste valeur diminuée des coûts de cession et la valeur d'utilité. La valeur d'utilité est déterminée à partir des flux futurs de trésorerie d'exploitation actualisés nécessitant l'utilisation d'hypothèses, d'estimations ou d'appréciations. Les estimations des flux futurs de trésorerie d'exploitation se basent sur un plan stratégique à moyen terme, une extrapolation des flux de trésorerie au-delà du plan stratégique à moyen terme et une valeur terminale.

Des tests de dépréciation complémentaires sont effectués si des circonstances ou événements particuliers indiquent une perte de valeur potentielle. Une analyse de sensibilité des tests de dépréciation figure en note 9 et 10. Les dépréciations relatives au goodwill sont irréversibles.

La valeur des actifs non courants est examinée à chaque date de clôture afin de déterminer s'il existe des indices de perte de valeur. Si un indice de perte de valeur d'un actif non courant existe, le Groupe fait une estimation de la valeur recouvrable de l'actif. Si la valeur comptable de l'actif non courant excède sa valeur recouvrable, l'actif est considéré comme ayant perdu de sa valeur et sa valeur comptable est ramenée à sa valeur recouvrable.

3.8. Autres actifs financiers

3.8.1. Créances clients

Les créances clients et autres créances sont comptabilisées au coût amorti, qui correspond à la valeur nominale des factures, à moins que les conditions de paiement ne nécessitent un ajustement significatif de l'effet d'actualisation de la valeur temps aux taux d'intérêt du marché. Une provision pour moins-value sur les créances clients est comptabilisée si leur valeur recouvrable est inférieure à leur valeur comptable.

3.8.2. Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les dépôts liquides et à court terme figurants dans l'état de la situation financière regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les dépôts à court terme assortis d'une échéance inférieure à trois mois, qui sont soumis à un risque de changement de valeur insignifiant.

3.8.3. Subventions publiques à recevoir

Le *Crédit d'Impôt Recherche* (CIR) est accordé aux entreprises par les autorités fiscales françaises dans le but de les encourager à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entreprises qui sont en mesure de démontrer qu'elles engagent des dépenses de recherche répondant aux critères du CIR bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de leur impôt sur le revenu de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, et pendant les trois exercices suivants. Si les impôts dus ne suffisent pas à couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois ans, la différence est remboursée au Groupe en liquidités par les autorités fiscales françaises. Le Groupe répond également à certains critères qui le font entrer dans la catégorie des petites et moyennes entreprises, ce qui lui permet de demander un paiement immédiat du CIR. Les dépenses prises en compte dans le calcul du CIR ne comprennent que les dépenses consacrées à la recherche.

Le Groupe a conclu que le CIR répondait à la définition d'une subvention publique selon la définition visée par IAS 20 – *Comptabilisation des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique*, et le comptabilise en tant qu'autre produit au sein du résultat opérationnel de l'état du résultat net.

3.9. Rémunération en actions

Le Groupe octroie à ses salariés, y compris ses dirigeants, une rémunération qui est fondée sur des actions (options sur actions et actions gratuites). Certains non-salariés (consultants, membres du comité consultatif clinique sur le glaucome) qui entrent dans la définition donnée par la norme IFRS 2 – *Paiement fondé sur des actions* de la catégorie « employés et assimilés » reçoivent également une rémunération réglée en instruments de capitaux propres (bons de souscription d'actions) en contrepartie des services qu'ils rendent au Groupe.

L'ensemble des attributions actives à ce jour ont été soumises à des conditions de performance rendant l'attribution définitive incertaine tant que les critères de performance ne sont pas remplis. De ce fait, l'évaluation à la juste valeur des services reçus est révisée à chaque clôture jusqu'à l'attribution définitive des paiements en actions. Pour les options de souscription d'actions, les résultats des évaluations sont calculés avec la formule de Black et Scholes. La volatilité à long terme attendue a été déterminée sur la base de la moyenne des historiques de volatilité de la Société. Du fait des anticipations du Groupe, aucun versement de dividende n'est prévu pour les prochaines années. Les bons de souscription d'actions attribués aux membres du comité consultatif clinique sur le glaucome font l'objet d'une évaluation à la juste valeur à la date d'attribution selon la formule de Black et Scholes.

Le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres, sur la période d'acquisition des droits. Cette période se termine à la date à laquelle les droits à la rémunération sont pleinement acquis. La charge cumulée enregistrée pour ces transactions à chaque fin d'exercice jusqu'à la date d'acquisition des droits est le reflet de cette période d'acquisition et du nombre d'actions qui seront finalement acquises. L'estimation de la charge est révisée si des informations ultérieures indiquent que le nombre d'actions dont l'acquisition est attendue diffère de l'estimation précédente.

Si le bénéficiaire d'une rémunération réglée en instruments de capitaux propres quitte le Groupe en l'absence de décision contraire adoptée par le Conseil d'administration, il n'acquiert pas les droits lui permettant de disposer des instruments de capitaux propres qui lui ont été octroyés et, en conséquence, aucune charge n'est constatée. En revanche, si le bénéficiaire cesse sa collaboration avec le Groupe après la période d'acquisition des droits, ou s'il continue ses activités avec le Groupe sans jamais exercer ses droits, la charge comptabilisée antérieurement ne sera pas reprise.

3.10. Rachat et remise en circulation d'actions ordinaires (actions propres)

Le Groupe a mis en œuvre un programme de rachat d'actions autorisé par l'assemblée générale ordinaire du 16 juin 2020 dont l'objectif est l'animation de la liquidité de l'action Nicox par un prestataire d'investissement dans le cadre d'un contrat de liquidité. Lorsque le Groupe rachète ses propres instruments de capitaux propres, le montant de la contrepartie payée y compris les coûts directement attribuables est comptabilisé en diminution des capitaux propres. Les actions rachetées sont classées en tant qu'actions propres dans la réserve pour actions propres. Lorsque les actions propres sont vendues ou remises en circulation, le montant reçu est comptabilisé en augmentation des capitaux propres, et le solde positif ou négatif de la transaction est présenté en réserves.

3.11. Provisions et contrepartie conditionnelle dans le cadre d'un regroupement d'entreprises

Une provision est comptabilisée quand le Groupe a une obligation juridique ou implicite à l'égard d'un tiers résultant d'un événement passé, quand il est probable que le règlement de cette obligation nécessite une sortie de ressources financières sans contrepartie à recevoir au moins équivalente et qu'une estimation fiable du montant des coûts découlant de l'obligation peut être effectuée. Le montant de la provision est la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation à la date de clôture. Afin de déterminer le montant actualisé de l'obligation, le taux d'actualisation est un taux avant impôt en vigueur sur le marché qui reflète la valeur temps de l'argent ainsi que les risques inhérents à l'obligation. L'augmentation de la provision due à l'écoulement du temps est enregistrée en charges d'intérêts.

A l'exception des passifs éventuels liés aux regroupements d'entreprises ainsi qu'aux acquisitions d'actifs, les passifs éventuels ne sont pas comptabilisés mais sont présentés dans les notes des états financiers, sauf si la probabilité d'une sortie de ressources est très faible.

Une contrepartie éventuelle est enregistrée dans les capitaux propres si le paiement de la contrepartie est réglé par un nombre fixe d'instruments de capitaux propres ; dans les autres cas, elle est inscrite en passifs financiers liés à un regroupement d'entreprises. Une contrepartie éventuelle liée à un regroupement d'entreprises est comptabilisée à sa juste valeur à la date d'acquisition indépendamment de la probabilité de paiement. Si la contrepartie éventuelle est initialement comptabilisée comme passif financier, les ajustements postérieurs de passifs sont enregistrés dans l'état consolidé du résultat net sur la ligne « Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles ».

3.12. Engagements de retraite

Les engagements du Groupe résultant de régimes de retraite à prestations définies sont déterminés en utilisant la méthode actuarielle des unités de crédit projetées. Ces régimes ne sont pas financés. L'évaluation de ces engagements a lieu à chaque date de clôture. Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions économiques prévalant dans le pays concerné. Les engagements

du Groupe sont inscrits au passif du bilan. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en autres éléments du résultat global au cours de l'exercice.

3.13. Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires du Groupe provient de concessions de licences correspondant à des candidats médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché ou licencié à des partenaires en charge de leur développement.

Les redevances reçues en rémunération de ventes sur des produits licenciés à des partenaires sont comptabilisées en Chiffre d'affaires dès lors que les ventes sont réalisées. Le groupe reconnait le chiffre d'affaires issu de ces licences de propriété intellectuelle en conformité d'IFRS 15.

Pour ce faire, le groupe identifie si la licence concédée correspond à un droit d'accès ou à un droit d'usage, ce qui permet de déterminer la méthode de reconnaissance des différents paiements d'étapes prévus au contrat.

Le chiffre d'affaires issu de paiements d'étapes basés sur des objectifs de niveaux de ventes d'un produit ou sur des royalties basées sur les ventes est reconnu lorsque les objectifs de niveaux de ventes ou les ventes sur lesquelles portent les royalties sont réalisés dans le cadre de licence.

Le chiffre d'affaires issu de contrepartie variable n'est comptabilisé que dans la seule mesure où il est hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative à la contrepartie variable ne donnera pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé.

3.14. Contrats de location et sous location

Un locataire comptabilise un actif associé au droit d'utilisation et un passif financier qui représente la dette de location. : Le droit d'utilisation n'est pas comptabilisé sur une ligne séparée mais dans la ligne correspondante de l'actif sous-jacent. Le droit d'utilisation est amorti sur la durée prévue de la location et le passif locatif, initialement comptabilisé à la valeur actuelle des loyers sur la durée prévue de la location, est dénoué au taux d'intérêt implicite du contrat de location si celui-ci peut être aisément établi, ou au taux d'emprunt marginal dans le cas contraire.

Dans l'état du résultat, l'amortissement du droit d'utilisation est inclus dans la marge opérationnelle avant amortissement des immobilisations incorporelles et une charge financière correspondant à l'intérêt sur la dette de location est comptabilisée en frais financiers.

Dans l'état des flux de trésorerie, les intérêts débiteurs versés sont affectés aux flux de trésorerie liés aux activités d'exploitation et le remboursement de la dette de location est affecté aux flux de trésorerie liés aux activités de financement.

Un contrat de sous-location des locaux de la filiale Nicox Ophthalmics a été signé fin juillet 2022 avec Goodwill Industries.

Ce contrat a été classé en sous-location financement par référence au droit d'utilisation issu du contrat de location principal.

Au 31 Décembre 2022, le droit d'utilisation issu du contrat de location principal a été décomptabilisé, une créance a été constatée pour une valeur égale à l'investissement net dans le contrat de sous-location, la différence entre le droit d'utilisation et l'investissement net dans le contrat de location a été passé en résultat (perte) et la dette de loyers (au titre du contrat de location principal) a été maintenue au passif.

3.15. Impôt sur le résultat

L'impôt sur le résultat comprend l'impôt exigible et les impôts différés. Il est comptabilisé en résultat net sauf s'il se rattache à des éléments qui sont comptabilisés directement en capitaux propres ou en autres éléments du résultat global.

L'impôt exigible inclut le montant estimé de l'impôt dû (ou à recevoir) au titre du résultat imposable d'un exercice ou tout ajustement du montant de l'impôt exigible au titre des exercices précédents. Il est calculé sur la base des taux d'impôts adoptés ou en passe de l'être à la date de clôture.

Les actifs et passifs d'impôts exigibles sont compensés si certains critères sont satisfaits.

Les impôts différés sont calculés sur la base des différences temporelles qui existent entre la valeur comptable et la valeur fiscale des actifs et passifs. Les éléments suivants ne donnent pas lieu à la constatation d'impôt différé :

- Différences temporelles liées à la comptabilisation initiale d'un actif ou d'un passif dans une transaction qui n'est pas un regroupement d'entreprises et qui n'affecte ni le résultat comptable ni le résultat fiscal;
- Différences temporelles liées à des participations dans des filiales, entreprises associées et partenariats dans la mesure où le Groupe est capable de contrôler la date du reversement des différences temporelles et qu'il est probable que ces différences ne s'inverseront pas dans un avenir prévisible.

Les passifs d'impôt différé sont comptabilisés sur toutes les différences temporelles entre la valeur comptable et la valeur fiscale des actifs et passifs acquis lors d'un regroupement d'entreprises.

Des actifs d'impôt différé sont comptabilisés au titre des pertes fiscales, les déficits fiscaux non utilisés, les crédits d'impôt non utilisés et les différences temporelles déductibles dans la mesure où il est probable que de futurs produits imposables contre lesquels ces actifs pourront être utilisés soient disponibles pour le Groupe. Les actifs d'impôt différé sont révisés à chaque date de clôture et sont annulés dans la mesure où il devient improbable qu'un bénéfice imposable suffisant sera disponible.

Les actifs d'impôt différé non comptabilisés sont réévalués à chaque date de clôture et sont comptabilisés s'il s'avère probable que le Groupe disposera de bénéfices imposables futurs suffisants contre lesquels ils pourront être utilisés.

L'impôt différé est évalué aux taux d'imposition dont l'application est attendue sur les différences temporelles lorsqu'elles sont reprises, sur la base des taux d'impôt qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture.

L'évaluation des impôts différés doit refléter les conséquences fiscales qui résulteraient de la façon dont le Groupe s'attend, à la date de clôture, à recouvrer ou à régler la valeur comptable de ses actifs et passifs.

Les actifs et passifs d'impôt différés sont compensés sous réserve de satisfaire certains critères.

3.16. Passifs financiers comptabilisés au coût amorti

Les emprunts et autres dettes financières, sont comptabilisés à l'origine à leur juste valeur diminuée des coûts de transactions directement attribuables puis au coût amorti calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif. La fraction à moins d'un an des dettes financières est présentée en « dettes financières courantes ».

Concernant la dette Kreos, la restructuration de la dette survenue en 2021 étant évaluée comme étant substantielle conformément à la norme IFRS 9, la dette a été considérée comme éteinte en contrepartie de l'émission de trois nouvelles dettes qui ont été comptabilisées à leur juste valeur à la date de la restructuration. La différence entre la valeur nette comptable de la dette éteinte et la juste valeur des nouvelles dettes a été comptabilisée en charges financières dans le compte de résultat. La totalité des frais et commissions encourus sur cette opération a été comptabilisée directement en résultat en frais administratifs.

L'obligation convertible est considérée comme un instrument financier composé de deux éléments : une composante obligataire enregistrée en dette à sa juste valeur et une composante action. Cette option de conversion répondant à la définition d'un instrument de capitaux propres conformément à IAS 32, a été comptabilisée en capitaux propres. La composante dette de l'obligation convertible a été comptabilisée à la date de renégociation sur la base de sa juste valeur. (cf note 20).

3.17. Passif financier pouvant entrainer le rachat d'instruments de capitaux propres

Dans le cadre de l'augmentation de capital réalisée en novembre 2022 sous forme d'ABSA (Actions ordinaires chacune assortie d'un Bon de Souscription d'Action) pour un montant de 10 millions d'euros auprès d'un seul souscripteur, la Société Armistice Capital, la Société a consenti à la Société Armistice Capital une option « Put Option » dans laquelle la Société s'est engagée contractuellement sous certaines conditions à racheter à la Société Armistice Capital les BSA (cf note 4.7).

Cette « Put Option » a été conclue contractuellement entre la Société et la Société Armistice Capital de façon séparée des BSA. Ainsi, en cas de cession des BSA à un autre porteur, le droit de demander le rachat des BSA ne lui serait pas transféré. Conformément à la norme IAS 32, le BSA est considéré comme un instrument de capitaux propres.

La vente de la « Put Option » au souscripteur est analysée selon la norme IAS 32 comme un instrument financier (distinct des BSA) qui peut imposer à la Société de racheter ses propres instruments de capitaux propres (ici les BSA) en contrepartie d'un montant de trésorerie.

Conformément au paragraphe IAS 32.23, cette option octroyée au souscripteur crée pour la Société un passif financier à hauteur de la valeur actualisée du montant du rachat (cf note 20). A la date d'émission, la valeur de remboursement des BSA au titre du « Put Option » a été comptabilisée en dette financière en contrepartie des capitaux propres. Cette dette est par la suite évaluée conformément à IFRS 9 et toute réévaluation ultérieure de sa valeur de remboursement est comptabilisée en résultat (cf note 5.7.2). Si le « Put Option » expire sans remboursement du BSA, la valeur comptable du passif financier à cette date sera reclassée directement en capitaux propres.

3.18. Événements postérieurs à la clôture Événements postérieurs à la clôture

Les états financiers consolidés sont ajustés pour refléter des événements ultérieurs altérant les montants relatifs aux situations existantes à la date de clôture. Les ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration. Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans la note 30.

4. ESTIMATIONS ET JUGEMENTS COMPTABLES DETERMINANTS

La préparation des états financiers consolidés nécessite, de la part de la direction du Groupe, d'exercer son jugement, d'effectuer des estimations et de faire des hypothèses qui ont un impact sur l'application des méthodes comptables et sur les montants comptabilisés dans les états financiers.

Les estimations et les hypothèses sous-jacentes sont réexaminées de manière continue. Les révisions de ces estimations sont comptabilisées de façon prospective. Les informations sur l'utilisation des estimations, des hypothèses et des jugements dans le cadre de l'application des politiques comptables qui ont l'impact le plus significatif sur les montants reconnus dans les états financiers consolidés sont indiquées ci-dessous.

4.1. Juste valeur des instruments financiers

En application d'IFRS 13 et IFRS 7, les évaluations à la juste valeur de ces instruments financiers doivent être classées selon une hiérarchie fondée sur les données utilisées pour évaluer la juste valeur de l'instrument. Cette hiérarchie de la juste valeur comprend les niveaux suivants :

• niveau 1: utilisation de cours de marchés actifs (non ajustés) pour des actifs ou passifs identiques que la société a pu observer à la date d'évaluation ;

- niveau 2 : utilisation de cours de marchés actifs pour des actifs ou passifs semblables ou de technique de valorisation dont toutes les données importantes sont fondées sur des informations de marché observables ; et
- niveau 3 : utilisation de techniques de valorisation dont les données importantes ne sont pas toutes fondées sur des informations de marché observables.

Le tableau ci-dessous présente les notes requises par IFRS 7 relatif aux principes de valorisation des instruments financiers.

Nature de l'instrument financier	Principe de valorisation	Niveau de la juste valeur	Modèle de valorisation
Titres de créances négociables, billets de trésorerie, dépôts à vue et dépôts à terme	Coût amorti	n/a	S'agissant d'instruments de durée inférieure à 3 mois, le coût amorti constitue une approximation acceptable de la juste valeur indiquée dans les notes annexes aux comptes consolidés
Dettes financières	Coût amorti	n/a	La juste valeur indiquée dans les notes annexes aux comptes consolidés est déterminée par actualisation des flux futurs résiduels sur la base des données de marché observables à cette date.
Put option	Valeur actualisée	n/a	Le passif financier (correspondant au Put option) doit être comptabilisé initialement à la valeur actuelle du montant du rachat en contrepartie des capitaux propres. Cette valeur est déterminée par actualisation d'une formule Black and Sholes sur la base du cours de l'action à la date de clôture et d'une volatilité minimale de l'action Nicox prédéfinie contractuellement.
Dettes locatives	Coût amorti	n/a	La dette au titre des loyers futurs est actualisée à l'aide du taux marginal d'emprunt.

4.2. Accords de licence concédés

En décembre 2018, Le Groupe, a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics une société internationale spécialisée en ophtalmologie. L'accord porte sur le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 470 pour les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire sur un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan. Le Group a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 470, à leurs frais, dans le territoire précité. Selon les termes de l'accord, Le Groupe a reçu en décembre 2018 d'Ocumension un paiement initial de 3 millions d'euros et pouvait recevoir des paiements additionnels d'un montant de 14.5 millions d'euros liés à l'avancement du développement de NCX 470 jusqu'à

l'approbation réglementaire et des paiements pouvant atteindre 16,25 millions d'euros conditionnés à des objectifs commerciaux, ainsi que des redevances échelonnées de 6% à 12% sur les ventes.

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

Le Groupe a considéré qu'il n'y avait pas de nouvelles obligations de performance dans le cadre de la signature de cet amendement et que 1 million d'euros pouvait être reconnu immédiatement en chiffre d'affaires. Les 14 millions d'euros résiduels (reconnus initialement en produits constatées d'avance) ne sont comptabilisés en chiffre d'affaires que dans la seule mesure où il devient hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative à la contrepartie variable et aux potentielles clauses de remboursement ne donneront pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé. Sur les 14 millions d'euros, reconnus initialement en produits constatés d'avance, les produits résiduels s'élèvent au 31 décembre 2022 à 1.5 millions d'euros et seront reconnus lorsqu'il deviendra hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative aux potentielles clauses de remboursement ne donne pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé. Aucun chiffre d'affaires relatif à ce contrat n'a été reconnu en 2022 contre 3 millions d'euros sur l'ensemble de l'exercice 2021.

Le Groupe a considéré que l'étude conjointe de phase 3 (l'étude Denali) entrait dans le champ de la norme IFRS 11 partenariats et que les dépenses afférentes à cette étude seraient constatées au sein de l'état consolidé du résultat net au fur et à mesure qu'elles sont encourues.

Le Groupe a également amendé en Juillet 2021 l'accord de concession de licence sur ZERVIATE avec Ocumension lui concédant les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIATE® (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% sur les marchés chinois et de la majorité des pays d'Asie du Sud-Est. En conséquence, Ocumension a effectué un paiement immédiat à Nicox d'un montant de 2 millions de dollars au titre du paiement anticipé de toutes les étapes futures de développement et règlementaires pour ZERVIATE. Ces deux millions de dollars ont été intégralement reconnus en chiffre d'affaires sur l'exercice 2021.

Les autres accords de licence n'ayant pas nécessité d'estimations et de jugement comptable déterminant sur l'exercice 2022 sont décrits en note 23.1

4.3. Emprunt souscrit auprès de Kreos

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, Ces tranches ont été versées entre le 1^{er} février 2019 et le 2 janvier 2020. En janvier 2021, Nicox a amendé l'accord de financement obligataire avec Kreos Capital pour introduire une période supplémentaire d'une année, à compter du 1^{er} février 2021, durant laquelle le remboursement a été limité aux seuls intérêts portant sur le principal restant dû et a étendu la durée du prêt de 6 mois jusqu'en juillet 2024. Ce report concernait les trois tranches de l'emprunt et prévoyait un remboursement sur le même calendrier de paiement.

