



Société anonyme au capital social de 19 848 329,60 euros
Siège social : Drakkar D - 2405 route des Dolines
06560 Valbonne, Sophia Antipolis
403 942 642 R.C.S. Grasse

DEUXIEME ACTUALISATION DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE 2013



La présente actualisation du document de référence 2013 (l'**Actualisation du Document de Référence**"), a été déposée auprès de l'Autorité des marchés financiers le 6 mars 2015, conformément à l'article 212-13 de son règlement général. Elle complète le document de référence 2013 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 2 avril 2014 sous le numéro D.14-0271 (le "**Document de Référence 2013**") ainsi que la 1^{ière} actualisation du Document de Référence 2013 déposée le 30 septembre 2014 auprès de l'Autorité des marchés financiers sous le numéro D.14-0271-A01.

Le Document de Référence 2013 et ses actualisations ne pourront être utilisés à l'appui d'une opération financière que s'ils sont complétés par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers.

Ce document a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

Des exemplaires de la présente Actualisation du Document de Référence sont disponibles auprès de Nicox S.A., Drakkar D, 2405 route des Dolines, 06560 Valbonne, Sophia-Antipolis, sur le site internet de Nicox S.A. (www.nicox.com) et sur le site internet de l'Autorité des marchés financiers : www.amf-france.org

SOMMAIRE

1.	PERSONNE RESPONSABLE	4
1.1	Responsable de l'Actualisation du Document de Référence.....	4
1.2	Attestation du responsable de l'Actualisation du Document de Référence	4
2.	CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES	5
3.	PRINCIPAUX ELEMENTS D'ACTIVITE CONCERNANT NICOX INTERVENUS DEPUIS LE 30 SEPTEMBRE 2014	6
3.1	Eléments d'activité.....	6
3.2	Changement significatif de la situation financière ou commerciale	7
4.	INFORMATIONS FINANCIERES PRO-FORMA NON AUDITEES	8
4.1	Commentaires introductifs.....	8
4.2	Présentation des Informations Financières Pro Forma au 31 décembre 2013.....	10
4.3	Notes relatives aux Informations financières Pro Forma.....	11
4.4	Rapport des commissaires aux comptes.....	22
5.	FACTEURS DE RISQUE.....	25
5.1	Risques liés à la consommation de trésorerie et aux potentiels besoins futurs en capitaux	25
5.2	Risques liés au Vesneo™ (latanoprostène bunod), développé avec Bausch+Lomb.....	26
5.3	Risques spécifiques liés à l'AC-170.....	28
5.4	Risques spécifiques liés à AzaSite et BromSite, pris en licence auprès d'InSite Vision.....	30
6.	CAPITAL SOCIAL ET PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	32
7.	FILIALES DU GROUPE ET ORGANIGRAMME.....	34
8.	SALARIÉS	34
9.	CONTRATS IMPORTANTS ET PRÉSENTATION DES PRODUITS ET PROJETS DE NICOX.....	34
9.1	Pfizer	34
9.2	Bausch + Lomb.....	35
9.3	InSite Vision	35
9.4	Présentation résumée des produits et projets de Nicox	36
10.	RESPONSABLE DE LA COMMUNICATION FINANCIÈRE	38
11.	COMMUNIQUÉS DE PRESSE DE NICOX DEPUIS LE 30 SEPTEMBRE 2014.....	38
11.1	Communiqué de presse en date du 9 octobre 2014 (1)	38
11.2	Communiqué de presse en date du 9 octobre 2014 (2)	39
11.3	Communiqué de presse en date du 10 octobre 2014	40
11.4	Communiqué de presse en date du 14 octobre 2014	40
11.5	Communiqué de presse en date du 16 octobre 2014	41

11.6	Communiqué de presse en date du 22 octobre 2014	42
11.7	Communiqué de presse en date du 27 octobre 2014	43
11.8	Communiqué de presse en date du 30 octobre 2014	44
11.9	Communiqué de presse en date du 17 novembre 2014.....	48
11.10	Communiqué de presse en date du 8 décembre 2014	49
11.11	Communiqué de presse en date du 26 janvier 2015	50
11.12	Communiqué de presse en date du 2 février 2015	51
11.13	Communiqué de presse en date du 6 mars 2015	53
12.	TABLE DE CONCORDANCE	58

1. PERSONNE RESPONSABLE

1.1 Responsable de l'Actualisation du Document de Référence

M. Michele Garufi, Président du Conseil d'administration et Directeur Général de Nicox S.A.

1.2 Attestation du responsable de l'Actualisation du Document de Référence

J'atteste, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans la présente Actualisation du Document de Référence, sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.

J'ai obtenu des contrôleurs légaux des comptes une lettre de fin de travaux dans laquelle ils indiquent avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes donnés dans la présente Actualisation du Document de Référence ainsi qu'à la lecture d'ensemble de cette actualisation.

Les informations financières pro forma présentées dans la présente Actualisation du Document de Référence ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux figurant à la section 4.4 qui contient les observations suivantes : *"Sans remettre en cause la conclusion exprimée ci-dessus, nous souhaitons attirer votre attention sur l'information suivante décrite dans les notes explicatives des informations financières pro forma présentées à la section 4 de la seconde actualisation du document de référence 2013, en particulier le paragraphe 4.3.2 qui détaille la détermination du prix d'acquisition et du prix de cession des entités achetées ou vendues."*

Le Président Directeur Général

Michele Garufi

Valbonne, le 6 mars 2015

2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

Commissaires aux Comptes titulaires

NOVANCES-David & Associés (siège : Immeuble Horizon, 455 Promenade des Anglais 06285 Nice Cedex 3) représenté par Monsieur Jean-Pierre Giraud, Commissaire aux Comptes membre de la compagnie régionale d'Aix en Provence	Ernst & Young Audit (siège : 1-2 place des Saisons – 92400 Courbevoie) 400, Promenade des Anglais – BP 33124 06203 Nice Cedex 3 représenté par Monsieur Camille de Guillebon, Commissaire aux Comptes membre de la compagnie régionale de Versailles
---	--

Date de début du premier mandat

2014

1999

Durée et date d'expiration du mandat en cours

du 18 juin 2014 jusqu'à l'issue de
l'assemblée générale statuant sur
les comptes de l'exercice
clos le 31 décembre 2019

du 15 juin 2011 jusqu'à l'issue de
l'assemblée générale statuant sur
les comptes de l'exercice
clos le 31 décembre 2016

Commissaires aux Comptes suppléants

NOVANCES-DECHANT ET ASSOCIES 119, rue Michel Aulas, Parc Millésime, 69400 Limas, Commissaire aux Comptes membre de la compagnie régionale de Lyon	Auditex SAS 1-2 Place des Saisons 92400 Courbevoie Commissaire aux Comptes membre de la compagnie régionale de Versailles
---	--

3. PRINCIPAUX ELEMENTS D'ACTIVITE CONCERNANT NICOX INTERVENUS DEPUIS LE 30 SEPTEMBRE 2014

3.1 Eléments d'activité

Les principaux éléments d'activité concernant la Société intervenus depuis le 30 septembre 2014 sont décrits dans les communiqués de presse figurant au chapitre 11 de la présente Actualisation du Document de Référence dont la liste figure ci-dessous.

3.1.1 Communiqué en date du 9 octobre 2014 (1)

Nicox a diffusé, le 9 octobre 2014, un communiqué relatif à la délivrance de brevets américains pour Acix. Le contenu de ce communiqué figure au point 11.1 de la présente Actualisation du Document de Référence.

3.1.2 Communiqué de presse en date du 9 octobre 2014 (2)

Nicox a également diffusé, le 9 octobre 2014, un communiqué relatif à la signature d'un accord exclusif avec OptiMed pour la distribution de son portefeuille de produits en Australie et en Nouvelle Zélande. Le contenu de ce communiqué figure au point 11.2 de la présente Actualisation du Document de Référence.

3.1.3 Communiqué de presse en date du 10 octobre 2014

Nicox a diffusé, le 10 octobre 2014, un communiqué relatif à la présentation de la réunion d'information pour les actionnaires de Nicox du 10 octobre 2014. Le contenu de ce communiqué figure au point 11.3 de la présente Actualisation du Document de Référence.

3.1.4 Communiqué de presse en date du 14 octobre 2014

Nicox a diffusé, le 14 octobre 2014, un communiqué relatif au lancement de Xailin Gel en Europe. Le contenu de ce communiqué figure au point 11.4 de la présente Actualisation du Document de Référence.

3.1.5 Communiqué de presse en date du 16 octobre 2014

Nicox a diffusé, le 16 octobre 2014, un communiqué relatif à la nomination de Jerry St.Peter au Conseil Consultatif de TFOS (Tear Film & Ocular Surface Society). Le contenu de ce communiqué figure au point 11.5 de la présente Actualisation du Document de Référence.

3.1.6 Communiqué de presse en date du 22 octobre 2014

Nicox a diffusé, le 22 octobre 2014, un communiqué relatif à l'approbation de l'acquisition d'Acix Therapeutics, Inc. par les actionnaires de Nicox. Le contenu de ce communiqué figure au point 11.6 de la présente Actualisation du Document de Référence.

3.1.7 Communiqué de presse en date du 27 octobre 2014

Nicox a diffusé, le 27 octobre 2014, un communiqué relatif à la réalisation définitive de l'acquisition d'Acix Therapeutics, Inc. Le contenu de ce communiqué figure au point 11.7 de la présente Actualisation du Document de Référence.

3.1.8 Communiqué de presse en date du 30 octobre 2014

Nicox a diffusé, le 30 octobre 2014, une information financière pour le troisième trimestre 2014. Le contenu de ce communiqué figure au point 11.8 de la présente Actualisation du Document de Référence.

3.1.9 Communiqué de presse en date du 17 novembre 2014

Nicox a diffusé, le 17 novembre 2014, un communiqué relatif à l'acquisition de Nicox Inc., la filiale américaine de diagnostics de Nicox, par Valeant. Le contenu de ce communiqué figure au point 11.9 de la présente Actualisation du Document de Référence.

3.1.10 Communiqué de presse en date du 8 décembre 2014

Nicox a diffusé, le 8 décembre 2014, un communiqué relatif à l'expansion de sa gamme de produits oculaire Xailin™. Le contenu de ce communiqué figure au point 11.10 de la présente Actualisation du Document de Référence.

3.1.11 Communiqué en date du 26 janvier 2015

Nicox a diffusé, le 26 janvier 2015, un communiqué relatif à la réunion pré-NDA avec la FDA sur le dossier clinique de l'AC-170. Le contenu de ce communiqué figure au point 11.11 de la présente Actualisation du Document de Référence.

3.1.12 Communiqué de presse en date du 2 février 2015

Nicox a diffusé, le 2 février 2015, un communiqué relatif à un accord de licence exclusif avec InSite Vision pour AzaSite® et BromSite™ en Europe. Le contenu de ce communiqué figure au point 11.12 de la présente Actualisation du Document de Référence.

3.1.13 Communiqué de presse en date du 6 mars 2015

Nicox a diffusé, le 6 mars 2015, un communiqué relatif à une augmentation de capital réservée à une catégorie spécifique d'investisseurs. Le contenu de ce communiqué figure au point 11.13 de la présente Actualisation du Document de Référence.

3.2 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

A la connaissance de la Société, à l'exception des informations figurant dans la présente Actualisation du Document de Référence, aucun changement significatif de la situation financière ou commerciale du groupe Nicox n'est intervenu entre la date de publication de la première actualisation déposée le 30 septembre 2014 auprès de l'Autorité des marchés financiers et la date de dépôt de la présente Actualisation du Document de référence.

4. INFORMATIONS FINANCIERES PRO-FORMA NON AUDITEES

4.1 Commentaires introductifs

4.1.1 Contexte de la publication des informations financières pro forma

La publication des informations financières pro forma ci-dessous s'inscrit dans le contexte de la publication d'un prospectus d'admission dans le cadre d'une émission réservée d'actions nouvelles avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires conformément à l'article L. 225-138 du Code du commerce. Les actionnaires de la Société ont décidé expressément la suppression de leur droit préférentiel de souscription lors de l'assemblée générale des actionnaires du 22 octobre 2014 au bénéfice de sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective de droit français ou de droit étranger investissant dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique (dans la limite de 50 bénéficiaires).

Ces informations financières pro forma sont présentées au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013 afin de refléter l'incidence sur le bilan et le compte de résultat de trois opérations réalisées par Nicox au cours de l'exercice 2014 qui ont impliqué un changement significatif de la taille de la Société, au sens de la réglementation en vigueur :

- L'acquisition d'Aciex Therapeutics Inc.
- L'acquisition de laboratoire Doliage
- La cession de Nicox Inc.

Une description plus détaillée de ces opérations figure aux paragraphes 4.1.1.1 à 4.1.1.3 ci-après, respectivement.

Ces informations financières pro forma ont été préparées conformément aux dispositions de l'Annexe II du règlement européen sur les prospectus n° 809/2004, « Module d'informations financières pro forma », à la recommandation publiée par l'ESMA n° 2013/319 du 20 mars 2013 et à la recommandation AMF n° 2013-08 sur les informations financières pro forma.

4.1.1.1 Acquisition d'Aciex Therapeutics, Inc.

Les actionnaires de Nicox ont approuvé le 22 octobre 2014 l'acquisition d'Aciex Therapeutics, Inc., par le biais d'une augmentation de capital destinée à rémunérer la transaction par laquelle sa filiale Aciex Merger Sub, Inc détenue à 100% et créée spécialement à cet effet, a été absorbée par la société Aciex Therapeutics, Inc (ci-après « **Aciex** »). Cette transaction, par laquelle Nicox a pris le contrôle d'Aciex, est désignée ci-après indifféremment par les termes « transaction » ou « fusion ».

4.1.1.2 Acquisition de Doliage

Faisant usage de la délégation consentie par l'assemblée générale des actionnaires tenue le 27 juillet 2012, le conseil d'administration de Nicox a approuvé lors de sa réunion du 25 septembre 2014 l'augmentation de capital rémunérant l'apport de la totalité du capital de la société Laboratoire Doliage (ci-après « **Doliage** »).

4.1.1.3 Cession de Nicox, Inc.

Nicox, Inc., la filiale américaine de Nicox (ci-après « **Nicox Inc** »), spécialisée dans les tests de diagnostic, a été acquise le 17 novembre 2014 par Valeant Pharmaceuticals International, Inc. Quatre salariés ont été transférés dans la Société Acieux afin de supporter le développement des activités de cette société.

4.1.2 Informations Financières Pro Forma présentées

Le bilan pro forma combiné non audité (ci-après le « **Bilan Pro Forma** ») a été établi au 31 décembre 2013 en milliers d'euros et traduit la combinaison de Nicox et des sociétés suivantes :

- Acieux par application de la méthode de l'acquisition, comme si la transaction rétro-agissait au 31 décembre 2013 dans ses conditions réelles de réalisation au 23 octobre 2014 ;
- Doliage par application de la méthode de l'acquisition, comme si la transaction avait été réalisée le 31 décembre 2013 ;
- A l'exclusion de Nicox Inc, comme si la cession avait été réalisée le 31 décembre 2013.

Le compte de résultat pro forma combiné non audité (ci-après le « **Compte de Résultat Pro Forma** ») a été établi pour l'exercice clos le 31 décembre 2013 en milliers d'euros, et traduit la combinaison de Nicox et des sociétés suivantes :

- Acieux par application de la méthode de l'acquisition, comme si la transaction avait été réalisée le 1^{er} janvier 2013 ;
- Doliage par application de la méthode de l'acquisition, comme si la transaction avait été réalisée le 1^{er} janvier 2013 ;
- A l'exclusion de Nicox Inc, comme si la cession avait été réalisée le 1^{er} janvier 2013.

Les ajustements pro forma sont fondés sur les informations disponibles et sur les estimations et hypothèses jugées raisonnables par la direction de Nicox.

Les informations financières pro forma combinées non auditées (ci-après les « **Informations financières Pro Forma** ») sont présentées uniquement à des fins d'illustration et ne donnent pas une indication des résultats ni de la situation financière de l'entité combinée qui auraient été obtenus pour l'exercice clos le 31 décembre 2013, si les transactions considérées étaient intervenues à cette date. De la même façon, elles ne donnent pas d'indication sur les résultats ni sur la situation financière futurs de l'entité combinée.

