NICOX SA
Société anonyme au capital de 37 103 985 euros
Siège social : Drakkar D - 2405, route des Dolines, 06560 Valbonne Sophia Antipolis
403 942 642 R.C.S. Grasse

DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL (URD)

RAPPORT FINANCIER ANNUEL

RAPPORT DE GESTION

2020

Le document d'enregistrement universel a été déposé le 1er mars 2021 auprès de l'AMF, en sa qualité d'autorité compétente au titre du règlement (UE) 2017/1129, sans approbation préalable conformément à l'article 9 dudit règlement.

Le document d'enregistrement universel peut être utilisé aux fins d'une offre au public de titres financiers ou de l'admission de titres financiers à la négociation sur un marché réglementé s'il est complété par une note d'opération et le cas échéant, un résumé et tous les amendements apportés au document d'enregistrement universel. L'ensemble alors formé est approuvé par l'AMF conformément au règlement (UE) 2017/1129.

Des exemplaires du présent document d'enregistrement universel sont disponible sans frais au siège social de NICOX SA, Drakkar D - 2405, route des Dolines, 06560 à Valbonne Sophia Antipolis ainsi qu'en version électronique sur les sites internet de Nicox SA (www.nicox.com) et de l'AMF (www.amf-france.org).

Une table de concordance entre les annexes 1 et 2 du règlement délégué 2019/980 et le présent document d'enregistrement universel est inséré afin de faciliter la lecture des informations incorporées par référence.

TABLE DES MATIERES

Page

1. PERSONNE RESPONSABLE, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS 3
2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES 4
3. FACTEURS DE RISQUES ET CONTROLE INTERNE 6
4. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE 41
5. APERCU DES ACTIVITES 42
6. STRUCTURE ORGANISATIONNELLE 109
7. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT 111
8. TRÉSORERIE ET CAPITAUX 122
9. ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE 128
10. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES 129
11. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE 130
12. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE 131
13. REMUNERATION ET AVANTAGE 141
14. RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE 158
15. SALARIES 179
16. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES 194
17. TRANSACTIONS AVEC LES PARTIES LIEES 197
18. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE 201
19. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES 310
20. CONTRATS IMPORTANTS 328
21. DOCUMENTS DISPONIBLES 330

1. PERSONNE RESPONSABLE, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS

1.1 Responsable du document d'enregistrement universel

Monsieur Michele Garufi, Président du Conseil d'administration et Directeur Général de Nicox SA.

1.2 Attestation du responsable du document d'enregistrement universel

J'atteste que les informations contenues dans le présent document d'enregistrement universel sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et que le rapport de gestion dont la table de concordance figure en page 331 présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation et qu'il décrit les principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

Le 26 février 2021

Michele Garufi
Président Directeur Général

1.3 Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts

Non applicable

2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1 Commissaires aux comptes titulaires et suppléants

Commissaires aux comptes titulaires

Ernst & Young Audit
1,2 Place des Saisons - 92400 Courbevoie
RCS Nanterre 344 366 315
Représenté par Monsieur Pierre Chassagne

Commissaire aux comptes membre de la compagnie régionale de Versailles

Date de début du premier mandat : 1999

Ernst & Young Audit a été renouvelé en qualité de commissaire aux comptes titulaire lors de l'Assemblée générale des actionnaires de la Société du 16 mai 2017, pour une durée de six exercices sociaux. Son mandat expire par conséquent à l'issue de l'Assemblée générale des actionnaires qui statuera sur les comptes de l'exercice social clos le 31 décembre 2022.

Approbans Audit
22, Boulevard Charles Moretti 13014 Marseille
RCS Marseille 525 098 786
Représenté par Monsieur Pierre Chauvet

Société de Commissairiat aux comptes inscrite près de la Cour d'Appel d'Aix-en-Provence

Date de début du premier mandat : 2020

Approbans Audit a été désigné en qualité de commissaire aux comptes titulaire lors de l'Assemblée générale des actionnaires de la Société du 16 juin 2020, pour une durée de six exercices sociaux. Son mandat expire par conséquent à l'issue de l'Assemblée générale des actionnaires qui statuera sur les comptes de l'exercice social clos le 31 décembre 2025.

2.2 Contrôleurs légaux non redésignés au cours des trois dernières années

Novances David & Associés
455 Promenade des Anglais
Immeuble Horizon - 06285 Nice Cedex 3
RCS Nice 326 354 099

Représenté par Monsieur Jean-Pierre Giraud

Commissaire aux comptes membre de la compagnie régionale d'Aix-en-Provence
Date de début du premier mandat : 2014

Novances David & Associés a été désigné en qualité de co-commissaire aux comptes titulaire lors de l'Assemblée générale des actionnaires de la Société du 18 juin 2014, pour une durée de six exercices sociaux. Son mandat a expiré à l'issue de l'Assemblée générale des actionnaires du 16 juin 2020 qui a statué sur les comptes de l'exercice social clos le 31 décembre 2019, laquelle assemblée a nommé en qualité de nouveau commissaire aux comptes titulaire Approbans Audit comme dit ci-dessus.

2.3 Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux

Au titre des exercices 2019 et 2020, les honoraires engagés par Nicox SA et par ses filiales étrangères entrant dans le périmètre de consolidation pour ses Commissaires aux comptes et les membres de leurs réseaux se décomposent comme suit :

	NICOX S.A.							
	Ernst & Young Audit				**Novances**	**Approbans**	**Novances**	**Approbans**
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Audit								
Commissariat aux comptes, certifications, examen des comptes individuels et consolidés								
Emetteur	152,000	164,000	34.16%	96.90%	39,488	26,000	81.44%	100%
Filiales intégrées	12,000		2.70%					
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
Emetteur (Requis par la législation nationale)	280,974	5,250	63.14%	3.1%	9,000		18.56%	
Sous-total	*444,974*	*169,250*	*100.00%*	*100.00%*	*48,488*	*26,000*	*100.00%*	*100,00%*
Autres prestations rendues par les réseaux								
Fiscal			0.00%					
Autres (à préciser si>10% des honoraires d'audit)								
Sous-total	-		*0.00%*		*0*			
TOTAL	**444,974**	**169,250**			**48,488**	**26,000**		

3. FACTEURS DE RISQUES ET CONTROLE INTERNE

Dans le cadre des dispositions de l'article 16 du Règlement (UE) 2017/1129 du Parlement européen et du Conseil, sont présentés dans le présent chapitre les principaux risques susceptibles d'avoir pour la Société, à la date du présent document d'enregistrement universel, un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats ou sa capacité à réaliser ses objectifs. Cependant, des risques inconnus à la date du présent document d'enregistrement universel ou non susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif à la date du présent document d'enregistrement universel pourraient survenir. Le Conseil d'administration examine chaque année la liste des risques auxquels la Société est exposée et se prononce sur leur pertinence.

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

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

Réf.	Facteurs de risque	Probabilité	Impact négatif
3.1 Risques liés à la situation financière de la Société et à ses besoins en capitaux			
3.1.1	Risques liés à la consommation de trésorerie qui pourraient freiner voire compromettre la poursuite des activités de la Société en cas d'incapacité à obtenir les financements nécessaires	élevée	critique
3.1.2	Risques spécifiques liés à la pandémie de COVID-19 qui pourrait impacter notamment le nombre de visites chez les médecins et donc le montant des ventes de VYZULTA et ZERVIATE, le recrutement des patients dans les	élevée	critique

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

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

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

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

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

3.1.1 Risques liés à la consommation de trésorerie

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

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

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

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

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

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

A ce jour, les redevances provenant de la vente directe de produits génèrent un chiffre d'affaires limité. Nicox prévoit que le chiffre d'affaires de l'exercice 2021 ne sera pas suffisant pour rendre son activité rentable. Par ailleurs, Nicox ne peut garantir que ses choix en termes d'utilisation de sa trésorerie se révèleront adéquats. Nicox aura besoin de lever des fonds supplémentaires dans des proportions qui seront fonction de nombreux facteurs, notamment le coût de développement ou d'enregistrement de nouveaux produits et, le cas échéant, leur déploiement commercial. Par conséquent, la Société pourrait être amenée à rechercher d'autres sources de financement :

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

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

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

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

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

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

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

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

La Société n'a à ce jour pas encore généré de revenus significatifs. La Société n'est pas rentable et a subi des pertes d'exploitation chaque année depuis le début de ses activités en 1996, et notamment des pertes nettes pour les exercices clos les 31 décembre 2019 et 31 décembre 2020 de (18,9) millions d'euros et (18,1) millions d'euros respectivement.

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

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

Nicox pourrait prévoir de continuer à engager des dépenses significatives et voir ses pertes d'exploitation augmenter dans un avenir proche en raison des investissements importants effectués dans le cadre du développement des candidats médicaments et d'un candidat sélectionné dans une nouvelle classe de composés modulés par le NO réduisant la PIO.

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

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

Nicox a conclu avec Kreos Capital un contrat de financement d'un montant de 20 millions d'euros, structuré en 3 tranches d'obligations garanties de premier rang, la deuxième tranche étant divisée en deux sous-tranches. La première tranche de 8 millions d'euros a été versée le 1 février 2019, la première sous-tranche d'un montant de 4 millions d'euros a été versée le 1 novembre 2019, la seconde sous-tranche de 3 millions d'euros et la dernière tranche de 5 millions d'euros ont été appelées le 12 décembre 2019 et versées le 2 janvier 2020. En janvier 2021, Nicox a amendé l'accord de financement obligataire avec Kreos Capital pour introduire une période supplémentaire d'une année, à compter du 1 février 2021, durant laquelle le remboursement sera limité aux seuls intérêts portant sur le principal restant dû et pour étendre la durée du prêt de 6 mois jusqu'en juillet 2024. Cette période d'une année pendant laquelle seuls

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

Des clauses de remboursement anticipé usuelles pour ce type de contrat sont prévues. Une violation d'un des engagements de Nicox au titre du contrat pourrait entrainer un cas de défaut au titre de ces clauses et donc un remboursement anticipé de l'emprunt obligataire. Il ne peut être garanti que Nicox disposera alors des ressources nécessaires pour faire face à un remboursement anticipé de l'emprunt souscrit.

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

Il ne peut également être garanti que Nicox générera des flux de trésorerie suffisants pour lui permettre de payer les obligations à leur échéance, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur son activité, des sûretés ayant été consenties sur certains actifs corporels et incorporels de Nicox SA. notamment des brevets relatifs au produit VYZULTA (le nantissement n'ayant pas d'impact sur le contrat de licence exclusif mondial conclu avec Bausch + Lomb), les titres de la filiale Nicox Ophthalmics, Inc. ainsi qu'un nantissement des comptes bancaires et de toute créance supérieure à 100 000 euros.

Au troisième trimestre 2020, la Société a conclu des contrats de prêts garantis par l'Etat avec la Société Générale et le LCL d'un montant total de 2 millions d'euros dans le contexte de la pandémie de COVID-19. Ces prêts, qui ne sont garantis par aucun actif de la Société, sont garantis par l'Etat à hauteur de 90 % avec une maturité initiale de 12 mois pouvant être étendue de 12 mois supplémentaires et la possibilité pour Nicox d'étendre la période de remboursement de 1 à 5 ans supplémentaires.