Un nouvel amendement à l'accord de financement obligataire a été signé le 30 novembre 2021. A cette date, le montant du capital restant dû s'élevait à 16,9 millions, montant qui incluait 0,6 million d'euros prépayés lors de l'appel des tranches. Ces 0,6 million correspondent aux dernières échéances de paiement du capital

pour chacune des tranches appelées. Par cet amendement, la période durant laquelle seuls les intérêts sont payés a été étendue de 18 mois jusqu'en juillet 2023 (contre janvier 2022 précédemment) et la date d'échéance du prêt a été reportée de 18 mois jusqu'au 1er janvier 2026. Cet amendement incluait également une option d'extension de la période durant laquelle seuls les intérêts sont payés et une extension de la durée du prêt de six mois supplémentaires en fonction d'objectifs portant sur l'étude de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470. Ces modifications se sont appliquées à 70 % du capital restant dû, hors acompte de 0,6 million d'euros (le « Prêt à Terme »). Le taux d'intérêt de 9,25 % est resté inchangé. En échange de l'extension de la période de remboursement de 18 mois supplémentaire de paiement des seuls intérêts sur le « prêt à terme », 3,3 millions d'euros du capital restant avant l'amendement ont été émis sous forme d'obligations convertibles (le « Prêt Convertible »). Ce prêt convertible est à échéance du 1er janvier 2026, avec le même taux d'intérêt de 9,25 % par an, payable en numéraire. Le Prêt Convertible est garanti par les sûretés en place pour le Prêt à Terme. Cette partie de la dette peut être convertie en actions à la discrétion de Kreos à tout moment (après une période initiale de 60 jours) et ce jusqu'à la date d'échéance du 1er janvier 2026. Le prix de conversion est de 3,67 euros. Si Kreos n'a pas converti les obligations à l'échéance du Prêt Convertible, le montant total du Prêt Convertible sera alors intégralement dû en un seul versement. Si Kreos convertit les obligations, les actionnaires existants s'en trouveraient diluées. Le taux d'intérêt de 9.25% restera inchangé et les intérêts seront dus jusqu'à l'échéance du 1er janvier 2026.

Les 1,8 millions d'euros restants ont été émis sous forme de nouvelles obligations non convertibles avec un taux d'intérêt de 9,25 %, pour une durée identique à celle du prêt convertible et avec une prime supplémentaire payable au moment du remboursement égale à 1,75 fois le montant initial, diminué des intérêts payés sur la duré de l'emprunt. Le taux d'intérêt de 9,25% reste inchangé et les intérêts sont dus jusqu'à l'échéance du 1er janvier 2026.

Suite à sa restructuration, l'emprunt est désormais composé des trois dettes suivantes :

- Obligations convertibles pour un montant nominal de 3 300 milliers d'euros,
- Obligations non convertibles pour un montant nominal de 11 870 milliers d'euros
- Obligations non convertibles avec prime de remboursement pour un montant nominal de 1 787 milliers d'euros

La restructuration de la dette étant considéré comme substantielle conformément à la norme IFRS 9, la dette Kreos pour un montant nominal total de 16 958 000 euros a été considéré comme éteinte en contrepartie de l'émission de trois nouvelles dettes qui ont été comptabilisées à leur juste valeur à la date de restructuration.

La différence entre la valeur nette comptable de la dette éteinte et la juste valeur des nouvelles dettes a été comptabilisée en charges financières dans le compte de résultat, pour un montant de 2 962 000 euros. La totalité des frais et commissions encourus sur cette opération a été comptabilisée directement en résultat, pour un montant de 355 000 euros. L'ensemble de ces opérations a été comptabilisé en 2021. L'obligation convertible est considérée comme un instrument financier composé de deux éléments : une composante obligataire enregistrée en dette à sa juste valeur et une composante action. Cette option de conversion répondant à la définition d'un instrument de capitaux propres conformément à IAS 32, a été comptabilisée en capitaux propres pour un montant de 635 000 euros (avant impôt différé). La composante dette de l'obligation convertible a été comptabilisée à la date de renégociation sur la base de sa juste valeur pour un montant total de 3 268 000 euros.

Postérieurement à la comptabilisation initiale, les obligations comptabilisées en dettes sont évaluées au coût amorti. La valeur comptable de ces obligations comptabilisées en dettes s'élève à 18 700 000 euros au 31 décembre 2022.

Le contrat prévoit divers cas de déchéance du terme de l'emprunt, en particulier la violation d'une obligation matérielle du contrat telle que le paiement des sommes dues ou le défaut de transmission d'informations financières ; le défaut de paiement d'une dette supérieure à \in 150.000 ; l'ouverture d'une procédure judiciaire ou une cessation d'activité ; le changement de contrôle (en cas d'exercice de l'option de vente). Dans les cas de déchéance du terme prévus au contrat, les sommes dues au titre de l'emprunt deviendraient immédiatement

remboursables et, à défaut de paiement, Kreos pourrait activer les sûretés. Il ne peut être garanti que Nicox disposera alors des ressources nécessaires pour faire face à un remboursement anticipé de l'emprunt souscrit.

La Société a consenti des sûretés sur certains de ses actifs corporels et incorporels, 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 Risques liés à la fluctuation des revenus et des taux de changes, fiabilité des placements.

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

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

4.4 Objectifs société

Les objectifs du Groupe sont fixés chaque année par le Conseil d'administration. La réalisation de ces objectifs est un des critères à partir duquel est calculée une partie de la rémunération variable de certains salariés. Par ailleurs, les salariés du Groupe bénéficient d'instruments de rémunération sous la forme de paiements en actions (options de souscription d'actions et actions gratuites). L'attribution définitive de ces paiements en actions est soumise à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à hauteur d'au moins 50 %, des objectifs annuels du Groupe tels que fixés par le Conseil d'administration pour l'année civile concernée. Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués au titre de 2022 (soit 50 % + 1 option) seront définitivement annulés, l'autre moitié des droits restants en vigueur pour ce qui est des options de souscription d'actions et des actions gratuites. La performance des objectifs 2022 a été évaluée par le conseil d'administration à 100 %, ce qui est en ligne avec la charge comptabilisée.

4.5 Contexte économique

Le Groupe surveille attentivement les effets de la pandémie sur ses activités et informe le marché en cas d'impact, notamment sur ses programmes en développement, sur ses besoins en financement ou sur ses revenus. Le Groupe n'a pas identifié de perte de valeur susceptible de conduire à une dépréciation de ces actifs incorporels y compris son Goodwill en raison de la pandémie. Toutefois le Groupe enregistre des retards dans le déroulement du recrutement clinique des patients de l'étude Denali dû à la fois à l'impact continu du COVID-19 en Chine, où 20% des patients doivent être recrutés, et à l'impact à plus long terme sur l'environnement des essais cliniques sur le glaucome causé par la période pandémique.

En ce qui concerne sa trésorerie, le Groupe a conclu au second semestre 2020 des contrats de prêts garantis par l'Etat avec la Société Générale et le LCL d'un montant total de €2 millions dans le contexte de la pandémie de COVID-19. Ces prêts ne sont garantis par aucun actif du Groupe et sont garantis par l'Etat à hauteur de 90 % avec une maturité initiale de 12 mois qui a été prolongée de 12 mois supplémentaires. Nicox a la possibilité d'étendre la période de remboursement de 1 à 5 ans supplémentaires. Par ailleurs le Groupe a réalisé en novembre 2022 une levée de fonds de €10 millions bruts et a restructuré son prêt avec Kreos ce qui lui a permis de sécuriser son horizon de trésorerie jusqu'à mi-juin 2024. La pandémie de COVID-19 a eu un impact sur la progression des programmes de développement du Groupe dans les délais prévus notamment l'étude de phase 3 Denali sur le NCX470, particulièrement sur la partie chinoise de cette étude. Si La pandémie de COVID-19, ainsi que toute autre contexte sanitaire comparable impactait à nouveau le

développement du programme NCX 470, cela pourrait avoir un effet négatif significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière et ses résultats, ainsi que sur son développement et ses perspectives.

Il n'a pas été relevé d'impacts directs à venir sur la situation financière du Groupe à la suite du conflit Russie / Ukraine, déclaré au cours du mois de février 2022. En effet, à la date de ce présent document, le Groupe ne possède aucun client dans ces territoires et ne projette pas d'y développer une activité significative à court ou moyen terme. Le Groupe n'a également aucune exposition directe en termes de recherche et développement. Néanmoins, bien que ce conflit n'ait pas d'impacts significatifs sur la performance du Groupe, ce dernier ne peut, à ce stade, présager des conséquences macroéconomiques de cette situation géopolitique et de son évolution sur sa performance future.

4.6 Dépréciation d'actifs incorporels

En février 2022, Nicox a annoncé que le développement du NCX 4251 se ferait dans l'indication sécheresse oculaire et non dans l'indication blépharite comme initialement envisagé. Cette décision a fait suite aux résultats post hoc de l'étude clinique de phase 2b Mississippi sur le NCX 4251 et à une réunion avec la Food and Drug Administration (FDA) américaine. Nicox a revu intégralement son plan de développement pour le NCX 4251 en conséquence, ce qui a entrainé une dépréciation de cet actif en décembre 2021 d'un montant de \$17 846 000. Cette dépréciation a résulté principalement d'une révision à la hausse des coûts de développement, des délais pour conduire les études et aboutir à une mise sur le marché ainsi que d'une révision du pourcentage de succès alloué aux prochains essais cliniques. Au 30 juin 2022, le Groupe a décidé de chercher un partenaire pour poursuivre le développement du produit en dehors de la Chine où le produit est licencié à Ocumension Therapeutics et a reconnu en conséquence une dépréciation complémentaire de \$11 456 000 au 31 décembre 2022. La valeur nette comptable de NCX 4251 après dépréciation s'élève à désormais \$3 698 000 (€3 467 000) correspondant à la valeur d'utilité déterminée pour cet actif portée exclusivement par le territoire chinois pour lequel les droits ont été licenciés à Ocumension. La dépréciation de l'exercice a été reconnue dans l'état consolidé du résultat net sur la ligne « Dépréciation des immobilisations incorporelles ».

4.7 Option de vente des BSA émise au titre du placement privé réalisé en novembre 2022 Émission des ABSA

Le Groupe a réalisé en novembre 2022 une augmentation de capital sans droit préférentiel de souscription, par émission de 6 849 316 actions ordinaires nouvelles, chacune assortie d'un bon de souscription permettant de souscrire 6 849 316 nouvelles actions ordinaires supplémentaires pendant une période de cinq années suivant l'attribution des bons de souscription d'action (BSA). La souscription était réservée à une ou plusieurs sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective de droit français ou de droit étranger ou personnes physiques investissant habituellement dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique. Un seul souscripteur a participé à cette levée de fonds, la Société Armistice Capital.

Le Conseil d'administration a fixé le prix d'exercice des BSA à 1,70 euros le 21 novembre 2022.

Les caractéristiques des actions ordinaires et des BSA émis respectent la définition d'un instrument de capitaux propres selon IAS 32 et le montant de l'émission des ABSA (soit 10 millions d'euros) a été comptabilisé directement dans les capitaux propres.

Émission d'une option de vente des BSA (maturité novembre 2027)

Dans le cadre du placement privé des ABSA, la Société a consenti à la Société Armistice Capital une option « *Put Option* » dans laquelle NICOX s'est engagée contractuellement sous certaines conditions à racheter à la Société Armistice Capital les BSA. Les caractéristiques contractuelles de cette option de vente des BSA sont les suivantes : Dans l'hypothèse où la Société ferait l'objet, durant la période où les BSA issus de la levée de fonds sont en circulation, d'une opération de fusion par absorption, d'une fusion par création d'une nouvelle société, d'une scission ou d'un changement de contrôle au sens de l'article L. 233-3 I du Code de commerce dont la rémunération consisterait en la remise de titres dont la parité d'échange ferait ressortir une valeur par action inférieure au prix d'exercice des BSA, la Société Armistice Capital ,porteuse des BSA, aura la possibilité de demander à la Société (après la réalisation définitive de l'opération) de racheter ses BSA à un prix déterminé selon une formule Black Scholes. Les hypothèses à utiliser dans le calcul de Black Scholes,

y compris un niveau minimum de volatilité, ont été définies contractuellement. En cas de cession des BSA à un autre porteur, le droit de demander le rachat des BSA ne lui serait pas transféré.

La vente de cette option à la Société Armistice Capital est analysée en normes IFRS comme un instrument financier (distinct des BSA) qui peut imposer à NICOX de racheter ses propres instruments de capitaux propres (ici les BSA) en contrepartie d'un montant de trésorerie. Conformément au paragraphe IAS 32.23, cette option octroyée à la Société Armistice Capital crée pour NICOX un passif financier à hauteur de la valeur actualisée du montant du rachat. A la date d'émission, la valeur de remboursement des BSA au titre du « Put Option » a été évalué à 7,2 millions d'euros et a été comptabilisée en dette financière en contrepartie des capitaux propres.

Cette dette est par la suite évaluée conformément à IFRS 9 et toute réévaluation ultérieure de sa valeur de remboursement est comptabilisée en résultat. Au 31 décembre 2022, la valeur du passif financier du « Put Option » évaluée selon le modèle s'élève à 4,1 millions d'euros (cf note 20). La variation de valeur entre la date d'émission et le 31 décembre 2022 qui s'établit à 3,1 M€, a été comptabilisée en produit dans le résultat financier (cf note 5.9.2).

Si le « Put Option » expire sans remboursement du BSA, la valeur comptable du passif financier à cette date sera reclassée directement en capitaux propres.

5. PRODUITS ET CHARGES

5.1. Information sectorielle

Conformément à la définition des secteurs établie selon les principes comptables de la norme IFRS 8 — Secteurs opérationnels, le découpage sectoriel ne comprend qu'un seul secteur qui reflète la structure opérationnelle et managériale du Groupe focalisée sur une activité de recherche et développement pharmaceutique. En 2022 et 2021, tous les actifs incorporels sont localisés aux Etats-Unis, les actifs corporels principalement localisés aux Etats-Unis et les actifs financiers non courants sont localisés en Europe.

5.2. Chiffre d'affaires des collaborations

Le Chiffre d'affaires des collaborations se décompose comme suit :

	Au 31 décembre	
	2022 2021 En milliers d'euros	
Paiements d'étape	-	4 821
Redevances de concessions de licence	5 242	3 762
Total du chiffre d'affaires des collaborations	5 242	8 583

Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice 2022 provient uniquement des redevances sur les ventes de VYZULTA (licencié auprès de Baush + Lomb) aux Etats-Unis, au Canada et dans d'autres pays du reste du monde. Il n'y a pas eu de redevances sur ZERVIATE (licencié auprès d'Eyevance) aux Etats-Unis en raison d'une rupture de stock durant les trois premiers trimestres. Le quatrième trimestre a généré des redevances mais celles-ci ont été compensées par les ventes nettes négatives des trimestres précédents conformément au contrat.

Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice 2021 provenait principalement des amendements aux accords de licence conclu avec le partenaire Ocumension pour les candidats médicament NCX 470 et

ZERVIATE pour la Chine (cf note 4.2) soit 56.2% du chiffre d'affaires de l'exercice et de redevances sur les ventes de VYZULTA aux Etats-Unis et au Canada et de ZERVIATE aux Etats-Unis licenciés respectivement auprès de Baush + Lomb et Eyevance soit 43.8 % du chiffre d'affaires de l'exercice.

Pour plus d'information, voir également les notes 4.2 et 23.1.

5.3. Paiements de redevances à PFIZER

Le paiement de redevances à PFIZER est dépendant du chiffre d'affaires reconnu avec Bausch & Lomb. Ces versements rémunèrent le rachat des droits du latanoprostene bunod auprès de Pfizer en 2009 sous forme d'un pourcentage des redevances sur ventes versées par Bausch & Lomb et d'une partie du paiement d'étape reçu au moment de l'approbation du produit par la FDA. Ces paiements se sont élevés à 1 971 000 euros en 2022 contre 1 350 000 euros en 2021.

5.4. Chiffre d'affaires net des collaborations

Le chiffre d'affaires net des collaborations, qui se calcule en déduisant du chiffre d'affaires les paiements de redevances, s'élève à 3 271 000 euros en 2022, contre 7 233 000 euros en 2021. La baisse du chiffre d'affaires des collaborations est dû à une diminution des redevances perçues sur les ventes de Vyzulta aux Etats-Unis licencié auprès de Bausch & Lomb, et à une absence de redevances sur Zerviate, licencié auprès d'Eyevance. Cf note 5.2

5.5. Frais de recherche et développement

Au 31 décembre 2022 et 2021, les coûts de recherche et de développement s'élèvent respectivement à 17 992 000 euros et 17 910 000 euros et sont décomposés par nature et par projets dans le tableau ci-dessous :

	Au 31 décembre	
	2022	2021
	En milliers	d'euros
Dépenses internes	4 370	4 031
Dépenses externes	13 406	13 619
ZERVIATE (AC170)	63	100
NCX4251	496	3 918
NCX470*	11 792	8 804
Autres frais non alloués par projets	1 055	797
Autres dépenses	217	260
Total des frais de R&D	17 992	17 910

^{*} Déduction faite des frais refacturés à Ocumension relatifs à l'étude Denali (cf note 4.2)

Stabilité des dépenses de développement sur l'exercice 2022 en dépit de l'absence de coût de développement sur NCX 4251 en raison de l'augmentation des dépenses des études cliniques de Mont Blanc (achevée en octobre 2022) et la poursuite de Denali pour NCX 470.

5.6. Frais administratifs.

Les frais généraux et administratifs en 2022 et 2021 s'élèvent respectivement à 7 479 000 euros et 7 000 000 euros. Les frais généraux et administratifs incluent notamment les dépenses de personnel administratif et financier, les rétributions des mandataires sociaux, les dépenses de communication et de développement d'affaires. Les frais généraux et administratifs incluent également en 2022 et 2021 respectivement 717 000 euros et 661 000 euros de valorisation de stock-options, actions gratuites et bon de souscription d'actions attribués à des salariés et des consultants du Groupe.

5.7. Autres produits

Les autres produits en 2022 et 2021 s'élèvent respectivement à 762 000 euros et 843 000 euros et se décomposent comme suit :

	Au 31 décembre	
	2022	2021
	En milliers d'euros	
Crédit d'impôt Recherche	504	716
Gains latents sur actifs et passifs en devise	258	53
Divers		74
Total	762	843

5.8. Autres charges

	Au 31 décembre	
	2022	2021
	En milliers d'euros	
Frais de restructuration (1)	(1 459)	-
Perte de change latent	(256)	(205)
Autres	(38)	(6)
Total	(1 753)	(211)

⁽¹⁾ Principalement les indemnités de séparation de l'ancien Président Directeur Général suite à la décision du Conseil d'Administration de mettre fin à ses fonctions à la date du premier juin 2022.

5.9. Charges par nature

Les *charges par nature* suivantes sont réparties dans les rubriques appropriées de l'état du résultat net par destination :

5.9.1. Frais de personnel

	Au 31 décembre	
	2022	2021
	En milliers d	'euros
Charges salariales (1)	(6 069)	(4 211)
Charges sociales	(1 767)	(1 562)
Retraites	(51)	67
Charges liées aux paiements en actions	(1 182)	(1 453)
Total des frais de personnel	(9 069)	(7 159)

⁽¹⁾ Comprend les indemnités de séparation de l'ancien Président Directeur Général suite à la décision du Conseil d'Administration de mettre fin à ses fonctions à la date du premier juin 2022.

5.9.2. Résultat financier

	Au 31 dé	ecembre
	2022	2021
	En millier	rs d'euros
Gain de change	2 460	3 403
Intérêts capitalisés sur prêt obligataire (voir note 4.3)	-	-
Intérêts sur équivalents de trésorerie	520	-
Variation de juste vÒaleur sur « Put Option » des BSA	3 039	
Autres produits financiers	43	53
Total des produits financiers	6 062	3 456
Perte de change	(146)	-
Intérêts financiers versés sur emprunt	(1 755)	(2 023)
Perte sur le prêt obligataire et la participation minoritaire (voir note 4.3)	(11)	(2 814)
Autres charges	(376)	(14)
Total des charges financières	(2 288)	(4 851)
Résultat financier	3 774	(1 395)

6. IMPOT SUR LE RESULTAT

	Au 31 décembre	
	2022	2021
	En milliers d'euros	
(Charge) produit d'impôt exigible (1)	30	(35)
(Charge) produit d'impôts différés (2)	2 498	3 679
Total (charge) produit d'impôt	2 528	3 644

⁽¹⁾ Voir note 27.1.3

Rapprochement entre le taux d'impôt effectif et le taux d'impôt applicable

	Au 31 dé	Au 31 décembre	
	2022	2021	
	En millier	s d'euros	
Résultat avant impôt	(30 286)	(47 405)	
Taux d'impôt applicable à la Société	25%	26,50%	
Impôt / (déficit reportable)	7 572	12 562	
Impact fiscal:			
Des différences permanentes	244	4 919	
Des paiements en action	(296)	(388)	
Des déficits fiscaux pour lesquels aucun impôt différé n'a été comptabilisé	(4 826)	(3 832)	
Des changements d'estimation sur les bases d'impôts différés		-	
Des autres différences	(166)	221	
(Charge) / produit d'impôt effectif (1)	2 528	3 644	
Taux d'impôt effectif	8.35%	7.69%	

⁽¹⁾ Les produits d'impôts sur les exercices 2022 et 2021 correspondent principalement aux retournements d'impôts différés passifs suite à la dépréciation des immobilisations incorporelles.

7. RESULTAT PAR ACTION

7.1 Résultat de base par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net de la période attribuable aux porteurs d'actions ordinaires par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice.

⁽²⁾ Voir note 21

	Au 31 décembre	
	2022	2021
	En milliers d'euros (à l'exception des données par action)	
Perte de l'exercice attribuable aux porteurs d'actions ordinaires	(27 759)	(43 761)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	43 971 634	37 486 570
Résultat de base par action	(0.63)	(1.17)

Le résultat dilué par action est calculé en divisant le résultat net de la période attribuable aux porteurs d'actions ordinaires par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation ajusté des effets de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives. Au 31 décembre 2022 et 2021, les actions ordinaires potentielles dérivant de l'exercice des bons de souscription d'actions, des options et des actions gratuites n'ont pas d'effet dilutif. Par conséquent, aucun résultat dilué par action n'est calculé.

8. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

8.1 Décomposition par nature

	Au 31 décembre	
	2022	2021
	En milliers	d'euros
Équipement de laboratoire	1 073	1 190
Équipement informatique	511	478
Matériel de transport	146	122
Mobilier	239	247
Agencement et installations	298	291
Constructions (1)	335	1 427
Valeur brute	2 602	3 755
Équipement de laboratoire	(1 071)	(1 187)
Équipement informatique	(472)	(454)
Matériel de transport	(71)	(63)
Mobilier	(237)	(236)
Agencement et installations	(284)	(277)
Constructions	(227)	(515)
Amortissement cumulé	(2 362)	(2 732)
Valeur nette des immobilisations corporelles	240	1 023

⁽¹⁾ La sous location à *Goodwill Industries* ayant été classée en location financement, l'immobilisation liée au contrat initial a été extournée au 31/12/2022 pour un montant de 1 236 000€. Cf 3.14

8.2 Variation de l'exercice

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euro	s
Valeur au 31 décembre 2020	3 810	(2 644)	1 166
Acquisitions / Amortissements	228	(433)	(205)
Cessions ou mises au rebut	(381)	380	(1)
Effet de la variation des taux de change	98	(35)	63
Valeur au 31 décembre 2021	3 755	(2 732)	1 023
Acquisitions / Amortissements	101	(333)	(232)
Cessions ou mises au rebut	(1 348)	741	(607)
Effet de la variation des taux de change	94	(38)	56
Valeur au 31 décembre 2022	2 602	(2 362)	240

La valeur brute des immobilisations corporelles détenues en vertu de contrats retraités en location-financement au 31 décembre 2022 est de 519 000 euros (1 596 000 euros en 2021) pour une valeur nette de 184 000 euros, (986 000 euros en 2021). La dotation aux amortissements enregistrée en 2022 est de 328 000 euros (426 000 euros en 2021).

Les dotations aux amortissements des immobilisations corporelles sont ventilées dans l'état du résultat net de la façon suivante :

	Au 31 déce	mbre
	en milliers d	l'euros
	2022	2021
Frais de recherche et développement	(22)	(26)
Frais administratifs et commerciaux	(311)	(407)
Total des dotations aux amortissements	(333)	(433)

9. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

9.1 Décomposition par nature

	Au 31 décembre	
	2022	2021
	En milliers	d'euros
Brevets, droits, licences	78 600	74 136
Logiciels	357	357
Activités de recherche et développement acquises séparément	50	50
Valeur brute	79 007	74 543
Brevets, droits, licences	(46 913)	(34 268)
Logiciels	(352)	(251)
Activités de recherche et développement acquises séparément	(50)	(50)
Amortissement/dépréciation cumulés	(47 315)	(34 569)
Valeur nette des immobilisations incorporelles	31 692	39 974

Au 31 décembre 2022, la valeur brute des immobilisations incorporelles relatives à de la propriété intellectuelle s'élève à 78.6 millions d'euros et se décompose de la façon suivante :

- ZERVIATE pour 45,7 millions d'euros équivalents à 48,7 millions de dollars (dont 17,4 millions d'euros équivalents à 18,6 millions de dollars correspondant à la valeur allouée au territoire américain) ; la valeur nette comptable de ZERVIATE allouée au territoire américain a été intégralement dépréciée au 31 décembre 2021. La valeur nette de ZERVIATE après dépréciation s'élève à 28.2 millions d'euros équivalents à 30.1 millions de dollars au 31 décembre 2022 et correspond principalement à la valorisation du de ZERVIATE pour le marché chinois et l'Asie du Sud-Est.
- NCX 4251 pour 31.0 millions d'euros équivalents à 33 millions de dollars. NCX 4251 a été déprécié pour un montant de 17.8 millions de dollars au 31 décembre 2021. Une dépréciation supplémentaire a été comptabilisée en 2022 pour 11,5 millions de dollars en 2022 (cf note 4.6) Au 31 décembre 2022, la valeur nette de NCX 4251 après dépréciation s'élève à 3,7 millions de dollars (équivalent à 3.5 millions d'euros) et correspond exclusivement au territoire chinois et à l'Asie du Sud-Est. Cette valeur résiduelle de la propriété intellectuelle associée à NCX 4251 est considérée comme étant en cours développement et n'est donc pas amortie. Lorsque les activités de développement de ce produit seront achevées, elle sera amortie sur la durée d'utilité estimée qui sera déterminée en premier lieu sur la base de la durée de vie du brevet.
- Le solde concerne des brevets d'une valeur brute de 2.0 millions intégralement déprécié.
- La valeur nette des immobilisations incorporelles non amorties s'élève à 31.7 millions d'euros.

Le Groupe réalise un test de dépréciation au titre des deux actifs non amortis reconnus au bilan tel que précédemment décrit (ZERVIATE et NCX 4251). Ces tests sont sensibles aux hypothèses spécifiques à la nature de l'actif. Au-delà du taux d'actualisation, les principales hypothèses utilisées en 2022 portent sur :

- Les prévisions à moyen et long terme notamment de taille et de taux de pénétration du marché, et
- La probabilité de succès des projets de recherche et développement en cours.

Les hypothèses utilisées pour la réalisation des tests de dépréciation des actifs incorporels sont revues au moins annuellement.

Les taux d'actualisation après impôts utilisés en 2022 sont compris entre 7% et 16%.

9.2 Variation de l'exercice

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
	I	En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2020	68 988	(4 140)	64 848
Acquisitions / Amortissements	-	(28 980)	(28 980)
Cessions ou mises au rebut	-	-	-
Effet de la variation des taux de change	5 555	(1 449)	4 106
Reprises	-	-	-
Valeur au 31 décembre 2021	74 543	(34 569)	39 974
Acquisitions / Amortissements/ dépréciations (1)	-	(10 883)	(10 883)
Cessions ou mises au rebut	-	-	-
Effet de la variation des taux de change	4 464	(1 863)	2 601
Reprises	-	-	-
Valeur au 31 décembre 2022 (1) Dépréciation de ZERVIATE et de NCX4251 (cf. r.	79 007	(47 315)	31 692

⁽¹⁾ Dépréciation de ZERVIATE et de NCX4251 (cf note 4.6)

Les dotations aux amortissements et les dépréciations des immobilisations incorporelles sont ventilées dans l'état du résultat net de la façon suivante :

	Au 31 décembre	
	2022	2021
	En milliers d'euros	
Frais de recherche et développement	-	(1)
Frais administratifs et commerciaux	(13)	(14)
Amortissement des immobilisations incorporelles	-	(1 205)
Dépréciation des immobilisations incorporelles (1)	(10 870)	(27 760)
Total dotations aux amortissements et provisions	(10 883) (28 9	

⁽¹⁾ Dépréciation de ZERVIATE et de NCX 4251 (cf note 4.6)

10. GOODWILL

Le goodwill au 31 décembre 2022 correspond exclusivement au goodwill du Groupe.

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
]	En milliers d'euro	s
Valeur au 31 décembre 2020	23 663	-	23 663
Effet de la variation des taux de change	1 974	-	1 974
Valeur au 31 décembre 2021	25 637	-	25 637
Effet de la variation des taux de change	1 586	-	1 586
Valeur au 31 décembre 2022	27 223	-	27 223

Test de dépréciation La valeur nette comptable du goodwill et des immobilisations incorporelles se présente comme suit :

		Au 31 décembre 2022		
	Base pour dépréciation	Amortissements et dépréciations	Valeur nette	
		En milliers d'euros		
Goodwill	27 223	-	27 223	
Immobilisations incorporelles	79 007	(47 315)	31 692	
Total	106 230	(47 315)	58 915	

Une comparaison entre la valeur d'utilité et la valeur nette au bilan est effectuée et fait l'objet d'analyses de sensibilité en fonction des principaux paramètres incluant :

- l'évolution du taux d'actualisation;
- l'évolution du pourcentage de succès des projets en cours de développement ;
- l'évolution du chiffre d'affaires attendu sur les différents projets du groupe.

Aucune dépréciation de l'écart d'acquisition testé ne serait à constater en cas d'évolution raisonnablement possible des hypothèses utilisées en 2022. A ce titre, les variations suivantes ne conduiraient pas le groupe à reconnaitre de dépréciation de l'écart d'acquisition constaté au bilan :

- une augmentation du taux d'actualisation de + 10 points au-delà du taux de base utilisé ;
- une détérioration des pourcentages de succès des projets en cours de développement de 20 points en deçà des taux de base utilisés, où ;
- une détérioration du chiffre d'affaires attendu sur les différents projets du groupe de 20 points en deçà des taux de base utilisés.

Aucune dépréciation n'a été constatée sur le goodwill au titre des exercices 2022 et 2021.

11. SUBVENTIONS PUBLIQUES À RECEVOIR

	Au 1 ^{er} Janvier 2022	Reconnues sur la période	Remboursées sur la période	Au 31 décembre 2022
Crédit d'Impôt Recherche	1 452	504	(1 452)	504
Total	1 452	504	(1 452)	504

	Au 1 ^{er} Janvier 2021	Reconnues sur la période	Remboursées sur la période	Au 31 décembre 2021
Crédit d'Impôt Recherche	737	715	-	1 452
Total	737	715	-	1 452

Les subventions publiques accordées au Groupe relatives aux frais de recherche et développement encourus dans le cadre des programmes de recherche sont comptabilisées dans les *Subventions publiques à recevoir* pour la période à laquelle les dépenses relatives à la subvention ont été encourues, sous réserve d'une certitude raisonnable que le Groupe remplisse les conditions liées à la subvention et que cette dernière sera reçue.

12. AUTRES ACTIFS COURANTS ET CHARGES CONSTATEES D'AVANCE

Les autres actifs courants correspondent principalement aux éléments suivants :

	Au 31 dé	Au 31 décembre	
	2022	2021	
	En millier	s d'euros	
Créances fiscales (1)	1 048	217	
Créances sociales	32	20	
Autres créances	199	140	
Total	1 279	377	

⁽¹⁾ Correspond essentiellement au dépôt du montant de l'avis de mise en recouvrement (774 226€) auprès du Service des impôts relatif à la conclusion du contrôle fiscal des années 2016 à 2018, et pour lequel la Société conteste certains points du redressement. La Société continue son recours. Cette somme sera reversée à la Société au terme de ce procès en cas d'avis favorable à sa contestation.

13. AUTRES ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS

	Au 31 déc	Au 31 décembre	
	2022	2021	
	En milliers	d'euros	
Dépôts et garanties	66	237	
Créance de sous-location (1)	259	-	
Total des actifs financiers non courants	325	237	

⁽¹⁾ Créance relative à la sous-location des bureaux de la filiale américaine dont le bail se termine en juin 2025. La filiale utilise désormais des locaux de coworking.

14. TRÉSORERIE ET ÉQUIVALENTS DE TRÉSORERIE

	Au 31 décembre	
	2022	2021
	En milliers	s d'euros
Liquidités	11 052	31 970
Equivalents de trésorerie (1)	16 598	10 000
Total trésorerie et équivalents de trésorerie	27 650	41 970

⁽¹⁾ Les Equivalents de trésorerie sont composés de Comptes à Terme. Au regard des critères d'IAS 7, ceux-ci ont été considérés comme répondant à la définition d'équivalent de trésorerie

15. CAPITAL EMIS ET RESERVES

Au 31 décembre 2022, le capital social du Groupe est composé de 50 100 448 actions ordinaires de valeur nominale de 1€ entièrement libérées.

	Capital En millie	Prime d'émission ers d'euros	Nombre d'actions	Valeur nominale
Au 31 décembre 2020	37 031	528 595	37 030 335	1
Emission d'actions ordinaires*	6 000	7 712	6 000 000	
Paiement en actions	107	(107)	107 850	
Au 31 décembre 2021	43 138	536 200	43 138 185	1
Emission d'actions ordinaires**	6 849	2 115	6 849 316	
Paiement en actions	113	(113)	112 947	
Au 31 décembre 2022	50 100	538 202	50 100 448	1

^{*}Augmentation de capital sans droit préférentiel de souscription réservée à la souscription de sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective de droit français ou de droit étranger investissant dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique. Cette augmentation de capital a donné lieu à l'émission de 6 000 000 actions ordinaires nouvelles assorties chacune d'un bon de souscription d'actions portant globalement sur 5 100 000 nouvelles actions ordinaires supplémentaires. Le produit brut de l'émission s'est élevé à 15.0 millions d'euros

Options pouvant avoir un effet potentiellement dilutif

15.1 Options de souscription d'actions

Le Groupe a un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice de ses salariés et mandataires sociaux (voir note 16.1).

Les variations survenues au cours de la période sont décrites comme suit :

	Droits	Nombre d'actions à émettre
Options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2021*	904 250	904 250
Attribué au cours de la période	2 541 800	2 541 800
Annulées ou expirées au cours de la période	- 405 150	- 405 150
Exercées au cours de la période	-	-
Options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2022	3 040 900	3 040 900

^{*137 300} options de souscription d'actions attribuées en 2020 et 2021 ont été annulées rétroactivement par le conseil d'administration le 7 avril 2022

^{**} Augmentation de capital sans droit préférentiel de souscription réservée à la souscription de sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective de droit français ou de droit étranger investissant dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique. Cette augmentation de capital a donné lieu à l'émission de 6 849 316 actions ordinaires nouvelles assorties chacune d'un bon de souscription d'actions portant globalement sur 6 849 316 nouvelles actions ordinaires supplémentaires pour un montant brut de 10 millions d'euro (cf note 4.7)

15.2 Bons de souscription d'actions

Le Conseil d'administration a émis, au bénéfice de certains administrateurs et membres du comité consultatif clinique sur le glaucome des bons de souscription d'actions autorisés par l'Assemblée générale des actionnaires (voir note 16.2).

Les variations survenues au cours de l'exercice sont décrites comme suit :

Nombre de bons à émettre	
Bons de souscription d'actions en circulation au 1er janvier 2022	348 000
Attribués au cours de l'exercice	-
Annulés ou devenus caduques pendant l'exercice	-144 000
Bons de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2022	204 000

15.3 Actions gratuites

Le Groupe a mis en place, depuis le premier semestre 2007, un plan d'attribution d'actions gratuites au bénéfice de certains salariés du Groupe (voir note 16.3).

Les variations survenues au cours de la période sont décrites comme suit :

	Droits	Nombre d'actions à émettre
Actions gratuites en circulation au 31 décembre 2021	254 400	254 400
Attribuées au cours de la période	959 700	959 700
Annulées ou expirées au cours de la période	154 903	154 903
Livrées au cours de la période	112 947	112 947
Actions gratuites en circulation au 31 décembre 2022	946 250	946 250

16. PAIEMENT EN ACTIONS

Les objectifs du Groupe sont fixés chaque année par le Conseil d'administration. La réalisation de ces objectifs est un des critères à partir desquels est calculée une partie de la rémunération variable de certains salariés. Par ailleurs, les salariés du Groupe et les administrateurs bénéficient d'instruments de rémunération sous la forme de paiements en actions (options de souscription d'actions, actions gratuites et bons de souscription d'actions). L'attribution définitive de ces paiements en actions est soumise à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à hauteur d'au moins 50%, des objectifs annuels du Groupe tels que fixés par le Conseil d'administration pour l'année civile concernée. Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués au titre de 2022 (soit 50 % + 1 droit) seront définitivement annulés, l'autre moitié des droits restants en vigueur pour ce qui est des options de souscription d'actions et des actions gratuites.

16.1 Options de souscription ou d'achat d'actions

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 200 000 actions ordinaires (entendu

après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 3 juin 2015 mais aucune option n'a été attribuée sous autorisation de cette assemblée générale.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 1,000,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 30 juin 2020.

Le 30 juin 2020, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 1,000,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration.

Le 28 avril 2021, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 2 500 000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration.

Le 28 juillet 2022, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 2 500 000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration.

Les options de souscription d'actions attribuées entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2021 étaient soumises à des conditions de performance d'atteinte de 70% et ces conditions ont toujours été atteintes. A partir de janvier 2022 la performance d'atteinte de l'objectif est passé à 50%.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2022, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Options attribués	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Nombre d'options annulées ou expirées	Options en circulation	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options
Plan autorisé par l'A							
30/01/2015	200 000	30/01/2019	30/01/2021	1.8700 €	200 000	0	0
	200 000				200 000	0	0
Plan autorisé par l'A	Assemblée génér	ale du 24/05/2	018				
12/02/2019	176 550	12/02/2021	12/02/2027	6.0546 €	54 150	122 400	122 400
27/01/2020	394 750	27/01/2022	27/01/2028	4.7910 €	84 600	310 150	310 150
	571 300				138 750	432 550	432 550
Plan autorisé par l'A	Assemblée génér	ale du 30/06/2	020				
15/10/2020	56 000	31/10/2021	15/10/2028	2.9200 €	40 000	16 000	16 000
15/10/2020	56 000	31/10/2022	15/10/2028	2.9200 €	40 000	16 000	16 000
14/01/2021	349 550	14/01/2023	14/01/2029	3.5181 €	56 000	293 550	293 550
	461 550				136 000	325 550	325 550
Plan autorisé par l'A	Assemblée génér	ale du 28/04/2	021				
15/02/2022	457 500	15/02/2024	15/02/2030	2.3716 €	47 700	409 800	409 800
07/04/2022	52 000	08/04/2022	07/04/2030	2.9200 €	36 000	16 000	16 000
07/04/2022	52 000	31/10/2022	07/04/2030	2.9200 €	36 000	16 000	16 000
07/04/2022	33 300	14/01/2023	07/04/2030	3.5181 €	24 300	9 000	9 000
01/07/2022	286 666	01/06/2023	01/07/2030	1.7954 €	0	286 666	286 666
01/07/2022	286 666	01/06/2024	01/07/2030	1.7954 €	0	286 666	286 666
01/07/2022	286 668	01/06/2025	01/07/2030	1.7954 €	0	286 668	286 668
19/07/2022	328 673	19/07/2023	18/07/2030	1.7965 €	36 668	292 005	292 005
19/07/2022	328 664	19/07/2024	18/07/2030	1.7965 €	36 666	291 998	291 998
19/07/2022	15 000	19/07/2024	18/07/2030	1.7965 €	5 000	10 000	10 000
19/07/2022	328 663	19/07/2025	18/07/2030	1.7965 €	36 666	291 997	291 997
	2 455 800				259 000	2 196 800	2 196 800
Plan autorisé par l'A		ale du 28/07/2	022				
23/09/2022	28 670	23/09/2023	23/09/2030	1.9000 €	0	28 670	28 670
23/09/2022	28 665	23/09/2024	23/09/2030	1.9247 €	0	28 665	28 665
23/09/2022	28 665	23/09/2025	23/09/2030	1.9247 €	0	28 665	28 665
	86 000				0	86 000	86 000
	3 774 650				733 750	3 040 900	3 040 900

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercice des options proposées par le plan :

	Nombre d'options	Nombre d'actions	Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)
Options en circulation en début de période	904 250	904 250	4.33 €
Attribuées pendant la période	2 541 800	2 541 800	1.97 €
Annulées	(405 150)	(405 150)	2.91 €
En circulation à la fin de la période	3 040 900	3 040 900	2.55 €

La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 7 ans et 2 mois au 31 décembre 2022 (6 ans et 6 mois au 31 décembre 2021).

Conformément à la norme IFRS 2, les options de souscription d'action ont fait l'objet d'une valorisation. L'impact de la valorisation des options de souscription d'actions sur le résultat du Groupe s'élève à 687 000 euros au 31 décembre 2022 (2021 : 886 000 euros)

16.2 Bons de souscription d'actions

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 144 000 par émission à titre gratuit de 144 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 144 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration. Ces bons ont été émis par le Conseil d'administration le 8 juin 2017 et devront exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en décembre 2017.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 300 000 par émission à titre gratuit de 300 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 300 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration alors en fonction (Madame Birgit Stattin Norinder ayant démissionné à effet du 20 juin 2018). 144 000 bons ont été émis par le Conseil d'administration le 25 mai 2018 et devront être exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2018.

Le 30 juin 2020 l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 60 000 par émission à titre gratuit de 60 000 bons de souscription d'actions (BSA) donnant droit à un maximum de 60 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice des six membres du comité consultatif clinique sur le glaucome constitué par la Société. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2020.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2022, les bons de souscription d'actions en circulation :

	Plan n°7	Plan N°8	Plan N°9
Date d'assemblée	Mai 2017	Mai 2018	Juin 2020
Date du Conseil d'administration	8 juin 2017	25 mai 2018	16 juillet 2020
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	144 000	144 000	60 000
Date d'expiration	7 juin 2022	24 mai 2023	15 juillet 2025
Prix d'exercice d'un bon (€)	11,8841	8,8803	4,1449
Modalités d'exercice	(1)	(1)	
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2022	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	144 000	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	0	144 000	60 000

⁽¹⁾ L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas.

Il n'y a pas eu d'impact lié à la valorisation des bons de souscription d'actions sur le résultat du Groupe en 2022 et 2021. Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercices proposés par les plans :

	Au 31 décembre 2022				
	Nombre d'options	Nombre d'actions	Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)		
En circulation en début de période	348 000	348 000	9.31		
Attribuées pendant la période	-	-	-		
Annulées ou caduques pendant la période	- 144 000	- 144 000	11.88		
En circulation à la fin de la période	204 000	204 000	7.49		
Exerçables à la fin de la période	204 000	204 000	7.49		

16.3 Actions gratuites

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles,

d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2018 en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En janvier 2019 le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2019 en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En mars 2020 le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2020 en vertu du plan autorisé le 30 mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2020, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 100%.

Le 28 avril 2021, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2021 en vertu du plan autorisé le 2 avril 2021 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2021 le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 70%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2022 en vertu du plan autorisé le 5 mai 2021 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 50% de réalisation. En janvier 2023, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 100%.

Le 28 juillet 2022, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2022 en vertu du plan autorisé le 14 septembre 2022 était subordonnée, à ce que le Conseil d'administration constate l'activation de trois sites supplémentaires aux USA avant le 31 décembre 2022 dans le cadre de l'étude clinique Denali en cours. En janvier 2023, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 100%.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2022, les actions gratuites émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Actions attribués	Date d'acquisition des actions	Nombre d'actions annulées	Actions acquises	Total à émettre			
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 24/05/2018								
12/02/2019	83 650	12/02/2021	10 000	73 650	0			
19/04/2019	8 000	19/04/2021	0	8 000	0			
24/05/2019	1 400	24/05/2021	0	1 400	0			
11/07/2019	12 000	11/07/2021	0	12 000	0			
16/09/2019	12 800	16/09/2021	0	12 800	0			
27/01/2020	99 750	27/01/2022	14 800	84 950	0			
05/03/2020	8 000	05/03/2022	8 000	04 930	0			
	24 000	05/08/2022	12 000	12 000	0			
05/08/2020								
15/10/2020	54 000	15/10/2022	38 003	15 997	0			
Dlan autoriaí nault ta	303 600	la da 20/0 <i>/</i> /2020	82 803	220 797	0			
Plan autorisé par l'As	J	14/01/2023	26 900	0	5(250			
14/01/2021	83 150	14/01/2023		0	56 250			
DI 4 * 7 11 A	83 150	1 1 20/04/2021	26 900	0	56 250			
Plan autorisé par l'As	J			0	12 000			
05/05/2021	13 800	05/05/2023	2.400	0	13 800			
19/07/2021	2 400	19/07/2023	2 400	0	0			
16/12/2021	9 000	16/12/2023	9 000	0	0			
12/01/2022	33 700	12/01/2024	11 500	0	22 200			
15/02/2022	129 600	15/02/2024	16 000	0	113 600			
19/07/2022	725 400	19/07/2024	56 000	0	669 400			
	913 900		94 900	0	819 000			
Plan autorisé par l'As	semblée généra	le du 28/07/2022	2					
23/09/2022	71 000	23/09/2024	0	0	71 000			
	71 000		0	0	71 000			
	1 371 650		204 603	220 797	946 250			

L'impact de la valorisation des actions gratuites sur le résultat du Groupe s'élève à 496 000 euros au 31 décembre 2022 (2021: 577 000 euros).