4.2 Présentation des Informations Financières Pro Forma au 31 décembre 2013

4.2.1 Bilan Pro Forma non audité au 31 décembre 2013

	31/12/2013				Données pro forma combinées
	Données historiques de Nicox	Acquisition - Données pro forma Acieux	Acquisition - Données pro forma Doliage	Cession - Données pro forma Nicox Inc	
(en milliers d'€)					
ACTIF					
Actif non courant					
Immobilisations corporelles	614		1	(57)	558
Goodwill	5 406	69 460	4 134		79 001
Immobilisations incorporelles	2 373		1 124	(299)	3 198
Actifs financiers	824		10		834
Impôts différés	89				89
Total actif non courant	9 306	69 460	5 269	(357)	83 679
Actif courant					
Stocks	1 111		164	(62)	1 212
Clients	294		250	(28)	517
Subventions publiques à recevoir	500				500
Actifs courants	739		125	(52)	812
Actifs financiers courants	6 111			(216)	5 895
Charges constatées d'avance	205		13	(73)	145
Trésorerie et équivalents de trésorerie	52 363	59	(82)	7 738	60 078
Total actif courant	61 323	59	470	7 306	69 159
TOTAL ACTIF	70 629	69 519	5 740	6 950	152 838
PASSIF					
Capitaux propres et réserves					
Capital apporté	14 863	51 306	5 000		71 169
Autres réserves	46 519	(1 830)	(262)	6 545	50 973
Total des capitaux propres	61 382	49 477	4 739	6 545	122 142
Passif non courants					
Provisions pour autres passifs	421			(191)	230
Location financement	104				104
Autres passifs financiers non courants		19 743	285	1 444	21 471
Total des passifs non courants	525	19 743	285	1 252	21 805
Passifs courants					
Provision pour autres passifs	60				60
Location financement	47				47
Autres passifs financiers courants	2 014		138		2 152
Dettes fournisseurs	2 896	241	536	(476)	3 196
Dettes fiscales et sociales	3 450		43	(371)	3 122
Autres passifs	255	59			314
Total des passifs courants	8 722	300	716	(847)	8 891
TOTAL du PASSIF	70 629	69 519	5 740	6 950	152 838

4.2 Compte de Résultat Pro Forma non audité pour l'exercice clos le 31 décembre 2013

	Exercice clos le 31/12/2013				
	Données historiques de Nicox	Acquisition - Données pro forma Aciex	Acquisition - Données pro forma Doliage	Cession - Données pro forma Nicox Inc	Données pro forma combinées
(en milliers d'€)					
Chiffre d'affaires	747	-	2 612	(313)	3 046
Coût des ventes	(563)		(1 366)	267	(1 662)
Frais commerciaux	(10 398)		(739)	6 461	(4 676)
Frais administratifs	(7 615)	(961)	(524)	205	(8 895)
Frais de recherche et développement	(3 685)	(1 362)		51	(4 996)
Autres produits	4 560		69	10 377	15 006*
Autres charges	(622)		28	2	(592)
Perte opérationnelle	(17 576)	(2 323)	80	17 050	(2 769)
Produits financiers	283			(2)	281
Charges financières	(893)			111	(782)
Perte avant impôts sur le résultat	(18 186)	(2 323)	80	17 159	(3 270)
Charge d'impôt sur le résultat	41			1	42
Perte nette de l'exercice	(18 145)	(2 323)	80	17 160	(3 228)
Ecart de conversion sur opérations étrangères	352	86		(251)	187
Autres éléments du résultat global de l'exercice	352	86		(251)	187
Total du résultat global de l'exercice	(17 793)	(2 237)	80	16 910	(3 041)
Revenant :					
- Aux actionnaires de la société	(17 793)	(2 237)	80	16 910	(3 041)
- Aux participations ne donnant pas le contrôle					

*Les autres produits comprennent un résultat non récurrent dégagé suite à la cession de Nicox Inc pour 10,4 millions d'euros.

4.3 Notes relatives aux Informations financières Pro Forma

4.3.1 Base de préparation

Les Informations financières Pro Forma ont été préparées sur la base des données historiques de Nicox, d'Aciex, de Doliage et de Nicox Inc. Les montants exprimés en USD ont été convertis en euros en utilisant le taux de change au 31 décembre 2013 pour le bilan, et le taux de change moyen de l'année 2013 pour le compte de résultat d'Aciex et de Nicox Inc.

(i) Informations financières sous-jacentes

Les Informations financières Pro Forma ont été préparées sur la base des éléments financiers suivants :

- les comptes consolidés en normes IFRS de Nicox pour l'exercice clos le 31 décembre 2013, ayant fait l'objet d'un audit par le collège des commissaires aux comptes (Deloitte & Associés et Ernst & Young Audit), et pour lesquels une opinion sans réserve a été émise en date du 1er avril 2014. Ces états financiers figurent en pages 174 à 227 du document de référence de Nicox déposé auprès de l'Autorité des Marchés Financiers le 2 avril 2014 ;
- les comptes consolidés d'Aciex en normes US GAAP pour l'exercice clos le 31 décembre 2013, ayant fait l'objet d'un audit par le cabinet Ernst & Young LLP, et pour lesquels une opinion sans réserve a été émise le 15 juillet 2014 ;
- les comptes annuels établis par Doliage pour l'exercice de 12 mois clos le 30 septembre 2013, ayant fait l'objet d'un audit par le cabinet FOUCAULT, et pour lesquels une opinion sans réserve a été émise le 4 février 2014. Ces comptes historiques ont été utilisés comme base de préparation des informations financières pro forma, après confirmation qu'aucun élément inattendu susceptible d'affecter significativement les comptes n'a été comptabilisé au titre des derniers trimestres civils 2012 et 2013 tels que certaines provisions, distribution importante de dividendes, saisonnalité particulière, charges ou produits exceptionnels ;
- la liasse de reporting de Nicox Inc utilisée pour intégrer cette société dans les états financiers consolidés historiques de Nicox pour l'exercice clos le 31 décembre 2013.

(ii) Principes comptables

Les Informations financières Pro Forma ont été préparées pour refléter l'application de principes de comptabilisation, d'évaluation et de présentation cohérents avec les normes comptables IFRS, qui ont été appliquées par Nicox dans ses états financiers consolidés historiques pour l'exercice clos le 31 décembre 2013. Pour ce qui concerne Aciex et Doliage, une revue des principes comptables appliqués par ces sociétés a été réalisée et aucun retraitement d'homogénéisation significatif pour les besoins de l'information pro forma n'a été identifié.

(iii) Hypothèses

Les ajustements pour la préparation du Bilan Pro Forma ont été déterminés en considérant que les trois transactions ont été réalisées au 31 décembre 2013. Afin d'assurer la cohérence des informations, toutes les données relatives à l'acquisition d'Aciex (taux €\$, cours de l'action Nicox et période d'actualisation) ont été retenues à la date d'acquisition.

Les ajustements pour la préparation du Compte de Résultat Pro Forma ont été déterminés en considérant que les trois transactions ont été réalisées le premier jour de l'exercice présenté, soit le 1^{er} janvier 2013.

Les Informations financières Pro Forma sont présentées exclusivement à des fins d'illustration et ne donnent pas une indication des résultats ni de la situation financière de l'entité combinée, qui auraient été obtenus pour l'exercice clos le 31 décembre 2013, si les

transactions avaient été réalisées le 1^{er} janvier 2013. Elles ne sont pas non plus indicatives des résultats futurs ou de la situation financière future de l'entité combinée.

Tous les ajustements pro forma directement imputables aux transactions, qui peuvent être étayés par des faits et être estimés et documentés de manière fiable, et qui sont significatifs, ont été pris en compte dans le Bilan et le Compte de Résultat Pro Forma.

Les Informations financières Pro Forma ne tiennent pas compte des éléments suivants :

- Un complément de prix à verser aux actionnaires de la société Doliage, estimé de façon préliminaire à environ 600 milliers d'euros ;
- Les économies de coûts ou autres synergies résultant potentiellement des acquisitions d'Acix et de Doliage ;
- Les coûts de restructuration ou d'intégration engagés postérieurement à ces acquisitions ;
- D'éventuels charges ou produits d'impôt qui pourraient résulter d'une nouvelle structuration de l'entité combinée ;
- Des impacts qui pourraient résulter d'évolutions dans la structure financière de l'entité combinée.

(iv) Transactions intra-groupe

Après la réalisation des acquisitions, toutes les transactions entre Nicox et Acix ou sa filiale Acix Securities Corporation d'une part, et entre Nicox et Doliage d'autre part, sont considérées comme des transactions intra-groupe. A la connaissance de la direction de Nicox, il n'y a pas de transaction réciproque avec les sociétés acquises avant le 31 décembre 2013, qui pourrait avoir une incidence significative sur le Bilan ou le Compte de Résultat Pro Forma.

A contrario, l'exclusion des comptes de Nicox Inc conduit à réintroduire dans les comptes pro forma des transactions et soldes, qui avaient été éliminés dans les comptes consolidés historiques de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2013, et les dépréciations afférentes.

(v) Détermination des goodwills provisoires

Acix et Doliage sont comptabilisées dans les comptes de l'entité combinée selon la méthode de l'acquisition résumée ci-après.

L'acquéreur est la partie au regroupement qui obtient le contrôle de l'autre partie au regroupement.

Le prix d'acquisition correspond à la juste valeur, à la date d'acquisition, des éléments de rémunération remis aux vendeurs par l'acquéreur en échange du contrôle de l'acquise, comprenant notamment :

- les instruments de capitaux propres émis par l'acquéreur ;

- les ajustements éventuels du prix d'acquisition.

Les coûts directs liés à l'acquisition sont comptabilisés en charges de la période au cours de laquelle les coûts sont encourus ou les services sont rendus, à l'exception des frais d'émission d'instruments de capitaux propres émis en rémunération du regroupement qui sont déduits des capitaux propres.

Les actifs et les passifs identifiables acquis sont inscrits au bilan à leur juste valeur, à l'exception des impôts différés comptabilisés selon la norme IAS 12. Il en résulte notamment que :

- un actif d'impôt différé n'est comptabilisé pour le report en avant des déficits que dans la mesure où il est probable que l'entité combinée dispose de bénéfices imposables futurs sur lesquels ces pertes pourront être imputées ;
- les impôts différés éventuellement comptabilisés ne font pas l'objet d'une actualisation.

Le goodwill est inscrit à l'actif du bilan pour la différence entre :

- la juste valeur du prix d'acquisition et des intérêts minoritaires dans l'acquise, et
- le montant net des actifs acquis et passifs assumés, évalués à leur juste valeur à la date d'acquisition.

La comptabilisation du regroupement est définitive lorsque l'acquéreur a reçu les informations nécessaires pour finaliser l'analyse résumée ci-avant, au plus tard dans un délai de douze mois après la date d'acquisition.

Dans le cadre des Informations financières Pro Forma, la méthode de l'acquisition a été mise en œuvre selon les modalités décrites dans les paragraphes 4.3.2.1(i) et 4.3.2.2(i) ci-après. Les retraitements significatifs ont été effectués au mieux de la connaissance de la direction de Nicox, et dans la mesure où ils ont pu être réalisés dans des délais et avec des moyens non disproportionnés.

(vi) Détermination du prix de cession d'une filiale

Le prix de cession inclut le prix fixe payable en numéraire et la valeur des ajustements éventuels du prix de cession qui dépendent d'événements futurs, net des coûts de cession.

Un ajustement éventuel de prix constitutif d'un droit recevoir de la trésorerie ou un actif financier constitue un actif financier, comptabilisé en application de la norme IAS 39.

4.3.2 Description des ajustements pro forma de la situation financière au 31 décembre 2013

4.3.2.1 Ajustements pro forma relatifs à l'acquisition d'Aciox

Les ajustements pro forma relatifs au bilan se présentent comme détaillé ci-dessous. Aucun ajustement pro forma n'a été apporté au compte de résultat.

	31/12/2013			
	Données historiques Aciex	Comptabilisation de l'apport (i)	Frais liés à la transaction (ii)	Données pro forma de la filiale
	(en milliers d'€)			
ACTIF				
Actif non courant				
Immobilisations corporelles				-
Goodwill		69 460		69 460
Immobilisations incorporelles				-
Actifs financiers				-
Impôts différés				-
Total actif non courant	-	69 460	-	69 460
Actif courant				
Stocks				-
Clients				-
Subventions publiques à recevoir				-
Actifs courants				-
Actifs financiers courants				-
Charges constatées d'avance				-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	1 889		(1 830)	59
Total actif courant	1 889	-	(1 830)	59
TOTAL ACTIF	1 889	69 460	(1 830)	69 519
PASSIF				
Capitaux propres et réserves revenant aux actionnaires de la société				
Capital apporté	26 022	25 284		51 306
Autres réserves	(24 433)	24 433	(1 830)	(1 830)
Participations ne donnant pas le contrôle				-
Total des capitaux propres	1 589	49 718	(1 830)	49 477
Passif non courants				
Provisions pour autres passifs				-
Location financement				-
Autres passifs financiers non courants		19 743		19 743
Total des passifs non courants	-	19 743	-	19 743
Passifs courants				
Provision pour autres passifs				-
Location financement				-
Autres passifs financiers courants				-
Dettes fournisseurs	241			241
Dettes fiscales et sociales				-
Autres passifs	59			59
Total des passifs courants	300	-	-	300
TOTAL du PASSIF	1 889	69 460	(1 830)	69 519

(i) Comptabilisation de l'acquisition

Pour les besoins de la préparation des Informations financières Pro Forma, la fusion a été comptabilisée comme une acquisition d'Aciex par Nicox. Ceci est cohérent avec la forme juridique de l'opération, dans laquelle Nicox est devenue l'actionnaire unique d'Aciex Therapeutics, société survivante, et a émis des actions nouvelles destinées aux actionnaires d'Aciex dans le cadre de la fusion. En application de la norme IFRS 3, Nicox est également l'acquéreur au sens comptable compte tenu notamment de la substance de la transaction et de la structure de l'actionnariat qui en découle.

Afin d'assurer la cohérence des informations, toutes les données relatives à l'acquisition d'Aciex (taux €/€, cours de l'action Nicox et période d'actualisation) ont été retenues à la date d'acquisition.

Le goodwill présenté dans les Informations financières Pro Forma a été déterminé au 23 octobre 2014 selon l'approche décrite ci-après. Il n'est pas représentatif de celui qui sera présenté dans les comptes consolidés du groupe au 31 décembre 2014 qui pourrait tenir compte d'évènements survenus au cours du dernier trimestre de l'exercice 2014.

a) Détermination du prix d'acquisition

La transaction porte sur 100% des actions Aciex.

Le prix d'acquisition comprend un prix fixe de 65 millions d'USD et un complément de prix éventuel pouvant atteindre un maximum de 55 millions d'USD, comme détaillé ci-après.

Le prix fixe représente une contrevaletur de 51 306 milliers d'euros au cours de change en vigueur à la date de la transaction.

Le complément de rémunération d'apport prendra la forme de bons d'attribution d'actions Nicox dont l'exercice est conditionné à l'obtention, dans un délai prédéfini, d'approbations réglementaires par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour le produit AC-170 et deux produits supplémentaires non divulgués. Ces bons d'attribution d'actions donneraient droit à des actions nouvelles Nicox pour une valeur de : \$35 millions pour l'approbation de l'AC-170 aux Etats-Unis d'ici la plus proche des deux dates suivantes, 18 mois après le dépôt d'une NDA auprès de la FDA et le 1er décembre 2016, ou \$10 millions si cette approbation a lieu après cette date, mais au plus tard à la plus proche des deux dates suivantes, 30 mois après le dépôt d'une NDA auprès de la FDA et le 1er décembre 2017 ; et \$10 millions pour chacune des deux approbations suivantes aux Etats-Unis au plus tard dans les 7 ans de l'acquisition. Le complément de rémunération fait l'objet d'un cap exprimé en nombre maximal d'actions rémunérant le franchissement des étapes stipulées au contrat.

La direction de Nicox a estimé la juste valeur de ce complément d'apport à 19 743 milliers d'euros, représentant la valeur actuelle probabilisée des montants à régler selon les hypothèses techniques de développement des produits concernés. Le complément d'apport est présenté en Autres passifs financiers non-courants, reflétant son paiement par la remise d'un nombre variable d'actions Nicox. A la date de l'acquisition, la direction de Nicox était confiante dans sa capacité à obtenir l'enregistrement de l'AC-170 dans les conditions déclenchant un complément de prix de \$35 millions, hypothèse probabilisée à 77% et qui représente environ 92% du complément de rémunération estimé.

b) Identification, évaluation et comptabilisation initiale des actifs acquis et des passifs assumés d'Acieux

Pour les besoins de l'établissement des Informations financières Pro Forma, et compte tenu des informations requises et du calendrier de l'opération, la différence entre le prix d'acquisition total estimé de 71 049 milliers d'euros, et les capitaux propres d'Acieux au 31 décembre 2013 de 1 589 milliers d'euros, a été présentée sur la ligne Goodwill du Bilan Pro Forma pour 69 460 milliers d'euros.

Les actifs et passifs acquis n'ont pas fait l'objet d'une réévaluation préliminaire à la juste valeur à la date de la fusion. L'allocation finale du prix d'acquisition sera différente de l'allocation préliminaire incluse dans les informations financières pro forma, afin de refléter la juste valeur des actifs acquis et des passifs assumés à la date de la transaction. Ces valeurs seront déterminées au plus tard dans un délai de 12 mois à partir de la date d'effet juridique de la fusion. A ce stade préliminaire, la direction de Nicox estime que des valeurs significatives pourraient être reflétées dans les comptes consolidés ultérieurs de la société au titre des projets de recherche et développement en cours à la date de la transaction. A titre d'information, le montant des frais de recherche et développement comptabilisés en charges par la société Acieux depuis sa création en septembre 2007, est de 26 581 milliers d'USD, soit une contrevaletur de 19 274 milliers d'euros au 31 décembre 2013. S'agissant du coût historique global, ce montant n'est pas représentatif de la juste valeur des projets de développement en cours à la date de la transaction. Par ailleurs, l'identification d'autres actifs et passifs devant faire l'objet d'une inscription au bilan consolidé nécessitera la mise en œuvre d'une approche systématique, dont la société n'est pas en mesure d'estimer les résultats avec une fiabilité suffisante pour en tirer des conséquences dans l'Information financière Pro Forma.

(ii) Frais liés à la transaction

Les frais liés à la transaction sont présentés uniquement dans le Bilan Pro Forma car ils n'auront pas d'impact récurrent/continu sur le groupe combiné.

Ces frais liés à la transaction sont estimés à 1 830 milliers d'euros, et sont présentés en déduction du poste Autres réserves.

(iii) Autres ajustements

Aucun autre ajustement significatif n'a été identifié. En particulier, la transaction étant intégralement financée sur fonds propres, elle n'aura pas pour conséquence une augmentation des frais financiers de l'entité combinée. L'utilisation de la trésorerie d'Acieux dépendra de décisions à prendre par la direction de l'entité combinée, et dont l'effet serait non significatif sur les Informations financières Pro Forma.

4.3.2.2 Ajustements pro forma relatifs à l'acquisition de Doliage

Les ajustements pro forma relatifs au bilan se présentent comme détaillé ci-dessous. Aucun ajustement pro forma n'a été apporté au compte de résultat.