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

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

La majorité des dépenses encourues par le Groupe Nicox sont libellées en dollars. Au cours de l'exercice 2020, environ 55.8% des dépenses opérationnelles (47.9% en 2019) ont été réalisées en dollars américains.

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

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

Le Groupe Nicox détient également des comptes bancaires libellés en dollars américains, qui sont convertis en euros dans les comptes consolidés au taux de change en vigueur à la date de clôture Le montant de trésorerie concernée s'élève à €12 713 000 au 31 décembre 2020, 27% de la trésorerie et des équivalents de trésorerie) et pourrait être impacté par une variation significativement importante du cours €/$. Ce risque est toutefois pondéré par le fait que cette trésorerie est exclusivement destinée à couvrir les

dépenses du Groupe Nicox libellées en dollars qui résultent de ses activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis à moyen terme.

3.1.6 Risques de marché

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

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

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

NCX 470 est un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO), développé pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. NCX 4251, un candidat médicament de Nicox s'appuyant sur une molécule connue, est une suspension innovante et brevetée, de nanocristaux de propionate de fluticasone qui est développée comme traitement topique ciblé de la paupière pour des patients présentant des épisodes aigus de blépharite. NCX 4251 a également démontré un potentiel de développement dans la sécheresse oculaire.

La Société a finalisé une étude clinique de phase 2 Dolomites pour le NCX 470. La première étude clinique de phase 3 Mont Blanc nécessaire pour une autorisation réglementaire aux Etats-Unis a été initiée aux Etats-Unis le 1er juin 2020, suite à une réunion de fin de phase 2 positive avec la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine. La deuxième étude clinique de phase 3 Denali a été initiée aux Etats-Unis le 9 novembre 2020 et, avec l'étude Mont Blanc, a été conçue afin de se conformer aux exigences réglementaires pour des études de phase 3 d'efficacité et de sécurité pour des demandes d'autorisation de mise sur le marché du NCX 470 aux Etats-Unis et en Chine. L'étude Denali est financée à parts égales par Nicox et son partenaire chinois Ocumension et inclut des sites cliniques aux Etats-Unis et en Chine, avec une majorité de patients recrutés aux Etats-Unis. La gestion d'une étude clinique multi-pays est plus complexe que dans un seul pays. L'étude Denali comprend également une étude de sécurité à long terme. Certaines données cliniques et non cliniques supplémentaires seront requises pour les soumissions de demandes d'autorisation de mise sur le marché. Les exigences pour la soumission d'une demande d'autorisation de mise sur le marché en Chine peuvent être différentes de celles requises aux États-Unis.

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

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

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

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

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

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

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

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

3.2.3 Risques liés aux études cliniques et non cliniques

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

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

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

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

l'exécution par ceux-ci de leurs engagements contractuels), ainsi que la conformité aux normes réglementaires.

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

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

Ce risque concerne principalement le NCX 470 et le NCX 4251 qui sont actuellement en développement clinique. Les risques liés au développement de NCX 470 et NCX 4251 peuvent être différents en dehors des Etats-Unis et de la Chine.

Les produits VYZULTA et ZERVIATE, bien qu'approuvés dans certains territoires, restent exposés aux risques liés au développement clinique dans les territoires dans lesquels une autorisation de mise sur le marché serait visée, risque qui est fonction de la teneur des exigences des organismes règlementaires dans ces territoires.

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

3.2.4 Risques liés aux nouveaux produits

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

Les Nouvelles Entités Moléculaires (NEMs) sont des composés dont le profil chimique et pharmacologique n'est pas connu lors de leur découverte. Les candidats médicaments en développement couverts par des brevets déposés par Nicox concernant sa technologie de libération de NO sont des NEMs. Chaque NEM doit faire l'objet d'études ou de tests approfondis afin que ses propriétés chimiques et pharmacologiques puissent être étudiées et explorées en détail. Le résultat de ces études peut conserver une part d'incertitude. Par conséquent, il ne peut être garanti que ces composés s'avèrent posséder chez les patients les mêmes propriétés chimiques et pharmacologiques que celles ayant été démontrées par les études préalables en laboratoire ou dans modèles chez l'animal , ni que ces composés n'interagiront pas de manière imprévisible et toxique avec les fonctions biologiques de l'homme. NCX 470 est un candidat médicament contenant une NEM.

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

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

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

3.2.5 Risques liés à la concurrence et à l'évolution technologique rapide

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

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

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

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

La capacité de Nicox et de ses partenaires à obtenir des prix commercialement rentables pour ses produits potentiellement commercialisés à l'avenir dépend de plusieurs facteurs, dont le profil de son produit par rapport aux produits de ses concurrents, le prix de produits concurrents, l'existence de produits génériques et la zone géographique ciblée. La Société ne peut garantir que ses produits obtiendront des accords de prix permettant une commercialisation rentable dans le contexte actuel où la pression sur les prix et le déremboursement s'intensifie (contrôle accru sur les prix, déremboursement croissant, tendance à promouvoir des médicaments génériques).

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

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

De plus, dans certains marchés, le prix et la liberté de prescription sont encadrés et limités par les pouvoirs publics. L'introduction de contrôles plus stricts en matière de prix des produits pharmaceutiques peut avoir un impact négatif sur les activités de la Société, soit directement sur les produits qu'elle est susceptible de vendre, soit indirectement sur le montant des revenus que la Société pourrait obtenir dans le cadre de ses partenariats et accords de licence.

3.2.7 Risques liés à la mise sur le marché de produits pharmaceutiques

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

- les autorisations réglementaires, y compris pour les supports marketing et les dénominations, peuvent ne pas être reçues dans un délai permettant une rentabilité commerciale ;

- les produits peuvent être difficiles à produire à l'échelle industrielle ou leur production à l'échelle industrielle peut s'avérer trop couteuse ;

- les produits peuvent ne pas être rentables en raison de leur coût de fabrication, de distribution et/ou de leur prix de vente tel qu'imposé par les autorités règlementaires compétentes ;

- les produits pourraient ne pas obtenir d'accord de remboursement dans certains pays ce qui pourrait compromettre leur potentiel commercial dans certains territoires ;

- il pourrait s'avérer difficile d'atteindre des standards de qualité acceptables ;

- la Société peut ne pas trouver de partenaire commercial pour la commercialisation de ses produits ;

- les produits pourraient ne pas être commercialisables en raison de droits détenus par des tiers ;

- des tiers peuvent commercialiser des produits similaires présentant un rapport bénéfice/risque supérieur ou à un prix plus compétitif ; et

- un effet secondaire ou un problème qualité de fabrication peut apparaître à tout moment pour un produit commercialisé, ce qui pourrait entrainer la restriction ou le retrait des autorisations réglementaires pour ce produit.

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

territoires. S'agissant des candidats médicaments, le risque lié à leur mise sur le marché existera à une date ultérieure compte tenu de leur étape de développement actuel.

3.2.8 Risques liés aux contraintes réglementaires

Le processus réglementaire peut donner lieu à des retards ou à des rejets. Les autorités règlementaires américaine et européenne tendent à imposer des exigences de plus en plus lourdes, notamment en ce qui concerne le volume des données demandées pour démontrer la sécurité et l'efficacité des produits. D'autres autorités réglementaires, notamment la Chine, peuvent aussi changer leurs exigences concernant l'approbation des produits pharmaceutiques.

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

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

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

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

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

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

Dans le cadre de ses travaux de recherche et de développement, Nicox est ou peut être soumise à des réglementations en matière de normes de sécurité, de bonnes pratiques de laboratoire (BPL), de bonnes pratiques cliniques (BPC), de bonnes pratiques de fabrication (BPF), d'utilisation expérimentale des animaux, d'utilisation et de destruction de substances dangereuses et à des règlementations et bonnes

pratiques de surveillance du marché (notamment la réactovigilance et pharmacovigilance) lorsque les produits sont commercialisés. En cas de non-respect de la réglementation applicable, la Société peut être soumise à des sanctions pouvant prendre la forme d'une suspension temporaire ou permanente des opérations, d'un retrait du produit, de restrictions sur la commercialisation du produit et d'amendes civiles et pénales.

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

VYZULTA® est un analogue de prostaglandine dont l'un des métabolites est le NO, qui a été développé pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis de VYZULTA, déposée par le partenaire exclusif mondial, Bausch + Lomb (une société de Bausch Health Companies, Inc.), a été approuvée par la FDA américaine en novembre 2017 et VYZULTA est commercialisé aux Etats-Unis par Bausch + Lomb depuis décembre 2017. VYZULTA est également commercialisé au Canada, au Mexique et en Argentine et a aussi été approuvé en Colombie, en Corée du Sud, à Hong Kong, à Taiwan et en Ukraine.

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

En dehors des États-Unis, du Canada, de l'Argentine, de la Colombie, de la Corée du Sud, du Mexique, de Hong Kong, de Taiwan et de l'Ukraine, il est encore nécessaire d'obtenir des autorisations réglementaires avant de mettre VYZULTA sur le marché. Il n'existe aucune garantie que Bausch + Lomb dépose des demandes d'autorisation de mise sur le marché dans d'autres pays au-delà des Etats-Unis, du Canada, de l'Argentine, de la Colombie, de la Corée du Sud, du Mexique, de Hong Kong, de Taiwan et de l'Ukraine ni, si de telles demandes sont déposées, qu'elles pourront prospérer.

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

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

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

Nicox doit contractuellement recevoir de Bausch + Lomb des redevances nettes sur les ventes de 6 % à 12 % après déduction des paiements dus à Pfizer (voir section 5.2.1 « principaux accords de collaboration » du présent document d'enregistrement universel pour des renseignements complémentaires concernant ces paiements). Les redevances perçues par Nicox dépendent des ventes enregistrées par Bausch + Lomb lesquelles sont fonction du succès commercial de VYZULTA dans les territoires ou il est ou sera commercialisé. Nicox ne peut garantir un tel succès commercial. Les chiffres réels de vente peuvent être impactés par les facteurs suivants :

- Le succès commercial de VYZULTA est tributaire de plusieurs facteurs (aucun de ces facteurs ne pouvant être garanti par le Groupe), notamment :

    - l'obtention par Bausch + Lomb d'un remboursement du produit à un niveau satisfaisant et d'un prix de vente, le cas échéant après rabais, permettant une commercialisation viable ;

    - le maintien et le développement de capacités de production commerciales de Bausch + Lomb permettant des conditions de flexibilité des commandes suffisantes ;

    - l'acceptation de VYZULTA par la communauté médicale, et, plus généralement, le succès du lancement, des ventes commerciales et de la distribution ;

    - la capacité de Bausch + Lomb à fabriquer le VYZULTA conformément aux exigences réglementaires applicables ; et

    - la capacité continue de Bausch + Lomb à obtenir des autorisations de mise sur le marché dans d'autres pays pour le VYZULTA et la volonté de Bausch + Lomb de demander de telles autorisations.

- Par ailleurs, des restrictions portant sur l'utilisation, la promotion ou la vente du VYZULTA ou d'autres restrictions post-approbation pourraient limiter son marché potentiel et/ou réduire le volume des ventes du produit et sa rentabilité ;

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

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

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

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

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

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

En septembre 2017, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Eyevance Pharmaceuticals pour la commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis. Toutes les responsabilités de

fabrication et règlementaires de même que les décisions pour le lancement commercial aux Etats-Unis incombent à Eyevance. Eyevance a lancé ZERVIATE dans une présentation unidose aux États-Unis en mars 2020 et prévoit un lancement dans une présentation multidoses dans le futur. L'autorisation réglementaire dans de nombreux pays en dehors des États-Unis et d'autres marchés importants est basée sur les autorisations de la FDA américaine. Par conséquent, les programmes de développement en dehors des États-Unis pourraient être affectés de façon négative par le retard dans la mise à disposition de la présentation multidose de l'unité commerciale et leurs risques de développement pourraient augmenter.