17. PROVISIONS COURANTES ET NON COURANTES

	Au 1er janvier 2022	Dotation	Profits et pertes actuariels	Montant utilisé au cours de l'exercice	Variation de périmètre	Au 31 décembre 2022
			En mil	liers d'euro	S	
Engagements de retraite *	661	51	(134)	-	-	578
Total des provisions	661	51	(134)	-	-	578
Provisions non courantes	661	51	(134)	-	-	578
Provisions courantes	-	-	-	-	-	-

^{*} Voir note 18 ci-dessous

18. ENGAGEMENTS DE RETRAITE

Le Groupe dispose d'un régime de retraite à prestations définies non financé qui couvre tous les salariés de Nicox SA. Ce régime relève des dispositions de la convention collective en vigueur dans la Société et prévoit que tout salarié disposant d'au moins cinq années d'ancienneté bénéficient, lors de son départ à la retraite, d'une indemnité égale à trois dixièmes de mois par année à compter de la date de son entrée dans la société, à hauteur de neuf mois de salaire au maximum.

Les principales hypothèses actuarielles utilisées aux fins de l'évaluation de l'obligation au titre des prestations définies sont les suivantes :

	Au 31 décembre		
	2022	2021	
Taux des cotisations de sécurité sociale	45,20%	45,20%	
Augmentations de salaires	2,50%	2,0%	
Taux d'actualisation (1)	3,70%	0,88%	
Conditions de départ à la retraite	volontaire	volontaire	
aa da la maturita	Cadre: 65 ans	Cadre: 65 ans	
Âge de la retraite	Non cadre: 63 ans	Non cadre: 63 ans	

⁽¹⁾ Le taux retenu dans le cadre de cette évaluation correspond à une moyenne entre le taux IBOXX Corporates AA et le Taux Bloomberg de maturité 15 ans.

Le tableau ci-dessous présente la réconciliation du solde d'ouverture et du solde de clôture des engagements nets des régimes à prestations définies et ses composants :

	En milliers d'euros
Au 1er janvier 2021	730
Coûts des services rendus au cours de la période	(69)
Frais financiers	2
Gains et pertes actuariels	(2)
Au 31 décembre 2021	661
Coûts des services rendus au cours de la période	45
Frais financiers	6
Gains et pertes actuariels	(134)
Au 31 décembre 2022	578

19. PRODUITS DIFFERES

Les Produits différés s'élèvent à 2 183 733 euros au 31 décembre 2022 (2021: 1 970 000€) et correspondent principalement aux produits différés reconnus dans le cadre de l'amendement à l'accord de licence avec Ocumension pour le NCX 470 (cf. note 4.2). Ces produits seront reconnus lorsqu'il deviendra hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative à la contrepartie variable et aux potentielles clauses de remboursement ne donnent pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé.

20. PASSIFS FINANCIERS COURANTS ET NON COURANTS

	Au 31 dé	Au 31 décembre	
	2022	2021	
	En milliers	En milliers d'euros	
Emprunts (1)	20 039	20 520	
Dette de put (2)	4 181		
Locations	386	640	
Total des passifs financiers non courants	24 606	21 160	

	Au 31 d	Au 31 décembre	
	2022	2021	
	En millie	En milliers d'euros	
Emprunts (1)	496	-	
Locations	332	346	
Total des passifs financiers courants	828	346	

- (1) Voir note 4.3
- (2) Voir note 4.7

La dette financière sous la ligne « Emprunts » des tableaux ci-dessous est une dette uniquement à taux fixe. A l'exception des passifs de location de l'entité américaine libellés en dollar américain, l'ensemble des autres passifs financiers sont en euros. (cf 4.3)

En millier d'euros	Nominal	Maturité	Juste valeur (composante dette) à la date de restructuration	Valeur nette comptable au 31.12.2022	TIE
Obligation non-convertible	11 870	1er juillet 2026	11 733	11 744	9,4%
Obligation convertible	3 300	1er janvier 2026	3 268	3 276	9,5%
Obligation non convertible avec prime de remboursement	1 787	1er janvier 2026	3 503	3 680	9,2%
	16 957		18 504	18 700	

⁽¹⁾ Allongement de 6 mois de la date de maturité (i.e. jusqu'au 1er juillet 2026) en raison de la réponse favorable au critère d'efficacité primaire de non-infériorité sur le latanoprost de l'essai clinique de l'étude Mont-Blanc

21. PASSIFS D'IMPOTS DIFFERES

Au 31 décembre 2022, les passifs d'impôts différés s'élèvent à 7 340 000 euros (2021 : 9 237 000 euros). Ils correspondent aux impôts différés passifs calculés sur la base d'ajustements de juste valeur dans le cadre de l'exercice de l'allocation du prix d'acquisition de la filiale américaine, Nicox Ophthalmics Inc., net des actifs d'impôt différés. La variation en 2022 résulte de la prise en compte du retournement de l'impôt différé passif de 2 498 000 euros (2 633 000 dollars) constaté sur la dépréciation du NCX4251 et de la conversion de devises étrangères pour 601 000 euros. Le Groupe a des déficits fiscaux en France et aux États-Unis. En 2019, le Groupe a procédé à une étude fiscale portant sur les déficits fiscaux utilisables par sa filiale américaine. Conformément à l'article 382 du « Internal Revenue Code » (IRC) américain au sujet des déficits reportables en avant, le Groupe a estimé disposer de déficits reportables en avant au titre de l'impôt fédéral et de l'impôt d'état encourus préalablement à l'acquisition de Nicox Opthalmics, Inc. pour un montant de 50.9 millions de dollars utilisable dans la limite de la période légale de 20 années. Par ailleurs, les déficits reportables générés aux Etats-Unis depuis la réforme fiscale américaine adoptée par le Sénat le 2 décembre 2017 et les déficits reportables générés en France ne sont pas sujet à une limitation dans le temps pour leur utilisation. Les déficits reportables générés en France pouvant être imputés à hauteur de la moitié des bénéfices fiscaux générés en France. A l'exception des impôts différés actifs reconnus pour compenser les impôts différés passifs sur les bons de souscription d'actions relatifs au contrat de prêt en France et des actifs d'impôt différés en lien avec les activités de développement achevée en 2019 aux Etats Unis reconnus pour compenser les passifs d'impôt différés associés, aucun actif d'impôt différé n'a été reconnu dans les états consolidés de la situation financière au 31 décembre 2022 et au 31 décembre 2021, car le Groupe n'était pas assuré de pouvoir récupérer de crédit d'impôt sur un revenu imposable quelconque dans un futur prévisible.

Pertes reportables en milliers d'euros	Au 31 décembre		
	2022	2021	
	En milliers d'euros		
Maison mère (1)	490 218	497 366	
Filiale américaine (2)	77 421	69 150	
Total pertes reportables du Groupe	567 639	566 516	

- (1) Déduction faite de 24,8 millions d'euros de déficits reportables abandonnés à la suite de contestation de l'administration fiscale (cf note 6)
- (2) La filiale américaine bénéficie également de 3.3M€ (soit 3.6M\$) de crédit impôt recherche qui commenceront à expirer en 2027 s'ils ne sont pas utilisés.

22. AUTRES PASSIFS COURANTS

	Au 31 décembre	
	2022	2021
	En milliers d'euros	
Dettes fiscales	218	172
Provisions relatives aux frais de personnel	1 666	1 613
Autres	209	250
Total autres passifs courants	2 093	2 035

23. ENGAGEMENTS HORS BILAN

Le Groupe bénéficie d'un certain nombre d'engagements de ses partenaires sur le paiement éventuel de redevances conditionnelles à la réalisation d'événements futurs. Les accords les plus significatifs sont décrits dans les paragraphes ci-dessous :

23.1 Accords de licence

• Bausch + Lomb

En mars 2010, le Groupe a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb (société du groupe Valeant), leader de la santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de VYZULTA (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024 %. Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paiement initial de licence de \$ 10 millions au Groupe à la signature de l'accord, suivi d'un paiement d'étape additionnel de \$ 10 millions en avril 2012 suite à la décision de poursuivre le développement de LATANAPROSTENE BUNOD après la finalisation de l'étude de phase 2b achevée fin 2011. Enfin le Groupe a reçu en 2017 un paiement d'étape de \$17.5 millions à la suite de l'enregistrement de VYZULTA par la FDA le 2 novembre 2017.

Le Groupe pourrait également recevoir dans le futur, des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un total maximum de \$ 165 millions, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paiements d'étapes nets pour le Groupe pouvant atteindre un total maximum de \$ 150 millions après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009. Le

Groupe devrait également recevoir d'éventuelles redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 12 % après déduction des paiements dus à Pfizer.

Cet accord restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiement de redevances de Bausch + Lomb, à moins d'une résiliation anticipée par le Groupe ou Bausch + Lomb, conformément à la clause de résiliation anticipée prévue au contrat. Le Groupe pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch + Lomb ne met pas en œuvre tous les efforts commerciaux raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. Il pourrait également mettre fin à la totalité de cet accord si Bausch + Lomb conteste ou incite un tiers à contester la validité ou la propriété de ses brevets sous licence ou encore omet ou se trouve dans l'incapacité de remplir ses obligations de paiement dans le cadre de cet accord. En cas de résiliation, les licences que le Groupe a octroyées à Bausch + Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bausch + Lomb serait soit attribuée au Groupe soit résiliée.

Pfizer

En août 2009, le Groupe a conclu un contrat avec Pfizer mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et de mars 2006. Selon les termes de ce contrat, le Groupe a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du latanoprostène bunod (désormais connu sous le nom de marque VYZULTA) notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de développement. Ce médicament est actuellement licencié à Bausch + Lomb (voir ci-dessus) et commercialisé depuis décembre 2017. Par ailleurs, le Groupe peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan (latanoprost) appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du Xalatan. En contrepartie, le Groupe s'est engagé à verser à Pfizer deux paiements d'étape de \$15 millions chacun. Le premier paiement, qui était lié à l'approbation de VYZULTA aux États-Unis a été payé en décembre 2017. Le second est lié à la réalisation de niveaux de ventes prédéfinis. Le Groupe est également redevable de redevances sur les ventes futures. Le Groupe a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

• Fera Pharmaceutical

En novembre 2015, le Groupe a signé un contrat de licence exclusif avec Fera Pharmaceuticals, société pharmaceutique spécialisée à capitaux privés, pour le développement et la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis. L'accord prévoit que Fera se concentrera dans un premier temps sur le traitement des signes et symptômes de l'arthrose, puis consultera la FDA américaine (*Food and Drug Administration*) au sujet des travaux cliniques supplémentaires requis avant de soumettre un dossier de *New Drug Application* (NDA) pour la naproxcinod. Fera Pharmaceuticals prendra en charge l'ensemble des activités et des coûts de développement clinique, de fabrication et de commercialisation.

Selon les termes du contrat, le Groupe pourrait toucher jusqu'à 40 millions de dollars sous formes de paiements liés à des étapes commerciales, plus 7% de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux Etats-Unis.

A noter que Fera Pharmaceuticals pourrait recevoir des redevances d'un montant non divulgué dans le cas où le naproxcinod serait approuvé et commercialisé en utilisant des données générées par Fera Pharmaceuticals, quels que soient l'indication thérapeutique et le territoire (hors EtatsUnis)Au cours du second trimestre 2020, Nicox a été informé par son partenaire Fera que le dossier de désignation de médicament orphelin *Orphan Drug Designation*, ODD) pour le naproxcinod dans la drépanocytose auprès de la FDA américaine a été refusé et qu'il réfléchit actuellement aux réponses qui pourraient être apportées à la lettre de la FDA. Fera examine également d'autres indications pour le développement du naproxcinod dont un potentiel traitement adjuvant de la COVID-19. Nicox et Fera ont amendé l'accord existant pour y inclure l'indication de la COVID-19 et Nicox a octroyé à Fera 10 000 bons de souscription d'actions correspondant à 10 000 actions Nicox. En mars 2022, Nicox et Fera Pharmaceuticals ont annoncé que la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a accordé la désignation de médicament orphelin (Orphan Drug Designation) au naproxcinod dans le traitement de la drépanocytose, maladie qui touche environ 100 000 américains. Le naproxcinod est un naproxène donneur d'oxyde nitrique (NO) combinant l'activité

inhibitrice de la cyclooxygénase (COX) du naproxène avec celle de l'oxyde nitrique développé par Nicox et licencié exclusivement à Fera aux États-Unis. Nicox a testé le naproxcinod auprès de plus de 2 700 patients souffrant d'arthrose, ce qui a généré un ensemble important de données sur la sécurité clinique disponibles pour soutenir le développement du naproxcinod par Fera et, ultérieurement, une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la drépanocytose.

• Ocumension Therapeutics

- o L'accord portant sur le NCX 470 est décrit en note 4.2
- O NCX 4251 et ZERVIATE- Accord pour le marché chinois

En juin 2019, le Groupe a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension pour le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 4251 pour la blépharite sur le marché chinois. Ocumension est responsable, à ses frais, de toutes les activités de développement nécessaires à l'approbation de NCX 4251 sur le territoire concerné, sous la supervision d'un comité de développement paritaire constitué de représentants des deux sociétés. Ocumension a obtenu les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 4251 pour la blépharite pour le territoire convenu. Selon les termes de l'accord, le Groupe a reçu en juin 2019 un paiement initial de 2,3 millions de dollars (2 millions d'euros). Le Groupe pourrait recevoir des paiements d'étapes de développement et de vente pouvant atteindre 11,3 millions de dollars, ainsi que des redevances échelonnées de 5 % à 10 % sur les ventes de NCX 4251.

En mars 2019, le Groupe a conclu un accord de licence exclusive avec Ocumension pour le développement et la commercialisation du produit ZERVIATE pour le traitement de la conjonctivite allergique pour le marché chinois. Ocumension a reçu les droits exclusifs pour développer et commercialiser ZERVIATE, à ses propres frais, sur le territoire couvert par l'accord. L'accord a été modifié en mars 2020, accordant à Ocumension des droits exclusifs supplémentaires de ZERVIATE dans la majorité de la région de l'Asie du Sud-Est. Dans le cadre d'un nouvel avenant en juillet 2021, Ocumension a versé à Nicox 2 millions de dollars en paiement anticipé intégral des futurs jalons de développement et réglementaires de ZERVIATE. Nicox reste éligible pour recevoir jalons de ventes tels que prévus dans l'accord initial et pouvant s'élever jusqu'à 17,2 millions de dollars US ainsi que des redevances échelonnées comprises entre 5% et 9% sur les ventes nettes de ZERVIATE by Ocumension. Les autres termes de l'accord initial restent inchangés. Toutes les activités de développement seront supervisées par un comité de gouvernance conjoint composé de représentants des deux sociétés, Ocumension étant responsable d'entreprendre toutes les activités à ses propres frais. En février 2022, Ocumension a achevé une étude clinique de phase 3 pour ZERVIATE en Chine (cf note 30 événements post clôture). ZERVIATE s'est avéré statistiquement non inférieur au difumarate d'émédastine, un antihistaminique commercialisé sous le nom de spécialité EMADINE®. Sous toute réserve de données supplémentaires requises par la NMPA (National Medical Products Administration) chinoise, cette étude de phase 3 en plus de l'ensemble des données cliniques utilisées par la FDA américaine pour ZERVIATE aux États-Unis pourraient être suffisants pour une demande d'autorisation de mise sur le marché en Chine.

En septembre 2017, le Groupe a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Eyevance pour la commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis. Selon les termes de l'accord, le Groupe a reçu d'Eyevance 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. Le Groupe pourrait recevoir d'Eyevance 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 ZERVIATE. Le Groupe est aussi engagé à payer à Eyevance une somme d'un montant de 366 966 dollars, montant lié à des coûts de fabrication qui résultaient d'un retard dans la réalisation de certaines activités. Cette charge à payer est compensée par une partie des redevances versées par Eyevance jusqu'à l'apurement de l'intégralité de la somme due.

• Samil Pharmaceutical Co., Ltd

Nicox a signé en décembre 2019 un accord de concession de licence exclusif avec Samil Pharmaceutical Co., Ltd pour le développement et la commercialisation en Corée du Sud de ZERVIATETM (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. Nicox a concédé à Samil Pharmaceutical les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIATE en Corée du Sud. Nicox pourrait recevoir des redevances de 10% sur les ventes nettes de ZERVIATE en Corée du Sud et un paiement d'étape de 5% sur les ventes nettes pour chaque année civile pour laquelle celles-ci excèderaient un montant d'environ 900 000 dollars. Nicox a reçu un paiement non significatif à la signature du contrat en 2021, et pourrait recevoir potentiellement d'autres paiements lors de l'approbation et du lancement commercial, lesquels représenteraient un montant au total d'environ 189 000 dollars. Samil Pharmaceutical sera responsable, à ses frais, des activités de développement et de commercialisation de 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, un transfert des activités de fabrication et le développement pharmaceutique qui est associé. En février 2022, l'accord a été étendu en février 2022 pour inclure le Vietnam.

• ITROM Pharmaceutical

En août 2020, Nicox a concédé à ITROM les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIATE 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 ZERVIATE dans certains territoires clés et de 10% dans d'autres territoires. Nicox a reçu un paiement d'étape non significatif à la signature de l'accord et pourrait recevoir un paiement d'étape lors du lancement commercial de ZERVIATE. ITROM sera responsable, à ses frais, des activités de développement et de commercialisation de ZERVIATE dans les territoires cités dans l'accord. L'approbation de ZERVIATE devrait pouvoir intervenir sur la seule base du dossier d'autorisation de mise sur le marché américain approuvé.

• Laboratorios Grin

En mai 2021, Nicox a concédé à Grin les droits exclusifs de développement et de commercialisation de la solution ophtalmique de cétirizine, 0,24% au Mexique. Nicox a reçu un montant non divulgué à la signature du contrat et des potentiels paiements d'étape liés à l'approbation réglementaire et aux ventes. Nicox pourrait recevoir des redevances basées sur un pourcentage à deux chiffres des ventes nettes de ZERVIATE. Grin sera responsable, à ses frais, du développement, de la fabrication et de la commercialisation de ZERVIATE au Mexique.

23.2. Autres engagements à verser

23.2.1 Engagement Kréos

Des engagements hors bilan ont été accordés par la Société dans le cadre de l'emprunt Kréos, ces derniers sont décrits dans la note 4.3.

23.2.2 Engagement R&D

À la connaissance du Groupe, les engagements inclus dans le tableau ci-dessous représentent l'intégralité des engagements hors bilan significatifs du Groupe en sus des éléments décrits ci-dessus.

		Paiements dus par période				
Obligations contractuelles	Total	A moins d'un an	De un à cinq ans	A plus de cinq ans		
Engagements dans la Recherche et Développement (en K€)	15 902 (1)	8 534	7 368			
Total						

^{&#}x27; ⁽¹⁾ 12 675 K€ concernent les études Mont Blanc et sont sujets à refacturation à Ocumension à hauteur de 50 ou 100% (net de refacturation : 2 854 K€ à moins d'un an et 3 484 K€ d'un à cinq ans).

24. OBJECTIFS, POLITIQUES ET PROCEDURES DE GESTION DU CAPITAL

Les besoins de financement du Groupe ont été, à ce jour, principalement assurés par (1) des levées de fonds sur le marché financier qui ont généré des augmentations de capital par émission de nouvelles actions, (2) des revenus issus d'accord de licence avec des partenaires, (3) des remboursements de créances de crédit d'impôt recherche et (4) d'un emprunt obligataire. L'objectif du Groupe en matière de gestion du capital est de gérer efficacement ses liquidités de façon à assurer le financement de ses activités de recherche et développement.

25. OBJECTIFS ET POLITIQUES DE GESTION DES RISQUES FINANCIERS

Les principaux placements financiers du Groupe sont constitués de dépôts à court terme.

25.1. Risque de change

Le Groupe communique son information financière en euros. La majorité des dépenses encourues par le Groupe est libellée en dollars américains. Au cours de l'exercice 2022, environ 61.53 % des dépenses opérationnelles (66.4 % en 2021) ont été réalisés en dollars américains

Les paiements des redevances ainsi que les paiements d'étapes libellés en dollars attendus par le Groupe notamment au travers du contrat de licence exclusif mondial accordé à Bausch + Lomb pour VYZULTA ne sont pas suffisamment significatifs pour que les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain aient un impact matériel sur le résultat opérationnel du Groupe.

Le Groupe Nicox ne détient pas de créances significatives exposées au risque de change.

Le Groupe Nicox détient des comptes bancaires libellés en dollars américains, qui sont convertis en euros dans les comptes consolidés au taux de change en vigueur à la date de chaque clôture et pourraient être impactés par une variation significativement importante du cours de change €/\$. Ce risque est toutefois pondéré par le fait que cette trésorerie est exclusivement destinée à couvrir les dépenses du Groupe Nicox libellées en dollars qui résultent de ses activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis à moyen terme. Le montant de trésorerie concernée s'élève à 7 667 000 au 31 décembre 2022, 27.7 % de la trésorerie et des équivalents de trésorerie.

Le Groupe n'utilise pas de produits dérivés et n'a pas mis en place de procédures internes spécifiques pour mitiger le risque de change.

Le Groupe ne détient pas d'actifs financiers ni de dette bancaire libellés en devise étrangère.

25.2. Risque de taux d'intérêt

Le Groupe n'est pas exposé aux fluctuations des taux d'intérêts car les équivalents de trésorerie du groupe sont exclusivement composés de comptes à terme à taux fixe. La dette du Groupe est également basée sur un taux fixe.

25.3. Risque de marché

Au 31 décembre 2022, le Groupe ne dispose pas d'instruments financiers et n'est donc pas exposé au risque de marché.

25.4. Risque de liquidité

Au 31 décembre 2022, le Groupe ne détient pas de prêt auprès d'établissements de crédit qui pourrait se prévaloir d'une clause de remboursement anticipé.