30/09/2013					
Données historiques Dolage	Comptabilisation de l'apport (i)	Frais liés à la transaction (ii)	Données pro forma de la filiale		
(en milliers d'€)					
ACTIF					
Actif non courant					
Immobilisations corporelles	1			1	
Goodwill		4 134		4 134	
Immobilisations incorporelles	1 124			1 124	
Actifs financiers	10			10	
Impôts différés				-	
Total actif non courant	1 135	4 134	-	5 269	
Actif courant					
Stocks	164			164	
Clients	250			250	
Subventions publiques à recevoir				-	
Actifs courants	125			125	
Actifs financiers courants				-	
Charges constatées d'avance	13			13	
Trésorerie et équivalents de trésorerie	180		(262)	(82)	
Total actif courant	732	-	(262)	470	
TOTAL ACTIF	1 867	4 134	(262)	5 740	
PASSIF					
Capitaux propres et réserves revenant aux actionnaires de la société					
Capital apporté	723	4 277		5 000	
Autres réserves	143	(143)	(262)	(262)	
Participations ne donnant pas le contrôle				-	
Total des capitaux propres	866	4 134	(262)	4 739	
Passif non courants					
Provisions pour autres passifs				-	
Location financement				-	
Autres passifs financiers non courants	285			285	
Total des passifs non courants	285	-	-	285	
Passifs courants					
Provision pour autres passifs				-	
Location financement				-	
Autres passifs financiers courants	138			138	
Dettes fournisseurs	536			536	
Dettes fiscales et sociales	43			43	
Autres passifs	0			0	
Total des passifs courants	716	-	-	716	
TOTAL du PASSIF	1 867	4 134	(262)	5 740	

(i) Comptabilisation de l'acquisition

Le goodwill présenté dans les Informations financières Pro Forma a été déterminé au 31 décembre 2013 selon l'approche décrite ci-après. Par construction, il n'est pas représentatif de celui qui sera présenté dans les comptes consolidés de l'entité combinée.

a) Détermination du prix d'acquisition

La transaction porte sur 100% des actions Doliage.

La valorisation des actifs apportés correspond à une valorisation globale de Doliage d'un montant de 5 000 milliers d'euros. Ce montant fixe n'inclut pas l'incidence d'un complément de prix éventuel, fondé sur l'évolution du cours de l'action Nicox, dont il a été jugé improbable que la juste valeur soit significative dans les circonstances de l'acquisition.

b) Identification, évaluation et comptabilisation initiale des actifs acquis et des passifs assumés de Doliage

Pour les besoins de l'établissement des Informations financières pro forma, et compte tenu des informations requises et du calendrier de l'opération, la différence entre le prix d'acquisition total de 5 000 milliers d'euros, et les capitaux propres de Doliage au 30 septembre 2013 de 866 milliers d'euros, a été présentée sur la ligne Goodwill du Bilan Pro Forma pour 4 134 milliers d'euros.

Les actifs et passifs acquis n'ont pas fait l'objet d'une réévaluation préliminaire à la juste valeur au 31 décembre 2013, date à laquelle l'acquisition a été considérée comme réalisée pour les besoins du Bilan Pro Forma.

L'allocation finale du prix d'acquisition sera différente de l'allocation préliminaire incluse dans les informations financières pro forma, afin de refléter la juste valeur des actifs acquis et des passifs assumés à la date de la transaction. Ces valeurs seront déterminées au plus tard dans un délai de 12 mois à partir de la date d'effet juridique de l'apport.

(ii) Frais liés à la transaction

Les frais liés à la transaction sont présentés uniquement dans le Bilan Pro Forma car ils n'auront pas d'impact récurrent/continu sur le groupe combiné. Ces frais liés à la transaction sont estimés à 262 milliers d'euros, et sont présentés en déduction du poste Autres réserves.

(iii) Autres ajustements

Aucun autre ajustement significatif n'a été identifié. En particulier, la transaction étant intégralement financée sur fonds propres, elle n'aura pas pour conséquence une augmentation des frais financiers de l'entité combinée.

4.3.2.3 Ajustements pro forma relatifs à la cession de Nicox Inc

Les ajustements pro forma relatifs au bilan se présentent comme suit :

	31/12/2013			
	Données historiques Nicox Inc	Eliminations intra-groupe Nicox (ii)	Produit net de la cession (i)	Données pro forma de la filiale cédée
	(en milliers d'€)			
ACTIF				
Actif non courant				
Immobilisations corporelles	57			(57)
Goodwill				-
Immobilisations incorporelles	299			(299)
Actifs financiers	1 444	(1 444)		-
Impôts différés				-
Total actif non courant	1 800	(1 444)	-	(357)
Actif courant				
Stocks	62			(62)
Clients	28			(28)
Subventions publiques à recevoir				-
Actifs courants	52			(52)
Actifs financiers courants	216			(216)
Charges constatées d'avance	73			(73)
Trésorerie et équivalents de trésorerie	151		(7 888)	7 738
Total actif courant	582	-	(7 888)	7 306
TOTAL ACTIF	2 382	(1 444)	(7 888)	6 950
PASSIF				
Capitaux propres et réserves revenant aux actionnaires de la société				
Capital apporté	0			(0)
Autres réserves	(8 788)	10 131	(7 888)	6 545
Participations ne donnant pas le contrôle				-
Total des capitaux propres	(8 788)	10 131	(7 888)	6 545
Passif non courants				
Provisions pour autres passifs	191			(191)
Location financement				-
Autres passifs financiers non courants	10 131	(11 575)		1 444
Total des passifs non courants	10 322	(11 575)	-	1 252
Passifs courants				
Provision pour autres passifs				-
Location financement				-
Autres passifs financiers courants				-
Dettes fournisseurs	476			(476)
Dettes fiscales et sociales	371			(371)
Autres passifs				-
Total des passifs courants	847		-	(847)
TOTAL du PASSIF	2 382	(1 444)	(7 888)	6 950

Les ajustements pro forma relatifs au compte de résultat se présentent comme suit :

	31/12/2013		
	Données historiques Nicox Inc	Résultat de cession (i)	Données pro forma de la filiale cédée
	(en milliers d'€)		
Chiffre d'affaires	313		(313)
Coût des ventes	(267)		267
Frais commerciaux	(6 461)		6 461
Frais administratifs	(205)		205
Frais de recherche et développement	(51)		51
Autres produits		10 377	10 377
Autres charges	(2)		2
			-
Perte opérationnelle	(6 673)	10 377	17 050
Produits financiers	2		(2)
Charges financières	(111)		111
Perte avant impôts sur le résultat	(6 782)	10 377	17 159
Charge d'impôt sur le résultat	(1)		1
Perte nette de l'exercice	(6 783)	10 377	17 160
Ecarts de conversion sur opérations étrangères	251		(251)
Autres éléments du résultat global de l'exercice, nets d'impôts	251	-	(251)
Total du résultat global de l'exercice, net d'impôts	(6 533)	10 377	16 910
Revenant :			
- Aux actionnaires de la société	(6 533)	10 377	16 910
- Aux participations ne donnant pas le contrôle	-	-	-

(i) Evaluation du prix de cession et comptabilisation de la cession

Selon les termes du contrat, Valeant a acquis Nicox Inc pour un montant initial de 10 millions d'USD en numéraire, soit 8 003 milliers d'euros au cours du jour de la cession. L'accord prévoit également des paiements d'étapes potentiels pouvant aller jusqu'à 10 millions d'USD de numéraire, conditionnés à la réalisation par Valeant d'objectifs de ventes pour les produits concernés par l'acquisition. Actuellement le chiffre d'affaires cible contractuel sur la base duquel les paiements d'étape seront versés est très supérieur au chiffre d'affaires historique de Nicox Inc et Valeant n'a aucune obligation de fournir à Nicox un business plan, qui permettrait d'estimer si et à quelle date le complément de prix serait versé. Aussi, celui-ci a n'a pas été valorisé dans les informations financières pro forma.

Les coûts de cession ont été évalués à 143 milliers d'USD, soit 114 milliers d'euros au cours du jour de la cession.

La différence entre le prix de cession net, soit 7 888 milliers d'euros, et l'actif net comptable au 1^{er} janvier 2013, soit - 2 489 milliers d'euros, représente la plus-value de cession estimée, présentée sur la ligne Autres produits opérationnels du compte de résultat pro forma pour 10 377 milliers d'euros. Il s'agit d'un résultat non récurrent pour le groupe.

(ii) Comptes courants intra-groupe

Le montant présenté au Bilan Pro Forma pour 1 444 milliers d'euros, en Autres passifs financiers non courants, reflète une dette de Nicox envers Nicox Inc au 31 décembre 2013. Les créances de Nicox sur Nicox Inc à cette même date sont intégralement dépréciées pour un montant de 10 131 milliers d'euros. Elles ne figurent donc pas dans les créances du bilan pro forma, celles-ci étant présentées pour leur valeur nette. La dépréciation dégrade le solde des Autres réserves pro forma pour le montant indiqué ci-dessus.

(iii) Autres ajustements

Aucun autre ajustement significatif n'a été identifié.

4.4 Rapport des commissaires aux comptes

NOVANCES - DAVID & ASSOCIES

455, promenade des Anglais

Immeuble Horizon

06285 Nice Cedex 3

S.A.S. au capital de €62.500

Commissaire aux Comptes

Membre de la compagnie

régionale d'Aix-en-Provence

ERNST & YOUNG Audit

400, promenade des Anglais

B.P. 33124

06203 Nice Cedex 3

S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes

Membre de la compagnie

régionale de Versailles

Nicox

Rapport des commissaires aux comptes sur les informations financières pro forma

M. Michele Garufi, Président du Conseil d'Administration

En notre qualité de commissaires aux comptes et en application du règlement (CE) N° 809/2004, nous avons établi le présent rapport sur les informations financières pro forma de la société Nicox relatives à l'exercice 2013 incluses dans la partie 4 de la seconde actualisation du document de référence 2013 incorporé par référence dans le prospectus daté du 6 mars 2015.

Ces informations financières pro forma ont été préparées aux seules fins d'illustrer l'effet que l'apport à la société Nicox d'actions de la société Acix Therapeutics et de la société Laboratoires Doliage ainsi que la vente de la société Nicox Inc aurait pu avoir sur le bilan et le compte de résultat de la société Nicox au 31 décembre 2013 (date de clôture de l'exercice pour lequel des informations financières pro forma sont préparées) si l'opération avait pris

effet au 31 décembre 2013 pour le bilan et au 1er janvier 2013 pour le compte de résultat. De par leur nature même, elles décrivent une situation hypothétique et ne sont pas nécessairement représentatives de la situation financière ou des performances qui auraient pu être constatées si les opérations ou les évènements étaient survenus à une date antérieure à celle de leurs survenances réelles envisagées.

Ces informations financières pro forma ont été établies sous votre responsabilité en application des dispositions du règlement (CE) N° 809/2004 et des recommandations ESMA relatives aux informations financières pro forma.

Il nous appartient, sur la base de nos travaux, d'exprimer une conclusion, dans les termes requis par l'annexe II point 7 du règlement (CE) N° 809/2004, sur le caractère adéquat de l'établissement des informations financières pro forma.

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. Ces diligences qui ne comportent pas d'examen des informations financières sous-jacentes à l'établissement des informations financières pro forma ont consisté principalement à vérifier que les bases à partir desquelles ces informations financières pro forma ont été établies concordent avec les documents sources tels que décrits dans les notes annexes aux informations financières pro forma (basis of preparation), à examiner les éléments probants justifiant les retraitements pro forma et à nous entretenir avec la direction de la société Nicox pour collecter les informations et les explications que nous avons estimé nécessaires.

A notre avis :

- les informations financières pro forma ont été adéquatement établies sur la base indiquée,
- cette base est conforme aux méthodes comptables de l'émetteur.

Sans remettre en cause la conclusion exprimée ci-dessus, nous souhaitons attirer votre attention sur l'information suivante décrite dans les notes explicatives des informations financières pro forma présentées à la section 4 de la seconde actualisation du document de référence 2013, en particulier le paragraphe 4.3.2 qui détaille la détermination du prix d'acquisition et du prix de cession des entités achetées ou vendues.

Ce rapport est émis au seules fins du dépôt de l'actualisation du document de référence auprès de l'AMF et, le cas échéant, de l'admission aux négociations sur un marché réglementé, et/ou d'une offre au public, d'actions ou de titres de créance de valeur nominale unitaire inférieure à 100 000 € de la société Nicox en France et dans les autres pays de l'Union européenne dans lesquels le prospectus visé par l'AMF, serait notifié et ne peut pas être utilisé dans un autre contexte.

Nice, le 6 mars 2015

Les Commissaires aux Comptes

NOVANCES - DAVID & ASSOCIES

Jean-Pierre Giraud

ERNST & YOUNG Audit

Camille de Guillebon

5. FACTEURS DE RISQUE

La Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats ou sa capacité à réaliser ses objectifs et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs à l'exception de ceux figurant au chapitre 4 du Document de Référence 2013, de ceux exposés dans le rapport financier semestriel au 30 juin 2014 et de ceux figurant au chapitre 5 de la première actualisation du Document de Référence 2013 déposée auprès de l'Autorité des marchés financiers sous le numéro D.14-0271-A01 le 30 septembre 2014, tels que complétés et actualisés comme indiqué ci-dessous.

5.1 Risques liés à la consommation de trésorerie et aux potentiels besoins futurs en capitaux

A la date de la présente Actualisation du Document de Référence, la position de trésorerie de la Société est estimée à environ 23 millions d'euros. La Société anticipe des besoins importants en trésorerie compte tenu du rythme de consommation mensuel actuel et des besoins de financements liés notamment aux projets suivants :

- la soumission d'un dossier de *New Drug Application* (NDA) pour l'AC-170 auprès de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine par la filiale Acix Therapeutics Inc. acquise en octobre 2014 ;
- le programme de développement de Xailin Viral (collyre antiviral de Carragelose[®] acquis en septembre 2014) ; et,
- le programme de développement des médicaments ophtalmiques Azasite[®] et Bromsite[™] en Europe, suite à l'accord de licence exclusif signé avec InSite en février 2015.

A la date de la présente Actualisation du Document de Référence, la trésorerie de la Société ne sera pas suffisante pour financer l'exploitation de la Société au cours des 12 prochains mois, compte tenu du rythme de consommation mensuel actuel et des besoins de financements liés aux projets présentés. Toutefois, le Conseil d'Administration considère que l'opération d'augmentation de capital réservée en cours à la date des présentes, pour laquelle la Société bénéficie d'engagements de souscription représentant un produit net d'environ 25 millions d'euros, permettra à la Société, sous réserve du règlement effectif des souscriptions, de disposer des fonds nécessaires pour lui permettre d'assurer une continuité d'exploitation d'au moins 12 mois.

Depuis 2012, Nicox a acquis les droits de commercialisation de plusieurs produits ophtalmiques aux Etats-Unis¹ et dans les principaux marchés européens ainsi que deux filiales commerciales en Europe : Nicox Farma Srl (ex-Eupharmed) acquise en décembre 2013 et Doliage acquise en septembre 2014. Cette stratégie a permis de générer un chiffre d'affaires croissant. La progression du chiffre d'affaires devrait se poursuivre en 2015 et bénéficier de la commercialisation de nouveaux produits. Cependant, le Groupe estime que les ventes ne seront pas suffisantes pour lui permettre de devenir profitable à court terme. Compte tenu de la forte concurrence sur les marchés ophtalmiques que cible Nicox (voir la

¹ Il est rappelé que Nicox a cédé sa filiale commerciale américaine Nicox Inc. à Valeant en novembre 2014 (voir communiqué de presse Nicox en date du 17 novembre 2014 figurant au point 11.9 de la présente Actualisation du Document de Référence).

section 4.1.2 du Document de Référence 2013), il n'existe aucune garantie que Nicox puisse atteindre ses objectifs de vente et que l'activité commerciale en Europe devienne profitable. Si les ventes s'avéraient significativement inférieures aux prévisions, le Groupe pourrait être amené à mettre en place des mesures afin de préserver sa trésorerie, sous la forme d'une réduction de sa force de vente dans un ou plusieurs pays d'Europe ou en cessant les activités commerciales de ventes directes dans le ou les pays ayant la plus faible performance.

Nicox pourrait avoir besoin de lever des fonds supplémentaires en raison de nombreux facteurs, notamment le coût de développement ou d'enregistrement des nouveaux produits et leur déploiement commercial. Par conséquent, la Société pourrait être amenée à rechercher d'autres sources de financement :

- soit par voie d'augmentation de capital,
- soit sous forme de prêt,
- soit en signant des accords de partenariats stratégiques visant à générer de nouveaux revenus provenant de l'utilisation de ses licences et brevets, ou à partager les coûts d'exploitation.

Nicox ne peut garantir que ses besoins futurs en capitaux seront satisfaits, ni que des financements complémentaires seront disponibles dans des conditions acceptables. La non-réalisation de l'une ou plusieurs de ces mesures pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière et ses résultats, ainsi que son développement et ses perspectives. Si le Groupe se trouvait dans l'incapacité d'obtenir les financements nécessaires, il pourrait être contraint de retarder, réduire ou supprimer les dépenses liées à certains produits commercialisés ou 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 que le Groupe pourrait retirer à terme de ces produits. De plus, en cas de financement par de nouvelles augmentations de capital, les actionnaires seraient exposés à une dilution de leur participation.

5.2 Risques liés au Vesneo™ (latanoprostène bunod), développé avec Bausch+Lomb

Le Vesneo™ (latanoprostène bunod, précédemment appelé BOL-303259-X, NCX 116 et PF-03187207) est un analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique développé pour le traitement potentiel du glaucome et de l'hypertension oculaire. Le latanoprostène bunod a été donné en licence en mars 2010 à Bausch + Lomb, une filiale du groupe Valeant.

Suite à des résultats de phase 3 positifs, Bausch + Lomb prévoit de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis (NDA, *New Drug Application*) au cours du deuxième trimestre 2015, et de lancer Vesneo™ aux Etats-Unis au cours du deuxième trimestre 2016, sous réserve d'approbation de la FDA.