En mars 2019, la Société a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour le développement et la commercialisation de ZERVIATE dans un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan ou le marché chinois. En mars 2020, l'accord a été amendé allouant à Ocumension une extension des droits exclusifs de ZERVIATE dans la majorité des pays d'Asie du Sud-Est.

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

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

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

La Société ne peut garantir que le ZERVIATE rencontrera un succès commercial :

- Les autorités réglementaires pourraient imposer des restrictions sur l'utilisation ou la vente de ZERVIATE, ces conditions pouvant limiter le marché potentiel, retarder le lancement et/ou réduire le niveau des ventes et la rentabilité du produit ;

- Le succès commercial de ZERVIATE sera tributaire de plusieurs facteurs (aucun de ces facteurs ne pouvant être garanti par le Groupe), notamment :

    - La disponibilité commerciale du produit dans un calendrier dans des quantités suffisantes pour soutenir son lancement commercial ;

    - l'obtention par Eyevance d'un remboursement à un niveau satisfaisant et d'un prix de vente, le cas échéant après rabais, permettant une commercialisation viable ;

    - le maintien et le développement de capacités de production commerciales permettant des conditions de flexibilité des commandes suffisantes ;

    - la capacité de la Société à conclure de nouveaux partenariats en vue du développement et de la commercialisation du ZERVIATE dans d'autres pays ;

    - la capacité des partenaires de la Société à obtenir des autorisations réglementaires dans d'autres pays ;

    - l'acceptation de ZERVIATE par la communauté médicale, et, plus généralement, le succès de son lancement, des ventes commerciales et de la distribution ;et

- Eyevance a été acquise par la société japonaise Santen Pharmaceutical Co., Ltd. en septembre 2020. Il existe un risque que cela ait un impact sur les ventes de ZERVIATE.

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

L'utilisation de candidats médicaments en développement dans des essais cliniques et l'éventuelle vente de médicaments peut exposer la Société à des actions en responsabilité. Aux Etats-Unis, l'autorisation d'un produit par la FDA américaine peut n'offrir qu'une protection limitée, voire inexistante, à l'égard des actions en responsabilité fondées sur le droit des Etats fédérés (la préemption fédérale ne pouvant être invoquée), les obligations pesant sur la Société pouvant elles-mêmes varier d'un Etat fédéré à l'autre. Si la Société ne peut se défendre avec succès contre des actions en responsabilité, en ce compris sa responsabilité dans le cadre d'essais cliniques de ses candidats médicaments en développement ou de la future vente commerciale de ses médicaments en développement, sa responsabilité pourrait être engagée de manière significative, ce qui pourrait avoir des conséquences néfastes pour la Société.

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

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

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

Les activités de recherche et de développement de Nicox impliquent le stockage, l'utilisation et l'élimination de produits dangereux, biologiques et radioactifs (voir section 5.6.3 « informations environnementales » du présent document d'enregistrement universel). Depuis 2012, ces activités sont externalisées. Bien que ces activités soient contrôlées et qu'elles n'impliquent que de faibles quantités de produits dangereux, elles constituent un risque de contamination pour l'environnement. Même si le Groupe estime que ses activités et procédures sont en conformité avec les normes juridiques et réglementaires applicables, le risque de contamination ou de blessure accidentelle lié au stockage, à l'utilisation et à l'élimination de ces produits dangereux ne peut être totalement éliminé. Nicox pourrait, par conséquent, être tenue pour responsable pour des montants supérieurs et au-delà des risques couverts par sa police d'assurance (voir section 3.7.1 « assurances » du présent document d'enregistrement universel). La réalisation d'un tel risque pourrait avoir un impact négatif significatif sur la situation financière du Groupe.

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

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

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

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

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

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

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

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

Pour optimiser ses chances de mettre des produits sur le marché avec succès, il peut être préférable pour Nicox de conclure des accords de collaboration avec des sociétés tierces, notamment avec Bausch + Lomb pour VYZULTA, Eyevance Pharmaceuticals, Samil Pharmaceutical et ITROM Pharmaceutical Group pour ZERVIATE et Ocumension Therapeutics pour ZERVIATE, NCX 4251 et NCX 470. La Société ne peut garantir qu'elle sera en mesure de maintenir les accords de collaboration en vigueur, de conclure de nouveaux accords dans le futur à des conditions acceptables, ni que ces accords produiront les résultats espérés.

Lorsque la Société conclut un accord de collaboration, elle court le risque que son partenaire mette fin unilatéralement et de manière discrétionnaire à l'accord ou décide de ne pas commercialiser le produit. Si les partenaires actuels décidaient de mettre fin aux accords en place, ou au développement des composés sélectionnés, la Société devrait alors poursuivre le développement de ces produits elle-même, rechercher de nouveaux partenaires ou renoncer à leur développement. Une telle situation pourrait augmenter les dépenses de la Société et/ou nuire à ses activités. La résiliation ou la non-reconduction d'un accord de collaboration peut également provoquer un impact négatif sur l'image de la Société et sur le cours de l'action de la Société.

Des conflits peuvent survenir avec des partenaires de la Société. En outre, les partenaires de la Société pourraient chercher à la concurrencer. L'existence d'éventuelles clauses de non-concurrence dans les accords de collaboration de la Société peuvent ne pas lui apporter une protection suffisante.

Nicox dépend également de consultants externes et de sous-traitants (tels que des chercheurs universitaires, des médecins spécialistes et des organismes de recherche clinique et pré-clinique) pour le développement de ses produits. Les accords de la Société avec de tels consultants et sous-traitants peuvent comporter des clauses de limitation de responsabilité au bénéfice du cocontractant, de sorte que la Société pourrait ne pas être en mesure d'obtenir la réparation de l'entier préjudice qu'elle est susceptible de subir en cas de défaillance du cocontractant. La concurrence en matière d'accès à ces consultants est élevée, et

la Société ne peut garantir qu'elle sera en mesure de maintenir ses relations actuelles dans des conditions acceptables sur le plan commercial. En général, les cocontractants peuvent résilier leur contrat à tout moment.

La Société dépend de la bonne exécution par ses partenaires licenciés des plans de développement, des soumissions règlementaires, de l'obtention des approbations règlementaires et de la commercialisation des produits. Ainsi, la survenance de l'un ou plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, la situation financière, et les perspectives du Groupe.

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

Les produits et candidats médicaments de Nicox sont fabriqués par des tiers et en conséquence le contrôle par Nicox des activités de fabrication s'en trouve limité. Nicox ne dispose ni de l'infrastructure, ni de l'expérience requises pour fabriquer des produits pharmaceutiques. La dépendance de Nicox vis-à-vis des tiers et son manque d'expérience en matière de production à l'échelle commerciale peuvent donc l'exposer à un risque accru de difficultés ou de retards puisque ses candidats médicaments sont fabriqués par des fabricants tiers, à la fois pour des études cliniques et non cliniques mais également pour la vente commerciale lorsque les produits ont été approuvés. Des problèmes de fabrication non anticipés pourraient retarder l'approvisionnement commercial ou les études de développement clinique.

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

La fabrication de ZERVIATE pour les Etats-Unis est sous la responsabilité d'Eyevance. Cependant, dans les pays dans lesquels l'autorisation réglementaire dépend, ou dépendra, de l'autorisation de ZERVIATE par la FDA américaine, tout changement dans l'autorisation et le statut de fabrication peut avoir un impact négatif sur les partenaires du développement et les programmes de Nicox dans ces pays. Dans certains cas, un fabricant différent ou une présentation différente du produit peut également être requis par les partenaires de Nicox. Le transfert de fabrication peut alors dans ce cas entraîner des retards dans l'autorisation réglementaire.

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

La fabrication de médicaments doit se conformer à la règlementation applicable et aux bonnes pratiques de fabrication, ce qui est complexe, long et onéreux. Les fabricants peuvent se voir soumis à des inspections préalables à l'approbation des autorités réglementaires avant l'obtention des autorisations de mises sur le marché. Même après l'approbation des produits, les installations des fabricants avec lesquels la Société est en relation restent sujettes à des inspections périodiques des autorités réglementaires voire à des autorisations administratives qui peuvent être suspendues. Nicox ne peut garantir que de telles inspections ne donneraient pas lieu à des problématiques de conformité susceptibles d'empêcher ou de retarder l'autorisation de mise sur le marché, d'impacter négativement la capacité du Groupe à conserver l'autorisation du produit ou sa distribution, ou susceptibles d'obliger le Groupe à employer des ressources supplémentaires, financières ou non. L'activité serait négativement impactée si ses fabricants ne se conformaient pas aux règlementations et recommandations applicables.

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

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

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

3.4 Risques liés à la propriété intellectuelle de la Société

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

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

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

Par conséquent, Nicox ne peut garantir :

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

3.4.2 Portée, validité et opposabilité des brevets

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

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

commercialisation des produits concernés et exposer la Société à une concurrence accrue, ce qui pourrait avoir des conséquences sur la situation financière et les perspectives de la Société.

Tout particulièrement, l'expiration des brevets protégeant le VYZULTA (protection aux Etats-Unis jusqu'en 2025 qui pourrait faire l'objet d'une extension jusqu'en 2030), le ZERVIATE (protection aux Etats-Unis jusqu'en 2030 et 2032), le NCX 470 (protection aux Etats-Unis pour le brevet couvrant sa composition de matière jusqu'en 2029 et pour le brevet de formulation jusqu'en 2039), et le NCX 4251 (protection aux États-Unis par un brevet expirant en 2033) pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société et sa situation financière (se référer aux sections 5 « Aperçu des activités » et 7 « Examen de la situation financière » du présent document d'enregistrement universel pour des informations complémentaires).

3.4.3 Contentieux et défense des droits liés aux brevets

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

La protection conférée en pratique par un brevet varie selon les produits, les pays concernés et dépend de nombreux facteurs tels que la nature du brevet, l'étendue de sa protection, la possibilité d'extensions réglementaires, l'existence de voies de recours légales dans un pays déterminé, et la validité et l'opposabilité des brevets. La législation relative aux brevets, en constante évolution, varie d'un pays à l'autre et peut conférer une protection incertaine. Le portefeuille de brevets de la Société comprenant des brevets délivrés dans divers pays étrangers, celle-ci se retrouve particulièrement exposée.

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

3.4.4 Violations possibles des brevets de tiers

Les produits développés ou pris en licence par la Société ne doivent pas enfreindre des droits exclusifs appartenant à des tiers. Des tiers pourraient également arguer de la contrefaçon par Nicox de leurs brevets ou autres droits de propriété intellectuelle (voir section 3.6 « risques liés aux procédures judiciaires et administratives » du présent document d'enregistrement universel). Si une action judiciaire est intentée à ce titre contre la Société, il ne peut être garanti que la Société obtiendrait gain de cause. De plus, même si Nicox a mené des recherches d'antériorité afin de déterminer si ses droits contreviennent à des droits détenus par des tiers, elle ne peut être certaine que tous les droits pertinents ont été identifiés en raison de l'incertitude inhérente à ce type de recherches. De tels litiges détourneraient l'attention des équipes dirigeantes et du personnel clé de la conduite des affaires de la Société, ce qui pourrait avoir un impact négatif significatif sur l'activité de la Société.