Dans le cadre de la restructuration de son prêt avec Kreos Capital (cf note 4.3) 3,3 millions d'euros du capital restant ont été émis sous forme d'obligations convertibles. L'échéance est le 1er janvier 2026 avec le même taux d'intérêt que le prêt initial soit de 9,25 % par an, payable en espèces. Le prêt convertible est garanti par les mêmes garanties déjà en place pour le prêt à terme. Cette partie de la dette peut être convertie en actions au gré de Kreos à tout moment (après une période initiale de 60 jours) jusqu'à l'échéance du 1er janvier 2026. Le prix de conversion est de 3,67 €. Si l'évolution du cours de l'action Nicox ne permettait pas de convertir les obligations avant l'échéance du 1 er juillet 2026 le montant total du Prêt Convertible restant serait dû en un seul versement à ce moment-là.

Le Groupe détient un contrat de liquidité qui est adossé à un contrat d'animation du titre. L'exposition au risque est limitée à un investissement maximum de 1 million d'euros. La moins-value latente au titre de ce contrat au 31 décembre 2022 s'élevait à 655 000 €.

Les activités sont déficitaires et devraient le rester à court terme. Au 31 décembre 2022, le Groupe détenait 27.6 millions en trésorerie et équivalents de trésorerie (2021 : 42 millions d'euros).

Grace à la restructuration de son accord de financement obligataire avec Kreos Capital en décembre 2021 suivie de l'exercice en novembre 2022 de l'option d'extension de six mois supplémentaires de la période de paiement des intérêts sans remboursement du capital ainsi que la réalisation également en novembre 2022 d'une augmentation de capital de 10 millions d'euros brut réservée à des investisseurs institutionnels spécialisés, le Groupe a étendu son horizon de trésorerie jusqu'au deuxième trimestre 2024.

Le Groupe est à la recherche continue de nouvelles sources de financement permettant d'assurer la continuité de ses activités de recherche et développement.

25.5. Risque de crédit

Il n'existe *a priori* pas de risque de recouvrement de la créance liée au Crédit d'Impôt Recherche, étant donné qu'il s'agit d'une créance de l'Etat français

Concernant les autres actifs financiers du Groupe, à savoir la trésorerie, les équivalents de trésorerie, l'exposition au risque de crédit est conditionnelle à un potentiel défaut de paiement des tiers concernés.

A ce jour, les équivalents de trésorerie sont composés à 100% de comptes à terme.

25.6. Juste valeur

Tous les actifs et passifs financiers du Groupe sont évalués à leur valeur actuelle.

La majorité des passifs financiers du Groupe sont classés dans la catégorie des passifs financiers comptabilisés au coût historique amorti.

26. RELATIONS AVEC LES PARTIES LIEES

Le montant global des rémunérations comptabilisées pour les administrateurs (6 personnes au 31 décembre 2022 et 5 personnes au 31 décembre 2021), et les membres du comité de direction (5 personnes au 31 décembre 2022) se répartit comme suit :

	Au 31 déce	mbre
	2022	2021
	En milliers o	l'euros
Avantages à court terme (1)	(3 206)	(1 570)
Avantages postérieurs à l'emploi	(351)	(291)
Autres avantages à long terme	65	(29)
Paiements en actions	(602)	(487)
Total	(4 094)	(2 377)

⁽¹⁾ Inclut un montant de €1 020 000 au titre des indemnités de départ de l'ancien Président Directeur Général suite à la décision du conseil d'administration de mettre fin à ses fonctions à compter du premier juin 2022.

Au 31 décembre 2022, les options de souscription d'actions, les actions gratuites et les bons de souscription d'actions en circulation attribués à des mandataires sociaux et aux membres du Comité de direction se répartissent comme suit :

Natures des instruments de capitaux propres	Prix d'exercice en euros	Nombre de BSA, d'options ou d'actions gratuites	Nombre d'actions à émettre	Date d'expiration
Bons de souscription d'actions	8.88 €	120 000	120 000	24/05/2023
Actions gratuites	-	525 000	525 000	-
Options de souscription d'actions	6.05 €	60 000	60 000	12/02/2027
Options de souscription d'actions	4.79 €	190 000	190 000	27/01/2028
Options de souscription d'actions	3.52 €	180 000	180 000	14/01/2029
Options de souscription d'actions	2.37 €	285 000	150 000	15/02/2030
Options de souscription d'actions	1.80 €	1 139 998	1 139 998	18/07/2030

27. PASSIFS EVENTUELS, LITIGES ET ENGAGEMENTS ENVERS LES SALARIES ET LES MANDATAIRES SOCIAUX

27.1 Litiges

27.1.1 Litiges avec Teva Pharmaceutical

Teva Pharmaceutical Industries Ltd a formé opposition à l'encontre du brevet européen couvrant le latanoprostene bunod devant l'Office Européen des Brevets le 23 novembre 2016 et a sollicité la révocation du brevet dans sa totalité en alléguant son défaut de nouveauté et d'activité inventive. L'Office Européen des Brevets a rejeté cette opposition et a décidé de maintenir le brevet tel que délivré. Teva Pharmaceuticals a interjeté appel de cette décision de l'OEB le 12 septembre 2018. Le 20 juin 2022, Teva a retiré l'appel. Le 7 juillet 2022, la chambre de recours de l'OEB a clos la procédure de recours. La décision de l'OEB est devenue définitive et le brevet est maintenu tel que délivré.

27.1.2 Litige avec la société Gland Pharma

Dans le cadre de la soumission d'une demande ANDA (Abbreviated New Drug Application) auprès de la FDA pour l'approbation d'une version générique de VYZULTA (latanoprostène bunod), la société Gland Pharma, société indienne spécialisée dans les médicaments génériques, soutient, conformément à une pratique usuelle, que les brevets couvrant VYZULTA ne sont pas valides. Le 30 juin 2022, Bausch + Lomb et Nicox ont conjointement déposé une plainte à l'encontre de Gland Pharma dans le New Jersey contestant cette allégation (les frais de cette procédure étant intégralement à la charge de Bausch + Lomb). Cette procédure judiciaire a pour effet de mettre en sommeil l'examen règlementaire de l'ANDA par la FDA pendant 30 mois. Conformément aux termes de l'accord de licence, Bausch + Lomb paiera l'ensemble des frais liés à cette procédure, Nicox de son côté prêtera assistance à Bausch + Lomb pour fournir les documents et informations nécessaires. Il est estimé que la procédure judiciaire pourrait durer 3 ou 4 années. Si un ou plusieurs brevets devaient être invalidés (échéance de 3 ou 4 ans), ce que la Société estime peu probable, la Société ne recevrait plus de revenus de la part de Bausch + Lomb, étant précisé que les revenus impactés seront ceux générés aux Etats-Unis.

27.1.3 Litige avec l'administration fiscale

En février 2019, le Groupe a été notifié d'un contrôle fiscal sur la société mère Nicox SA. Le contrôle s'est achevé en septembre 2020 par une notification de redressement portant sur 49,6 millions d'euros de déficits reportables sur un total de 484,6 millions d'euros disponibles au 31 décembre 2020 ainsi que sur un montant de 0,7 million d'euros de retenue à la source. Le Groupe a contesté fermement le bienfondé de ces redressements et en a informé l'administration par courrier le 10 novembre 2020. En mars 2021 l'administration a abandonné la remise en cause d'une partie du déficit reportable pour 24,8 millions d'euros. En 2021, le Groupe était engagé dans une procédure de recours hiérarchique avec l'administration fiscale qui s'est soldé par le maintien par l'administration des deux redressements résiduels. Au cours du premier semestre 2022, la somme de 0,7 million d'euros de retenue à la source a été mise en recouvrement et le Groupe s'est acquitté de cette somme. Le Groupe a effectué une réclamation au sujet de la mise en recouvrement de cette somme, celle-ci a été rejetée en date du 5 septembre 2022. La Société a saisi le Tribunal administratif d'une demande de dégrèvement du supplément d'imposition au titre de la retenue à la source, pénalités comprises le 4 novembre 2022. Le Tribunal administratif a accusé réception de la saisine le 8 novembre 2022. La Société n'a pas enregistré de provisions concernant ce litige. Concernant le second point en redressement, c'est-à-dire la contestation des déficits reportables découlant des activités commerciales de la Société avant 2016, la Société a renoncé à saisir le tribunal administratif en la matière et a corrigé ses déficits reportables de 24,8 millions d'euros en les minorant lors du prochain dépôt de sa liasse fiscale, ce qui devrait mettre fin au litige concernant ce second point de redressement.

27.1.4 Litige avec L'URSSAF

Le Groupe a contesté l'assujettissement aux cotisations de sécurité sociale des rémunérations versées au titre de leur mandat à deux administrateurs mandataires sociaux non-salariés qui sont résidents fiscaux aux Etats-Unis. Par jugement du 24 janvier 2020, le Tribunal Judiciaire de Nice avait fait droit aux demandes de la Société. L'URSSAF a interjeté appel de ce jugement pour demander son infirmation, la confirmation du redressement et, en conséquence, la condamnation de la Société à verser 95 054 euros à titre principal et 2 000 euros au titre de l'article 700 du Code de Procédure Civile. L'affaire avait été radiée du rôle en l'absence de diligences de la part de l'URSSAF. Suite à de nouvelles diligences, l'affaire a été réinscrite. L'audience de plaidoirie suite à la réinscription de l'affaire s'est tenue le 1 er décembre 2022 et le jugement a été mis en délibéré jusqu'au 2 févier 2023 (cf note 29 événements postérieurs à la clôture).

27.2 Engagements envers les membres du comité de direction et le mandataire social

Les membres du comité de direction bénéficient d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre trois mois et dix-huit mois de salaires en cas de changement de contrôle entraînant la rupture du contrat de travail dans les deux années qui suivent ce changement de contrôle majoritaire ou du Groupe. Le calcul de l'indemnité est basé sur les salaires perçus par les bénéficiaires sur les douze derniers mois précédents la rupture du contrat de travail. Si la rupture du contrat de travail de l'ensemble des bénéficiaires intervenait au 31 décembre 2022, le montant de l'indemnité à verser dans le contexte des dispositions cidessus décrites s'élèveraient à 2 159 860€

En cas de rupture du contrat de travail à l'initiative du Groupe, les membres du comité de direction, recevraient également une indemnité contractuelle de licenciement comprise entre six mois et deux ans de salaires sur la base des salaires perçus les douze mois précédant la rupture du contrat de travail. La rupture pour faute grave ou lourde n'ouvre pas droit aux dispositions ci-dessus décrites. Par ailleurs le versement de l'indemnité au Directeur General est conditionné à la réalisation d'objectifs non divulgués. Si la rupture du contrat de travail de l'ensemble des bénéficiaires intervenait au 31 décembre 2022, le montant de l'indemnité à verser dans le contexte des dispositions ci-dessus décrites s'élèveraient à 1 799 228 €. En raison du caractère conditionnel des engagements ci-dessus décrits le Groupe n'a pas comptabilisé de provision au titre de ces engagements au 31 décembre 2022 pour les personnes concernées.

28. LISTE DES SOCIETES CONSOLIDEES

Filiale consolidée	Date d'entrée dans le périmètre	Date de sortie du périmètre	Siège social	Méthode de consolidation	% intérêt 31/12/2021	% intérêt 31/12 2022
Entités intég	rées dans le pér	rimètre de consol	idation :			
Nicox SA	1996	-	2405, route des Dolines 06560 Valbonne Sophia Antipolis, France	Société mère	-	-
Nicox S.r.l.	1999	-	Via Ariosto 21, Bresso, MI 20091, Italie	Intégration globale	100%	100%
Nicox Ophthalmics Inc.	2014	-	4819 Emperor Blvd. Suite 400, Durham, NC27703	Intégration globale	100 %	100 %

29. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

Le montant des honoraires pour les commissaires aux comptes au titre de 2022 et 2021 se décomposent comme suit :

		Ernst & Youn	ng Audit			Approb	ans	
	Montant (HT)	en %		Montant	t (HT)	en %	
	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022
Audit								
Commissariat aux comptes, certifications, examen des comptes individuels et consolidés								
Emetteur	161 000	154 000	69.73%	75.42%	26 000	28 000	57.78%	73.78%
Filiales intégrées	12 000	12 000	5.20%	5.88%				
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
Emetteur	57 900	38 202	25.08%	18.71%	19 000	10 000	42,22%	26.32%
Sous-total	230 900	204 202	100.00%	100.00%	45 000	38 000	100.00%	100.00%
Autres prestations rendues par les réseaux								
Fiscal								
Autres (à préciser si>10% des honoraires d'audit)								
Sous-total								
TOTAL	230 900	204 202	100.00%	100.00%	45 000	38 000	100%	100.00%

30. EVÈNEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

L'assemblée générale du 28 février 2023 a approuvé le transfert de la cotation des titres émis par la Société du Compartiment C du marché réglementé Euronext Paris vers le système multilatéral de négociation Euronext Growth Paris et a donné au Conseil d'administration tous pouvoirs pour la réalisation de ce transfert. Le transfert vert Euronext Growth Paris, qui est soumis à l'accord de l'entreprise de marché Euronext Paris, a été approuvé par Euronext Listing Board le 24 avril 2023. Cette opération vise à permettre à la Société de voir ses titres admis aux négociations sur un marché plus en rapport avec sa taille et sa capitalisation boursière.

En date du 2 Février 2023, la Cour d'Appel a confirmé le jugement en première instance dans le litige qui opposait le Groupe à l'Urssaf relatif aux cotisations de sécurité sociale des rémunérations versées, au titre de leur mandat, à deux administrateurs mandataires sociaux non-salariés qui sont résidents fiscaux aux Etats-Unis.

PARTIE 4 – COMPTES ANNUELS DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2022

ANNEXE DES COMPTES SOCIAUX 2022



NICOX S.A.

2405, route des Dolines, Drakkar D, 06560 Valbonne Sophia Antipolis, France 403 942 642 R.C.S. Grasse

1. NA	TURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES	7
1.1.	Nature de l'activité	7
1.2.	Principes comptables	7
	1 - Immobilisations incorporelles	
	2 - Immobilisations corporelles	
	3 - Immobilisations financières	
	4 - Créances	
	5 - Crédit d'impôt recherche	
	6 – Trésorerie et équivalents de trésorerie	
	7 - Conversion des éléments en devises	
1.2.	8 - Provisions	
1.2.	9 - Engagement de retraite envers le personnel	
1.2.	10 - Evénements postérieurs à la clôture	
1.2.	11 - Eléments du compte de résultat	11
1.2.	12 – Emprunt	11
	MPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE	
2.1	Immobilisations incorporelles et amortissements	
2.2	Immobilisations corporelles et amortissements	
2.3	Immobilisations financières & dépréciations	
2.4	Echéance des créances à la clôture de l'exercice	
2.5	Disponibilités	
2.6	Charges constatées d'avance	
2.7	Prime de remboursement des obligations.	14
2.8	Capitaux propres	
	1 - Généralités	
	2 - Options de souscription d'actions	
	3 - Bons de souscription d'actions	
	3.1 BSA attribués aux administrateurs et au comité consultatif clinique	
	3.2 Bons de souscriptions d'actions attribués aux investisseurs et créanciers	
	3.3 Obligations convertibles en actions.	
2.8.	4 - Actions gratuites	26
2.9	Provisions pour risques et charges	
2.10	Échéances des dettes à la clôture de l'exercice	22
2.11	Produits constatés d'avance	23
2.12	Ecarts de conversion	
2.13	Autres achats et charges externes	
2.14	Reprises sur provisions et transferts de charges	
2.15	Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet	
2.16	Autres charges	
2.17	Charges et produits financiers	24
2.18	Autres engagements financiers	25
2.18		
2.18	8.2 Accords de licences	
	8.2.1 Ocumension	
2.18	8.2.2 Bausch & Lomb	26
	8.2.3 Pfizer	
	8.2.4 Fera Pharmaceutical	
2.18	8.2.5 Passifs éventuels	

2.19	Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux	29
2.20	Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau	
2.21	Effectif	32
2.22	Impôts et situation fiscale latente	32
2.23	Filiales et participation	32
2.24	Relations avec les parties liées	33
2.25	Comptes consolidés	
2.26	Conflit Ukraine/Russie	
2.27	Tableau des résultats des 5 derniers exercices	34
2.28	Objectifs et politiques de gestion des risques financiers	34
2.28	.1 Risque de change	
2.28	.2 Risque de taux d'intérêt	33
	.3 Risque de marché	
	.4 Risque de liquidité	
	.5 Risque de crédit	
2.29	Evènements postérieurs à la clôture	30

ACTIF	Notes	Brut	Amortissements &provisions	Net exercice 2022 [12mois]	Net exercice 2021 [12mois]
Frais d'établissement	2.1	58 278	58 278		
Frais de développement	2.1	50 000	50 000		
Concessions, Brevets et droits similaires	2.1	2 819 315	2 818 482	833	1 134
Immobilisations incorporelles	2.1	2 927 593	2 926 760	833	1 134
Autres immobilisations corporelles	2.2	755 282	729 966	25 316	10 401
Immobilisations corporelles	2.2	755 282	729 966	25 316	10 401
Participations	2.3	55 631 552	51 700 037	3 931 515	15 431 515
Autres immobilisations financières	2.3	994 177		994 177	1 373 526
Immobilisations financières	2.3	56 625 729	51 700 037	4 925 692	16 805 041
TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE		60 308 604	55 356 763	4 951 841	16 816 576
Créances clients et comptes rattachés	2.4	2 623 378		2 623 378	1 058 855
Autres créances	2.4	37 844 230		37 844 230	32 607 211
Disponibilités	2.5	27 079 935		27 079 935	41 231 739
Charges constatées d'avance	2.6	1 480 416		1 480 416	2 730 742
TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT		69 027 959		69 027 959	77 628 547
Ecarts de conversion actif		36 393		36 393	
Prime de remboursement des obligations	2.7	1 826 571		1 826 571	
TOTAL DE L'ACTIF		131 199 527	55 356 763	75 842 764	94 445 123

PASSIF	Notes	Exercice 2022 [12 mois]	Exercice 2021 [12 mois]
Capital social	2.8	50 100 448	43 138 185
Primes d'émission	2.8	529 547 113	527 545 675
Report à nouveau	2.8	(506 069 207)	(455 731 717)
Résultat de l'exercice	2.8	(31 284 980)	(50 337 492)
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES	2.8	42 293 374	64 614 651
Provisions pour risques	2.9	38 724	3 030
Provisions pour charges	2.9	577 729	660 703
Provisions pour charges	2.9	311 129	000 703
PROVISIONS POUR RISQUES & CHARGES	2.9	616 453	663 733
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES			
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	2.10	21 259 826	18 957 822
Emprunts et dettes financières divers	2.10	4 036 657	3 943 511
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	2.10	2 537 119	3 190 399
Dettes fiscales & sociales	2.10	1 071 604	1 086 390
Produits constatés d'avance	2.11	2 169 171	1 970 354
TOTAL DEC DETTES		21 074 277	20 149 477
TOTAL DES DETTES		31 074 377	29 148 476
Ecart de conversion Passif	2.12	1 858 560	18 263
TOTAL DU PASSIF		75 842 764	94 445 123

COMPTE DE RESULTAT	Notes	Exercice 2022 [12 mois]	Exercice 2021 [12 mois]
Production vendue de services – refacturation diverses	2.15	211 624	215 093
Redevances pour concessions de brevet	2.15	5 241 677	6 504 239
CHIFFRE D'AFFAIRES	2.15	5 453 301	6 719 332
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges	2.14	96 594	149 963
Autres produits de gestion courantes	2.15	95	335
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION		5 549 990	6 869 630
		(10.100.00)	
Autres achats et charges externes	2.13	(18 103 353)	(14 573 643)
Impôts, taxes et versements assimilés		(184 054)	(100 687)
Salaires et traitements		(3 052 983)	(2 091 591)
Charges sociales		(1 176 890)	(1 044 282)
Dotations aux amortissements sur immobilisations		(12 679)	(31 029)
Dotations aux provisions pour risques & charges	2.16	(41 060)	(1 652 204)
Autres charges	2.16	(2 241 132)	(1 652 304)
CHARGES D'EXPLOITATION		(24 812 152)	(19 538 226)
RESULTAT D'EXPLOITATION		(19 262 162)	(12 668 596)
Autres intérêts et produits assimilés	2.17	1 119 815	489 670
Produit sur cessions de valeurs mobilières de placement	2.17	838	73 324
Reprises sur provisions et transferts de charges	2.17	3 030	2 242 524
Différences positives de change	2.17	872 150	1 073 509
PRODUITS FINANCIERS		1 995 833	3 879 027
Dotations financières aux amortissements et provisions	2.17	(12 142 298)	(40 203 069)
Intérêts et charges assimilées	2.17	(1 582 377)	(1 515 894)
Différences négatives de change	2.17	(401 012)	(90 186)
Charge sur la cession du prêt obligataire et participation minoritaire	2.17	(48 485)	(48 121)
Charges sur cessions de valeurs mobilières de placement	2.17	(348 851)	(406 977)
CHARGES FINANCIERES		(14 523 023)	(42 264 247)

COMPTE DE RESULTAT (suite)	Notes	Exercice 2022 [12 mois]	Exercice 2021 [12 mois]
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS		(31 789 352)	(51 053 816)
RESULTAT EXCEPTIONNEL		-	-
Crédit impôt recherche - (Impôt sur les bénéfices)	2.22	(504 372)	(716 324)
TOTAL DES PRODUITS		7 545 823	10 748 657
TOTAL DES CHARGES		(38 830 803)	(61 086 149)
PERTE		(31 284 980)	(50 337 492)

1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES

1.1. Nature de l'activité

Nicox S.A (« la Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est situé 2405 route des Dolines, Drakkar 2, Bât D, 06560 Valbonne. La Société est cotée sur Euronext Paris (COX.PA), a un centre de recherche et de développement préclinique en Italie et un centre de développement aux États-Unis.

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

- NCX 470, un nouveau collyre bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO) est en phase 3 de développement clinique pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'étude Mont Blanc, la première des deux études cliniques de phase 3 a été achevée et les résultats annoncés en octobre 2022. La deuxième étude de phase 3 Denali, est actuellement en cours et les résultats sont attendus en 2025. Les études Mont Blanc et Denali ont été conçues afin de se conformer aux exigences réglementaires pour des études de sécurité et d'efficacité de phase 3 pour des demandes d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Chine. Deux études de phase 3b supplémentaires visant à évaluer le mécanisme d'action double du NCX 470 dans la réduction de la PIO et les potentiels effets bénéfiques du NCX 470 sur la rétine devraient démarrer au premier semestre 2023. Nicox recherche des partenariats pour le NCX 470 pour les marchés américain et japonais. Le NCX 470 fait l'objet d'un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour la Chine et l'Asie du Sud-Est.
- VYZULTA®, indiqué pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif mondial avec Bausch + Lomb. VYZULTA est commercialisé dans plus de 15 pays, dont les Etats-Unis, et est également approuvé dans un certain nombre d'autres pays.