Deux études ont également été initiées au Japon : JUPITER (phase 3) et KRONUS (phase 1). Il est attendu qu'une étude de confirmation d'efficacité soit demandée pour l'enregistrement du médicament au Japon.

La Société a identifié les principaux risques spécifiques au Vesneo™ ci-après.

Risques liés à la demande d'enregistrement du Vesneo™ aux Etats-Unis

Les principaux risques que Nicox a identifiés en lien avec la demande d'enregistrement du Vesneo™ aux Etats-Unis sont les suivants :

- Il existe un risque que Bausch + Lomb ne parvienne pas à déposer le dossier de NDA au cours du deuxième trimestre 2015 comme prévu. Si la date de dépôt de dossier du Vesneo™ venait à être retardée, cela entraînerait un report de la mise sur le marché éventuelle de ce médicament, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur la situation financière de Nicox.
- Comme pour toute demande d'enregistrement, il existe un risque que la FDA refuse l'approbation du médicament, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur la situation financière et les perspectives de Nicox.
- Bausch + Lomb pourrait décider de mettre fin au développement du Vesneo™ et de ne pas procéder à l'enregistrement de la molécule aux Etats-Unis. Dans le cas où Bausch + Lomb déciderait de résilier l'accord avec Nicox, si Nicox n'était pas en mesure de développer ce médicament en interne ou de trouver un autre partenaire, son développement devrait être interrompu définitivement et cela pourrait avoir un effet négatif sur la situation financière et les perspectives de la Société.

Risques liés à l'option de co-promotion du Vesneo™ aux Etats-Unis

En août 2014, Nicox a informé Bausch + Lomb de sa décision d'exercer son option de co-promotion des produits contenant du latanoprostène bunod aux Etats-Unis, dont Vesneo™. Si Nicox avait l'intention de promouvoir aux Etats-Unis un produit ophtalmique concurrent d'un produit de Bausch + Lomb, Nicox devrait l'en informer au minimum 12 mois avant la mise sur le marché de ce produit, et Bausch + Lomb aurait alors le droit de mettre fin à l'accord de co-promotion, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur le chiffre d'affaires du Groupe.

Il est précisé que l'AC-170, médicament développé par Nicox pour le traitement potentiel du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques, pourrait être considéré comme un concurrent d'un produit de Bausch + Lomb, qui commercialise des collyres à base d'antihistaminiques. Nicox devra donc informer Bausch + Lomb au minimum 12 mois avant la mise sur le marché prévue de l'AC-170, et Bausch + Lomb aurait alors le droit de mettre fin à l'accord de co-promotion concernant le Vesneo™.

Risques liés au potentiel commercial du Vesneo™ aux Etats-Unis

Dans l'hypothèse où le Vesneo™ serait approuvé puis commercialisé aux Etats-Unis, Nicox recevrait de Bausch + Lomb des redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 11% après déduction des paiements dus à Pfizer (voir la section 9 de la présente Actualisation du Document de Référence). Les redevances perçues par Nicox dépendraient des ventes enregistrées par Bausch + Lomb, lesquelles dépendraient du succès commercial du Vesneo™ aux Etats-Unis. Nicox ne peut garantir que le Vesneo™ rencontrera un succès commercial. Bausch + Lomb a indiqué estimer que les ventes de Vesneo™ pourraient atteindre environ \$500 millions aux Etats-Unis et environ \$1 milliard à l'échelle mondiale. Cependant, il existe

un risque que Bausch + Lomb ait surestimé ce potentiel commercial et que les chiffres de ventes réels s'avèrent inférieurs aux prévisions.

- Les autorités réglementaires américaines pourraient imposer des restrictions sur l'utilisation ou la vente du Vesneo™, 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 du Vesneo™ serait tributaire de plusieurs facteurs (aucun de ces facteurs ne pouvant être garanti par la Société), notamment :
 - l'obtention par Bausch + Lomb d'une notice réglementaire ('*label*') contenant des mentions permettant de différencier Vesneo™ des autres médicaments pour le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire,
 - l'obtention par Bausch + Lomb d'un remboursement du produit conforme aux attentes actuelles et d'un prix de vente permettant une commercialisation rentable,
 - le maintien et le développement de capacités de production commerciales de Bausch + Lomb permettant des conditions de flexibilité des commandes suffisantes,
 - l'acceptation de Vesneo™ par la communauté médicale, et, plus généralement,
 - le succès du lancement et des ventes commerciales et de la distribution.

5.3 Risques spécifiques liés à l'AC-170

L'AC-170 est une nouvelle formulation de cétirizine développée pour le traitement potentiel du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. L'AC-170 a été développé par Acix Therapeutics, Inc., une filiale de Nicox depuis son acquisition en octobre 2014.

La Société a identifié les principaux risques spécifiques à l'AC-170 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 médicaments et de dispositifs médicaux » s'appliquent à l'AC-170 (voir la section 4.1.6 du Document de Référence 2013).

Risques liés à la demande d'enregistrement de l'AC-170 aux Etats-Unis

Lors d'une réunion préalable à la soumission d'un dossier de *New Drug Application* (NDA), sur la base des données cliniques d'efficacité et de sécurité d'emploi disponibles, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a recommandé la soumission d'un dossier de NDA. Cependant, il existe toujours un risque que des données cliniques supplémentaires soient nécessaires pour obtenir l'approbation du produit, et notamment pour répondre aux questions éventuelles que la FDA pourrait poser au cours du processus de revue réglementaire. De plus, dans l'hypothèse où la FDA approuverait l'AC-170, il n'existe aucune garantie que les données cliniques existantes permettent d'obtenir une notice réglementaire ('*label*') favorable, notamment dans les indications ou la posologie, permettant un positionnement favorable du produit auprès des professionnels de santé.

Il existe donc un risque que Nicox soit amenée à conduire une ou plusieurs études cliniques supplémentaires afin de renforcer le dossier clinique de l'AC-170 pour favoriser l'approbation du médicament et/ou pour enrichir la notice réglementaire. Ceci pourrait engendrer des coûts de développement supplémentaires pour le Groupe et des délais dans l'approbation et la mise sur le marché du produit.

Comme pour toute demande d'enregistrement, il existe un risque que la FDA refuse l'approbation du produit, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur la situation financière et les perspectives du Groupe.

Risques liés à la mise sur le marché de l'AC-170 en cas d'approbation potentielle

A ce jour, Nicox ne dispose d'aucune infrastructure commerciale aux Etats-Unis. Il est rappelé que Nicox disposait d'une infrastructure commerciale spécialisée dans les tests de diagnostic jusqu'en novembre 2014, date à laquelle sa filiale Nicox Inc. a été cédée à Valeant.

Dans l'hypothèse où l'AC-170 serait approuvé aux Etats-Unis, Nicox devrait envisager plusieurs options pour mettre ce médicament sur le marché :

- Nicox pourrait créer une nouvelle infrastructure commerciale américaine pour promouvoir directement l'AC-170. Ceci engendrerait des coûts importants et il n'existe aucune garantie que les ventes de l'AC-170 seront suffisantes pour couvrir le coût d'une telle infrastructure. La rentabilité de cette éventuelle infrastructure pourrait dépendre du portefeuille de produits dont dispose le Groupe au moment de sa mise en place. De plus, Nicox pourrait ne pas être en mesure d'établir une structure adéquate pour assurer le succès commercial de l'AC-170, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur le potentiel commercial de ce médicament et sur sa valorisation dans le portefeuille du Groupe.
- Nicox pourrait conclure un ou plusieurs accords de vente, de licence ou de distribution avec des tiers. Cependant, le Groupe pourrait ne pas être en mesure de conclure des accords à des conditions acceptables, voire ne pas être en mesure de conclure quelque accord que ce soit. Si le Groupe décidait de conclure de tels accords avec des tiers, ses revenus éventuels dépendraient des conditions de ces accords et des performances de ces sociétés dans la promotion et la vente.

Risques liés au potentiel commercial de l'AC-170 aux Etats-Unis

Même dans l'hypothèse où l'AC-170 serait approuvé par la FDA puis mis sur le marché aux Etats-Unis, la Société ne peut garantir qu'il rencontrera un succès commercial :

- Les autorités réglementaires pourraient imposer des restrictions sur l'utilisation ou la vente de l'AC-170, 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 l'AC-170 serait tributaire de plusieurs facteurs (aucun de ces facteurs ne pouvant être garanti par la Société), notamment :
 - l'obtention par Nicox d'un remboursement du produit conforme aux attentes actuelles et d'un prix de vente permettant une commercialisation rentable,

- le maintien et le développement de capacités de production commerciales permettant des conditions de flexibilité des commandes suffisantes,
- l'acceptation de l'AC-170 par la communauté médicale, et, plus généralement,
- le succès du lancement et des ventes commerciales et de la distribution .

5.4 Risques spécifiques liés à AzaSite et BromSite, pris en licence auprès d'InSite Vision

AzaSite[®] et BromSite[™] sont deux médicaments pris en licence auprès d'InSite Vision en février 2015 pour l'Europe, le Moyen-Orient et l'Afrique. AzaSite[®] cible le traitement de la conjonctivite bactérienne. BromSite[™] cible le traitement de l'inflammation et la prévention de la douleur après une chirurgie de la cataracte. Nicox prévoit de déposer des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) européennes pour ces deux produits d'ici le premier trimestre 2016, le premier lancement commercial étant attendu en fin d'année 2017.

La Société a identifié les principaux risques spécifiques à AzaSite et BromSite 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 médicaments et de dispositifs médicaux" s'appliquent à AzaSite et BromSite (voir la section 4.1.6 du Document de Référence 2013).

Risques liés aux demandes d'enregistrement d'AzaSite et de BromSite en Europe

Il existe un risque que Nicox ne parvienne pas à déposer l'un et/ou l'autre des deux dossiers de demande d'AMM d'ici le premier trimestre 2016. En effet, les ressources de Nicox en termes de développement et d'affaires réglementaires sont limitées et il n'existe aucune garantie qu'elles seront suffisantes pour permettre la soumission de l'un et/ou l'autre des dossiers dans les délais prévus. Si Nicox reportait la date de dépôt de dossier pour AzaSite et/ou BromSite, cela entraînerait un report de la mise sur le marché de ce(s) médicament(s), ce qui pourrait avoir un effet négatif sur la situation financière du Groupe.

Par ailleurs, dans le cadre des dépôts de demandes d'AMM d'AzaSite et de BromSite, Nicox aura le droit d'utiliser les données du dossier d'enregistrement américain d'AzaSite[®], lequel est déjà approuvé aux Etats-Unis, et les données obtenues dans les études conduites avec BromSite[™]. Si Nicox estime qu'aucune autre étude clinique ne devrait être requise avant le dépôt des dossiers de demande d'AMM, il ne peut être exclu que des données cliniques supplémentaires soient nécessaires pour obtenir l'approbation de l'un ou l'autre des produits, et notamment pour répondre aux questions éventuelles que les agences réglementaires européennes pourraient poser au cours du processus de revue. De plus, il n'existe aucune garantie que les données cliniques existantes permettent d'obtenir une notice réglementaire favorable permettant une différenciation par rapport aux médicaments existants dans ces indications.

Il existe donc un risque que Nicox soit amenée à conduire une ou plusieurs études cliniques supplémentaires afin de renforcer le dossier clinique d'AzaSite et/ou de BromSite pour favoriser leur approbation et/ou pour enrichir la notice réglementaire. Ceci pourrait engendrer des coûts de développement supplémentaires pour le Groupe et des délais dans l'approbation et la mise sur le marché du produit.

Comme pour toute demande d'enregistrement, il existe un risque que les autorités européennes refusent l'approbation d'AzaSite et/ou de BromSite, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur la situation financière du Groupe.

Risques liés au potentiel commercial d'AzaSite et de BromSite en cas d'approbation potentielle

Dans l'hypothèse où AzaSite et/ou BromSite seraient approuvés en Europe, ils seraient alors en concurrence avec de nombreux autres médicaments déjà disponibles dans leurs indications respectives. Leur succès commercial dépendra de plusieurs facteurs (aucun de ces facteurs ne pouvant être garanti par la Société), notamment :

- la compétence des équipes commerciales de Nicox ou de ses distributeurs, selon les territoires ;
- les conditions de prix et de remboursement ;
- le maintien et le développement de capacités de production commerciales avec des tiers ;
- l'adoption du médicament par la communauté médicale ; et
- la disponibilité des médicaments en pharmacies.

6. CAPITAL SOCIAL ET PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

A la date de dépôt de l'Actualisation du Document de Référence auprès de l'Autorité des marchés financiers, le capital social de Nicox s'élève à 19 848 329,60 euros entièrement libéré, divisé en 99 241 648 actions d'une valeur nominale de 0,20 euro chacune.

A la meilleure connaissance de la Société, l'actionnariat de la Société au 31 décembre 2014 était le suivant :

	Au 31 décembre 2014			Au 31 décembre 2013			Au 31 décembre 2012		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Banque Publique d'Investissement (ex Fond Stratégique d'Investissement)	3 952 574	3,98	3,98	3 952 574	5,32	5,32	3 952 574	5,42	5,42
Petrone Group	2 173 347	2,19	2,19	1 351 351	1,82	1,82			
Blom Bank (Switzerland) ⁽²⁾	1 175 079	1,18	1,18	1 175 079	1,58	1,58	1 172 000	1,60	1,60
Marinomed	158 834	0,16	0,16						
Financière LB	1 202 790	1,21	1,21						
Bay City Capital	4 692 528	4,73	4,73						
Health Care Ventures	3 639 103	3,67	3,67						
New Enterprise Associates	3 639 103	3,67	3,67						
Akorn	4 405 230	4,44	4,44						
Anciens actionnaires d'Acix Therapeutics Inc. dont ORA et Afferent Therapeutics	4 251 060	4,28	4,28						
ABN AMRO CLEARING N.V	2 069 328	2,08	2,08						
Credit Suisse AG	2 470 602	2,49	2,49						
BNP PARIBAS FORTIS	749 079	0,75	0,75	(1)	-	-	(1)	-	-
Belfius Bank Custody	370 189	0,37	0,37						
RBC INVESTOR SERVICES TRUST ⁽²⁾	348 546	0,35	0,35						
KBC SECURITIES	289 589	0,29	0,29						
Mellon Bank	(1)	-	-	(1)	-	-	827 614	1,13	1,13
JP Morgan Chase Bank	(1)	-	-	(1)	-	-	591 000	0,81	0,81
Citibank INTL	(1)	-	-	(1)	-	-	387 338	0,54	0,54
Banque de Luxembourg	(1)	-	-	238 817	0,32	0,32	215 213	0,29	0,29
State Street Bank	(1)	-	-	(1)	-	-	157 481	0,21	0,21

	Au 31 décembre 2014			Au 31 décembre 2013			Au 31 décembre 2012		
The Northern Trust Company	(1)	-	-	(1)	-	-	1 794 132	2,46	2,46
Michele Garufi (PDG de Nicox SA)	905 259	0,91	0,91	905 259	1,22	1,22	863 412	1,18	1,20
Elizabeth Robinson (Président de Nicox Srl)	370 302	0,37	0,37	520 302	0,70	0,70	520 302	0,71	0,71
Autodétention	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Public	62 379 106	62,85	62,85	66 173 476	89,04	89,04	62 484 442	85,63	85,63
Total	99 241 648	100	100	74 316 858	100	100	72 965 508	100	100

(1) Nicox n'a pas pu obtenir de confirmation récente de la position de cette société.

(2) Actions détenues pour le compte de tiers.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas de pacte d'actionnaires ou d'action de concert relatifs à Nicox.

Options de souscription d'actions et attribution gratuite d'actions

Depuis le 1^{er} janvier 2015 :

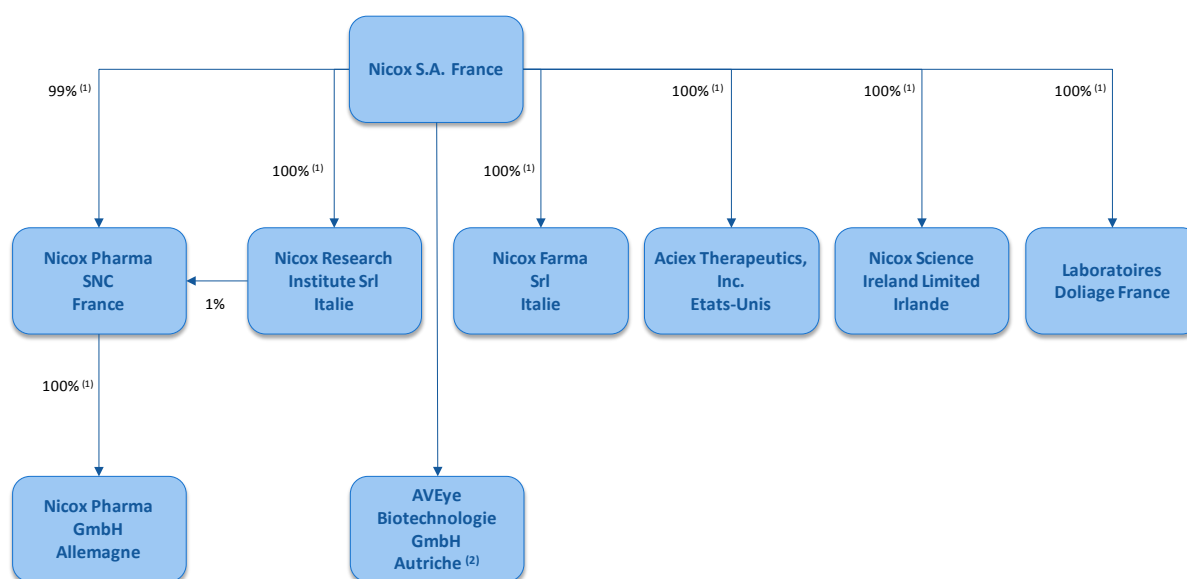
- Par décision du Conseil d'administration du 30 janvier 2015, il a été attribué, en vertu de l'autorisation de l'Assemblée générale du 22 octobre 2014, 200 000 options de souscription d'action émises à un prix d'exercice de €1,87. L'acquisition de ces droits est subordonnée à ce que le Conseil ait constaté que les objectifs société pour 2015 ont été atteints pour au moins 70%.
- Par décision du Conseil d'administration du 30 janvier 2015, il a été attribué, en vertu de l'autorisation de l'Assemblée générale du 22 octobre 2014, 912 006 actions gratuites, dont 285 502 sont soumises à une période d'acquisition de 3 ans suivie d'une période de conservation de 2 ans et 626 504 sont soumises à une période d'acquisition de 4 ans, sans période de conservation. L'acquisition de ces droits est subordonnée à ce que le Conseil ait constaté que les objectifs société pour 2015 ont été atteints pour au moins 70%.