Toute demande portant sur des contrefaçons de brevet dont l'issue serait défavorable à Nicox pourrait l'obliger à verser des dommages et intérêts significatifs ainsi qu'à payer des redevances. En conséquence des demandes de tiers, la Société pourrait être forcée de modifier ou renommer ses produits afin d'éviter

la contrefaçon de droits de propriété intellectuelle de tiers, ce qui pourrait soit s'avérer impossible, soit se révéler coûteux en moyens et en temps. Dans ces circonstances, la Société pourrait être amenée à interrompre ou à différer le développement et/ou la commercialisation des produits concernés, ce qui pourrait avoir des conséquences négatives sur la situation financière et les perspectives de la Société.

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

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

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

3.4.6 Risques liés à la protection des marques

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

3.4.7 Salariés, consultants et sous-traitants

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

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

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

3.5.1 Dépendance à l'égard du personnel qualifié

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

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

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

Afin de faire face à la concurrence et à la concentration plus importante des ressources dans l'industrie pharmaceutique, le Groupe a réalisé et pourrait continuer de réaliser des opérations d'acquisition. En complément du portefeuille développé en interne, le Groupe pourrait acquérir des droits sur des candidats médicaments via des opérations de prises de licences, et ce, à différents stades d'avancement. Le Groupe pourrait cependant ne pas être en mesure d'identifier des cibles d'acquisition appropriées ni de réaliser des acquisitions à des conditions acceptables ou encore pourrait se trouver dans l'impossibilité de mener à bien l'intégration de ces acquisitions, ce qui serait susceptible de perturber les opérations du Groupe et d'avoir une incidence négative sur ses activités et ses résultats.

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

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

- les produits ou activités acquis pourraient ne pas dégager des résultats conformes aux prévisions du Groupe, lequel risquerait alors de ne pas réaliser le chiffre d'affaires et les bénéfices escomptés.

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

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

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

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

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

- d'utiliser une partie substantielle de ses ressources de trésorerie ;
- d'accroître ses dépenses et son niveau d'endettement, si le Groupe doit réaliser des emprunts supplémentaires pour financer une acquisition ;

- d’assumer des responsabilités pour lesquelles le Groupe ne sera pas indemnisé par les anciens propriétaires, sachant qu’en outre les obligations d’indemnisation peuvent faire l’objet de litiges ou d'incertitudes en lien avec la solvabilité des précédents propriétaires ;

- de perdre des contrats existants ou potentiels en raison de conflits d’intérêts ;

- de subir des conséquences fiscales défavorables ou des charges de rémunération différées.

3.6 Risques liés aux procédures judiciaires et administratives

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

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

Le Groupe considère que le risque d’invalidité du brevet est faible et, par conséquent, n’a enregistré aucune provision à ce titre. Toutefois, l’issue de cette procédure étant par nature incertaine, une décision de l’office défavorable à la Société aurait des effets défavorables significatifs sur l’activité et la situation financière de la Société (voir section 18.7 « procédures judiciaires et d'arbitrage » du présent document d'enregistrement universel).

La Société a contesté l’assujettissement aux cotisations de sécurité sociale des rémunérations de l’activité des administrateurs versés à deux administrateurs mandataires sociaux non-salariés qui sont résidents fiscaux aux Etats-Unis. Par jugement du 24 janvier 2020, le Tribunal Judiciaire de Nice a fait droit aux demandes de la Société. Ce jugement a fait l’objet d’un appel mais, en l’absence de diligence de la part de l’URSSAF, l’affaire a été radiée du rôle.

3.7 Assurances et couverture de risques

3.7.1 Assurances

Responsabilité civile des dirigeants

La Société a souscrit une police d’assurance mondiale destinée à couvrir la responsabilité civile ainsi que les frais de défense des dirigeants du Groupe (y compris les administrateurs) devant les juridictions civiles et pénales dont le montant de garantie pour 2020 était fixé à 20 millions d'euros par période d’assurance.

Responsabilité civile générale : Responsabilité civile exploitation, produits et professionnelle

La Société a souscrit une police d’assurance « Master » destinée à couvrir la responsabilité civile des sociétés du groupe Nicox dans le cadre de leurs activités, dont le montant de garantie pour 2020 était fixé à 15 millions d'euros par sinistre pour les dommages causés aux tiers du fait de leurs activités en cours d’exploitation. La Société a souscrit une extension de garantie Responsabilité Civile Produits et

Professionnelle à hauteur de 15 millions d'euros par sinistre et par année d'assurance avec une franchise de 30 000 euros par sinistre. Des sous-limites sont applicables sur les différentes garanties.

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

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

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

Le montant des primes pour 2020, relatif aux assurances ci-dessus s'élève à 220 452 euros taxes comprises.

3.7.2 Couverture des risques

En dehors des polices d'assurances décrites à la section précédente, la Société a pris des précautions pour assurer le maintien de l'exploitation et pour éviter toute perte significative en cas de sinistre majeur. Les données informatiques de la Société sont stockées sur des serveurs centraux situés dans un local sécurisé ainsi que dans un Datacenter de tiers 3. Une sauvegarde quotidienne sur 5 jours glissants, hebdomadaire et mensuelle est effectuée. Une copie des sauvegardes hebdomadaires est transférée dans un autre Datacenter de tiers 3 à plus de 150 kms du premier Datacenter. La Société confie le stockage et la sauvegarde des matériaux relatifs à ses études cliniques, des données financières ainsi que des données relatives aux ressources humaines à une société spécialisée.

3.8 Dispositifs du contrôle interne

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

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

3.8.1 Objectifs du Groupe en matière de Contrôle Interne

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

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

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

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

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

3.8.3 L'organisation du Contrôle Interne

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

Le Conseil d'administration et ses différents comités :

Le Conseil d'administration

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

Le Comité d'audit

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

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

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

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

Le Comité des rémunérations

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

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

Le Comité de gouvernance d'entreprise

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

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

Le Comité de science et technologie

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

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

Le Comité de Direction

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

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

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

Les Comités consultatifs

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

L'Assurance Qualité et la Direction financière

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

L'Assurance Qualité (AQ)

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

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

La Direction financière

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

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

3.8.4 La diffusion de l'information en interne

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

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

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

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

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

3.8.5 La gestion des risques

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

Le document d'enregistrement universel

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

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

Évaluation de la gestion des risques

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

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

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

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

3.8.6 Les activités de contrôle

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

3.8.6.1.1. Pilotage et organisation comptable et financière

Les acteurs

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

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

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

Les systèmes prévisionnels

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

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

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

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

3.8.6.1.2. Elaboration de l'information comptable et financière

Le système de « reporting interne » consolidé

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

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

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

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

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

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

Les comptes sociaux et consolidés

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

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

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

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

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

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

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

3.8.7 Les systèmes d'information

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

3.8.8 La surveillance du dispositif de Contrôle Interne

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

Périmètre opérationnel

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

Périmètre comptable et financier

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

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

3.8.8.2 Reporting des travaux sur les Risques et le Contrôle Interne

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

Ces derniers sont constitués des éléments suivants :

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

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

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

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

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

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

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

3.8.8.3.2. Les travaux réalisés dans le domaine informatique

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

3.8.8.4 Axes d'amélioration en matière de Contrôle Interne

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

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

3.8.8.4.2. Architecture réseaux et sécurité informatique

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

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

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

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

4. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE

4.1 Raison sociale et nom commercial de la Société

La dénomination sociale de la Société est Nicox SA.

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

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

Code LEI : 969500EZGEO9W4JXR353

4.3 Date de constitution et durée de vie de la Société

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

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

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

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

5. APERCU DES ACTIVITES

5.1 Principales activités

5.1.1 Résumé des principales activités de la Société

Nicox est une société internationale spécialisée en ophtalmologie développant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. Nicox a deux programmes en développement clinique à un stade avancé : l'un dans le glaucome (deux études de phase 3) et l'autre dans la blépharite (une étude de phase 2b), un candidat au développement pré-clinique dans le glaucome et deux produits licenciés et commercialisés par des partenaires exclusifs :

- NCX 470, un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO), est en cours d'évaluation dans deux études cliniques de phase 3, les études Mont Blanc et Denali, pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Les premiers résultats de l'étude Mont Blanc sont actuellement attendus au premier semestre 2022 et ceux de l'étude Denali au quatrième trimestre 2022.

- NCX 4251, une suspension ophtalmique innovante et brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone, est en cours d'évaluation dans une étude clinique de phase 2b, l'étude Mississippi, pour le traitement des épisodes aigus de blépharite. Les premiers résultats sont actuellement attendus au quatrième trimestre 2021.

- NCX 1728, un candidat au développement sélectionné dans une nouvelle classe de composés modulés par le NO réduisant la PIO pour le glaucome.

- VYZULTA®, indiqué pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, est commercialisé aux Etats-Unis, au Canada, en Argentine et au Mexique dans le cadre d'un accord de concession de licence exclusif mondial avec Bausch + Lomb, une société de Bausch Health Companies Inc. VYZULTA est également approuvé en Colombie, en Corée du Sud, à Hong Kong, à Taiwan et en Ukraine.

- ZERVIATE®, indiqué pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques, est commercialisé aux Etats-Unis par le partenaire exclusif américain de Nicox, Eyevance Pharmaceuticals, société acquise par Santen Pharmaceutical Co., Ltd en septembre 2020. Une étude clinique de phase 3 pour ZERVIATE est actuellement conduite en Chine par Ocumension Therapeutics, le partenaire exclusif de Nicox pour le développement et la commercialisation de ZERVIATE en Chine. ZERVIATE fait également l'objet d'accords de concession de licence exclusifs pour son développement et sa commercialisation dans plusieurs autres territoires.

Le principal candidat médicament de Nicox, NCX 470, utilise la même technologie que VYZULTA, son produit commercialisé, en s'appuyant sur l'expertise exclusive de Nicox pour développer de nouvelles molécules brevetables qui, selon la Société, sont de nouvelles entités chimiques (NECs), qui libèrent du NO. Le NO est une petite molécule messager qui cible une enzyme intracellulaire, la guanylate cyclase soluble (sGC). Le NO, naturellement présent dans les tissus oculaires, joue un rôle essentiel dans la régulation de la PIO et peut être lié avec un agent pharmaceutique pour potentiellement augmenter son effet dans la réduction de la PIO. La libération de NO et l'activation de la sGC qui en découle est l'un des mécanismes qui, selon la Société conduit à la réduction de la PIO par les nouvelles molécules de Nicox. L'ajout de NO à des molécules bien connues telles que les analogues de prostaglandine (PGAs), la classe

de médicaments la plus couramment prescrite dans la réduction de la PIO, ajoute un potentiel second mécanisme d'action et Nicox estime qu'il pourrait permettre à certains des produits ou des candidats médicaments de Nicox de réduire davantage la PIO que la molécule parente seule. Nicox estime que la conception de ses molécules propriétaires possédant un double mécanisme d'action permettrait d'obtenir une réduction de la PIO plus importante que le composé parent seul.