Le Conseil d'administration a arrêté les états financiers sociaux du 31 décembre 2022 le 17 mars 2023.

1.2. Principes comptables

Les états financiers ont été établis en conformité avec le règlement de l'Autorité des Normes Comptables N° 2016-07 du 4 novembre 2016, modifiant le règlement No 2014-03 relatif au plan comptable général, qui a été homologué par arrêté du 26 décembre 2016.

Les conventions générales comptables ont été appliquées en conformité avec le Plan Comptable Général, dans le respect du principe de prudence, et suivant les hypothèses de base suivantes :

- Continuité de l'exploitation,
- Indépendance des exercices,
- Permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels. Seules sont exprimées les informations significatives. Sauf mention contraire les montants sont exprimés en Euros.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les principales méthodes utilisées sont présentées ci-après.

La Société a préparé ses comptes sociaux conformément au principe de continuité d'exploitation

Les comptes arrêtés au 31 décembre 2022 ne seront définitifs qu'après leur approbation par l'Assemblée générale des actionnaires.

1.2.1 - Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée de vie économique, selon les modalités suivantes :

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche sont intégralement comptabilisés en autres achats et charges externes de l'exercice au cours duquel ils ont été encourus. L'intégralité des frais de développement engagés par la Société est comptabilisée en charge, les critères d'activation n'étant remplis à ce jour par aucun des candidats-médicaments développés par la Société. En effet, en raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, les frais de développement (principalement des coûts de sous-traitance d'études cliniques et de coûts de production de principe actif de candidats-médicaments) ont toujours été comptabilisés en charge sur la ligne « Autres achats et charges externes ». A ce jour, la Société n'a jamais obtenu d'AMM sur l'un de ses produits développés exclusivement en interne.

Le médicament VYZULTA licencié auprès de son partenaire Bausch & Lomb a été approuvé par la FDA américaine en novembre 2017, la Société n'était plus impliquée dans le développement de VYZULTA depuis l'octroi des droits mondiaux à son partenaire en 2010.

Frais d'établissement

Les frais d'établissement correspondent aux frais de constitution et de premier établissement de la Société, et sont complètement amortis.

Logiciels et brevets

Les immobilisations incorporelles incluent des logiciels informatiques, un portefeuille de brevets acquis au cours de l'exercice 2009 et intégralement déprécié depuis 2020.

Les sommes versées pour l'acquisition de droits incorporels sont inscrites à l'actif dès lors que ces droits constituent une source de profits futurs probables, et sont dotés d'une pérennité suffisante. Un test de dépréciation est réalisé dès lors qu'il existe un indice de perte de valeur des actifs incorporels.

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

Logiciels, concessions 3 à 5 ans

1.2.2 - Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition, les coûts d'acquisition sont inclus dans la valeur brute. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

Agencements et installations divers

Matériel informatique

3 à 5 ans

Mobilier

10 ans

Le mode d'amortissement reflète le rythme de consommation des avantages économiques des immobilisations en fonction de leur utilisation probable.

1.2.3 - Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont constituées de dépôts et cautionnements divers, de titres de participation dans les filiales de la Société, ainsi que d'actions propres et liquidités liées au contrat de liquidités.

Les titres de participation sont inscrits au bilan à leur coût d'acquisition hors frais d'acquisition. Cette valeur est comparée en fin de période à la valeur d'usage de ces mêmes titres correspondant à la valeur la plus élevée entre la quote-part des capitaux propres correspondant à la participation et les flux de trésorerie actualisés basés sur des perspectives de rentabilité nécessitant l'utilisation d'hypothèses, d'estimations ou d'appréciations. Une provision est constatée lorsque la valeur d'usage est inférieure au coût d'acquisition.

Les immobilisations financières comprennent les actions propres et des espèces détenues dans une perspective de régulation de cours et d'amélioration de la liquidité des transactions. Ces opérations sont effectuées dans le cadre d'un contrat de liquidité signé avec la société Kepler-Chevreux et conformément à l'Assemblée Générale du 16 Juin 2020. Le Conseil d'Administration a décidé, dans sa séance du 16 Juillet 2020, d'utiliser l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale du 20 Juin 2020 en vue de l'animation du marché secondaire ou la liquidité des actions de la société, par intervention systématique en contre tendance sur le marché et exclusivement dans le cadre du contrat de liquidité signé avec Kepler-Cheveux. Elles sont valorisées au coût d'achat. Une provision pour dépréciation est constatée sur les actions propres lorsque le cours moyen de clôture du dernier mois de l'exercice est inférieur au prix d'achat.

1.2.4 - Créances

Elles sont prises en compte pour leur valeur historique. Elles sont le cas échéant dépréciées pour tenir compte des risques de non-recouvrement.

1.2.5 - Crédit d'impôt recherche

Le Crédit d'Impôt Recherche (CIR) est accordé aux entreprises par les autorités fiscales françaises dans le but de les encourager à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entreprises qui sont en mesure de démontrer qu'elles engagent des dépenses de recherche répondant aux critères du CIR bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de leur impôt sur le revenu de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, et pendant les trois exercices suivants. Si les impôts dus ne suffisent pas à couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois ans, la différence est remboursée à la Société en liquidités par les autorités fiscales françaises. La Société répond également à certains critères qui la font entrer dans la catégorie des petites et moyennes entreprises, ce qui lui permet de demander un paiement immédiat du CIR. Les dépenses prises en compte dans le calcul du CIR ne comprennent que les dépenses consacrées à la recherche.

Les dépenses de recherche et développement engagées par la Société Nicox S.A., ouvrent droit, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt recherche égal à 30% des dépenses de recherche éligibles engagées au cours de l'année. Le crédit d'impôt est imputable sur l'impôt sur les sociétés dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle elle a engagé ses dépenses de recherche. Le crédit excédentaire non imputé constitue une créance sur l'Etat qui peut être utilisée pour le paiement de l'impôt dû au titre des trois années suivantes celle au titre de laquelle elle est constatée. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée. Au cours du mois de décembre 2010 une disposition fiscale de la Loi de finance 2011 a été adoptée afin de permettre aux PME de demander le remboursement anticipé du crédit d'impôt recherche l'année suivant la constatation de la créance lorsque le crédit d'impôt n'est pas utilisable pour le paiement de l'impôt sur les sociétés

Au 31 décembre 2022, la Société a reçu le remboursement de son crédit d'impôt recherche 2020 et 2021 sur l'année, d'un montant respectif de 735 673€ et 716 324€.

1.2.6 – Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les dépôts liquides et à court terme figurant dans l'état de la situation financière regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les dépôts à court terme assortis d'une échéance inférieure à six mois, qui sont soumis à un faible risque de changement de valeur.

1.2.7 - Conversion des éléments en devises

Les opérations en monnaies étrangères sont initialement enregistrées dans la monnaie fonctionnelle au taux de change en vigueur à la date de la transaction. Les actifs et passifs monétaires libellés en monnaies étrangères sont convertis aux cours de change en vigueur à la date de clôture. Les différences de change qui résultent des opérations précitées sont inscrites à l'actif et au passif en écart de conversion. En cas de pertes latentes (écarts de conversion actifs), une provision pour risque de change est constituée. Conformément aux règles comptables de prudence, les profits de change latents (écarts de conversion passifs) ne sont pas comptabilisés en résultat.

La Société n'a pas utilisé d'instrument de couverture pour couvrir son risque devise.

1.2.8 - Provisions

Les provisions correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'échéance ou le montant sont incertains, auxquels la Société peut être confrontée dans le cadre de ses activités. Une provision est comptabilisée lorsque la Société a une obligation juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un événement passé, dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidité peuvent être estimées de manière fiable.

Les passifs éventuels ne sont pas comptabilisés mais font l'objet d'une information dans les notes annexes sauf si la probabilité d'une sortie de ressources est très faible.

1.2.9 - Engagement de retraite envers le personnel

Les engagements de la Société résultant de régimes de retraite à prestations définies sont déterminés en utilisant la méthode actuarielle des unités de crédit projetées, en application de la recommandation ANC 2013-02. Ces régimes ne sont pas financés. L'évaluation de ces engagements a lieu à chaque date de clôture. Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions économiques prévalant dans le pays. Les engagements de la Société sont inscrits au passif du bilan. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en charge au cours de l'exercice. L'option d'étalement des coûts retenue est l'étalement sur les dernières années de carrière.

Les engagements de retraite à prestations définies s'élèvent au 31 décembre 2022 à 577 729€ contre 660 703€ au 31 décembre 2021.

Certains avantages sont également fournis par des régimes à cotisations définies dont les cotisations sont inscrites en charges lorsqu'elles sont encourues.

Les hypothèses utilisées pour calculer ces engagements sont précisées dans le tableau ci-dessous :

	Au 31 d	Au 31 décembre		
	2022	2021		
Taux d'actualisation (1)	3.70%	0.88%		
Augmentations futures des salaires	2.5%	2%		
Tables de mortalité	INSEE 2015	INSEE 2015		

⁽¹⁾ Source : E Corp.AA supérieur à 10 ans.

1.2.10 - Evénements postérieurs à la clôture

Les états financiers de la Société sont ajustés pour refléter des mouvements ultérieurs relatifs à des conditions existantes à la date de clôture.

Ces ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration.

Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans les notes.

1.2.11 - Eléments du compte de résultat

• Produits d'exploitation générés par les accords de licence et de développement

Les produits d'exploitation de la société proviennent de royalties perçues sur les ventes d'un candidat médicament et d'un accord de licence exclusif sur le marché chinois pour le développement et la commercialisation d'un autre candidat médicament.

• Charges d'exploitation

La Société sous-traite ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. En comptabilité, la Société enregistre ces dépenses en fonction de l'avancement des travaux. Le degré d'avancement est déterminé sur la base des informations communiquées par les partenaires externes, corroborées par des analyses internes.

Les redevances à verser à Pfizer par Nicox dans le cadre du contrat de rachat de droits du latanoprostène bunod (désormais VYZULTA) par Nicox en 2009 sont reconnues dès lors que les ventes sur lesquelles ces royalties sont calculées, sont réalisées par Bauch & Lomb, partenaire auprès duquel VYZULTA a été licencié en 2010.

1.2.12 - Emprunt

Les emprunts sont comptabilisés au passif pour leur valeur totale, prime de remboursement incluse. La prime de remboursement des obligations est amortie en linéaire sur la durée de l'emprunt, c'est-à-dire par fractions égales au prorata de la durée de l'emprunt.

2. COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT

2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements

Immobilisations incorporelles en Euros	31.12.21	Acquisitions	Cessions et mises au rebut	Autres	31.12.22
Frais d'établissement	58 278	-	-	-	58 278
Frais de recherche développement	50 000	-	-	-	50 000
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	2 819 315	-	-	-	2 819 315
Total des immobilisations incorporelles	2 927 593	-	-	ı	2 927 593

Amortissement et dépréciations des immobilisations incorporelles en Euros	31.12.21	Dotations	Cessions et mises au rebut	31.12.22
Frais d'établissement	58 278	-	-	58 278
Frais de recherche développement	50 000	-	-	50 000
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	236 941	301	-	237 242
Provision pour dépréciation des Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	2 581 240	1	-	2 581 240
Total amortissement et dépréciations des immobilisations incorporelles	2 926 459	301	-	2 926 760

2.2 Immobilisations corporelles et amortissements

Immobilisations corporelles en Euros	31.12.21	Acquisitions	Cessions et mises au rebut	Autres	31.12.22
Installations générales, agencements	224 517	8 030	-	-	232 547
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules	503 472	19 263	-	-	522 735
Total des immobilisations corporelles	727 989	27 293	-	1	755 282

Amortissement et dépréciations des immobilisations corporelles en Euros	31.12.21	Dotations	Cessions et mises au rebut	31.12.22
Amortissements Installations générales, agencements	224 453	201	-	224 653
Amortissement Matériel de bureau, informatique, mobilier	493 135	12 178	-	505 313
Total amortissement des immobilisations corporelles	717 588	12 378	-	729 966

2.3 Immobilisations financières & dépréciations

Les immobilisations financières sont composées de dépôts et cautionnements relatifs au bail des bureaux de la Société, des dépôts concernant le prêt Kreos, de titres de participation de la Société Nicox dans ses filiales et d'actions auto-détenues.

Immobilisations financières en Euros	31.12.21	Augmentations	Diminutions	31.12.22
Dépôts & cautionnements	679 579	1 119	31 977	648 721
Titres de participations (1)	55 631 553	-	-	55 631 552
Autres immobilisations financières (2)	693 947		348 491	345 456
Sous total des immobilisations financières	57 005 079	1 119	380 468	56 625 729

- (1) Les titres de participations s'élèvent à 55 631 552€ et correspondent à la participation de la Société dans sa filiale italienne pour 1 009 760€ et 54 621 792€ dans sa filiale américaine.
- (2) Correspond au contrat de liquidité signé avec la société Kepler-Cheveux

Dépréciations financières en Euros	31.12.21	Dépréciations	Annulation dépréciations	31.12.22
Dépréciation des titres de participation Nicox Ophthalmics ⁽¹⁾	40 200 037	11 500 000	-	51 700 037
Total des dépréciations financières	40 200 037	11 500 000	-	51 700 037

(1) Correspond à la dépréciation des titres de participation dans la filiale US. Il a été constaté des pertes de valeurs des actifs incorporels de la filiale US, Nicox Ophthalmics Inc. C'est pourquoi il a été décidé de déprécier ces actifs dans les comptes de la Société en 2021 à hauteur de 12 700 000€ pour le ZERVIATE et 15 100 000€ pour le NCX4251. Aussi, une dotation complémentaire relative au NCX4251 de 11 500 000€ a été constatée en 2022 suite à la décision du Groupe de chercher un partenaire pour poursuivre le développement du produit sur le marché américain. Cette dotation est enregistrée en Dotations financières aux amortissements et provisions.

2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice

Le tableau des créances est présenté ci-dessous avec mention des échéances :

Créances (montants en Euros)	Total	A moins d'un an	A plus d'un an
Avances et acomptes	194 423	194 423	-
Créances clients	2 623 378	2 623 378	-
Autres créances	64 533	64 533	-
Etat, taxe sur la valeur ajoutée	149 802	149 802	-
Etat, Crédit d'Impôt Recherche (CIR) et Taxe sur salaires (1)	1 290 264	516 038	774 226
Créances sur filiale (2)	36 145 208	10 905	36 134 303
Charges constatées d'avance	1 480 416	1 480 416	-
Total créances	41 948 024	5 039 495	36 908 529

- (1) Comprend entre autres le CIR 2022 pour 504 372€, et la contestation du redressement fiscal pour 774 226€
- (2) Comprend le compte courant de la filiale américaine, Nicox Ophthalmics, Inc. au 31/12/22 pour 36 134 303€.

2.5 Disponibilités

Les disponibilités s'élèvent à 27 079 935 € au 31 décembre 2022 dont 16 597 269€ sont investies en comptes à terme, convertibles en un montant connu de trésorerie et sans risque de changement de valeur, le capital étant garanti.

Au 31 décembre 2022, les intérêts courus à recevoir s'élèvent à 17 719€.

2.6 Charges constatées d'avance

Les charges constatées d'avance se répartissent selon le tableau suivant :

Charges constatées d'avance en Euros	Au 31 décembre 2022
Assurances	7 230
Frais de développement	1 317 558
Honoraires Consultants	114 143
Divers	41 485
Total charges constatées d'avance	1 480 416

2.7 Prime de remboursement des obligations.

La prime de remboursement porte sur l'emprunt obligataire non convertible de Kreos dont la valeur nominale s'élève à 1 787 000€ et pour lequel une prime est due à l'échéance (1^{er} janvier 2026) pour 2 466 538€. Cette prime est amortie prorata temporis sur la durée de l'emprunt. Sa valeur nette s'élève à 1 826 571€ au 31 décembre 2022. Cf les modalités d'amortissement de la prime en 1.2.12.

2.8 Capitaux propres

2.8.1 - Généralités

Au 31 Décembre 2022 le capital social est composé de 50 100 448 actions ordinaires de 1€ de valeur nominale entièrement libérées.

Par ailleurs, la Société détient au 31 Décembre 2022, 288 965 actions propres au cours de 1.12€, soit une valeur totale de 323 641€.

Capital Autorisé

	Au 31 d	écembre
	2022	2021
Le capital est constitué d'actions de valeur nominale 1€	50 100 448	43 138 185

Au cours de l'année 2022, Nicox SA a procédé à diverses augmentations de capital par émission d'actions gratuites pour un montant total de 112 947€ et par une émission de 6 849 316 actions ordinaires nouvelles.

Le tableau de variation des capitaux propres est présenté ci-dessous :

	Actions or	Actions ordinaires		Pertes cumulées	Total des capitaux
	Nombre	Montant	au capital		propres
Au 31 Décembre 2021	43 138 185	43 138 185	527 545 675	(506 069 209)	64 614 651
Émission d'actions ordinaires par voie d'instruments de Capitaux Propres	6 849 316*	6 849 316	2 114 385	-	8 963 701
Émission d'actions Gratuites	112 947	112 947	(112 947)	1	1
Résultat de l'exercice	-	-	-	(31 284 980)	(31 284 980)
Au 31 Décembre 2022	50 100 448	50 100 448	529 547 113	(537 354 189)	42 293 374

^{*}Augmentation de capital sans droit préférentiel de souscription réservée à la souscription de sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective de droit français ou de droit étranger investissant dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique. Cette augmentation de capital a donné lieu à l'émission de 6 849 316 actions ordinaires nouvelles assorties chacune d'un bon de souscription d'actions portant globalement sur 6 849 316 nouvelles actions ordinaires supplémentaires pour un montant brut de 10 millions d'euros

2.8.2 - Options de souscription d'actions

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 200 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 3 juin 2015 mais aucune option n'a été attribuée sous autorisation de cette assemblée générale.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 1,000,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 30 juin 2020.

Le 30 juin 2020, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 1,000,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration.

Le 28 avril 2021, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 2 500 000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des

droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration.

Le 28 juillet 2022, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 2 500 000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration.

Les options de souscription d'actions attribuées entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2021 étaient soumises à des conditions de performance d'atteinte de 70% et ces conditions ont toujours été atteintes. A partir de janvier 2022 la performance d'atteinte de l'objectif est passé à 50%.

Options en circulation au 31.12.2022

Date du Conseil d'Adminis tration	Options attribués	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiratio n	Prix de souscriptio n par option en euros	Nombre d'options annulées ou expirées	Options en circulation	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options
Plan autorio	sé par l'Assemblé	se générale du 2	2/10/2014				
30/01/2015	200 000	30/01/2019		1.8700 €	200 000	0	0
30/01/2013	200 000	30/01/2019	30/01/2021	1.0700 0	200 000	0	0
Plan autoris	sé par l'Assemblé	e générale du 2	24/05/2018		200 000	, and the second	
12/02/2019	176 550	12/02/2021	12/02/2027	6.0546 €	54 150	122 400	122 400
27/01/2020	394 750	27/01/2022	27/01/2028	4.7910 €	84 600	310 150	310 150
	571 300				138 750	432 550	432 550
Plan autoris	sé par l'Assemblé	e générale du 3	80/06/2020				
15/10/2020	56 000	31/10/2021	15/10/2028	2.9200 €	40 000	16 000	16 000
15/10/2020	56 000	31/10/2022	15/10/2028	2.9200 €	40 000	16 000	16 000
14/01/2021	349 550	14/01/2023	14/01/2029	3.5181 €	56 000	293 550	293 550
	461 550				136 000	325 550	325 550
Plan autoris	sé par l'Assemblé	e générale du 2	28/04/2021				
15/02/2022	457 500	15/02/2024	15/02/2030	2.3716 €	47 700	409 800	409 800
07/04/2022	52 000	08/04/2022	07/04/2030	2.9200 €	36 000	16 000	16 000
07/04/2022	52 000	31/10/2022	07/04/2030	2.9200 €	36 000	16 000	16 000
07/04/2022	33 300	14/01/2023	07/04/2030	3.5181 €	24 300	9 000	9 000
01/07/2022	286 666	01/06/2023	01/07/2030	1.7954 €	0	286 666	286 666
01/07/2022	286 666	01/06/2024	01/07/2030	1.7954 €	0	286 666	286 666
01/07/2022	286 668	01/06/2025	01/07/2030	1.7954 €	0	286 668	286 668
19/07/2022	328 673	19/07/2023	18/07/2030	1.7965 €	36 668	292 005	292 005
19/07/2022	328 664	19/07/2024	18/07/2030	1.7965 €	36 666	291 998	291 998
19/07/2022	15 000	19/07/2024	18/07/2030	1.7965 €	5 000	10 000	10 000
19/07/2022	328 663	19/07/2025	18/07/2030	1.7965 €	36 666	291 997	291 997
	2 455 800				259 000	2 196 800	2 196 800
Plan autoris	sé par l'Assemblé	e générale du 2	28/07/2022				
23/09/2022	28 670	23/09/2023	23/09/2030	1.9000 €	0	28 670	28 670
23/09/2022	28 665	23/09/2024	23/09/2030	1.9247 €	0	28 665	28 665
23/09/2022	28 665	23/09/2025	23/09/2030	1.9247 €	0	28 665	28 665
	86 000				0	86 000	86 000
	3 774 650				733 750	3 040 900	3 040 900

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercice des options proposées par le plan :

	Au 31 décembre 2022				
	Nombre d'options	Nombre d'actions	Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)		
Options en circulation en début de période	904 250 *	904 250 *	4.33		
Attribuées pendant la période	2 541 800	2 541 800	1.97		
Annulées	(405 150)	(405 150)	2.92		
En circulation à la fin de la période	3 040 900	3 040 900	2.55		

^{* 137 300} options de souscription d'actions attribuées en 2020 et 2021 ont été annulées rétroactivement par le conseil d'administration du 07 avril 2022

La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 6 ans et 4 mois au 31 décembre 2022 (6 ans et 6 mois au 31 décembre 2021).

2.8.3 - Bons de souscription d'actions

2.8.3.1 BSA attribués aux administrateurs et au comité consultatif clinique

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 144 000 par émission à titre gratuit de 144 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 144 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration. Ces bons ont été émis par le Conseil d'administration le 8 juin 2017 et devront exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en décembre 2017. Ces bons de souscription ont expiré au cours de l'exercice 2022 (le 07 juin 2022) sans avoir pu être exercés.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 300 000 par émission à titre gratuit de 300 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 300 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration alors en fonction (Madame Birgit Stattin Norinder ayant démissionné à effet du 20 juin 2018). 144 000 bons ont été émis par le Conseil d'administration le 25 mai 2018 et devront être exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2018.