7. FILIALES DU GROUPE ET ORGANIGRAMME

Le 27 octobre 2014, Nicox a finalisé l'acquisition d'Acix Therapeutics, Inc., une société pharmaceutique américaine de développement en ophtalmologie (voir les sections 3.1.6 et 3.1.7 de la présente Actualisation du Document de Référence).

Le 17 novembre 2014, Nicox a annoncé l'acquisition de Nicox Inc., sa filiale américaine spécialisée dans les tests de diagnostic, par Valeant Pharmaceuticals International, Inc. (voir la section 3.1.9 de la présente Actualisation du Document de Référence).

Il est rappelé que le 5 décembre 2013, Nicox a finalisé l'acquisition d'EuPharmed Srl, une société pharmaceutique italienne spécialisée dans le domaine de l'ophtalmologie. Cette filiale a ensuite été renommée Nicox Farma Srl le 6 octobre 2014.



(1) Il s'agit du pourcentage du capital et des droits de vote.

(2) En cours de liquidation. Les actifs de cette société ont été transmis à Nicox SA.

8. SALARIES

Au 31 décembre 2014, Nicox employait 127 salariés, dont 91 dans sa filiale Nicox Pharma responsable des activités commerciales en Europe et à l'export.

9. CONTRATS IMPORTANTS ET PRESENTATION DES PRODUITS ET PROJETS DE NICOX

9.1 Pfizer

En août 2009, Nicox et Pfizer ont conclu un contrat mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et mars 2006. Selon les termes de ce contrat, Nicox a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du Vesneo™ (latanoprostène bunod, précédemment connu sous les noms BOL-303259-X, NCX 116 et PF-03187207) 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-dessous). En contrepartie, Nicox s'est engagé à verser à Pfizer deux paiements d'étape dont le montant total est de \$30 millions (le premier étant lié à l'approbation aux

Etats-Unis, en Europe et au Japon, et le second à l'atteinte de niveaux de ventes prédéfinis), et des redevances sur les ventes futures potentielles.

9.2 Bausch + Lomb

Selon les termes de l'accord conclu entre Nicox et Bausch + Lomb en 2010, Nicox pourrait recevoir de la part de Bausch + Lomb des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un montant total maximum de \$162,5 millions, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paiements d'étapes nets pour Nicox pouvant atteindre un montant total maximum de \$132,5 millions après déduction des paiements dus à Pfizer (voir ci-dessus). Nicox recevrait également des redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 11% après déduction des paiements dus à Pfizer.

9.3 InSite Vision

En février 2015, Nicox et InSite Vision ont signé un accord de licence pour le développement, la fabrication et la commercialisation de médicaments ophtalmiques innovants d'InSite : AzaSite[®] (azithromycine 1%), BromSite[™] (bromfénac 0,075%) et AzaSite Xtra[™] (azithromycine 2%). L'accord confère à Nicox les droits exclusifs pour ces trois produits en Europe, au Moyen-Orient et en Afrique.

Selon des termes de l'accord, Nicox a versé un paiement initial de \$3 millions. Nicox pourrait également verser des paiements supplémentaires liés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, pour un montant total maximal de \$13,75 millions. Les termes financiers comprennent également des redevances échelonnées, allant d'une redevance à un chiffre (partie moyenne de la fourchette) à une redevance à deux chiffres.

Nicox sponsorise et conduit le développement clinique supplémentaire éventuellement requis pour l'enregistrement des produits en Europe, au Moyen-Orient et en Afrique. Aucune autre étude clinique ne devrait être requise avant le dépôt des dossiers d'enregistrement d'AzaSite[®] et de BromSite[™]. Dans le cadre des dépôts de demandes d'AMM pour ces produits dans les territoires couverts par l'accord, Nicox a le droit d'utiliser les données du dossier d'enregistrement américain d'AzaSite[®] et les données obtenues dans les études conduites avec BromSite[™]. Concernant AzaSite Xtra[™], l'accord prévoit un co-développement.

Un comité conjoint de collaboration et de développement supervise les activités de développement. Les deux sociétés pourraient également collaborer pour développer ces produits dans d'autres indications.

9.4 Présentation résumée des produits et projets de Nicox

Produits ophtalmiques commercialisés par Nicox

Produit	Catégorie	Indication	Territoires
AdenoPlus®	DMDIV	Aide au diagnostic différentiel de la conjonctivite aigüe	Europe ² , reste du monde (RdM) ³
Gamme Xailin™	Dispositifs médicaux	Inclue cinq lubrifiants oculaires pour les symptômes de sécheresse oculaire et une solution de lavage oculaire	
Gamme Nicox Farma (précédemment Eupharmed)	Dispositifs médicaux, médicaments et nutraceutiques	Divers	Italie
Gamme Doliage	Dispositifs médicaux, médicaments et nutraceutiques	Divers	France

Recherche et Développement en ophtalmologie – Projets en phase très avancée

Projet	Catégorie	Domaine thérapeutique	Stade actuel	Prochaines étapes	Droits commerciaux	Marchés ciblés
Vesneo™ (latanoprostène bunod)	Médicament	Glaucome et hypertension oculaire	Phase 3	Dépôt de dossier de NDA prévu mi-2015	Bausch + Lomb : droits mondiaux ⁴	Monde
AC-170	Médicament	Conjonctivite allergique	Pré-enregistrement	2 ^{ème} réunion pré-NDA prévue au T1 2015	Nicox : droits mondiaux	Etats-Unis
AzaSite® (1% azythromycine)	Médicament	Conjonctivite bactérienne	Pré-enregistrement	Dépôt de dossier AMM européen prévu d'ici le T1 2016	Nicox : Europe, au Moyen-Orient et en Afrique	Europe, Moyen-Orient, Afrique
BromSite™ (0,075% bromfenac)	Médicament	Douleur et inflammation post-chirurgie de la cataracte	Pré-enregistrement	Dépôt de dossier AMM européen prévu d'ici le T1 2016	Nicox : Europe, au Moyen-Orient et en Afrique	Europe, Moyen-Orient, Afrique
Xailin Viral	Dispositif médical	Conjonctivite virale	En développement	Lancement en Europe prévu en 2016	Nicox : droits mondiaux	Europe, Moyen-Orient, Afrique

² En Europe, Nicox commercialise directement ses produits en Allemagne, en France, au Royaume-Uni, en Italie et en Espagne.

³ RdM : reste du monde. Cette expression regroupe les marchés internationaux dans lesquels Nicox commercialise ses produits au travers de distributeurs, en dehors de l'Amérique du Nord et des principaux marchés Européens.

⁴ Nicox a exercé en août 2014 son option de co-promotion des produits comprenant le latanoprostène bunod aux Etats-Unis.

Recherche et Développement en ophtalmologie – Projets en phase précoce

Projet	Catégorie	Indication / Domaine thérapeutique	Stade de développement	Prochaines étapes	Droits commerciaux
AC-155	Médicament	Inflammation et douleur oculaires postopératoires	En développement	Entrée en phase 2 prévue fin 2015	Nicox : droits mondiaux
AzaSite Xtra™ (1% azythromycine)	Médicament	En cours d'évaluation	En développement	En cours d'évaluation	Nicox : Europe, au Moyen-Orient et en Afrique
NO-donneurs nouvelle génération	Médicament	Glaucome et autres indications ophtalmiques	Recherche	Identification et sélection de candidats	Nicox : droits mondiaux
NO-stéroïdes	Médicament	Indications ophtalmiques	Recherche	Recherche d'options alternatives de financement	Nicox : droits mondiaux
Inhibiteurs SyK/JAK	Médicaments	Indications ophtalmiques	Recherche	Sélection éventuelle de candidats	Undisclosed
AAT (RPS-AP)	DMDIV	Détection simultanée de la conjonctivite à adénovirus et de la conjonctivite allergique	En développement	Approbation et mise sur le marché	Mondiaux sauf Amérique du Nord : Nicox ⁵
OHT (RPS-OH)	DMDIV	Herpès Oculaire	En développement	Approbation et mise sur le marché	
Programme de développement interne	Dispositifs médicaux, médicaments et nutraceutiques	Développement	Premiers lancements commerciaux en 2015	Non divulgué	Non divulgué

Projets de Recherche et Développement dans d'autres domaines thérapeutiques (hors ophtalmologie)

Projet	Catégorie	Indication / Domaine thérapeutique	Stade de développement	Prochaines étapes	Droits commerciaux
Naproxcinod	Médicament	DMD	Evaluation effectuée et financée par un partenaire non divulgué	Résultats de l'évaluation et passage éventuel en phase 2	Nicox ⁶
NO-donneurs nouvelle génération	Médicament	Indications cardiovasculaires	Développement conduit par Merck – Stade non divulgué	Eventuelle entrée en phase 2 d'un composé ⁷	Merck ⁸

⁵ Rapid Pathogen Screening, Inc (RPS®) dispose des droits commerciaux en Amérique du Nord

⁶ En février 2014, Nicox a cédé à un partenaire financier non divulgué le droit exclusif, en dehors de l'ophtalmologie, d'investir dans le naproxcinod au travers d'une structure indépendante à l'issue d'une période d'évaluation (voir la section 6.1.5.4 du Document de Référence 2013).

⁷ Nicox et Merck sont convenues qu'aucune autre annonce sur les composés développés par Merck dans le cadre de la collaboration n'interviendrait avant l'éventuelle entrée d'un composé en phase 2 de développement clinique

⁸ Merck a le droit de développer des nouvelles entités moléculaires utilisant la nouvelle méthode de libération d'oxyde nitrique, laquelle a été découverte dans le cadre du programme de recherche conjoint, dans certaines indications thérapeutiques cardiovasculaires. Nicox a le droit de développer des médicaments dans d'autres indications

10. RESPONSABLE DE LA COMMUNICATION FINANCIERE

Dr. Gavin M. Spencer
Executive Vice Président Corporate Développement
Nicox SA
Drakkar D
2405 route des Dolines
06560 Valbonne Sophia Antipolis
Tél : 04.97.24.53.00
Télécopie : 04.97.24.53.99
Site web : www.nicox.com
E-mail : communications@nicox.com

11. COMMUNIQUES DE PRESSE DE NICOX DEPUIS LE 30 SEPTEMBRE 2014

11.1 Communiqué de presse en date du 9 octobre 2014 (1)

Nicox : Information sur la délivrance de brevets américains pour Aciex

.....
9 octobre 2014.

Sophia Antipolis, France.

Nicox S.A. (NYSE Euronext Paris : COX), société internationale spécialisée en ophtalmologie, annonce aujourd'hui d'avoir été informée par Aciex Therapeutics, Inc. que l'USPTO américain (*United States Patent and Trademark Office*) a délivré un brevet américain (N° 8 829 005) couvrant AC-170 (*Cetirizine Ophthalmic Compositions*) et un brevet américain (N° 8 765 725) couvrant AC-155 (*Fluticasone Propionate Nano-crystalline Compositions*). Avec ces nouveaux brevets, AC-170 et AC-155 seront protégés respectivement jusqu'au 15 mars 2030 et jusqu'au 7 janvier 2033. Pour plus d'informations, veuillez consulter le communiqué de presse Aciex du 8 octobre 2014 (en anglais).

Aciex Therapeutics, Inc. est une société pharmaceutique américaine de développement en ophtalmologie, à capitaux privés. Aciex dispose d'un portefeuille solide de médicaments à un stade de développement très avancé ciblant des segments majeurs du marché de l'ophtalmologie, y compris l'allergie et l'inflammation. En juillet 2014, Nicox a conclu un accord en vue d'acquérir 100% du capital d'Aciex. Pour plus d'informations, veuillez consulter le communiqué de presse Nicox du 2 juillet 2014 et le « Document E » enregistré auprès de l'AMF le 30 septembre 2014 sous le numéro E.14-060 (disponible sur le site Internet de Nicox www.nicox.com, rubrique Espace Investisseurs / Assemblées Générales).

11.2 Communiqué de presse en date du 9 octobre 2014 (2)

Nicox renforce son réseau de distribution à l'international en signant un accord exclusif pour l'Australie et la Nouvelle Zélande

9 octobre 2014.

Sophia Antipolis, France.

Nicox S.A. (NYSE Euronext Paris : COX), société internationale spécialisée en ophtalmologie, annonce aujourd'hui la signature d'un accord exclusif avec OptiMed pour la distribution de son portefeuille de produits, incluant AdenoPlus® et la gamme Xailin™, en Australie et en Nouvelle Zélande. OptiMed est une société australienne leader dans la distribution de produits ophtalmiques thérapeutiques et diagnostiques. Cet accord contribue à la croissance rapide des activités de Nicox à l'international, avec des accords déjà conclus avec des tiers au Japon, en Suisse, en Belgique, aux Pays-Bas, au Luxembourg, en Pologne, en Turquie et dans plusieurs pays du Sud de l'Afrique.

*« Nous mettons en place un important réseau de partenaires à l'international, les ventes générées par ce biais sont de plus en plus significatives, » a déclaré **Philippe Masquida, Vice-président exécutif et Directeur Général des activités européennes et internationales de Nicox Pharma.** « La finalisation de l'accord avec OptiMed pour la distribution de nos produits en Australie et en Nouvelle-Zélande fait suite au partenariat conclu récemment avec le japonais Nitto Medic pour AdenoPlus. Depuis le début de l'année, nous avons établi des partenariats dans plus de 10 pays avec des acteurs locaux déjà leaders sur leur marché. Ces accords nous permettent de compléter l'infrastructure commerciale que nous avons mise en place dans certains marchés sélectionnés et nous pensons qu'ils joueront un rôle majeur dans la croissance de notre chiffre d'affaires, tant dans les marchés bien établis que dans les marchés à croissance rapide. »*

Depuis le début de l'année 2014, Nicox a signé plusieurs accords de distribution exclusifs pour son portefeuille croissant de produits internationaux, dont : **Medano AG** en Suisse; **Simovision** au Bénélux (Belgique, Pays-Bas, Luxembourg); **Liba Laboratuarlari A.S.** en Turquie; **Genop Healthcare** en Afrique du Sud, en Namibie, au Lesotho, au Swaziland et au Zimbabwe; et **OptiMed** en Australie et en Nouvelle Zélande. Nicox a également conclu un accord de distribution exclusif avec **Nitto Medic** au Japon pour AdenoPlus®. En Pologne, la société **Sopharm** gère les activités de pré-marketing et de 'market access' pour le compte de Nicox. Nicox s'attache à conclure des accords de distribution dans d'autres marchés internationaux importants en Asie, en Amérique Latine, en Europe, en Afrique et au Moyen-Orient.

A l'exception de l'accord avec Nitto Medic qui porte uniquement sur AdenoPlus®, ces accords de distribution portent sur la gamme des produits Nicox commercialisés et en développement (hors Amérique du Nord), y compris : plusieurs dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) pris en licence auprès de RPS®, comme AdenoPlus® pour faciliter le diagnostic de la conjonctivite aiguë ; la gamme Xailin™ de lubrifiants oculaires pour soulager les symptômes de sécheresse oculaire (dispositifs médicaux) ; et les futurs produits issus du

programme de développement interne de Nicox. Nicox commercialise actuellement AdenoPlus® et la gamme Xailin™ avec sa propre force de vente dans les cinq principaux marchés européens (France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni).

11.3 Communiqué de presse en date du 10 octobre 2014

Nicox : mise en ligne de la présentation faite aux actionnaires le 10 octobre 2014

.....

10 octobre 2014.

Sophia Antipolis, France.

Nicox S.A. (NYSE Euronext Paris : COX) organise aujourd'hui 10 octobre 2014 une réunion d'information pour ses actionnaires, à Paris à 12h00. La présentation sera mise en ligne au plus tard à 10h00 sur le site internet de Nicox (www.nicox.com), dans la rubrique 'Actualités et Média' / 'Présentations et Retransmissions'.

La présentation fait un point d'étape sur les activités de Nicox et sur le projet d'acquisition d'Acix Therapeutics, Inc., et inclut également des précisions sur les termes financiers relatifs à Vesneo (latanoprostene bunod), sous réserve de la réalisation de certaines étapes.

Une retransmission en direct (webcast) est accessible à l'adresse suivante : <http://www.media-server.com/m/p/pfvgqngw>.

Un enregistrement sera également mis en ligne au plus tard à 18h00 à l'adresse suivante : <http://www.media-server.com/m/p/pfvgqngw>.

11.4 Communiqué de presse en date du 14 octobre 2014

Nicox lance Xailin Gel, un lubrifiant oculaire innovant 'sans conservateur dans l'œil'

.....

14 octobre 2014.

Sophia Antipolis, France.

Nicox S.A. (NYSE Euronext Paris : COX), société internationale spécialisée en ophtalmologie, annonce aujourd'hui le lancement en Europe de Xailin Gel, un gel carbomère lubrifiant multidose innovant (dispositif médical) sans conservateur dès le contact avec l'œil. Lorsque Xailin Gel entre en contact avec la surface de l'œil, la substance libérée par le conservateur est convertie en eau et en oxygène par les enzymes oculaires, permettant à Xailin Gel d'être 'sans conservateur dans l'œil'. Après Xailin Night et Xailin Fresh, Xailin Gel est le troisième dispositif médical de la gamme Xailin™ de lubrifiants oculaires.