Candidats médicaments

NCX 470, issu de la plateforme de recherche de composés donneurs de NO brevetés de Nicox, est le candidat médicament principal de Nicox. NCX 470, que la Société estime être une nouvelle entité chimique (NEC), est un nouvel analogue de prostaglandine donneur de NO, sous forme de solution ophtalmique, actuellement à un stade avancé de développement clinique pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Suite à une réunion de fin de phase 2 positive avec la FDA américaine, Nicox a initié aux Etats-Unis le 1er juin 2020 la première étude clinique de phase 3 Mont Blanc visant à évaluer le NCX 470 pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'étude Mont Blanc est une étude multi-pays, en double insu, d'une durée de 3 mois, en groupes parallèles, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,1% par rapport à la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005% pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. La dose 0,1% de NCX 470 a été sélectionnée à l'issue de l'étape adaptative de design initiale de l'étude clinique. L'évaluation de l'efficacité primaire est basée sur la PIO aux temps d'évaluation 8h00 et 16h00 à la 2ème semaine, à la 6ème semaine et au 3ème mois. Environ 670 patients devraient être randomisés au cours de l'étude Mont Blanc dans approximativement 50 sites cliniques aux Etats-Unis et dans un petit nombre de sites cliniques en Chine. Les premiers résultats de l'étude Mont Blanc sont actuellement attendus au premier semestre 2022. Le 9 novembre 2020, Nicox a initié aux Etats-Unis la deuxième étude clinique de phase 3 Denali, financée à parts égales par Nicox et Ocumension Therapeutics, son partenaire chinois pour le développement et la commercialisation de NCX 470 en Chine. L'étude Denali, d'une durée de 3 mois, vise également à évaluer la sécurité et l'efficacité de la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,1% par rapport à la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005% pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Dans cette étude, qui comprendra également une étude de sécurité à long terme, 670 patients devraient être randomisés dans approximativement 50 sites cliniques aux Etats-Unis et en Chine, avec une majorité de patients recrutés aux Etats-Unis. L'étude Denali, ainsi que l'étude Mont Blanc, ont été conçues afin de se conformer aux exigences réglementaires pour des études de sécurité et d'efficacité de phase 3 pour des demandes d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Chine. Les premiers résultats de l'étude Denali sont actuellement attendus au quatrième trimestre 2022. Dans l'étude clinique de phase 2 Dolomites, multicentrique, de dose-réponse, menée aux Etats-Unis, la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,065% a démontré une non-infériorité et une supériorité statistique, sur la base du plan d'analyse statistique pré-spécifié de réduction de la PIO diurne moyenne au 28ème jour, par rapport à la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005%, le leader du marché américain en termes de prescriptions d'analogues de prostaglandine. Les molécules dans le VYZULTA et le NCX 470, découvertes utilisant cette technologie, pourraient réduire la PIO grâce à un double mécanisme d'action. Ce double mécanisme d'action combinerait l'activation de la guanylate cyclase soluble (sGC) par la libération de NO avec l'activation des récepteurs aux prostaglandines F ou FP par des analogues de prostaglandine (PGAs) dans le but d'accroître la capacité de ces composés à réduire la PIO par rapport aux composés actifs correspondants. Dans le cas de NCX 470, la plateforme de recherche de Nicox de composés donneurs de NO a été utilisée afin d'ajouter un groupe donneur de NO au bimatoprost. Le bimatoprost, connu sous le nom de spécialité LUMIGAN, est un analogue de prostaglandine, leader actuel du marché en termes de

valeur de ventes parmi toutes les thérapies du glaucome aux Etats-Unis et en Europe, les deux plus importants marchés au niveau mondial. Le potentiel double mécanisme d'action du NCX 470 pourrait réduire la PIO en augmentant l'écoulement du flux du liquide intraoculaire (humeur aqueuse) tant par la voie primaire ou conventionnelle, via le réseau trabéculaire, que par la voie secondaire ou non-conventionnelle, via le réseau uvéoscléral. L'écoulement par la voie primaire pourrait être augmenté par le NO libéré par le NCX 470 via l'activation de la sGC et la relaxation du réseau trabéculaire alors que l'écoulement par la voie secondaire pourrait être accru par l'activation par le bimatoprost libéré par le NCX 470 des récepteurs FP.

Nicox concentre ses efforts en matière de recherche sur des pathologies oculaires dans lesquelles le NO pourrait jouer un rôle majeur dans le contrôle de la PIO. La plateforme de recherche de Nicox a produit des composés donneurs de NO, VYZULTA et NCX 470. VYZULTA a démontré, dans des études cliniques randomisées, une réduction de la PIO plus importante que celle observée avec le composé parent analogue de prostaglandine (PGA), qui pourrait être due à une réduction supplémentaire de la PIO attribuable au mécanisme d'action donneur de NO. Ces enseignements clés, issus des recherches sur les donneurs de NO purs, sont appliqués à des groupements donneurs de NO liés à d'autres composés de classes thérapeutiques différentes, non PGAs, dans le but de renforcer les effets modulés par le NO. NCX 1728 est le premier d'une nouvelle classe de composés où les effets modulés par le NO sont renforcés par l'action concomitante, dans la même molécule, de l'inhibition de la phosphodiestérase-5 (PDE-5) dans la même molécule. Il a été démontré que l'inhibition de la PDE-5 renforce tant l'efficacité que la durée des effets modulés par le NO. Cette classe a le potentiel d'être développée seule, comme thérapie adjuvante ou en combinaisons à doses fixes avec le latanoprost ou un autre analogue de PGA pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

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

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

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

Produits

Le produit commercial phare de Nicox, VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024%, est le premier produit approuvé par la FDA américaine à utiliser une molécule issue de la plateforme de recherche de composés donneurs de NO brevetés de Nicox. Dans VYZULTA, un groupe donneur de NO était lié au latanoprost, le principe actif du XALATAN, un analogue de prostaglandine (PGA) de structure apparentée aux prostaglandines. Les analogues de prostaglandine appartiennent à une catégorie de molécules utilisées en ophtalmologie pour réduire la PIO, réduction qu'ils pourraient induire par l'activation de récepteurs FP situés à la surface des cellules. Aux Etats-Unis, les analogues de prostaglandine sont la classe de médicaments de première ligne la plus couramment prescrite pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome et d'hypertension oculaire. VYZULTA est le premier analogue de prostaglandine approuvé par la FDA américaine pour la réduction de la PIO dont l'un des métabolites est l'oxyde nitrique. Le NO pourrait réduire la PIO en augmentant l'élimination de l'humeur aqueuse de l'œil via l'activation de la guanylate cyclase soluble (sGC), un mécanisme différent de celui des analogues de prostaglandine. Ainsi, VYZULTA pourrait avoir un mécanisme d'action double dans une seule molécule. Avant l'approbation de VYZULTA par la FDA américaine, aucun autre produit donneur de NO n'a été approuvé aux Etats-Unis pour la réduction de la PIO. VYZULTA fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif mondial avec Bausch + Lomb, une société de Bausch Health Companies Inc., et est commercialisé aux Etats-Unis, au Canada, en Argentine et au Mexique. VYZULTA a été également approuvé en Colombie, en Corée du Sud, à Hong Kong, Taiwan et en Ukraine.

ZERVIATE® (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24%, le deuxième produit de Nicox approuvé par la FDA américaine, est une nouvelle formulation de la cétirizine développée et approuvée pour la première fois pour une application topique oculaire. ZERVIATE, indiqué pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques, est le premier traitement topique pour les allergies oculaires à utiliser la cétirizine, principe actif du ZYRTEC®, un antihistaminique oral bien établi, qui est commercialisé depuis plus de vingt ans. La Société estime que l'efficacité et le profil de sécurité de la cétirizine orale, bien identifiés par les praticiens, favoriseront l'adoption de la solution ophtalmique ZERVIATE. En 2017, Nicox a accordé à Eyevance Pharmaceuticals les droits exclusifs de commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis et lui a transféré l'autorisation de mise sur le marché américain. ZERVIATE est commercialisé par Eyevance aux Etats-Unis depuis mars 2020. ZERVIATE fait également l'objet d'accords de concession de licence exclusifs pour son développement et sa commercialisation avec Ocumension Therapeutics sur les marchés chinois et de la majorité d'Asie du Sud-Est, avec Samil Pharmaceutical en Corée du Sud et avec ITROM Pharmaceutical Group dans les Etats Arabes du Golfe. Ocumension a initié une étude clinique de phase 3 en Chine pour ZERVIATE en décembre 2020. Sous toute réserve de données supplémentaires requises par la NMPA (*National Medical Products Administration*) chinoise, cette étude de phase 3 en plus de l'ensemble des données utilisées par

la FDA américaine pour ZERVIATE aux États-Unis pourrait être suffisante pour une demande d'autorisation de mise sur le marché en Chine.

Marché des produits ophtalmiques

Les traitements actuels du glaucome à angle ouvert sont dominés par deux classes de médicaments, les analogues de prostaglandine topiques et les bêtabloquants topiques, diverses combinaisons ayant été introduites au cours des vingt dernières années. Depuis que les analogues de prostaglandine ont commencé à remplacer les bêtabloquants topiques comme agents de première ligne réduisant la PIO dans le glaucome, plusieurs médicaments ont été approuvés et la concurrence des génériques est importante dans cette classe. Aux Etats-Unis, les analogues de prostaglandine ont remplacé les bêtabloquants en tant que traitement de première ligne. Avant l'approbation de VYZULTA, aucun médicament pour la réduction de la PIO avec un nouveau mécanisme d'action n'avait été approuvé, ni aux Etats-Unis, ni dans l'Union Européenne, depuis la commercialisation du premier analogue de prostaglandine il y a plus de 20 ans, ce qui a conduit, selon l'analyse de la Société, à une demande significative chez les professionnels de la santé oculaire de traitements avec de nouveaux mécanismes d'action pour réduire la PIO chez les patients atteints de glaucome.

Les traitements actuels de la conjonctivite allergique sont des antihistaminiques oculaires oraux et topiques, les cas les plus sérieux nécessitant des corticostéroïdes topiques ou même par voie orale. Les méthodes de traitement et les molécules sont bien connues et la plupart des antihistaminiques oraux sont maintenant disponibles en tant que génériques aux États-Unis, également délivrés sans ordonnance avec certains antihistaminiques topiques. Néanmoins, de nouveaux produits pour cette pathologie sont nécessaires afin d'élargir les options de traitements proposées aux médecins et aux patients.

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

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

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

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

Au 31 décembre 2020, Nicox employait 34 personnes, parmi lesquelles des équipes soutenant les activités de développement aux États-Unis et en France ainsi que les activités de recherche et de développement préclinique en Italie. Le siège social est situé à Sophia Antipolis, Valbonne, en France et la Société est cotée sur le marché Euronext Paris (COX.PA) depuis 1999.