Le 30 juin 2020 l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de \in 60 000 par émission à titre gratuit de 60 000 bons de souscription d'actions (BSA) donnant droit à un maximum de 60 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de \in 1 au bénéfice des six membres du comité consultatif clinique sur le glaucome constitué par la Société. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2020.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2022, les bons de souscription d'actions en circulation :

	Plan n°7	Plan n°8	Plan n°9
Date d'assemblée	Mai 2017	Mai 2018	Juin 2020
Date du Conseil d'administration	8 juin 2017	25 mai 2018	16 juillet 2020
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	144 000	144 000	60 000
Date d'expiration	7 juin 2022	24 mai 2023	15 juillet 2025
Prix de souscription d'une action sur exercice d'un bon (€)	11,8841	8,8803	4,1449
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(1)	(1)	
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2022		-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	144 000	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	0	144 000	60 000

⁽¹⁾ L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas.

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercices proposés par le plan :

	Au 31 décembre 2022				
	Nombre d'options d'action d'exercice des options en eur				
En circulation en début de période	348 000	348 000	9.31		
Attribués pendant la période	-		-		
Annulées ou caduques pendant la période	(144 000)	(144 000)	11.88		
En circulation à la fin de la période	204 000	204 000	7.49		
Exerçables à la fin de la période	204 000	204 000	7.49		

2.8.3.2 Bons de souscriptions d'actions attribués aux investisseurs et créanciers

Le tableau ci-dessous présente les bons de souscriptions d'actions attribués à des investisseurs lors de levées de fonds ainsi qu'à Kreos dans le cadre du contrat de prêt en vigueur avec la Société. L'ensemble de ces bons est en circulation au 31 décembre 2022 et aucune annulation ou expiration n'est intervenue depuis leur attribution. Par ailleurs la levée de fonds de 2022 est assortie d'une option de vente des bons de souscription d'actions au bénéfice d'Armistice telle que décrite en note 2.18.2.5

	Date d'attribution	Droits	Nombre d'actions à emettre	Date d'expiration	Prix d'exerice
Prêt Kreos	23-janv19	308 848	308 848	23-janv24	€5,99
Prêt Kreos	28-févr21	100 000	100 000	28-févr26	€4,23
Placement privé 2021	13-déc21	6 018 000	5 100 000	13-déc26	€3,21
Placement privé 2022	21-nov22	6 849 316	6 849 316	21-nov27	€1,70

2.8.3.3 Obligations convertibles en actions.

Le prêt convertible de 3 300 000€ de Kreos donne droit à l'émission de 900 000 actions au prix de conversion de 3.67€ et sont convertibles à échéance du 1 er janvier 2026 (Cf note 2.10).

2.8.4 - Actions gratuites

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de 1€. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2018 en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En janvier 2019, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2019 en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En mars 2020 le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2020 en vertu du plan autorisé le 30 mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2020, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 100%.

Le 28 avril 2021, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2021 en vertu du plan autorisé le 28 avril 2021 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2021 le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 70%.

Le 28 juillet 2022, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2022 en vertu du plan autorisé le 14 septembre 2022 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 50% de réalisation. En janvier 2023, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 100%.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2022, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

		Date	Nombre		
Date du Conseil	Actions	d'acquisition	d'actions	Actions	Total à
d'Administration	attribués	des actions	annulées	acquises	émettre
				acquises	emettie
Plan autorisé par l'	•			72.650	0
12/02/2019	83 650	12/02/2021	10 000	73 650	0
19/04/2019	8 000	19/04/2021	0	8 000	0
24/05/2019	1 400	24/05/2021	0	1 400	0
11/07/2019	12 000	11/07/2021	0	12 000	0
16/09/2019	12 800	16/09/2021	0	12 800	0
27/01/2020	99 750	27/01/2022	14 800	84 950	0
05/03/2020	8 000	05/03/2022	8 000	0	0
05/08/2020	24 000	05/08/2022	12 000	12 000	0
15/10/2020	54 000	15/10/2022	38 003	15 997	0
	303 600		82 803	220 797	0
Plan autorisé par l'	Assemblée gé	nérale du 30/06,	/2020		
14/01/2021	83 150	14/01/2023	26 900	0	56 250
	83 150		26 900	0	56 250
Plan autorisé par l'	Assemblée gé	nérale du 28/04,	/2021		
05/05/2021	13 800	05/05/2023	0	0	13 800
19/07/2021	2 400	19/07/2023	2 400	0	0
16/12/2021	9 000	16/12/2023	9 000	0	0
12/01/2022	33 700	12/01/2024	11 500	0	22 200
15/02/2022	129 600	15/02/2024	16 000	0	113 600
19/07/2022	725 400	19/07/2024	56 000	0	669 400
	913 900		94 900	0	819 000
Plan autorisé par l'	Assemblée gé	nérale du 28/07	/2022		
23/09/2022	71 000	23/09/2024	0	0	71 000
	71 000		0	0	71 000
	1 371 650		204 603	220 797	946 250
			_0.000		2.0 200

2.9 Provisions pour risques et charges

Le tableau des provisions inscrites au bilan est présenté ci-dessous :

Provisions inscrites au bilan en Euros	31.12.21	Dotations	Reprises sur Provisions	31.12.22
Provision pour risque, ainsi que pertes de change- comptes en devises (1)	3 030	38 724	3 030	38 724
Provision pour indemnité fin de carrière	660 703	4 667	87 641	577 729
Total des provisions pour risques et charges	663 733	43 391	90 671	616 453

(1) Ce montant correspond à la réévaluation des fournisseurs en USD au taux de clôture du 31/12/2022

2.10 Échéances des dettes à la clôture de l'exercice

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, Ces tranches ont été versées entre le 1^{er} février 2019 et le 2 janvier 2020. En janvier 2021, Nicox a amendé l'accord de financement obligataire avec Kreos Capital pour introduire une période supplémentaire d'une année, à compter du 1^{er} février 2021, durant laquelle le remboursement a été limité aux seuls intérêts portant sur le principal restant dû et a étendu la durée du prêt de 6 mois jusqu'en juillet 2024. Ce report concernait les trois tranches de l'emprunt et prévoyait un remboursement sur le même calendrier de paiement.

Un nouvel amendement à l'accord de financement obligataire a été signé le 30 novembre 2021. A cette date, le montant du capital restant dû s'élevait à 16,9 millions, montant qui incluait 0,6 million d'euros prépayés lors de l'appel des tranches. Ces 0,6 million correspondent aux dernières échéances de paiement du capital pour chacune des tranches appelées. Par cet amendement, la période durant laquelle seuls les intérêts sont payés a été étendue de 18 mois jusqu'en juillet 2023 (contre janvier 2022 précédemment) et la date d'échéance du prêt a été reportée de 18 mois jusqu'au 1er janvier 2026. Cet amendement incluait également une option d'extension de la période durant laquelle seuls les intérêts sont payés et une extension de la durée du prêt de six mois supplémentaires en fonction d'objectifs portant sur l'étude de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470. Ces modifications se sont appliquées à 70 % du capital restant dû, hors acompte de 0,6 million d'euros (le « Prêt à Terme »). Le taux d'intérêt de 9,25 % est resté inchangé. En échange de l'extension de la période de remboursement de 18 mois supplémentaire de paiement des seuls intérêts sur le « prêt à terme », 3.3 millions d'euros du capital restant avant l'amendement ont été émis sous forme d'obligations convertibles (le « Prêt Convertible »). Ce prêt convertible est à échéance du 1er janvier 2026, avec le même taux d'intérêt de 9,25 % par an, payable en numéraire. Le Prêt Convertible est garanti par les sûretés en place pour le Prêt à Terme. Cette partie de la dette peut être convertie en actions à la discrétion de Kreos à tout moment (après une période initiale de 60 jours) et ce jusqu'à la date d'échéance du 1er janvier 2026. Le prix de conversion est de 3,67 euros. Si Kreos n'a pas converti les obligations à l'échéance du Prêt Convertible, le montant total du Prêt Convertible sera alors intégralement dû en un seul versement. Si Kreos convertit les obligations, les actionnaires existants s'en trouveraient diluées.

Les 1,8 millions d'euros restants ont été émis sous forme de nouvelles obligations non convertibles avec un taux d'intérêt de 9,25 %, pour une durée identique à celle du prêt convertible et avec une prime supplémentaire payable au moment du remboursement égale à 1,75 fois le montant initial déduction faite des intérêts déjà payés sur la période.

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

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

Le contrat prévoit divers cas de d'échéance du terme de l'emprunt, en particulier la violation d'une obligation matérielle du contrat telle que le paiement des sommes dues ou le défaut de transmission d'informations financières ; le défaut de paiement d'une dette supérieure à € 150 000; l'ouverture d'une procédure judiciaire ou une cessation d'activité ; le changement de contrôle (en cas d'exercice de l'option de vente). Dans les cas de déchéance du terme prévus au contrat, les sommes dues au titre de l'emprunt deviendraient immédiatement remboursables et, à défaut de paiement, Kreos pourrait réaliser les sûretés. Il ne peut être garanti que Nicox disposera alors des ressources nécessaires pour faire face à un remboursement anticipé de l'emprunt souscrit.

La Société a consenti des sûretés sur certains de ses actifs corporels et incorporels, 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 Risques liés à la fluctuation des revenus et des taux de changes, fiabilité des placements.

Le tableau des dettes est présenté ci-dessous avec mention des échéances :

Dettes en Euros	Total	A moins d'un an	Entre 1 et 5 ans	A + de 5 ans
Emprunt et dettes financières	21 259 826	495 951	20 763 875	
Dettes filiales et comptes courants d'actionnaires	4 036 657	-	4 036 657	
Fournisseurs & comptes rattachés	2 537 119	2 537 119		-
Dettes fiscales et sociales : Dettes envers le personnel	563 748	563 748		-
Organismes sociaux	344 132	344 132		-
Etat : Impôts et taxes à payer	163 724	163 724		-
Total des dettes	28 905 206	4 104 674	24 800 532	-

Le tableau relatif au poste « factures non parvenues » inclues dans la ligne Fournisseurs & comptes rattachés est présenté ci-dessous :

Fournisseurs factures non parvenues	Montants en Euros
Frais de développement	884 532
Frais généraux, divers	571 995
Honoraires consultants	186 393
Honoraires juridiques, comptables	128 705
Total Fournisseurs factures non parvenues	1 771 625

Le tableau, ci-dessous, présente les charges à payer pour les postes « personnel charges à payer », « organismes sociaux » et « Etat : Impôts et taxes à payer » :

Charges fiscales et sociales à payer	Montants en Euros
Personnel, autres charges	61 126
Personnel, dettes provisionnées pour congés payés et primes à payer	563 748
Charges sociales provisionnées	247 259
Charges sociales à payer	35 747
Etat & autres charges à payer	163 724
Total des charges fiscales et sociales à payer	1 071 604

2.11 Produits constatés d'avance

Au 31 décembre 2022, la Société a constaté pour 2 169 171€ de produits constatés d'avance qui correspondent aux produits différés reconnus dans le cadre de l'amendement à l'accord de licence avec Ocumension sur l'étude NCX470 (voir note 2.17)

2.12 Écarts de conversion

L'écart de conversion passif d'un montant de 1 858 560€ correspond à la réévaluation du compte courant de la filiale américaine Nicox Ophthalmics Inc.

2.13 Autres achats et charges externes

Les charges d'exploitation de la Société comprennent les frais de Recherche & Développement pour un montant de 11 837 006€ au 31 décembre 2022 contre 8 844 210€ au 31 décembre 2021.

2.14 Reprises sur provisions et transferts de charges

Les reprises de provisions et transfert de charges s'élèvent à 96 594€ et correspondent essentiellement à la reprise de provision de l'indemnité de fin de carrière à la suite de l'évolution du taux d'actualisation.

2.15 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet

Au 31 décembre 2022 le chiffre d'affaires se décompose comme suit :

Chiffre d'affaires et autres produits		
Refacturation aux filiales de la Société	211 624	
Royalties perçues sur les ventes de VYZULTA (1)	5 241 677	
Total	5 453 301	

⁽¹⁾ Correspond aux redevances perçues sur les ventes de VYZULTA aux Etats-Unis licencié auprès de Baush & Lomb.

2.16 Autres charges

Les autres charges sont essentiellement constituées de paiements de redevances à Pfizer pour 1 970 573€ et des jetons de présence versés à nos cinq Administrateurs pour 250 000€.

Les redevances versées à Pfizer rémunèrent le rachat des droits du latanoprostène bunod sous forme d'un pourcentage des ventes versées par Bausch & Lomb.

2.17 Charges et produits financiers

Au 31 décembre 2022, les charges et produits financiers de Nicox S.A. s'analysent comme suit :

• Produits financiers

Produits financiers	Montants en Euros
Produits sur cession VMP	838
Autres intérêts et produits assimilés (1)	1 119 815
Différences positives de change	872 150
Reprises sur provisions	3 030
Total des produits financiers	1 995 833

⁽¹⁾ Les autres intérêts et produits assimilés incluent la refacturation d'intérêts sur comptes courants à la filiale américaine pour un montant de 557 559€ ainsi que des produits financiers sur des comptes à terme pour 519 514€.

• Charges financières

Charges financières	Montants en Euros
Dotations financières aux amortissements et provisions (1)	12 142 298
Intérêts et charges assimilés (2)	1 582 377
Différences négatives de change	401 012
Charges nettes sur cession de VMP (3)	348 851
Autres charges financières	48 486
Total des charges financières	14 523 023

⁽¹⁾ Correspond à la dotation complémentaire des titres de participation de la filiale américaine, Nicox Ophthalmics pour

2.18 Autres engagements financiers

2.18.1 Engagements donnés

A la connaissance de la Société, les engagements présentés décrits dans les paragraphes suivants, représentent l'intégralité des engagements hors bilan significatifs de la Société, ou qui pourraient le devenir dans le futur. Une synthèse de ces derniers est présentée dans les tableaux ci-après :

	T	Paie	ments dus par pério	ode
Obligations contractuelles	Total	A moins d'un an	D'un an à cinq ans	A plus de cinq ans
Contrats de location locaux	99 129	56 645	42 484	-
Contrats de location véhicules	40 649	21 287	19 363	-
Engagements dans la Recherche et le développement	15 901 717	8 533 736	7 367 981	-
Accords de licences	14 063 379	-	14 063 379	-
Engagements de dettes financières	-	-	-	-
TOTAL	30 104 874	8 611 668	21 493 206	

La Société a également des engagements financiers associés au prêt Kreos, qui est garanti par des sûretés (cf. note 2.10).

2.18.2Accords de licences

2.18.2.1 Ocumension

En décembre 2018, la Société, a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics une société internationale spécialisée en ophtalmologie. L'accord porte sur le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 470 pour les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire sur un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan. La

^{11 502 331€} et à la dotation aux amortissements de la prime de remboursement des obligations Kreos pour 639 967€

⁽²⁾ Correspond aux intérêts constatés au 31/12/22 sur l'emprunt Kreos.

⁽³⁾ Correspond à la perte sur le placement des actions propres (Contrat Kepler)

Société a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 470, à leurs frais, dans le territoire précité. Selon les termes de l'accord, la Société a reçu en décembre 2018 d'Ocumension un paiement initial de 3 millions d'euros et recevra un paiement supplémentaire de 2,5 millions d'euros lorsque la Société initiera une étude clinique de phase 3 pour le NCX 470 en dehors du territoire objet de l'accord. La Société pourrait également recevoir dans le futur 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.

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

La Société a considéré qu'il n'y avait pas de nouvelles obligations de performance dans le cadre de la signature de cet amendement et que 1 million d'euros pouvait être reconnu immédiatement en chiffre d'affaires. Les 14 millions d'euros résiduels (reconnus initialement en produits constatées d'avance) ne sont comptabilisés en chiffre d'affaires que dans la seule mesure où il devient hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative à la contrepartie variable et aux potentielles clauses de remboursement ne donneront pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé. Sur les 14 millions d'euros, reconnus initialement en produits constatés d'avance, les produits résiduels s'élèvent au 31 décembre 2022 à 1.5 millions d'euros et seront reconnus lorsqu'il deviendra hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative aux potentielles clauses de remboursement ne donne pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé.

Aucun chiffre d'affaires relatif à ce contrat n'a été reconnu en 2022 contre 3 millions d'euros sur l'ensemble de l'exercice 2021.

2.18.2.2 Bausch & Lomb

En mars 2010, la Société a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb (société du groupe Valeant), leader de la santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de Latanaprostene Bunod (solution ophtalmique de latanoprostène bunod à 0,024 %). Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paiement initial de licence de \$ 10 millions à la Société à la signature de l'accord, suivi d'un paiement d'étape additionnel de \$ 10 millions en avril 2012 suite à la décision de poursuivre le développement de Latanaprostene Bunod après la finalisation de l'étude de phase 2b achevée fin 2011. La Société a reçu en 2017 un paiement d'étape de \$17.5 millions suite à l'enregistrement de VYZULTA par la FDA le 2 novembre 2017.

La Société pourrait également recevoir dans le futur, des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un total maximum de \$ 165 millions, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paiements d'étapes nets pour la Société pouvant atteindre un total maximum de \$ 150 millions après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009. La Société devrait également recevoir d'éventuelles redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 12 % après déduction des paiements dus à Pfizer.

Cet accord restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiement de redevances de Bausch + Lomb, à moins d'une résiliation anticipée par la Société ou Bausch + Lomb, conformément à la clause de résiliation anticipée prévue au contrat. La Société pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch + Lomb ne met pas en œuvre tous les efforts commerciaux raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. Il pourrait également mettre fin à la totalité de cet accord si Bausch + Lomb conteste ou incite un tiers à contester la validité ou la propriété de ses brevets sous licence ou encore omet ou se trouve dans l'incapacité de remplir ses obligations de paiement dans le cadre de cet accord. En cas de résiliation, les licences que la Société a octroyées à Bausch + Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bausch + Lomb serait soit attribuée à la Société soit résiliée.

2.18.2.3 Pfizer

En août 2009, la Société a conclu un contrat avec Pfizer mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et de mars 2006. Selon les termes de ce contrat, la Société a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du Latanoprostène Bunod (désormais connu sous le nom de marque VYZULTA) notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de développement. Ce médicament est actuellement licencié à Bausch + Lomb (voir ci-dessus) et commercialisé depuis décembre 2017. Par ailleurs, la Société peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan (latanoprost) appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du Xalatan. En contrepartie, la Société s'est engagée à verser à Pfizer deux paiements d'étape de \$15 millions chacun. Le premier paiement, qui était lié à l'approbation aux États-Unis de VYZULTA a été payé en décembre 2017. Le second est lié à la réalisation de niveaux de ventes prédéfinis. La Société est également redevable de redevances sur les ventes futures. La Société a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

2.18.2.4 Fera Pharmaceutical

En novembre 2015, la Société a signé un contrat de licence exclusif avec Fera Pharmaceuticals, société pharmaceutique spécialisée à capitaux privés, pour le développement et la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis. L'accord prévoit que Fera se concentrera dans un premier temps sur le traitement des signes et symptômes de l'arthrose, puis consultera la FDA américaine (*Food and Drug Administration*) au sujet des travaux cliniques supplémentaires requis avant de soumettre un dossier de *New Drug Application* (NDA) pour la naproxcinod. Fera Pharmaceuticals prendra en charge l'ensemble des activités et des coûts de développement clinique, de fabrication et de commercialisation.

Selon les termes du contrat, la Société pourrait toucher jusqu'à 40 millions de dollars sous formes de paiements liés à des étapes commerciales, plus 7% de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux Etats-Unis.

A noter que Fera Pharmaceuticals pourrait recevoir des redevances d'un montant non divulgué dans le cas où le naproxcinod serait approuvé et commercialisé en utilisant des données générées par Fera Pharmaceuticals, quels que soient l'indication thérapeutique et le territoire (hors Etats-Unis).

Au cours du second trimestre 2020, Nicox a été informé par son partenaire Fera que le dossier de désignation de médicament orphelin (Orphan Drug Designation, ODD) pour le naproxcinod dans la drépanocytose auprès de la FDA américaine a été refusé et qu'il réfléchit actuellement aux réponses qui pourraient être apportées à la lettre de la FDA. Fera examine également d'autres indications pour le développement du naproxcinod dont un potentiel traitement adjuvant de la COVID-19. Nicox et Fera ont amendé l'accord existant pour y inclure l'indication de la COVID-19 et Nicox a octroyé à Fera 10 000 bons de souscription d'actions correspondant à 10 000 actions Nicox.

En mars 2022, Nicox et Fera Pharmaceuticals ont annoncé que la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a accordé la désignation de médicament orphelin (Orphan Drug Designation) au naproxcinod dans le traitement de la drépanocytose, maladie qui touche environ 100 000 américains. Le naproxcinod est un naproxène donneur d'oxyde nitrique (NO) combinant l'activité inhibitrice de la cyclooxygénase (COX) du

naproxène avec celle de l'oxyde nitrique développé par Nicox et licencié exclusivement à Fera aux États-Unis. Nicox a testé le naproxcinod auprès de plus de 2 700 patients souffrant d'arthrose, ce qui a généré un ensemble important de données sur la sécurité clinique disponibles pour soutenir le développement du naproxcinod par Fera et, ultérieurement, une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la drépanocytose

2.18.2.5 Passifs éventuels

En dehors des litiges liés aux activités courantes de la Société, et dont il est permis de penser qu'ils sont d'ores et déjà convenablement provisionnés ou qu'il est peu probable qu'ils engendrent un coût significatif pour la Société, les éléments suivants doivent être signalés.

• Engagements envers les salariés et mandataires sociaux

Les membres du comité de direction bénéficient d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre six mois et deux ans de salaires en cas de changement de contrôle entraînant la rupture du contrat de travail dans les deux années qui suivent ce changement de contrôle majoritaire de la Société. Le calcul de l'indemnité est basé sur les salaires perçus par les bénéficiaires sur les douze derniers mois précédents la rupture du contrat de travail. Si la rupture du contrat de travail de l'ensemble des bénéficiaires intervenait au 31 décembre 2022, le montant de l'indemnité à verser dans le contexte des dispositions ci-dessus décrites s'élèveraient à 1 792 877€.