Philippe Masquida, Vice-président Exécutif, Directeur Général des Activités Européennes et Internationales de Nicox Pharma, a déclaré : « *Nous sommes fiers de lancer Xailin Gel, notre troisième produit dans la gamme Xailin, et d'offrir ainsi aux patients une nouvelle option présentant peu de risques d'évènements indésirables liés aux conservateurs contenus dans la plupart des collyres. Notre formulation innovante 'sans conservateur dans l'œil' permet aux patients de bénéficier d'une présentation multidose pratique. Nous préparons déjà le lancement d'autres produits 'sans conservateur dans l'œil' d'ici la fin de l'année pour compléter la gamme Xailin.* »

Xailin™ est une marque déposée sous laquelle Nicox commercialise une gamme de produits de qualité pour la sécheresse oculaire, sans conservateur ou sans conservateur dans l'œil. Xailin Gel fait suite à Xailin Night, une pommade ophtalmique lubrifiante multidose et sans conservateur pour le soulagement nocturne des sensations de sécheresse oculaire, et Xailin Fresh, un collyre lubrifiant unidose et sans conservateur pour soulager et apaiser les sensations de sécheresse oculaire, lesquels ont été lancés en début d'année 2014. La Société prévoit de lancer d'autres lubrifiants oculaires de la gamme Xailin d'ici la fin de l'année 2014.

Nicox a mis en place une présence commerciale directe dans les cinq principaux marchés européens, grâce au recrutement d'équipes commerciales spécialisées au Royaume-Uni, en Espagne et en Allemagne et via l'acquisition d'Eupharmed en Italie et de Doliage en France. De plus, des partenariats ont été conclus avec des tiers pour la distribution des produits de Nicox en Suisse, en Turquie, au Bénélux, en Pologne, en Afrique du Sud, en Australie et en Nouvelle-Zélande.

11.5 Communiqué de presse en date du 16 octobre 2014

Nicox : nomination de Jerry St. Peter au Conseil Consultatif de TFOS

.....

16 octobre 2014.

Sophia Antipolis, France.

Nicox S.A. (NYSE Euronext Paris : COX), société internationale spécialisée en ophtalmologie, annonce aujourd'hui que Jerry St. Peter, Vice-président Exécutif et Directeur Général de Nicox Inc., la filiale américaine de Nicox, a été nommé au Conseil Consultatif (*Corporate Advisory Board*) de l'association à but non-lucratif TFOS (*Tear Film & Ocular Surface Society*). TFOS est une organisation internationale centrée sur la santé oculaire, dont le but est de faire progresser la recherche, l'alphabetisation et les aspects éducatifs du champ scientifique de la surface oculaire.

M. St. Peter a déclaré : « *TFOS joue un rôle important dans la progression des connaissances et de la compréhension des pathologies de la surface oculaire et rassemble un grand nombre d'experts mondiaux dans ce domaine. C'est un grand honneur pour moi de rejoindre le Conseil Consultatif et de participer à la promotion de leur mission. Je suis notamment impatient de découvrir les conclusions et les recommandations du rapport Dry Eye WorkShop II (DEWS II), qui mettra à jour la définition, la classification et les critères de diagnostic de la sécheresse oculaire. Ce rapport permettra également d'évaluer l'étiologie, le mécanisme, la prévalence et l'impact de cette pathologie à l'échelle mondiale et d'examiner la prise en charge des patients et les options*

thérapeutiques. »

M. St. Peter a rejoint Nicox en mars 2012 pour mettre en place et diriger l'équipe commerciale américaine du Groupe. Avant de rejoindre Nicox, il a occupé les fonctions de Vice-président Senior de l'unité commerciale d'ophtalmologie chez Inspire Pharmaceuticals, Inc, une société spécialisée en ophtalmologie acquise par Merck & Co. en mai 2011. M. St. Peter bénéficie de plus de 25 ans d'expérience dans la direction de sociétés pharmaceutiques spécialisées, à la fois dans le domaine des médicaments et des dispositifs médicaux de diagnostic.

A propos de l'association Tear Film & Ocular Surface Society

Fondée en 2000, TFOS est un leader mondial dans le domaine de l'éducation pour la santé oculaire et se consacre à faire progresser la recherche, l'alphabétisation et les aspects éducatifs du domaine scientifique de la surface oculaire et du film lacrymal. Le réseau TFOS regroupe des scientifiques, des cliniciens universitaires et des représentants de l'industrie provenant de plus de 80 pays. La Société a publié les rapports The TFOS International Dry Eye Workshop (DEWS 2007), The TFOS International Report on Meibomian Gland Dysfunction (MGD 2011), The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort (CLDW 2013) et est sur le point de lancer DEWS II, la suite du rapport Dry Eye Workshop (DEWS). Des informations complémentaires sur TFOS et sur les rapports susmentionnés sont disponibles sur le site www.TearFilm.org.

11.6 Communiqué de presse en date du 22 octobre 2014

Approbation de l'acquisition d'Aciex Therapeutics, Inc. par les actionnaires de Nicox

.....

22 octobre 2014.

Sophia Antipolis, France.

Nicox S.A. (NYSE Euronext Paris : COX), société internationale spécialisée en ophtalmologie, annonce aujourd'hui que ses actionnaires ont voté en faveur de l'acquisition d'Aciex Therapeutics, Inc., une société pharmaceutique américaine de développement en ophtalmologie, à capitaux privés, dans le cadre de l'Assemblée Générale tenue ce jour, le 22 octobre 2014, avec plus de 97% de votes positifs. La réalisation définitive de l'opération est prévue dans les prochains jours après réalisation de certaines conditions et formalités juridiques. Toutes les autres résolutions soumises à l'Assemblée Générale ont également été approuvées.

L'acquisition d'Aciex constitue une étape majeure dans la stratégie de Nicox visant à créer une société internationale spécialisée en ophtalmologie et permettra d'élargir et de renforcer de façon significative le portefeuille thérapeutique de Nicox. Le portefeuille de médicaments en développement d'Aciex inclut :

- l'AC-170 pour la conjonctivite allergique, pour lequel deux essais cliniques de phase 3 ont été complétés et pour lequel Nicox prévoit de demander une réunion de pré-NDA d'ici la fin du premier trimestre 2015, avant la soumission d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis (*New Drug Application*, NDA) ;

- l'AC-155 pour l'inflammation et la douleur oculaires postopératoires, pour lequel des études de phase 2 devraient être initiées en 2015, sous réserve d'accord de la FDA.

A la réalisation définitive de l'opération, Nicox émettra 20 627 024 actions Nicox nouvelles en échange de 100% des actions Acix. L'opération inclut également un complément de rémunération d'apport pour une valeur supplémentaire pouvant atteindre un maximum de \$55 millions, sous forme de bons d'attribution d'actions Nicox dont l'exercice serait conditionné à l'obtention, dans un délai prédéfini, d'approbations réglementaires par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour le produit AC-170 et deux produits supplémentaires non divulgués.

Les actionnaires ont également approuvé la nomination au Conseil d'administration de Les Kaplan, Directeur Général d'Acix Therapeutics, Inc. et ancien Vice-président exécutif et Président de la Recherche et Développement d'Allergan, Inc.

Pour plus d'informations, veuillez consulter le communiqué de presse Nicox du 2 juillet 2014 et le « Document E » enregistré auprès de l'AMF le 30 septembre 2014 sous le numéro E.14-060 (disponible sur le site Internet de Nicox www.nicox.com, rubrique Espace Investisseurs / Assemblées Générales).

11.7 Communiqué de presse en date du 27 octobre 2014

Nicox finalise l'acquisition d'Acix Therapeutics, Inc.

.....
27 octobre 2014.

Sophia Antipolis, France.

Nicox S.A. (NYSE Euronext Paris : COX) annonce aujourd'hui la réalisation définitive de l'acquisition d'Acix Therapeutics, Inc., une société pharmaceutique américaine de développement en ophtalmologie, à capitaux privés. Cette acquisition constitue une étape majeure dans la stratégie de Nicox visant à créer une société internationale spécialisée en ophtalmologie et permet d'élargir et de renforcer de façon significative le portefeuille de médicaments en développement de Nicox.

Pour plus d'informations, veuillez consulter :

- Le communiqué de presse du 2 juillet 2014 : Nicox : projet d'acquisition d'Acix Therapeutics, Inc.
- Le communiqué de presse du 22 octobre 2014 : Approbation de l'acquisition d'Acix Therapeutics, Inc. par les actionnaires de Nicox
- Le « Document E » enregistré auprès de l'AMF le 30 septembre 2014 sous le numéro E.14-060 (disponible sur le site Internet de Nicox www.nicox.com, rubrique Espace Investisseurs / Assemblées Générales).

11.8 Communiqué de presse en date du 30 octobre 2014

Nicox : information financière du troisième trimestre 2014

- Le chiffre d'affaires totalise €4,5 millions pour la période de neuf mois se terminant le 30 septembre 2014, contre €0,3 million pour la même période en 2013
- L'acquisition définitive d'Acix Therapeutics, Inc. renforce significativement le portefeuille de médicaments en développement de Nicox
- Les résultats positifs de phase 3 pour Vesneo (latanoprostène bunod) confortent son fort potentiel commercial
- L'acquisition du français Doliage consolide les sources de revenus et l'infrastructure commerciale européenne

30 octobre 2014.

Sophia Antipolis, France.

Nicox S.A. (NYSE Euronext Paris : COX), société internationale spécialisée en ophtalmologie, publie aujourd'hui son chiffre d'affaires et sa trésorerie pour les neuf premiers mois de l'année 2014.

Michele Garufi, Président Directeur Général de Nicox, a déclaré : « *Au cours du troisième trimestre 2014, nous avons réalisé d'importants progrès dans la constitution de notre portefeuille de médicaments ophtalmiques en développement, notamment grâce aux résultats positifs de phase 3 obtenus avec Vesneo et à l'acquisition récente d'Acix Therapeutics, Inc. Nicox a maintenant deux médicaments en développement ayant terminé les essais cliniques de phase 3, ce qui renforce nos perspectives en tant que Groupe international compétitif sur les marchés de l'ophtalmologie.* »

Résumé financier pour les neuf premiers mois de 2014

Chiffre d'affaires

La société a enregistré un chiffre d'affaires total de €4,5 millions pour les neuf premiers mois de 2014, comparé à €0,3 million pour la même période en 2013.

Les ventes des neuf premiers mois représentent le premier chiffre d'affaires récurrent significatif résultant du portefeuille croissant de produits ophtalmiques de Nicox, actuellement en phase de lancement. Elles incluent : les ventes bien établies de la filiale italienne du Groupe, les ventes initiales d'AdenoPlus[®] et de la gamme Xailin[™] en Europe et dans le reste du monde (RdM), en dehors de l'Amérique du Nord, et les ventes initiales de Sjö[™] et de RetnaGene[™] aux États-Unis. Nicox commercialise AdenoPlus[®], un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV) facilitant le diagnostic différentiel de la conjonctivite aiguë, et Xailin[™], une gamme de lubrifiants pour la sécheresse oculaire directement dans les 5 principaux marchés européens, et *via* des distributeurs dans d'autres pays du RdM. De plus, Nicox Inc., la filiale américaine du Groupe, a lancé fin juin 2014 le portefeuille RetnaGene[™] de tests pour l'évaluation du risque de DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge) avancée et

poursuit le déploiement de Sjö™, un test pour la détection précoce du syndrome de Gougerot-Sjögren, sur l'ensemble du territoire américain.

Les autres produits comprennent un paiement initial de €0,5 millions lié à l'accord de distribution exclusif conclu avec Nitto Medic en août 2014 pour la commercialisation d'AdenoPlus® au Japon.

Le tableau ci-dessous présente le chiffre d'affaires des neuf premiers mois de 2014 et de 2013 :

(En millions d'euros)	30 septembre 2014	30 septembre 2013
Ventes Etats-Unis	0,8	0,2
Ventes Europe / RdM	3,2	0,1
Ventes totales	4,0	0,3
Autres produits	0,5	-
Chiffre d'affaires	4,5	0,3

Trésorerie, équivalents de trésorerie et instruments financiers courants

La trésorerie, les équivalents de trésorerie et les instruments financiers courants de la Société s'élèvent à €32,9 millions au 30 septembre 2014. Au 30 septembre 2014, la dette bancaire de Nicox était limitée à €0,3 million suite à la consolidation de nouvelles entités.

Résumé des activités du Groupe au troisième trimestre 2014 et de la période post-clôture

Acquisition d'Acix Therapeutics, Inc.

En juillet 2014, Nicox a signé un accord en vue d'acquérir 100% du capital d'Acix Therapeutics, Inc., une société pharmaceutique américaine de développement en ophtalmologie à capitaux privés, disposant d'un portefeuille solide de médicaments à un stade de développement très avancé ciblant des segments majeurs du marché de l'ophtalmologie. L'acquisition définitive a été réalisée le 24 octobre 2014 suite à l'approbation des actionnaires de Nicox dans le cadre de l'Assemblée Générale Extraordinaire tenue le 22 octobre 2014. Nicox a émis 20 627 024 actions Nicox nouvelles en échange de 100% des actions Acix. L'opération inclut également un complément de rémunération d'apport pour une valeur supplémentaire pouvant atteindre un maximum de \$55 millions, sous forme de bons d'attribution d'actions Nicox dont l'exercice serait conditionné à l'obtention, dans un délai prédéfini, d'approbations réglementaires par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour le produit AC-170 et deux produits supplémentaires non divulgués.

Vesneo : Premiers résultats positifs des études de phase 3 en vue de la demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de la FDA

Vesneo® (latanoprostène bunod) est un analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique. Ce médicament est actuellement en phase 3 de développement clinique avec Bausch + Lomb, une filiale de Valeant Pharmaceuticals International, pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez des patients souffrant de glaucome et d'hypertension oculaire. En septembre 2014, les premiers résultats positifs obtenus dans les études pivotales de phase 3 conduites avec Vesneo (APOLLO et LUNAR) ont été annoncés. Ces deux études ont atteint leur critère d'évaluation principal d'efficacité et ont montré des résultats positifs sur plusieurs critères d'évaluation secondaires. Bausch + Lomb prévoit de soumettre un dossier de demande d'autorisation de mise

sur le marché (*New Drug Application, NDA*) pour Vesneo auprès de la FDA américaine (*Food and Drug Administration*) mi-2015. Le lancement du produit pourrait intervenir au cours du premier semestre 2016, sous réserve d'approbation de la FDA.

Selon les termes de l'accord de licence mondial conclu entre Nicox et Bausch + Lomb en mars 2010, Nicox pourrait recevoir de la part de Bausch + Lomb des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un total maximum de \$162,5 millions, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paiements d'étapes nets pour Nicox pouvant atteindre un total maximum de \$132,5 millions après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009. Sous réserve d'approbation de la FDA, Nicox recevrait également des redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 11% après déduction des paiements dus à Pfizer. De plus, en août 2014, Nicox a exercé son option de co-promotion du Vesneo aux Etats-Unis.

En août 2014, des scientifiques de Bausch + Lomb et de Nicox ont publié un article de synthèse sur le potentiel de l'oxyde nitrique dans le glaucome dans la revue *Investigative Ophthalmology and Visual Science (IOVS)*¹.

Acquisition de Doliage, société française spécialisée en ophtalmologie

En septembre 2014, Nicox a acquis 100% du capital de Doliage, une société pharmaceutique française privée spécialisée en ophtalmologie, pour un montant de €5 millions en actions Nicox nouvellement émises. Cette acquisition apporte à Nicox une entité établie et rentable sur le marché français de l'ophtalmologie, avec des ventes totalisant €2,6 millions en 2013.

Acquisition du programme de développement d'un collyre antiviral à base de Carragéllose®

En septembre 2014, Nicox a acquis le programme de développement d'un collyre antiviral à base de Carragéllose® auprès de Marinomed Biotechnologie GmbH, pour un montant de €2,65 millions en actions Nicox nouvellement émises et un complément de rémunération d'une valeur maximale de €2,65 millions en numéraire. Cette acquisition apporte à Nicox un produit antiviral innovant qui sera développé sous le nom 'Xailin Viral' et qui pourrait être mis sur le marché en Europe d'ici deux ans, sous réserve de marquage CE.

Lancement de Xailin Gel

En octobre 2014, Nicox a lancé en Europe Xailin Gel, un gel carbomère lubrifiant multidose innovant (dispositif médical) devenant sans conservateur dès le contact avec l'œil. Lorsque Xailin Gel entre en contact avec la surface de l'œil, la substance libérée par le conservateur est convertie en eau et en oxygène par les enzymes oculaires, permettant à Xailin Gel d'être 'sans conservateur dans l'œil'. Après Xailin Night et Xailin Fresh, Xailin Gel est le troisième dispositif médical de la gamme Xailin™ de lubrifiants oculaires. La Société prévoit de lancer d'autres produits de la gamme Xailin d'ici la fin de l'année 2014.

Activités américaines

En juillet 2014, Nicox a obtenu l'extension des droits de commercialisation de Sjö™, un test de diagnostic de nouvelle génération pour la détection précoce du syndrome de Goujerot-Sjögren, pour tous les professionnels de santé en Amérique du Nord. En juillet 2014, Nicox et Rapid Pathogen Screening (RPS®) sont convenus de modifier les termes de leur accord pour l'Amérique du Nord. RPS® est à nouveau responsable de la commercialisation auprès des professionnels de la vision en Amérique du Nord d'AdenoPlus® et de deux

autres DMDIV actuellement en développement. RPS® versera une redevance sur ces ventes à Nicox. Nicox conserve les droits commerciaux d'AdenoPlus® et des produits en développement couverts par l'accord de licence dans tous les pays, à l'exception de l'Amérique du Nord.