5.1.2 Les principaux atouts de la Société

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

- Son portefeuille de candidats médicaments à un stade avancé de développement clinique, qui comprend des traitements répondant à des besoins médicaux insuffisamment ou non satisfaits en ophtalmologie, dont le glaucome et la blépharite ;

- Sa plateforme de recherche reconnue de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) qui, selon la Société, offre un avantage concurrentiel pour la découverte de candidats médicaments innovants pour le traitement de la réduction de la pression intraoculaire (PIO), comme validé par VYZULTA et démontré ensuite par les résultats de l'étude clinique de phase 2 Dolomites du NCX 470 ;

- Ses produits commercialisés aux Etats-Unis, VYZULTA (qui est également commercialisé dans certains autres territoires en dehors des Etats-Unis) et ZERVIATE qui pourraient tous deux potentiellement obtenir l'autorisation de commercialisation dans d'autres pays pour lesquels les données relatives aux deux produits soumises à la FDA américaine sont suffisantes et ou de nouvelles données peuvent être générées pour obtenir une approbation ;

- Sa capacité à identifier et à promouvoir efficacement d'autres candidats médicaments, tel que le NCX 1728, à la fois grâce à ses efforts en matière de recherche et développement interne et au travers de possibles opportunités d'obtention de licences ou d'acquisitions d'autres produits ophtalmiques ou de candidats médicaments qui pourraient compléter son portefeuille actuel ;

- Sa capacité démontrée à nouer des partenariats réussis avec, à la fois des sociétés biopharmaceutiques leaders sur le marché, tel que le démontre l'accord de concession de licence mondial exclusif avec Bausch + Lomb pour VYZULTA, des collaborations de

développement régionaux, tels que le démontrent les accords de licence exclusifs avec la société d'ophtalmologie chinoise, Ocumension Therapeutics, Sa capacité à nouer des partenariats réussis avec, à la fois des sociétés biopharmaceutiques leaders sur le marché, tel que le démontre l'accord de concession de licence mondial exclusif avec Bausch + Lomb pour VYZULTA, des collaborations de développement régionaux, tels que le démontrent les accords de licence exclusifs avec la société d'ophtalmologie chinoise, Ocumension Therapeutics, et des partenariats de commercialisation, tels que le démontrent ses accords de concession de licence avec Eyevance Pharmaceuticals, Samil Pharmaceutical et ITROM Pharmaceutical Group ;

- Son expérience significative en matière de découverte et de développement de médicaments ophtalmiques, ainsi que l'importante expérience opérationnelle, financière et de société cotée de son équipe managériale et de son conseil d'administration. Les principaux dirigeants et administrateurs de la Société ont occupé des postes de direction dans de grandes entreprises de produits pharmaceutiques ophtalmologiques tels qu'Alcon, Inc., Allergan, Inc., Novartis AG, Inspire Pharmaceuticals, Parion Sciences et ISTA Pharmaceuticals, Inc.

5.1.3 Stratégie de la Société

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

- ***Faire progresser rapidement ses candidats médicaments au travers du développement clinique jusqu'à leur approbation aux États-Unis.*** Son portefeuille de candidats médicaments comprend le NCX 470 pour le glaucome et le NCX 4251 pour la blépharite. Nicox prévoit de développer et de commercialiser ses candidats médicaments en interne dans des marchés clé dont les Etats-Unis et de garder les droits pour l'Europe pour de potentiels futurs partenariats ou pour une commercialisation directe.

- ***Optimiser le développement au travers de partenariats***. Nicox cherche à optimiser le développement et la commercialisation de ses candidats médicaments en dehors des Etats-Unis au travers de collaborations nationales lui permettant de s'appuyer sur les ressources d'un partenaire, telles que les partenariats avec Ocumension pour le NCX 470 sur les marchés chinois, de Corée et d'Asie du Sud-Est et pour le NCX 4251 sur le marché chinois. Dans certains cas, la Société pourrait conclure un partenariat pour un de ses programmes pour un développement exclusif.

- ***Avancer le développement des autres candidats médicaments.*** Nicox prévoit d'avancer le développement du NCX 1728, premier candidat au développement sélectionné dans une nouvelle classe de composés modulés par le NO réduisant la PIO. La Société regarde aussi les opportunités d'acquisition au travers de licences ou d'acquisitions d'autres produits ou candidats médicaments ophtalmiques.

- ***S'appuyer sur les revenus de VYZULTA dans le domaine du glaucome, au travers du partenariat avec Bausch + Lomb.*** Selon les termes de l'accord de concession de licence mondial exclusif, Bausch + Lomb est responsable de toutes les activités de

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

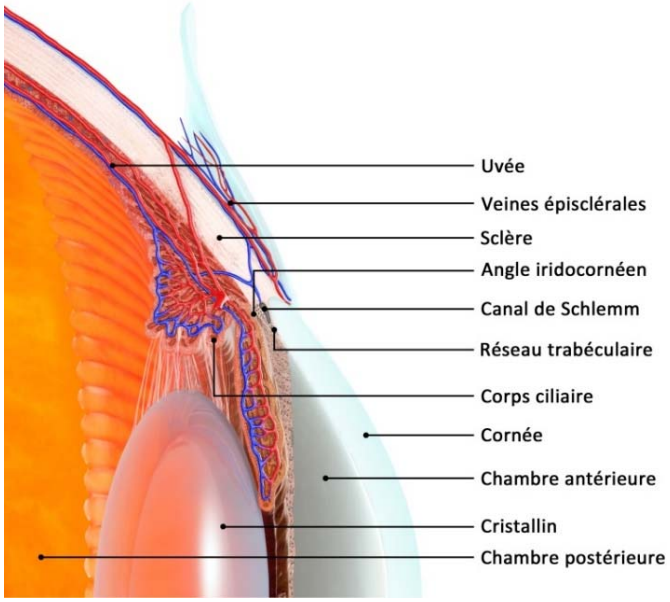
- ***Maximiser la valeur de ZERVIATE à travers des partenariats.*** En septembre 2017, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Eyevance Pharmaceuticals pour la commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis où il est commercialisé depuis mars 2020. Nicox a également conclu des accords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

5.1.4 Informations sur l'œil

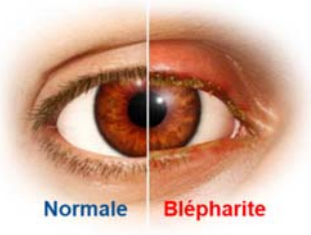
L'œil est un globe fibreux qui garde sa géométrie sphérique en étant rempli d'un liquide nommé humeur aqueuse dans la partie antérieure de l'œil adjacente à la cornée (également appelé segment antérieur) et un gel nommé humeur vitrée dans la partie postérieure de l'œil adjacente à la rétine (également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

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

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



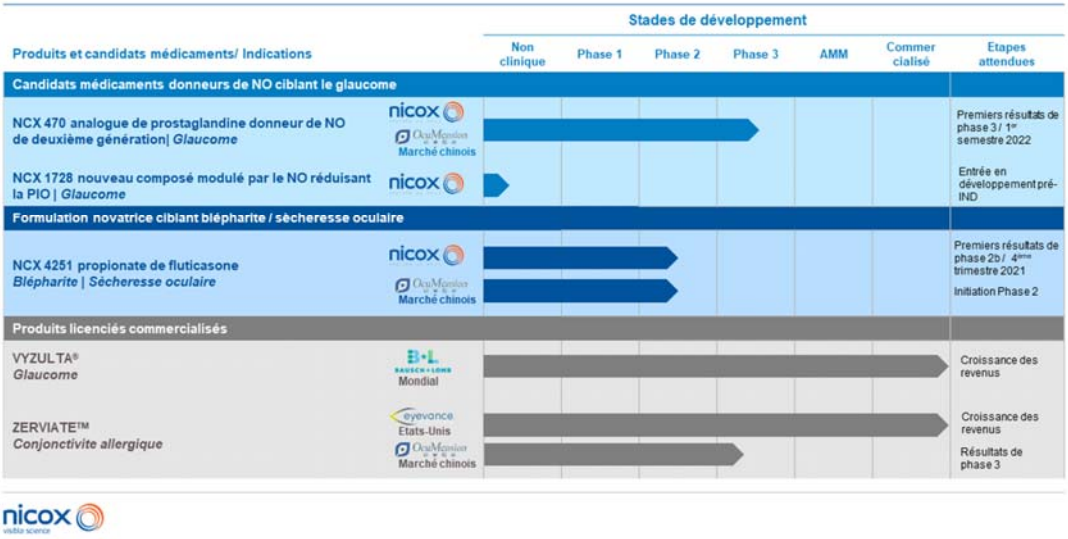
L’image ci-dessous montre l’inflammation (rougeur et gonflement) de la paupière causée par la blépharite.



5.1.5 Le portefeuille de la Société

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

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



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

Présentation générale

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

Le portefeuille comprend également deux produits commercialisés ; VYZULTA commercialisé aux Etats-Unis, au Canada, en Argentine et au Mexique par le partenaire mondial exclusif Bausch + Lomb et également approuvé en Colombie, en Corée du Sud, à Hong Kong, à Taiwan et en Ukraine, et ZERVIATE, commercialisé depuis mars 2020 aux Etats-Unis par le partenaire exclusif américain Eyevance.

Utilisation de l'oxyde nitrique (NO) en ophtalmologie

Nicox a développé une position de leader dans l'application thérapeutique des composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) dans le domaine de l'ophtalmologie. Les composés de Nicox sont conçus pour libérer du NO avec un bénéfice pharmacologique qui pourrait être obtenu localement à l'échelle tissulaire via l'activation de l'enzyme intracellulaire située dans les tissus oculaires, la guanylate cyclase soluble (sGC), par le NO. Conformément à la stratégie de positionnement de Nicox dans le domaine de l'ophtalmologie, sa plateforme de recherche se concentre maintenant sur les pathologies de l'oeil où il a été démontré que le NO joue un rôle important.

Le NO est une petite molécule messager qui cible une enzyme intracellulaire, la sGC qui convertit la guanosine triphosphate en un second messager la guanosine monophosphate cyclique (cGMP). Cette

machinerie cellulaire qui synthétise le NO endogène est présente dans les tissus oculaires, de même que d'autres molécules impliquées dans la cascade de signalisation du NO via l'activation de la sGC. L'augmentation, NO stimulé, de la concentration en cGMP dans le réseau trabéculaire conduit à la séquestration du calcium intracellulaire, à la relaxation de ce réseau trabéculaire et, par conséquent, à l'augmentation du flux d'humeur aqueuse sortant du segment antérieur de l'œil par la voie de drainage primaire ou conventionnelle (via le réseau trabéculaire, canal de Schlemm, veines aqueuses, et veines épisclérales). Tous les mécanismes précédemment décrits pourraient conduire à la réduction de la PIO. L'effet du NO sur la cascade de signalisation de la sGC pourrait être intensifié ou prolongé par les stimulateurs de la sGC qui interagissent de façon synergique avec le NO pour augmenter la production de GMPc. De plus, l'effet du NO pourrait être intensifié et/ou prolongé par les inhibiteurs de la phosphodiestérase-5 (PDE-5), qui inhibent la dégradation de la guanosine monophosphate cyclique (cGMP) en conséquence de la stimulation par le NO.

Des études ont montré que l'administration topique de donneurs de NO classiques tels que la nitroglycérine, l'isosorbide mononitrate réduit la PIO, confortant ainsi le rôle du NO dans sa régulation. Les patients atteints de glaucome à angle ouvert présentent des niveaux plasmatiques de marqueurs de NO inférieurs aux individus sans glaucome. Plusieurs études menées sur des modèles animaux ainsi que sur des patients atteints de glaucome ont montré que la libération de NO active la sGC et réduit la PIO.