En cas de rupture du contrat de travail à l'initiative du Groupe, les membres du comité de direction, recevraient également une indemnité contractuelle de licenciement comprise entre trois mois et dix-huit mois de salaires sur la base des salaires perçus les douze mois précédant la rupture du contrat de travail. La rupture pour faute grave ou lourde n'ouvre pas droit aux dispositions ci-dessus décrites. Par ailleurs le versement de l'indemnité au Directeur General est conditionné à la réalisation d'objectifs non divulgués. Si la rupture du contrat de travail de l'ensemble des bénéficiaires intervenait au 31 décembre 2022, le montant de l'indemnité à verser dans le contexte des dispositions ci-dessus décrites s'élèveraient à 1 554 316 €

En raison du caractère conditionnel des engagements ci-dessus décrits, le Groupe n'a pas comptabilisé de provision au titre de ces engagements au 31 décembre 2022 pour les personnes concernées.

- Litige avec l'administration fiscale voir note 2.22
- Litige avec Teva Pharmaceutical

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. Teva a retiré l'appel. Le 7 juillet 2022, la chambre de recours de l'OEB a clos la procédure de recours. La décision de l'OEB est devenue définitive et le brevet est maintenu tel que délivré.

Litige avec la société Gland Pharma

Dans le cadre de la soumission d'une demande ANDA (Abbreviated New Drug Application) auprès de la FDA pour l'approbation d'une version générique de VYZULTA (latanoprostène bunod), la société Gland Pharma, société indienne spécialisée dans les médicaments génériques, soutient, conformément à une pratique usuelle, que les brevets couvrant VYZULTA ne sont pas valides. Le 30 juin 2022, Bausch + Lomb et Nicox ont conjointement déposé une plainte à l'encontre de Gland Pharma dans le New Jersey contestant cette allégation (les frais de cette procédure étant intégralement à la charge de Bausch + Lomb). Cette procédure judiciaire a pour effet de mettre en sommeil l'examen règlementaire de l'ANDA par la FDA pendant 30 mois. Conformément aux termes de l'accord de licence, Bausch + Lomb paiera l'ensemble des frais liés à cette procédure, Nicox de son côté prêtera assistance à Bausch + Lomb pour

fournir les documents et informations nécessaires. Il est estimé que la procédure judiciaire pourrait durer 3 ou 4 années. Si un ou plusieurs brevets devaient être invalidés (échéance de 3 ou 4 ans), ce que la Société estime peu probable, la Société ne recevrait plus de revenus de la part de Bausch + Lomb, étant précisé que les revenus impactés seront ceux générés aux Etats-Unis.

• Litige avec l'Urssaf

La Société a contesté l'assujettissement aux cotisations de sécurité sociale des rémunérations de l'activité des administrateurs versés à deux administrateurs mandataires sociaux non-salariés qui sont résidents fiscaux aux Etats-Unis. Par jugement du 24 janvier 2020, le Tribunal Judiciaire de Nice a fait droit aux demandes de la Société. L'URSSAF a interjeté appel de ce jugement pour demander son infirmation, la confirmation du redressement et, en conséquence, la condamnation de la Société à verser 95 054 euros à titre principal et 2 000 euros au titre de l'article 700 du Code de Procédure Civile. L'affaire avait été radiée du rôle en l'absence de diligences de la part de l'URSSAF. À la suite de nouvelles diligences, l'affaire a été réinscrite. L'audience de plaidoirie suite à la réinscription de l'affaire s'est tenue le 1 er décembre 2022 et le jugement a été mis en délibéré jusqu'au 2 févier 2023 (cf note 2.26 événements postérieurs à la clôture).

• Option de vente des BSA émise au titre du placement privé réalisé en novembre 2022

Le Société a réalisé en novembre 2022 une augmentation de capital sans droit préférentiel de souscription, par émission de 6 849 316 actions ordinaires nouvelles, chacune assortie d'un bon de souscription permettant de souscrire 6 849 316 nouvelles actions ordinaires supplémentaires pendant une période de cinq années suivant l'attribution des bons de souscription d'action (BSA). La souscription était réservée à une ou plusieurs sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective de droit français ou de droit étranger ou personnes physiques investissant habituellement dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique. Un seul investisseur (Armistice) a participé à cette levée de fonds. Ces BSA sont librement cessibles.

Le Conseil d'administration a fixé le prix d'exercice des BSA à 1,70 euros le 21 novembre 2022. Dans l'hypothèse où la Société ferait l'objet, durant la période où les BSA issus de la levée de fonds sont en circulation, d'une opération de fusion par absorption, d'une fusion par création d'une nouvelle société, d'une scission ou d'un changement de contrôle au sens de l'article L. 233-3 I du Code de commerce dont la rémunération consisterait en la remise de titres dont la parité d'échange ferait ressortir une valeur par action inférieure au prix d'exercice des BSA, Armistice aura la possibilité de demander à la Société (après la réalisation définitive de l'opération) de racheter ses BSA à un prix déterminé selon une formule Black Scholes. Le montant hypothétique de rachat au 31/12/2022 a été évalué à 4 181 994€. Les hypothèses à utiliser dans le calcul de Black Scholes, y compris un niveau minimum de volatilité, ont été définies dans le contrat des BSA. En cas de cession des BSA à un autre porteur, le droit de demander le rachat des BSA ne lui serait pas transféré.

2.19 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux

Le montant global des rémunérations comptabilisées au 31 Décembre 2022 pour les Administrateurs (comme en 2021) est récapitulé dans le tableau ci-dessous :

	2022	2021		
	(en milliers d'Euros)			
Avantages à court terme	1 487	773		
Avantages postérieurs à l'emploi	70	93		
Total	1 557	866		

Au 31 décembre 2022, les options de souscription d'actions, les bons de souscription d'actions et les actions gratuites en circulation attribués à des mandataires sociaux, se répartissent comme suit :

Nature des instruments de capitaux propres	Prix d'exercice ou de souscription par bon en €	Nombre de BSA, d'options ou d'actions gratuites	Nombre d'actions à émettre	Date d'expiration
Actions gratuites		525 000	525 000	
Bons de souscription d'actions	8.88	120 000	120 000	24/05/23
Options de souscription d'actions	6.05	60 000	60 000	12/02/27
Option de souscription d'actions	4.79	190 000	190 000	27/01/28
Option de souscription d'actions	3.52	180 000	180 000	14/01/29
Option de souscription d'actions	2.37	285 000	285 000	15/02/30
Option de souscription d'actions	1.80	1 139 998	1 139 998	18/07/30

2.20 Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau

L'Emetteur s'entend comme étant la société mère, Nicox S.A.

	Ernst & Young Audit			Approbans				
	Montant (HT)		en %		Montant (HT)		en %	
	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022
Audit								
Commissariat aux comptes, certifications, examen des comptes individuels et consolidés								
Emetteur	161 000	154 000	69.73%	75,42%	26 000	28 000	57.78%	73.78%
Filiales intégrées	12 000	12 000	5.20%	5.88%				
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
Emetteur (Requis par la législation nationale)	57 900	38 202	25.08%	18,71%	19 000	10 000	42.22%	26.32%
Sous-total	230 900	204 202	100.00%	100.00%	45 000	38 000	100.00%	100,00%
Autres prestations rendues par les réseaux								
Fiscal			0.00%	0.00%				
Autres (à préciser si>10% des honoraires d'audit)								
Sous-total			0.00%	0.00%				
TOTAL	230 900	204 202			45 000	38 000		

2.21 Effectif

A la clôture de l'exercice, la Société emploie 11 personnes.

Sur les 11 personnes salariées de la Société :

- 11 sont en CDI
- 8 travaillent dans les services Administration & Corporate et 3 dans les autres services

2.22 Impôts et situation fiscale latente

A la clôture de l'exercice la situation fiscale de la Société s'analyse comme suit :

- Produit de CIR afférent à l'année 2022 : 504 372€
- Déficits ordinaires indéfiniment reportables : 490 857 604€

En février 2019, la Société a été notifié d'un contrôle fiscal portant sur les exercices 2016, 2017 et entendu à 2018 sur certains éléments fiscaux. Le contrôle s'est achevé en septembre 2020 par une notification de redressement portant sur 49,6 millions d'euros de déficits reportables sur un total de 484,6 millions d'euros disponibles au 31 décembre 2020 ainsi que sur un montant de 0,7 million d'euros de retenue à la source. La Société a contesté fermement le bienfondé de ces redressements et en a informé l'administration par courrier le 10 novembre 2020.

En mars 2021 l'administration a abandonné la remise en cause d'une partie du déficit reportable pour 24,8 millions d'euros. En 2021, la Société était engagée dans une procédure de recours hiérarchique avec l'administration fiscale qui s'est soldé par le maintien par l'administration des deux redressements résiduels.

Au cours du premier semestre 2022, la somme de 0,7 million d'euros de retenue à la source a été mise en recouvrement et la Société s'est acquittée de cette somme. La Société a effectué une réclamation au sujet de la mise en recouvrement de cette somme, celle-ci a été rejetée en date du 5 septembre 2022. La Société a saisi le Tribunal administratif d'une demande de dégrèvement du supplément d'imposition au titre de la retenue à la source, pénalités comprises le 4 novembre 2022. Le Tribunal administratif a accusé réception de la saisine le 8 novembre 2022. La Société n'a pas enregistré de provisions concernant ce litige.

Concernant le second point en redressement, c'est-à-dire la contestation des déficits reportables découlant des activités commerciales de la Société avant 2016, la Société a renoncé à saisir le tribunal administratif en la matière et a corrigé ses déficits reportables de 24,8 millions d'euros en les minorant sur la liasse fiscale de cet exercice. Après imputation de cette déduction, les déficits reportables de la Société s'élèvent à 490 857 604€ au 31 décembre 2022.

2.23 Filiales et participation

Filiales et participations détenues au 31 décembre 2022

A la clôture de l'exercice Nicox SA détient des participations dans 2 sociétés :

- Nicox Research Institute, société à responsabilité limitée de droit italien créée en octobre 1999 et détenue à 100% par Nicox S.A.
- Nicox Ophtalmics Inc, société américaine acquise le 22 octobre 2014 détenue à 100% par Nicox SA

Tableau des filiales et participations :

En Euros	Nicox Research Institute	Nicox Ophthalmics Inc.
Capital Social	100 000	9
Capitaux propres autres que le capital (avant affectation du résultat)	(3 728 331)	33 023 023
Quote-part de capital détenue	100%	100%
Valeur comptable des titres détenus brute	1 009 760	54 621 792
Prêts et avances consentis par la Société et non encore remboursés	0	36 134 303
Valeur comptable nette des prêts et avances	0	36 134 303
Cautions et avals donnés par la Société		-
Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice clos au 31 décembre 2022	1 754 420	1 631 751
Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos au 31 décembre 2022)	99 176	(3 972 145)
Dividendes encaissés par la Société au cours de l'exercice	-	-

2.24 Relations avec les parties liées

Conformément à l'article R.225-30 du Code de commerce, nous vous informons qu'il n'existe pas de convention soumise à l'article L.225-38 et suivants du Code de commerce conclue antérieurement au 1er janvier 2022 qui se soit poursuivie au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2022.

Nous vous rappelons qu'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 2022.

2.25 Comptes consolidés

Des comptes consolidés ont été préparés par Nicox S.A. au 31 décembre 2022. Les comptes consolidés du Groupe comprennent en intégration globale les comptes de Nicox S.A et de ses filiales détenues à 100%, Nicox Research Institute et Nicox Ophthalmics Inc. Les soldes et opérations réciproques entre les sociétés du Groupe ont été éliminés. Les comptes de toutes les filiales sont clôturés au 31 décembre.

2.26 Conflit Ukraine/Russie

Il n'a pas été relevé d'impacts directs à venir sur la situation financière de la Société à la suite du conflit Russie / Ukraine, déclaré au cours du mois de février 2022. En effet, à la date de ce présent document, la Société ne possède aucun client dans ces territoires et ne projette pas d'y développer une activité significative à court ou moyen terme.

La Société n'a également aucune exposition directe en termes de recherche et développement. Néanmoins, bien que ce conflit n'ait pas d'impacts significatifs sur la performance de la Société, ce dernier ne peut, à ce stade, présager des conséquences macroéconomiques de cette situation géopolitique et de son évolution sur sa performance future.

2.27 Tableau des résultats des 5 derniers exercices

	31-12-2022	31-12-2021	31-12-2020	31-12-2019	31-12-2018
CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Capital social	50 100 448	43 138 185	37 030 335	33 230 570	29 718 920
-Nombre d'actions ordinaires	50 100 448	43 138 185	37 030 335	33 230 570	29 718 920
-Nombre d'action à créer par droit de	17 459 314	7 925 498	1 394 800	1 175 620	1 263 740
souscription					
OPERATIONS & RESULTATS					
Chiffre d'affaires hors taxes	5 453 301	6 719 332	14 588 755	4 051 734	5 299 962
Résultat avant impôts, participation, dotations aux amortissements & provisions	-19 593 315	-13 155 725	-18 077 590	-14 478 826	-10 788 757
Impôt sur les bénéfices (crédit d'impôt recherche)	504 372	716 324	735 673	864 066	840 078
Participation des salariés	0	0	0	0	0
Dotations aux amortissements & provisions	12 196 037	37 898 091	-5 253 701	7 415 812	204 359
Résultat net	-31 284 980	-50 337 492	-12 088 165	-21 030 573	-10 152 856
Résultat distribué					
RESULTAT PAR ACTION					
Résultat après impôt, participation, mais avant dotations aux amortissements & provisions	-0.39	-0.30	-0,49	-0.67	-0.36
Résultat net	-0.62	-1.17	-0,33	-0.63	-0.34
Résultat net dilué	-0.62	-1.17	-0,33	-0.63	-0.34
Dividende attribué					
PERSONNEL					
Effectif moyen	12	15	15	17	16
Masse salariale	3 052 983	2 091 591	2 219 207	2 252 066	2 189 774
Somme versée au titre des avantages sociaux [sécurité sociale, œuvres sociales, etc.]	1 176 890	952 285	1 170 468	1 018 879	1 131 999

2.28 Objectifs et politiques de gestion des risques financiers

Les besoins de financement de la Société ont été, à ce jour, principalement assurés par des levées de fonds sur le marché financier qui ont généré des augmentations de capital par émission de nouvelles actions, des revenus issus d'accord de licence avec des partenaires et des remboursements de créances de crédit d'impôt recherche.

L'objectif de la Société en matière de gestion du capital est de gérer efficacement ses liquidités de façon à assurer le financement de ses activités de recherche et développement.

2.28.1 Risque de change

La Société communique son information financière en euros. La majorité des dépenses encourues par la Société sont libellées en euros. Certaines dépenses et certains revenus tirés des ententes conclues avec les partenaires pharmaceutiques de la Société sont cependant libellés en dollars américains. Au cours de l'exercice 2022, environ 58.43% des dépenses opérationnelles ont été réalisées en dollars américains. (60.20% en 2021).

Les paiements des redevances ainsi que les paiements d'étapes libellés en dollars attendus par la Société notamment au travers du contrat de licence exclusif mondial accordé à Bausch + Lomb pour VYZULTA ne sont pas suffisamment significatifs pour que les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain aient un impact matériel sur le résultat opérationnel de la Société.

La Société détient également des comptes bancaires libellés en dollars américains, qui sont convertis en euros au taux de change en vigueur à la date de clôture. Le montant de trésorerie concernée s'élève à 7 349 272€ au 31 décembre 2022 soit 27.1 % de la trésorerie disponible 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 libellées en \$ qui résultent des activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis à moyen terme.

La Société n'utilise pas de produits dérivés et n'a pas mis en place de procédures internes spécifiques pour mitiger le risque de change.

La Société ne détient pas d'actifs financiers ni de dette bancaire libellés en devise étrangère.

2.28.2 Risque de taux d'intérêt

La Société n'est pas exposée aux fluctuations des taux d'intérêts car les équivalents de trésorerie sont exclusivement composés de comptes à terme à taux fixes.

2.28.3 Risque de marché

Au 31 décembre 2022, la Société ne dispose pas d'instruments financiers et n'est donc pas exposé au risque de marché.

2.28.4 Risque de liquidité

La Société ne détient pas de prêt auprès d'établissements de crédit qui pourrait se prévaloir d'une clause de remboursement anticipé.

Dans l'ensemble, les activités sont déficitaires et pourraient le rester à court terme. Au 31 décembre 2022, la Société détenait €27.1 millions en trésorerie et équivalents de trésorerie (€41.2 millions au 31 décembre 2021).

Dans le cadre de la restructuration de son prêt avec Kreos Capital (cf note 2.10) 3,3 millions d'euros du capital restant ont été émis sous forme d'obligations convertibles. L'échéance est le 1^{er} janvier 2026 avec le même taux d'intérêt que le prêt initial soit de 9,25 % par an, payable en espèces. Le prêt convertible est garanti par les mêmes garanties déjà en place pour le prêt à terme. Cette partie de la dette peut être convertie en actions au gré de Kreos à tout moment (après une période initiale de 60 jours) jusqu'à l'échéance du 1^{er} janvier 2026. Le prix de conversion est de 3,67 €. Si l'évolution du cours de l'action Nicox ne permettait pas de convertir les obligations avant l'échéance du 1 er juillet 2026 le montant total du Prêt Convertible restant serait dû en un seul versement à ce moment-là.

La Société détient un contrat de liquidité qui est adossé à un contrat d'animation du titre. L'exposition au risque est limitée à un investissement maximum de 1 million d'euros. La moins-value latente au titre de ce contrat au 31 décembre 2022 s'élevait à 655 000 €.

Grace à la restructuration de son accord de financement obligataire avec Kreos Capital en décembre 2021 suivie de l'exercice en novembre 2022 de l'option d'extension de six mois supplémentaires de la période de paiement des intérêts sans remboursement du capital ainsi que la réalisation également en novembre 2022 d'une augmentation de capital de 10 millions d'euros brut réservée à des investisseurs institutionnels spécialisés, la Société a étendu son horizon de trésorerie jusqu'au deuxième trimestre 2024.

La société est à la recherche continue de nouvelles sources de financement permettant d'assurer la continuité de ses activités de recherche et développement.

2.28.5 Risque de crédit

Il n'existe *a priori* pas de risque de recouvrement de la créance liée au Crédit d'Impôt Recherche, étant donné qu'il s'agit d'une créance de l'Etat français.

Concernant les autres actifs financiers de la Société, à savoir la trésorerie, les équivalents de trésorerie, l'exposition au risque de crédit est conditionnelle à un potentiel défaut de paiement des tiers concernés.

A ce jour, les équivalents de trésorerie sont composés à 100% de comptes à terme.

2.29 Évènements postérieurs à la clôture

L'assemblée générale du 28 février 2023 a approuvé le transfert de la cotation des titres émis par la Société du Compartiment C du marché réglementé Euronext Paris vers le système multilatéral de négociation Euronext Growth Paris et ont donné au Conseil d'administration tous les pouvoirs pour la réalisation de ce transfert. Le transfert vers Euronext Growth Paris, qui est soumis à l'accord de l'entreprise de marché Euronext Paris, a été approuvé par Euronext Listing Board le 24 avril 2023. Cette opération vise à permettre à la Société de voir ses titres admis aux négociations sur un marché plus en rapport avec sa taille et sa capitalisation boursière.

En date du 2 Février 2023, la Cour d'Appel a confirmé le jugement en première instance dans le litige qui opposait le Groupe à l'Urssaf relatif aux cotisations de sécurité sociale des rémunérations versées, au titre de leur mandat, à deux administrateurs mandataires sociaux non-salariés qui sont résidents fiscaux aux Etats-Unis.

PARTIE 5 – RAPPORTS DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDES ET LES COMPTES ANNUELS

1. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

APPROBANS AUDIT	ERNST & YOUNG Audit
Nicox S.A.	
Exercice clos le 31 décembre 2022	
Rapport des commissaires aux comptes sur les con	nptes consolidés

APPROBANS AUDIT

22, boulevard Charles Moretti La Palmeraie du Canet 13014 Marseille S.A.R.L. au capital de € 100 000 525 098 786 R.C.S. Marseille

Commissaire aux Comptes Membre de la compagnie régionale d'Aix-Bastia

ERNST & YOUNG Audit

Tour First TSA 14444 92037 Paris-La Défense cedex S.A.S. à capital variable 344 366 315 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes Membre de la compagnie régionale de Versailles et du Centre

Nicox S.A.

Exercice clos le 31 décembre 2022

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

A l'Assemblée Générale de la société Nicox S.A.,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société Nicox S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2022, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le Code de commerce et par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes sur la période du 1^{er} janvier 2022 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion du conseil d'administration.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Nicox S.A. par votre assemblée générale du 16 juin 2020 pour le cabinet APPROBANS AUDIT et du 28 mai 1999 pour le cabinet ERNST & YOUNG Audit.

Au 31 décembre 2022, le cabinet APPROBANS AUDIT était dans la troisième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG Audit dans la vingt-quatrième année.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Nicox S.A. Exercice clos le 31 décembre 2022

3

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne;
- ▶ il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle;
- concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537/2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Nicox S.A. Exercice clos le 31 décembre 2022

4

Marseille et Paris-La Défense, le 28 avril 2023

Les Commissaires aux Comptes

APPROBANS AUDIT ERNST & YOUNG Audit

Pierre Chauvet Pierre Chassagne

2. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

2. Kapport des commissantes au	x comptes sur les comptes annuels
APPROBANS AUDIT	ERNST & YOUNG Audit
Nicox S.A. Exercice clos le 31 décembre 2022	
Rapport des commissaires aux cor	mptes sur les comptes annuels

APPROBANS AUDIT

22, boulevard Charles Moretti La Palmeraie du Canet 13014 Marseille S.A.R.L. au capital de € 100 000 525 098 786 R.C.S. Marseille

Commissaire aux Comptes Membre de la compagnie régionale d'Aix-Bastia

ERNST & YOUNG Audit

Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes Membre de la compagnie régionale de Versailles et du Centre

Nicox S.A.

Exercice clos le 31 décembre 2022

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

A l'Assemblée Générale de la société Nicox S.A.,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Nicox S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2022, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le Code de commerce et par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes sur la période du 1^{er} janvier 2022 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnées à l'article D. 441-6 du Code de commerce.

Informations relatives au gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans la section du rapport de gestion du conseil d'administration consacrée au gouvernement d'entreprise, des informations requises par l'article L. 225-37-4 du Code de commerce.

Autres informations

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Nicox S.A. par votre assemblée générale du 16 juin 2020 pour le cabinet APPROBANS AUDIT et du 28 mai 1999 pour le cabinet ERNST & YOUNG Audit.

Au 31 décembre 2022, le cabinet APPROBANS AUDIT était dans la troisième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG Audit dans la vingt-quatrième année.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- ▶ il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537/2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Marseille et Paris-La Défense, le 28 avril 2023

Les Commissaires aux Comptes

APPROBANS AUDIT ERNST & YOUNG Audit

Pierre Chauvet Pierre Chassagne