Accords de distribution dans le reste du monde (RdM)

En août 2014, Nicox a conclu un accord exclusif avec Nitto Medic, leader japonais en ophtalmologie, pour la distribution d'AdenoPlus® au Japon. En octobre 2014, Nicox a signé un accord exclusif avec OptiMed, une société australienne leader dans la distribution de produits ophtalmiques thérapeutiques et diagnostiques, pour la distribution en Australie et en Nouvelle Zélande de son portefeuille de produits, incluant AdenoPlus® et la gamme Xailin™.

Conseil d'administration

En août 2014, le Conseil d'administration a décidé de coopter Adrienne Graves, ancien Président Directeur Général de Santen Inc., la filiale américaine de Santen, et Luzi von Bidder, ancien Président d'Acino Holding AG et ancien Président Directeur Général de Novartis Ophthalmics AG, pour remplacer Vaughn Kailian et Vicente Anido. Les cooptations du Dr Graves et de M. von Bidder ont été ratifiées par les actionnaires de Nicox dans le cadre de l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014. Les actionnaires ont également approuvé la nomination en qualité d'administrateur de Les Kaplan, ancien Directeur Général d'Acix Therapeutics, Inc. et ancien Vice-président exécutif et Président de la Recherche et Développement d'Allergan, Inc.

Equipe dirigeante

En août 2014, Nicox a nommé le Dr Michael Bergamini au poste d'*Executive Vice President, Chief Scientific Officer* (CSO, Directeur Scientifique). Le Dr Bergamini a plus de 30 années d'expérience dans l'industrie pharmaceutique et notamment en ophtalmologie. Il a joué un rôle clé dans la découverte, la recherche translationnelle, le développement, l'enregistrement ainsi que dans le lancement aux Etats Unis et dans d'autres pays de plusieurs médicaments et dispositifs médicaux.

Après évaluation des besoins de la Société, Nicox et Evelyne Nguyen sont convenus d'un commun accord de modifier le cadre de sa collaboration. Evelyne Nguyen intervient désormais à temps partiel comme Conseil Financier pour l'ensemble des activités Finance du Groupe. Elle continue à faire partie du Comité Exécutif de Nicox.

.....

Référence :

Cavet ME, Vittito JL, Impagnatiello F, Ongini E, Bastia E. Nitric Oxide (NO): An Emerging Target for the Treatment of Glaucoma *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014, 55(8):5005-15.

11.9 Communiqué de presse en date du 17 novembre 2014

Acquisition de la filiale américaine de diagnostics de Nicox par Valeant

- Nicox concentrera ses ressources sur son portefeuille croissant de médicaments ophtalmiques en développement, suite à l'acquisition récente d'Aciex Therapeutics, Inc.
- Acquisition d'un montant maximal de \$20 millions, incluant un paiement initial de \$10 millions et des paiements d'étapes potentiels d'une valeur totale de \$10 millions

.....

17 novembre 2014.

Sophia Antipolis, France.

Nicox S.A. (NYSE Euronext Paris : COX), société internationale spécialisée en ophtalmologie, annonce aujourd'hui l'acquisition de Nicox Inc., la filiale américaine de Nicox spécialisée dans les tests de diagnostic, par Valeant Pharmaceuticals International, Inc. pour un montant maximal de \$20 millions. Nicox prévoit de concentrer ses ressources commerciales et de développement sur les médicaments ophtalmiques, dans le cadre de sa stratégie visant à construire une société internationale spécialisée en ophtalmologie en Europe et aux Etats-Unis. Cette décision reflète les opportunités majeures offertes à la Société suite à l'acquisition récente d'Aciex Therapeutics, Inc. et suite aux résultats positifs de phase 3 du Vesneo®.

Selon les termes de l'accord, Valeant a acquis la majeure partie de l'infrastructure commerciale américaine de Nicox associée aux tests de diagnostic, et Nicox conserve certains membres de son équipe américaine dédiés aux médicaments.

« Nous sommes très fiers d'avoir créé en moins de deux ans une nouvelle entité innovante spécialisée dans les tests de diagnostic ophtalmiques, et d'avoir attiré une société prestigieuse comme Valeant pour poursuivre la dynamique que nous avons lancée, » a déclaré Michele Garufi, Président Directeur Général de Nicox. « La décision de recentrer nos activités sur les médicaments est fondée sur les opérations récentes et sur plusieurs opportunités court et moyen terme en discussions avancées. Ce tournant stratégique avec notre partenaire de longue date Valeant nous permettra de concentrer nos ressources sur notre portefeuille croissant de médicaments à un stade de développement avancé. »

Nicox a réalisé quatre acquisitions au cours des 12 derniers mois dans le domaine ophtalmique, comprenant l'acquisition de sociétés bien implantées en France et en Italie et celle récemment finalisée d'Aciex, une société pharmaceutique américaine de développement en ophtalmologie, à capitaux privés, avec un portefeuille solide de médicaments à un stade de développement très avancé ciblant des segments majeurs du marché ophtalmique. Le médicament le plus avancé de ce portefeuille, l'AC-170 pour la conjonctivite allergique, pourrait être mis sur le marché aux Etats-Unis en 2016 sous réserve d'approbation de la FDA. Nicox prévoit de poursuivre ses efforts en vue d'obtenir les droits commerciaux pour d'autres médicaments pour les marchés européen et américain, au travers d'autres accords de prises de licences et d'acquisitions.

De plus, Vesneo® (latanoprostène bunod) devrait être lancé en 2016 pour le traitement du glaucome, sous réserve d'approbation par la FDA. Vesneo est un médicament découvert avec la plate-forme de recherche brevetée de Nicox centrée sur la libération d'oxyde nitrique et donné en licence à Bausch + Lomb, une division de Valeant. Valeant estime que le pic des ventes mondiales pourrait s'élever à plus de \$1 milliard. Valeant et Nicox ont récemment annoncé des résultats positifs de phase 3 pour ce composé (voir le communiqué de presse de Valeant et Nicox du 25 septembre 2014).

Nicox a établi une organisation commerciale spécialisée en ophtalmologie dans les 5 principaux marchés européens (Allemagne, France, Royaume-Uni, Italie et Espagne).

Termes de l'acquisition

Selon les termes de l'accord annoncé aujourd'hui, Valeant a acquis Nicox Inc. pour un montant initial de \$10 millions en numéraire. L'accord prévoit également des paiements d'étapes potentiels pouvant aller jusqu'à \$10 millions en numéraire, conditionnés à la réalisation par Valeant d'objectifs de ventes pour les produits concernés par l'acquisition. L'acquisition est effective immédiatement. Les activités de Nicox en dehors des Etats-Unis et l'acquisition récente d'Acix ne sont pas affectées par cette opération. Nicox conserve certains salariés basés aux Etats-Unis pour poursuivre les activités de développement et les activités commerciales liées aux médicaments ophtalmiques. Ces salariés conservés par Nicox ont été transférés dans la nouvelle filiale de Nicox, Acix Therapeutics, Inc., acquise en octobre 2014.

A propos de Nicox Inc.

En juin 2014, Nicox Inc. a déployé sur l'ensemble du territoire américain Sjö™, un test de laboratoire pour l'identification précoce du Syndrome de Gougerot-Sjögren chez des patients souffrant de sécheresse oculaire, suite à son lancement sur certains marchés sélectionnés en novembre 2013. Nicox Inc. dispose des droits de promotion de Sjö™ auprès de tous les professionnels de santé en Amérique du Nord conformément à un accord signé en juin 2013 avec Immco Diagnostics Inc., lequel a été étendu en juillet 2014.

En juin 2014, Nicox Inc. a également lancé en accès élargi le portefeuille de tests RetnaGene™ qui permet d'évaluer le risque de DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge) avancée. Nicox Inc. dispose des droits de promotion du portefeuille RetnaGene™ auprès des professionnels de la vue en Amérique du Nord conformément à un accord signé en janvier 2014 avec Sequenom Laboratories, une filiale de Sequenom, Inc.

11.10 Communiqué de presse en date du 8 décembre 2014

Nicox : Expansion de la gamme de produits oculaires Xailin™

.....

8 décembre 2014.

Sophia Antipolis, France.

Nicox S.A. (NYSE Euronext Paris : COX), société internationale spécialisée en ophtalmologie, annonce aujourd'hui l'expansion de sa gamme de produits oculaires de marque Xailin™. Celle-ci inclut désormais six dispositifs médicaux : cinq lubrifiants oculaires pour les symptômes de sécheresse oculaire et une solution de

lavage oculaire. Xailin™ est une marque déposée sous laquelle Nicox commercialise une gamme de produits dans les principaux marchés européens. La gamme est également commercialisée par les distributeurs de Nicox dans d'autres marchés internationaux, hors l'Amérique du Nord. Les produits Xailin™ sont sans conservateur ou 'sans conservateur dans l'œil' grâce à l'emploi du perborate, un conservateur qui 'disparaît' en étant converti en eau et en oxygène par les enzymes oculaires dès le contact avec la surface de l'œil.

« Sous la marque Xailin, Nicox offre désormais une gamme complète de produits oculaires spécialement conçus pour répondre aux besoins des patients, » a déclaré **Philippe Masquida, Vice-président Exécutif, Directeur Général des Activités Européennes et Internationales de Nicox Pharma**. « Nous sommes partis des feedbacks des ophtalmologistes et des patients européens pour développer la gamme Xailin. Tous les produits Xailin sont sans conservateur ou sans conservateur dans l'œil, et la plupart sont présentés dans un conditionnement multidose pratique. Nous prévoyons de continuer à enrichir notre marque, avec de nouveaux lancements de produits Xailin au cours des prochaines années. »

La gamme Xailin™ comprend aujourd'hui les produits suivants :

- **Xailin Wash** : solution de lavage oculaire stérile, sans conservateur.
- **Xailin Night** : pommade ophtalmique lubrifiante multidose formant un bouclier pour la protection nocturne de la surface oculaire, sans conservateur.
- **Xailin Fresh** : collyre lubrifiant unidose à la carmellose pour soulager les sensations de sécheresse oculaire chez les patients souffrant à la fois de sécheresse oculaire intermittante ou persistante et d'altérations de la surface oculaire, sans conservateur.
- **Xailin HA** : collyre multidose à l'acide hyaluronique pour le soulagement des sensations de sécheresse oculaire modérées à sévères, sans conservateur dans l'œil.
- **Xailin Hydrate** : collyre multidose à l'hypermellose pour l'apaisement immédiat des sensations de sécheresse oculaire, sans conservateur dans l'œil.
- **Xailin Gel** : gel carbomère multidose pour le soulagement durable des sensations de sécheresse oculaire, sans conservateur dans l'œil.

Nicox a mis en place une présence commerciale directe dans les cinq principaux marchés européens, grâce au recrutement d'équipes commerciales spécialisées au Royaume-Uni, en Espagne et en Allemagne et via l'acquisition d'Eupharmed en Italie et des Laboratoires Doliage en France. De plus, des partenariats ont été conclus avec des tiers pour la distribution des produits de Nicox dans plusieurs marchés internationaux, hors Amérique du Nord.

11.11 Communiqué de presse en date du 26 janvier 2015

Nicox : réunion pré-NDA positive avec la FDA sur le dossier clinique de l'AC-170

.....

26 janvier 2015.

Sophia Antipolis, France.

Nicox S.A. (NYSE Euronext Paris : COX), société internationale spécialisée en ophtalmologie, annonce aujourd'hui avoir tenu une réunion préalable à la soumission d'un dossier de *New Drug Application* (NDA) positive avec la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour l'AC-170. L'AC-170 est une nouvelle formulation de cétirizine pour application topique oculaire, développée pour le traitement du prurit oculaire (démangeaisons) associé aux conjonctivites allergiques. Cette réunion pré-NDA avait pour objectif de discuter du dossier clinique de l'AC-170. Sur la base des données d'efficacité et de sécurité d'emploi disponibles, la FDA a recommandé la soumission d'un dossier de NDA. Une seconde réunion pré-NDA est prévue au cours du premier trimestre 2015 pour discuter du dossier Chimie, Fabrication et Contrôles (*Chemistry, Manufacturing and Controls*, CMC). Nicox tiendra le marché informé en temps opportun de la date prévisionnelle du dépôt de dossier.

L'AC-170 est une nouvelle formulation de cétirizine développée pour une première application topique oculaire. La cétirizine est un antagoniste de seconde génération des récepteurs H1 de l'histamine et un antihistaminique de premier plan commercialisé depuis plus de vingt-cinq ans. L'AC-170 a été développé pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques par Acix Therapeutics, Inc., une filiale de Nicox depuis octobre 2014.

11.12 Communiqué de presse en date du 2 février 2015

Nicox signe un accord de licence exclusif avec InSite Vision pour AzaSite[®] et BromSite[™] en Europe

- InSite accorde à Nicox une licence exclusive pour AzaSite[®] (azithromycine 1%), BromSite[™] (bromfénac 0,075%) et AzaSite Xtra[™] (azithromycine 2%) en Europe, au Moyen-Orient et en Afrique.
- Dépôts réglementaires européens prévus d'ici le T1 2016 pour AzaSite[®] et BromSite[™].

2 février 2015

Sophia Antipolis, France

Nicox S.A. (NYSE Euronext Paris : COX) annonce aujourd'hui la signature d'un accord de licence avec **InSite Vision Inc.** (OTCBB:INSV) pour le développement, la fabrication et la commercialisation de médicaments ophtalmiques innovants d'InSite : AzaSite[®] (azithromycine 1%), BromSite[™] (bromfénac 0,075%) et AzaSite Xtra[™] (azithromycine 2%). Ces trois médicaments reposent sur la technologie brevetée de libération de médicaments d'InSite, DuraSite[®], conçue pour prolonger la présence d'un médicament sur la surface oculaire.

L'accord confère à Nicox les droits exclusifs pour ces trois produits en Europe, au Moyen-Orient et en Afrique. Les demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) européennes pour AzaSite[®] et BromSite[™] devraient être déposées d'ici le premier trimestre 2016, avec le premier lancement commercial attendu en fin d'année 2017.

Philippe Masquida, Vice-président exécutif et Directeur Général, Activités européennes et internationales de Nicox Pharma, a déclaré : « *Cet accord donne à Nicox l'accès à trois formulations brevetées de molécules déjà bien connues en Europe. En utilisant la technologie DuraSite de libération de médicaments reconnue pour prolonger le temps de résidence d'un médicament sur la surface oculaire, AzaSite et BromSite pourraient offrir aux ophtalmologues européens de nouvelles options de traitement de la conjonctivite bactérienne et pour les*

douleurs et inflammations postopératoires. Ces deux marchés importants ont connu peu d'innovations au cours des dernières années et nous sommes impatients de pouvoir proposer ces produits à nouvelle valeur ajoutée. »

*« Nous pensons que Nicox, en tant que société ophtalmique internationale émergente avec une infrastructure commerciale établie dans les principaux marchés européens et un réseau croissant de distributeurs internationaux, est le partenaire stratégique idéal pour accélérer la commercialisation et réaliser le plein potentiel de nos produits basés sur la technologie DuraSite », a déclaré **Tim Ruane, Président Directeur Général d'InSite Vision.** « Cet accord nous permet de faire progresser et de développer plus avant notre technologie et nos produits ophtalmiques qui répondent aux besoins des patients en matière de soins oculaires à travers le monde. »*

AzaSite[®] (azithromycine 1%) est approuvé aux États-Unis et au Canada pour le traitement de la conjonctivite bactérienne ; sa commercialisation aux États-Unis est assurée par Akorn Inc., titulaire de la licence d'InSite. BromSite[™] (bromfénac 0,075%) a été développé pour le traitement de l'inflammation et pour la prévention de la douleur après une chirurgie de la cataracte. Sur la base de données positives provenant de deux études pivotales de phase 3, InSite prévoit de soumettre un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis (*New Drug Application, NDA*) pour BromSite[™] auprès de la *Food and Drug Administration (FDA)* au cours du premier trimestre 2015.

Nicox prévoit de cibler les mêmes indications ophtalmiques en Europe, au Moyen-Orient et en Afrique pour AzaSite[®] et BromSite[™], qui viseraient alors un marché estimé à de plus de €267 millions¹.

Pour AzaSite Xtra[™] (azithromycine 2%), qui est à un stade de développement moins avancé, les sociétés étudient actuellement les indications et voies de développement qui seraient les plus appropriées.

Termes de l'accord de licence exclusif

Selon des termes de l'accord, Nicox versera un paiement initial de \$3 millions. Nicox pourrait également verser des paiements d'étapes supplémentaires liés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, pour un montant total maximal de \$13,75 millions. Les termes financiers comprennent également des redevances échelonnées, allant d'une redevance à un chiffre (partie moyenne de la fourchette) à une redevance à deux chiffres.

Nicox sponsorisera et conduira le développement clinique supplémentaire éventuellement requis pour l'enregistrement des produits en Europe, au Moyen-Orient et en Afrique. Aucune autre étude clinique ne devrait être requise avant le dépôt des dossiers d'enregistrement d'AzaSite[®] et de BromSite[™]. Dans le cadre des dépôts de demandes d'AMM pour ces produits dans les territoires couverts par l'accord, Nicox aura le droit d'utiliser les données du dossier d'enregistrement américain d'AzaSite[®] et les données obtenues dans les études conduites avec BromSite[™]. Concernant AzaSite Xtra[™], l'accord prévoit un co-développement.

Un comité conjoint de collaboration et de développement supervisera les activités de développement. Les deux sociétés pourraient également collaborer pour développer ces produits dans d'autres indications.