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

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

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

la Société, sont de nouvelles entités chimiques, NECs, qui libèrent du NO, le centre de recherche de Nicox a généré des composés à fort potentiel et les a évalués dans des études non cliniques dans le domaine de l'ophtalmologie, créant un portefeuille de brevets significatif.

Nicox concentre ses efforts en matière de recherche sur des pathologies oculaires dans lesquelles le NO pourrait jouer un rôle majeur dans le contrôle de la PIO. La plateforme de recherche de Nicox a produit des composés donneurs de NO, VYZULTA et NCX 470. VYZULTA a démontré, dans des études cliniques randomisées, une réduction de la PIO plus importante que celle observée avec le composé parent analogue de prostaglandine (PGA), qui pourrait être due à une réduction supplémentaire de la PIO attribuable à l'entité donneuse d'oxyde nitrique. Ces enseignements clés, issus des recherches sur les donneurs de NO purs, sont appliqués à des groupements donneurs de NO liés à d'autres composés de classes thérapeutiques différentes, non PGAs, dans le but de renforcer les effets modulés par le NO. NCX 1728 est le premier d'une nouvelle classe de composés où les effets modulés par le NO sont renforcés par l'activité concomitante, dans le même molécule, de l'inhibition de la phosphodiestérase-5 (PDE-5). Il a été démontré que l'inhibition de la PDE-5 renforce tant l'efficacité que la durée des effets modulés par le NO. Cette classe a le potentiel d'être développé seule, comme thérapie adjuvante ou en combinaisons à doses fixes avec le latanoprost ou un autre analogue de PGA pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

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

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

La voie primaire ou voie conventionnelle étant connue pour être sensible à l'oxyde nitrique (NO), Nicox a cherché à créer un composé qui à la fois libérerait un analogue de prostaglandine ciblant la voie uvéosclérale ou voie secondaire par l'activation des récepteurs FP, et, en même temps, libèrerait du NO afin de stimuler la guanylate cyclase soluble (sGC) pour cibler la voie primaire ou voie conventionnelle, afin d'obtenir un mode d'action double innovant. C'est en étudiant ce mécanisme que le latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA) a été découvert dans le centre de recherche de Nicox. Le latanoprostène bunod est une version donneuse de NO d'un médicament existant, le latanoprost, qui appartient à la catégorie des analogues de la prostaglandine F2-alpha. Le latanoprostène bunod est métabolisé, après application sur la surface oculaire, d'une part en acide de latanoprost et d'autre part en un autre composé, qui est lui-même métabolisée pour libérer du NO.

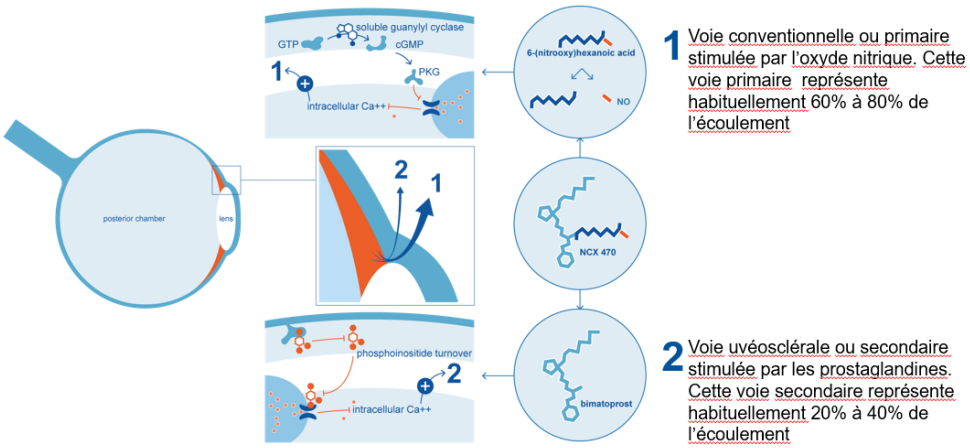
Des données non cliniques et cliniques démontrent que le latanoprostène bunod réduit davantage la PIO que le latanoprost seul dans plusieurs modèles animaux et chez des patients atteints de glaucome. Le

partenaire licencié de Nicox, Bausch + Lomb, a effectué des études non cliniques pour étudier les effets du latanoprostène bunod sur la contractilité des cellules du trabéculum primaire humain, afin de déterminer si le latanoprostène bunod pouvait réaliser cette réduction supplémentaire de la PIO par son action sur la voie d'écoulement conventionnelle. Les résultats de ces études non cliniques soutiennent la théorie selon laquelle le latanoprostène bunod a un mécanisme d'action double et peut cibler les deux voies d'écoulement aqueuses pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. Ces données ont été davantage étayées par les résultats d'une étude clinique de phase 2 comparant le latanoprostène bunod au latanoprost menée chez des patients atteints de glaucome et d'hypertension oculaire.

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

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

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



À propos du glaucome

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

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

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

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

En 2019, les ventes mondiales des traitements ciblant le glaucome ont totalisé 6,6 milliards de dollars, représentant 30% des 21,9 milliards de dollars du marché mondial des médicaments ophtalmiques. Aux Etats-Unis, les ventes de traitements ciblant le glaucome ont totalisé 3,2 milliards de dollars en 2019 (environ 36 millions de prescriptions), ou 37% des 8,8 milliards de dollars du marché américain des médicaments ophtalmiques. Aux Etats-Unis, 1,5 milliards de dollars, soit environ 50%, des ventes de médicaments ciblant le glaucome étaient des ventes d'analogues de prostaglandine, dont près de 90% étaient des produits de spécialité LUMIGAN et TRAVATAN Z. Plus de 70% des prescriptions d'analogues de prostaglandine correspondent à des génériques du latanoprost. Dans les traitements standards aux Etats-Unis, les analogues de prostaglandine sont actuellement utilisés comme pharmacothérapie de première ligne.

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

Résumé des informations d'étiquetage de la FDA américaine pour les pharmacothérapies de première ligne actuellement approuvées pour le traitement des patients glaucomateux présentant une hypertension oculaire.

	XALATAN(1) (latanoprost 0.005%)	**LUMIGAN(1) (bimatoprost 0.01%)**	**TRAVATAN Z(1) (travoprost 0.004%)**	**VYZULTA[(2)] (latanoprostene bunod 0.024%)**	**ROCKLATAN[(1)] (latanoprost 0.005% et netarsudil 0.02%)**
Réduction de la PIO	6 à 8 mmHg	Jusqu'à 7,5 mmHg (7 à 8 mmHg pour bimatoprost 0,03%)	7 à 8 mmHg	Jusqu'à 7 à 9 mmHg	6,8 à 9,2 mmHg 1 à 3 mmHg supérieure au latanoprost ou netarsudil (1,58 mmHg supérieure au latanoprost 0,005% à 3 mois) [(3)]
PIO moyenne de base du patient	24 à 25 mmHg	23,5 mmHg (26 mmHg pour bimatoprost 0,03%)	25 à 27 mmHg	26,7 mmHg	23,6 mmHg[(4)]
Effets indésirables	Sensation de corps étranger 13%; kératite ponctuée10%; picotements 9%; hyperémie conjonctivale 8%	Hyperémie conjonctivale 31% (45% pour bimatoprost 0,03%)	Hyperémie conjonctivale 30% à 50%	Hyperémie conjonctivale 6%; irritation oculaire 4%; douleur oculaire 3%; douleur à l'instillation 2%	Hyperémie conjonctivale 59%; douleur à l'instillation 20%; cornea verticillata 15%; hémorragie conjonctivale 11%

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

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

(3) voir Section 14, Etudes cliniques, Figures 1 et 2 de la notice de ROCKLATAN pour la PIO diurne au 90ème jour pour ROCKLATAN vs Latanoprost incluant à la fois les valeurs de PIO de Mercury-1 et Mercury-2 (1,5; 1,7; 1,3; 1,5;2,0; et 1,5 mmHg).

(4) voir Section 14, Etudes cliniques, Figures 1 et 2 de la notice de ROCKLATAN pour la PIO de base pour ROCKLATAN incluant la fois les valeurs de PIO de Mercury-1 et Mercury-2 (24,8; 23,7; 22,6; 24,7;23,3; 22,4 mmHg).

Pour les patients dont le glaucome n'est pas bien contrôlé par un seul collyre analogue de prostaglandine, des thérapies adjuvantes sont ajoutées en complément des analogues de prostaglandine sous forme de second, troisième et quatrième collyres. Les thérapies adjuvantes incluent des bêta-bloquants, des alpha-

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

Portefeuille de candidats médicaments

NCX 470 –candidat médicament principal de Nicox

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

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

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

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

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

rapport à la valeur de base au 28ème jour a montré une amélioration de la réduction de la PIO pour chaque incrément testé de la concentration de NCX 470, ce qui permet d'envisager un potentiel de réduction supplémentaire de la PIO à une concentration plus élevée de NCX 470.

Dans une analyse supplémentaire d'efficacité secondaire pré-spécifiée de réduction de la PIO diurne moyenne par rapport à la valeur de base au 28ème jour, NCX 470 0,065% a atteint le critère d'efficacité secondaire de supériorité statistique sur le latanoprost au 7ème jour (p=0,004) et au 14ème jour (p=0,0174) en plus du 28ème jour (p=0,0009; décrit ci-dessus). Dans des analyses d'efficacité secondaire pré-spécifiées, le dosage 0,065% du NCX 470 a montré une supériorité statistique dans la réduction de la PIO en abaissant celle-ci par rapport à la valeur de base à tous les temps d'évaluation (PIOs à 8h00, 10h00 et 16h00) au 28ème jour comparativement au latanoprost, avec une différence atteignant 1,4 mmHg (p=0,0214 à 8h00, p=0,0008 à 10h00, and p=0,0015 à 16h00). L'amplitude de la réduction de la PIO par rapport à la valeur de base aux trois temps d'évaluation (PIOs à 8h00, 10h00 et 16h00) aux 7ème, 14ème et 28ème jour a été de 7,6 à 9,8 mmHg pour la concentration 0,065% du NCX 470 comparée aux 6,3 à 8,8 mmHg pour le latanoprost. De plus, au 28ème jour, 44% des patients ayant reçu du NCX 470 0,065% ont eu une réduction de 1 mmHg ou plus de la PIO diurne moyenne par rapport à la valeur de base comparativement à la valeur moyenne obtenue de 7,4 mmHg avec le groupe latanoprost ; (valeur p non significative) ; 37% des patients ont eu une réduction de 2 mmHg ou plus (valeur p non significative) ; 27% des patients ont eu une réduction de 3 mmHg ou plus (p=0,0175) : 16% des patients ont eu une réduction de 4 mmHg ou plus (p=0,0822) et 12% des patients ont eu une réduction de 5 mmHg ou plus (p=0,0150) par rapport à la moyenne du groupe latanoprost. De plus, une plus grande proportion de patients ayant reçu du NCX 470 0,065% ont obtenu une réduction de la PIO moyenne diurne au 28ème jour de 40% ou plus (p=0,0287), de 35% ou plus (p=0,0393), de 30% ou plus (valeur-p statistiquement non significative), de 25% ou plus (p=0,0479), de 20% ou plus (p=0,0115) à celle des patients ayant reçu le latanoprost.