À propos de la plateforme DuraSite[®] d'InSite

DuraSite est une technologie de libération prolongée utilisant une formulation à base de polymère synthétique, destinée à prolonger la présence d'un médicament sur la surface oculaire en comparaison avec les traitements topiques conventionnels. Cette caractéristique est importante car le système de drainage de l'œil est extrêmement efficace pour éliminer les médicaments instillés localement, ce qui entraîne souvent la perte du médicament administré au cours des 15-30 premières secondes après l'administration, dans une proportion pouvant atteindre 90%². La présence de DuraSite[®] pendant une durée plus longue sur la surface oculaire permet

l'administration prolongée de médicaments à de plus faibles concentrations. Ceci permet de proposer une posologie plus pratique et de réduire le risque d'effets secondaires indésirables, ce qui pourrait conduire à une meilleure observance du traitement par les patients.

.....

Référence

1. Ventes d'antibiotiques ophtalmiques et d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens ophtalmiques en Europe, au Moyen-Orient et en Afrique, IMS Health Septembre 2014, MAT/9/2014.
2. John W. Shell, Ph.D., Pharmacokinetics of Topically Applied Ophthalmic Drugs, January-February 1982, Survey of Ophthalmology.

11.13 Communiqué de presse en date du 6 mars 2015

Nicox annonce une levée de fonds de €27 millions pour financer sa stratégie de croissance

Renforcement de l'actionnariat via la participation d'investisseurs spécialisés en sciences de la vie, principalement américains

.....

6 mars 2015

Sophia Antipolis, France.

Nicox S.A. (Euronext Paris : COX), société internationale spécialisée en ophtalmologie, annonce aujourd'hui une levée de fonds par émission d'actions ordinaires de la Société réservée à une catégorie spécifique d'investisseurs. Le produit de l'émission des actions nouvelles financera la stratégie de croissance de Nicox en vue de devenir une société spécialisée en ophtalmologie leader au plan international. Pour cela, elle ambitionne de poursuivre le développement de son portefeuille de médicaments à un stade de développement avancé, qui comprend deux médicaments au stade pré-NDA¹ aux Etats-Unis et deux médicaments au stade pré-AMM² en Europe, et de soutenir ses activités commerciales. Le produit brut de la levée de fonds s'élève à environ €27 millions, pour un total de 15 millions d'actions nouvelles.

De nouveaux investisseurs institutionnels spécialisés dans les sciences de la vie ont participé à la levée de fonds, renforçant ainsi la structure de son actionnariat. Au total, environ 72% de ces nouveaux investisseurs sont américains et 28% européens.

L'augmentation de capital vient renforcer la trésorerie de Nicox qui atteindra environ €48 millions à la date de réalisation définitive.

Michele Garufi, Président Directeur Général de Nicox, déclare : « *Notre levée de fonds a suscité une forte demande de la part d'investisseurs institutionnels majeurs, notamment américains,*

supérieure à l'offre maximale que nous étions en mesure de proposer. Nous nous félicitons de cette marque de confiance pour notre stratégie visant à créer une société internationale majeure en ophtalmologie. Nous sommes maintenant dans une position favorable pour continuer à soutenir la croissance de Nicox en exploitant pleinement le potentiel de notre portefeuille de produits à un stade de développement avancé et de notre présence commerciale croissante en Europe et à l'international. Cette levée de fonds aidera également Nicox dans son développement aux Etats-Unis, où nous disposons déjà de Vesneo et d'AC-170, deux produits très prometteurs dont le lancement devrait intervenir dans les 24 prochains mois. »

La stratégie de Nicox s'articule autour de trois axes complémentaires et synergiques :

- Un partenariat avec Bausch + Lomb (Valeant) sur Vesneo™ dans le glaucome, qui pourrait générer des revenus significatifs pour Nicox au travers de paiements d'étapes (jusqu'à \$132,5³ millions, en fonction principalement d'objectifs commerciaux) et de redevances (redevances échelonnées nettes potentielles sur les ventes de 6% à 11%⁴). Suite aux résultats positifs de phase 3, le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de la FDA⁵ américaine est attendu au deuxième trimestre 2015, pour une mise sur le marché potentielle du produit aux Etats-Unis au premier semestre 2016. Le pic des ventes estimé de Vesneo™ aux Etats-Unis dépasse les \$500 millions.
- Un portefeuille de médicaments propres en développement qui comprend notamment un autre médicament innovant à un stade avancé de développement, l'AC-170 (solution ophtalmique de cétirizine), un nouveau collyre pour le traitement potentiel du prurit oculaire associé à la conjonctivite allergique. Nicox a tenu une réunion pré-NDA positive sur le dossier clinique de l'AC-170 et informera le marché en temps opportun de la date prévisionnelle du dépôt de dossier de NDA.
- Le renforcement des activités commerciales, en direct dans les cinq principaux marchés européens et *via* des accords de distribution dans le reste du monde. Plusieurs lancements de nouveaux produits sont prévus au cours des 18 à 24 prochains mois, avec deux demandes d'AMM européennes prévues d'ici le premier trimestre 2016 pour deux médicaments pris en licence récemment : AzaSite® (solution ophtalmique d'azithromycine), un collyre pour la conjonctivite bactérienne et BromSite™ (solution ophtalmique de bromfénac), un traitement de la douleur et de l'inflammation après la chirurgie de la cataracte.

Principaux termes de la levée de fonds

La souscription à l'augmentation de capital, par émission de 15 millions d'actions nouvelles (les « Actions Nouvelles »), était réservée à des sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective de droit français ou de droit étranger investissant dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique.

Le prix de souscription des Actions Nouvelles a été fixé à €1,80 par action. Après réalisation de l'augmentation de capital, les 15,000,000 Actions Nouvelles représenteront environ 15% du capital social de la Société avant augmentation de capital et 13% après cette dernière.

Les membres du Conseil d'administration et du Comité exécutif de Nicox se sont engagés vis-à-vis des Agents de Placement à conserver leurs actions Nicox pendant une durée de 90 jours.

Utilisation du produit de l'émission

Le produit de l'émission par la Société des actions nouvelles est destiné à lui fournir des moyens supplémentaires pour financer sa stratégie, et notamment :

- pour faire face aux besoins généraux du Groupe ;
- pour le développement clinique et le dépôt de dossiers réglementaires concernant ses médicaments en développement ;
- et pour le renforcement des équipes commerciales et marketing du Groupe en Europe et aux Etats-Unis.

Cotation des nouvelles actions

Une demande d'admission des Actions Nouvelles aux négociations sur Euronext Paris sera faite. Un prospectus d'admission, composé du « Document de Référence 2013 » déposé auprès de l'Autorité des Marchés Financiers (AMF) le 2 avril 2014 sous le numéro D.14-0271, de la première « Actualisation du Document de référence 2013 » déposée auprès de l'AMF le 30 septembre 2014 sous le numéro D. 14 0271-A01, de la seconde « Actualisation du Document de référence 2013 » qui sera déposée auprès de l'AMF et d'une Note d'Opération (incluant un résumé du prospectus), a été préparé et sera soumis à l'AMF en vue d'un visa. L'attention du public est attirée sur les facteurs de risques qui seront présentés à la section 2 du prospectus d'admission. Le règlement-livraison des Actions Nouvelles est prévu le 10 mars 2015.

Le placement a été dirigé par Guggenheim Securities, LLC en qualité de chef de file, ainsi que Bryan, Garnier & Co et Needham & Company, LLC en qualité de co-chefs de file.

.....

Notes :

1. NDA : *New Drug Application* (dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis)
2. AMM : *Marketing Authorization Application* (MAA, demande d'autorisation de mise sur le marché en Europe)
3. Paiements d'étapes nets potentiels pour Nicox de la part de Bausch + Lomb après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009
4. Redevances nettes potentielles pour Nicox de la part de Bausch + Lomb après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009
5. FDA : *Food and Drug Administration* (agence américaine du médicament)

Cette communication peut contenir des déclarations prospectives. Bien que la Société considère que ses projections sont basées sur des hypothèses raisonnables, ces déclarations prospectives peuvent être remises en cause par un certain nombre d'aléas et d'incertitudes, de sorte que les résultats effectifs pourraient différer significativement de ceux anticipés dans les dites déclarations prospectives.

Les facteurs de risques susceptibles d'affecter l'activité de Nicox sont présentés au chapitre 4 du « Document de référence, rapport financier annuel et rapport de gestion 2013 » déposé auprès de l'Autorité des Marchés Financiers (AMF) le 2 avril 2014 ; dans le « Rapport semestriel financier et d'activité au 30 juin 2014 » ; dans le chapitre 5 de l'« Actualisation du Document de référence 2013 » déposée auprès de l'AMF le 30 septembre 2014 sous le numéro D. 14-0271-A01 ; et dans la section B-1 du « Document E » enregistré auprès de l'AMF le 30 septembre 2014 sous le numéro E.14-060. Ces documents sont disponibles sur le site de Nicox (www.nicox.com).

Par ailleurs, l'attention du public est attirée sur les « Facteurs de risques mis à jour et facteurs de risque additionnels » disponibles sur le site de Nicox à la rubrique Espace Investisseurs / Document de Référence (<http://www.nicox.com/fr/espace-investisseurs/document-de-reference/>). Ces facteurs de risque ont été mis à jour pour tenir compte des médicaments en développement récemment acquis ou pris en licence.

AVERTISSEMENT

Le présent communiqué a une valeur exclusivement informative et ne constitue pas et ne saurait en aucun cas être considéré comme constituant une offre au public d'actions par Nicox, ni comme une sollicitation du public relative à une offre de quelque nature que ce soit dans un quelconque pays, y compris en France.

Les valeurs mobilières objet du présent communiqué (les "Actions") ne pouvaient pas être et n'ont pas été offertes au public en France, mais uniquement à des investisseurs qualifiés et/ou à un cercle restreint d'investisseurs, agissant pour leur propre compte, tels que définis et conformément aux articles L.411-2-II, D.411-1 et D.411-4 du Code monétaire et financier.

S'agissant des États membres de l'Espace Économique Européen autres que la France ayant transposé la Directive Prospectus (les « États Membres Concernés »), aucune action n'a été entreprise à l'effet de permettre une offre au public des Actions nécessitant la publication d'un prospectus dans un État Membre Concerné. Par conséquent, les Actions peuvent être offertes dans les États Membres Concernés uniquement :

- a) *à des investisseurs qualifiés, tels que définis dans la Directive Prospectus, ou*
- b) *dans les autres cas ne nécessitant pas la publication par Nicox d'un prospectus au titre de l'article 3(2) de la Directive Prospectus.*

Pour les besoins du présent paragraphe, (i) la notion d'« offre au public des Actions » dans tout État Membre Concerné se définit comme toute communication adressée à des personnes, sous quelque forme et par quelque moyen que ce soit, et présentant une information suffisante sur les conditions de l'offre et sur les Actions objet de l'offre, pour permettre à un investisseur de décider d'acheter ou de souscrire ces Actions, telle que cette notion a été, le cas échéant, modifiée dans l'État Membre Concerné dans le cadre de la transposition de la Directive Prospectus, (ii) l'expression « Directive Prospectus » signifie la Directive 2003/71/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 novembre 2003 (ainsi que ses modifications, incluant la Directive Prospectus Modificative, dans la mesure où cette dernière a été transposée dans l'État Membre Concerné), et inclut toute mesure de transposition appropriée dans l'État Membre Concerné et (iii) l'expression « Directive Prospectus Modificative » signifie la Directive 2010/73/UE du Parlement européen et du Conseil du 24 novembre 2010.

Cette restriction de placement s'ajoute aux autres restrictions de placement applicables dans les États membres ayant transposé la Directive Prospectus.

Le présent communiqué et les informations qu'il contient ne constituent pas une offre de valeurs mobilières ou une quelconque sollicitation d'achat ou de souscription de valeurs mobilières aux Etats-Unis ni dans aucun autre pays. Les Actions ne pourront être offertes, souscrites ou vendues aux Etats-Unis en l'absence d'enregistrement ou de dispense d'enregistrement au titre du U.S. Securities Act de 1933, tel que modifié (le «U.S. Securities Act ») . Les actions de Nicox n'ont pas été et ne seront pas enregistrées au titre du U.S. Securities Act. Nicox n'a pas l'intention d'enregistrer l'offre mentionnée dans le présent document ou une partie de cette offre aux Etats-Unis ni d'effectuer une quelconque offre au public de ses valeurs mobilières aux Etats-Unis.

Le présent communiqué et les informations qu'il contient ne constituent pas une offre au public de valeurs mobilières au Royaume-Uni. Au Royaume-Uni, ce document ne peut être distribué qu'aux personnes ayant une expérience professionnelle dans le domaine des investissements régis par les dispositions de l'article 19(5) de la loi "Financial Services and Markets 2000 (Financial Promotion) Order 2005", telle que modifiée, ou à qui ce document peut être légalement transmis (ces personnes sont ci-après dénommées les "personnes concernées"). Au Royaume-Uni, aucune autre personne qu'une personne concernée ne peut agir sur la base de ce document ; tout investissement ou activité d'investissement à laquelle ce document fait référence ne pourra être réalisé que par les seules personnes concernées.

Conformément à l'article 211-3 du Règlement Général de l'Autorité des marchés financiers ("AMF"), il est rappelé que :

- *L'offre ne donne pas lieu à l'établissement d'un prospectus soumis au visa de l'AMF. En revanche, l'admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext Paris des Actions donnera lieu à l'établissement d'un prospectus soumis au visa de l'AMF.*
- *Les personnes ou entités mentionnées au 2° du II de l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier ne peuvent participer à cette offre que pour compte propre dans les conditions fixées par les articles D. 411-1, D. 411-4, D. 744-1, D. 754-1 et D. 764-1 du Code monétaire et financier.*

- *La diffusion, directe ou indirecte, dans le public des Actions ainsi souscrites ou acquises ne peut être réalisée que dans les conditions prévues aux articles L. 411-1, L. 411-2, L. 412-1 et L. 621-8 à L. 621-8-3 du Code monétaire et financier.*

La diffusion de ce communiqué peut, dans certains pays, faire l'objet d'une réglementation spécifique. Les personnes en possession du présent communiqué doivent s'informer des éventuelles restrictions locales et s'y conformer.

Toute décision de souscrire des Actions doit être effectuée uniquement sur la base des informations publiques concernant Nicox.

Le présent communiqué ne doit pas être publié, transmis ou distribué, directement ou indirectement, sur le territoire des Etats-Unis d'Amérique, du Canada, du Japon ou de l'Australie.

12. TABLE DE CONCORDANCE

Les rubriques ne sont renseignées qu'en cas de modification par rapport au Document de Référence 2013.

Rubriques du Document de Référence 2013		Références aux sections de l'Actualisation du Document de Référence
1	Personnes responsables	1. Personne responsable
1.1	Responsable du Document de Référence	1.1 Responsable de l'Actualisation du Document de Référence
1.2	Attestation du responsable du Document de Référence	1.2 Attestation du responsable de l'Actualisation du Document de Référence
2	Contrôleurs légaux des comptes	2. Contrôleurs légaux des comptes
3	Informations financières sélectionnées	3.1.8 Communiqué en date du 30 octobre 2014
4	Facteurs de risques	5. Facteurs de risque
5	Informations concernant l'émetteur	
5.1	Histoire et évolution de la Société	
5.1.1	Dénomination sociale et nom commercial	
5.1.2	Lieu et numéro d'enregistrement de l'émetteur	
5.1.3	Date de constitution et durée de la Société	
5.1.4	Forme juridique et législations applicable, siège social et numéro de téléphone du siège	
5.1.5	Evènements importants de l'année 2013 et depuis le 1 ^{er} janvier 2014	3. Eléments d'activité
5.2	Investissements	
6	Aperçu des activités	

6.1	Principales activités	3. Eléments d'activité 9.4 Présentation résumée des produits et projets de Nicox
6.2	Contrats commerciaux, industriels et financiers et propriété intellectuelle	3. Eléments d'activité
6.3	Concurrence	
6.4	Degré de dépendance à l'égard de brevets ou de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication	
7	Organigramme	
7.1	Description du Groupe Nicox	7. Filiales du Groupe et organigramme
7.2	Description des filiales du Groupe	7. Filiales du Groupe et organigramme
8	Propriétés immobilières, usines et équipements, rapport RSE	
9	Examen de la situation financière et du résultat	
10	Trésorerie et capitaux	
11	Recherche et développement, brevets et licences	3.1.1 Communiqué de presse en date du 9 octobre 2014 et 3.1.12 Communiqué de presse en date du 2 février 2015
12	Informations sur les tendances	
13	Prévisions ou estimations du bénéfice	
14	Organes d'administration, de direction et de surveillance et Direction générale	
15	Rémunération et avantages	
16	Fonctionnement des organes d'administration et de	

	direction	
17	Salariés	
17.1	Rapport social	8. Salariés
17.2	Participations, bons de souscription d'actions, stock options, actions gratuites	6. Capital social et principaux actionnaires
18	Principaux actionnaires	
18.1	Actionnariat de la Société	6. Capital social et principaux actionnaires
18.2	Existence de droits de vote différents	
18.3	Contrôle de la Société	
18.4	Accord sur un changement de contrôle de la Société	
19	Opérations avec des apparentés	
20	Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de l'émetteur	
20.1	Informations financières historiques	
20.2	Informations financières <i>pro forma</i>	4. Informations financières pro-forma
20.3	Etats financiers consolidés au 31 décembre 2013	
20.4	Vérification des informations historiques annuelles	
20.5	Date des dernières informations financières	
20.6	Informations financières intermédiaires et autres	3.1.1 Communiqué en date du 30 octobre 2014
20.7	Politique de distribution des dividendes	
20.8	Procédures judiciaires et d'arbitrage	
20.9	Changement significatif de la situation financière ou commerciale depuis le 1 ^{er} janvier 2014	3.2 Changement significatif de la situation financière ou

		commerciale
21	Informations complémentaires	
21.1	Capital social	6. Capital social et principaux actionnaires
21.2	Actes constitutifs et statuts	
21.3	Marché des titres de la Société	
22	Contrats importants	9. Contrats importants (paragraphe 9.1 Pfizer, 9.2 Bausch + Lomb et 9.3 InSite Vision)
23	Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts	
24	Documents accessibles au public	
25	Informations sur les participations	