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

Etudes cliniques de phase 3 Mont Blanc et Denali pour le NCX 470

Nicox a eu une réunion de fin de phase 2 positive avec la FDA américaine au cours de laquelle ont été convenus le design du programme de phase 3 pour le NCX 470 ainsi que les plans de développement et non cliniques nécessaires à la soumission d'une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis. Le 1er juin 2020, Nicox a initié aux Etats-Unis la première étude clinique de phase 3, Mont Blanc, visant à évaluer le NCX 470 pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'étude Mont Blanc est une étude multi-pays, en double insu, d'une durée de 3 mois, en groupes parallèles, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,1% par rapport à la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005% pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. La dose 0,1% de NCX 470 a été sélectionnée à l'issue de l'étape adaptative de design initiale de l'étude clinique. L'évaluation

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

Le 9 novembre 2020, Nicox a initié la deuxième étude clinique de phase 3 Denali financée à parts égales par Nicox et Ocumension. L'étude Denali d'une durée de 3 mois, vise également à évaluer la sécurité et l'efficacité de la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,1% par rapport à la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005% pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Dans cette étude, qui comprendra également une étude de la sécurité à long terme, environ 670 patients devraient être randomisés dans approximativement 50 sites cliniques aux Etats-Unis et en Chine, avec une majorité de patients recrutés aux Etats-Unis. L'étude Denali ainsi que l'étude Mont Blanc ont été conçues afin de se conformer aux exigences réglementaires pour des études de sécurité et d'efficacité de phase 3 pour des demandes d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Chine. Les premiers résultats sont actuellement attendus au quatrième trimestre 2022.

Etude de marché sur le NCX 470

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

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

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

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

Etudes non cliniques sur le NCX 470

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

NCX 4251

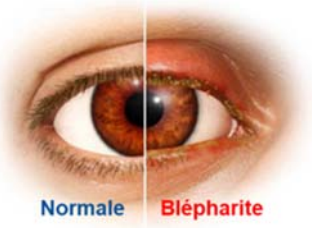
Le deuxième candidat médicament de Nicox en développement clinique, qui s'appuie sur une molécule connue, est le NCX 4251, une suspension innovante et brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone développée comme traitement topique ciblé des paupières pour des patients présentant des épisodes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

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

À propos de la blépharite

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

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



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

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

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

De même que pour ZERVIATE, la Société a l’intention d’obtenir l’approbation règlementaire du NCX 4251 au titre de la section 505(b)(2) de la procédure réglementaire de la FDA américaine, ce qui permettrait d’une part de s’appuyer sur les conclusions préalables de la FDA concernant la sécurité et l’efficacité du propionate de fluticasone, et d’autre part sur des articles spécialisés venant appuyer la demande d’autorisation de mise sur le marché.

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

En décembre 2019, Nicox a achevé l'étude clinique de phase 2 Danube, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle, versus placebo, de première administration chez l'homme, en dose croissante, d'une durée de 14 jours, menée aux Etats-Unis. Cette étude clinique de phase 2 a évalué la sécurité et la tolérabilité du NCX 4251 par rapport au placébo chez des patients présentant des épisodes aigus de blépharite. 36 patients répartis dans des sites cliniques aux Etats-Unis ont été randomisés au cours de l'étude. L'étude clinique de phase 2 Danube a atteint l'objectif principal de sélection de la dose de NCX 4251 pour avancer son développement. Le traitement NCX 4251 0,1%, administré une fois par jour (QD) a été sélectionné pour avancer vers une étude clinique de phase 2 plus large. La dose sélectionnée a également démontré une efficacité prometteuse sur les paramètres exploratoires de l'étude de réduction des signes et symptômes de la sécheresse oculaire.

Résumé de l'étude clinique de phase 2 Danube

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

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

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

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

Etude clinique de phase 2b Mississippi en cours

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

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

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

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

Produits licenciés

VYZULTA® — produit phare de la Société

Présentation générale

VYZULTA (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024 %, est un analogue de prostaglandine dont l'un des métabolites est l'oxyde nitrique (NO). A la date de son approbation, VYZULTA était le premier collyre basé sur une nouvelle approche pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO), approuvé en 20 ans. VYZULTA a été approuvé en novembre 2017 par la FDA américaine pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire3. Bausch + Lomb, un leader de la santé oculaire, possède les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de VYZULTA qui est commercialisé aux Etats-Unis, au Canada, en Argentine et au Mexique et également approuvé en Colombie, en Corée du Sud, à Hong Kong, à Taiwan et en Ukraine.

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

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

- **Augmentation de la réduction de la PIO** : Dans les études cliniques de phase 3, VYZULTA, administré une fois par jour, a démontré une réduction de la PIO significativement statistiquement plus importante que la solution ophtalmique de maléate de timolol 0,5 % administré deux fois par jour au cours de la journée à trois mois de traitement. Après analyse des résultats regroupés de ces études, la réduction de la PIO à 3 mois de traitement par rapport aux valeurs de base se situait entre 7,5 à 9,1 mmHg pour VYZULTA. De plus, au cours de prolongations ouvertes des deux études de phase 3 visant à évaluer la sécurité, VYZULTA a démontré un effet continu de réduction de la PIO sans perte d'efficacité pendant les 12 mois (traitements d'une durée de 12 mois dans la première étude de phase 3 et d'une durée de 6 mois pour la seconde étude de phase 3). Dans l'étude clinique de phase 2 randomisée portant sur 413 sujets, VYZULTA a démontré une réduction de la PIO significativement statistiquement plus importante que celle observée avec la solution ophtalmique de latanoprost 0,005 % après quatre semaines de traitement. La dose VYZULTA 0,024 % (N=83) a montré une réduction diurne statistiquement significative supérieure à la valeur moyenne de base $p<0,01$ comparée à la dose de latanoprost 0,005 % au 28ème jour, avec une différence pour la dose VYZULTA 0,024 % qui a atteint 1 mmHg de plus (statistiquement significative : $p<0,01$).

- **Mécanisme d'action double innovant** : VYZULTA est le premier analogue de prostaglandine approuvé par la FDA américaine pour la réduction de la PIO, dont l'un des métabolites est le NO. VYZULTA est la seule monothérapie administrée une fois par jour qui réduit la PIO par deux potentiels modes d'action distincts modulés par une prostaglandine et le NO.

- **Profil de tolérabilité établi** : Dans les études cliniques de phase 3, 562 patients ont reçu du VYZULTA. Administré une fois par jour, le soir, VYZULTA a été bien toléré, sans aucun effet indésirable grave lié à son utilisation. Les effets indésirables oculaires les plus fréquents avec une incidence ≥2% sont des hyperémies conjonctivales (6%), des irritations oculaires (4%), des douleurs oculaires (3%), et des douleurs à l'instillation (2%).

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

ZERVIATE®

Présentation générale

ZERVIATE, nom de spécialité pour la solution ophtalmique de cétirizine, 0,24% de Nicox, est une formulation innovatrice de la cétirizine développée et approuvée pour la première fois pour une application topique oculaire. La cétirizine, principe actif du ZYRTEC®, est un antihistaminique de deuxième génération (antagoniste du récepteur H1) qui se lie de manière compétitive aux sites récepteurs de l'histamine. La cétirizine, dans une formulation orale approuvée, a une efficacité et un profil de sécurité systémiques bien identifiés avec une exposition mondiale résultant de 20 ans d'utilisation par voie orale. ZERVIATE a été développé en tant que première et unique forme topique oculaire de la cétirizine. En mai 2017, la FDA américaine a approuvé la demande d'autorisation de mise sur le marché de ZERVIATE pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques.

En septembre 2017, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Eyevance Pharmaceuticals pour la commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis où il est sur le marché depuis mars 2020. En mars 2019, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour le développement et la commercialisation de ZERVIATE sur le marché chinois. Les droits exclusifs ont été étendus à la majorité des marchés d'Asie du Sud-Est en mars 2020. Ocumension a initié une étude clinique de phase 3 en Chine pour ZERVIATE en décembre 2020. Sous toute réserve de données supplémentaires requises par la NMPA (*National Medical Products Administration*) chinoise, cette étude de phase 3 en plus de l'ensemble des données utilisées par la FDA pour ZERVIATE aux États-Unis pourraient être suffisants pour une demande d'autorisation de mise sur le marché en Chine.

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

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

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

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

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

À propos de la conjonctivite allergique

La conjonctivite allergique se produit lorsqu'une réaction allergique provoque une conjonctivite. La conjonctivite est une inflammation de la fine couche de tissu qui recouvre la surface blanche de l'œil et la surface intérieure des paupières. Elle peut affecter un œil ou les deux yeux. Les signes et les symptômes de la conjonctivite peuvent inclure rougeurs de l'œil, larmoiements excessifs, brûlures et démangeaisons, écoulements d'aspect purulent, vision floue et sensibilité accrue à la lumière.

Plus de 75 millions de personnes souffriraient de conjonctivite allergique aux États-Unis et l'incidence de la conjonctivite allergique se situerait entre 15% et 40%. Selon IQVIA Health Analytics, le marché annuel aux Etats-Unis des prescriptions pour les traitements de la conjonctivite allergique représente un total d'environ 400 millions de dollars, ce qui n'inclut pas les ventes substantielles sans ordonnance de collyres qui, selon la Société, sont moins efficaces. Les spécialités sur prescription représentent environ 70% des parts du marché en valeur.

Programme licencié non principal

Le naproxcinod est un candidat médicament anti-inflammatoire de la classe des CINOD, *Cyclooxygenase-Inhibiting Nitric Oxide-Donating* (Inhibiteur de Cyclooxygénase Donneur d'Oxyde Nitrique). Le naproxcinod fait l'objet d'un accord de concession de licence aux Etats-Unis avec Fera Pharmaceuticals. A la suite des résultats des premières études non cliniques sur le naproxcinod dans des modèles de drépanocytose, Fera a décidé de concentrer son développement dans le traitement des crises vaso-occlusives douloureuses de la drépanocytose. Fera a déposé un dossier de désignation de médicament orphelin **(***Orphan Drug Designation*, ODD) pour le naproxcinod dans la drépanocytose auprès de la FDA américaine. Le dossier a été refusé. Fera évaluera le naproxcinod comme potentiel traitement adjuvant pour les patients atteints de la COVID-19. Fera prévoit d'initier au début de l'année 2021 des études précliniques de preuve de concept sur des modèles d'infection par la COVID-19.

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

5.2 Contrats commerciaux, industriels et financiers et propriété intellectuelle

5.2.1 Principaux accords de collaboration

Bausch + Lomb

En mars 2010, Nicox a signé un accord de licence exclusif mondial avec Bausch + Lomb, un leader de la santé oculaire, société de Bausch Health Companies, Inc., allouant à Bausch + Lomb les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du latanoprostène bunod. Le latanoprostène bunod est commercialisé par Bausch + Lomb sous le nom de spécialité VYZULTA aux Etats-Unis, au Canada, en Argentine et au Mexique et est également approuvé en Colombie, à Hong Kong, à Taiwan et en Ukraine.

Bausch + Lomb finance les activités de développement et de commercialisation et les deux sociétés gèrent leur collaboration via un comité de direction conjoint. L'accord octroie également à Bausch + Lomb les droits mondiaux exclusifs de développement et de commercialisation d'autres produits contenant du latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA), tels que des combinaisons fixes, pour la réduction de la pression intraoculaire et pour le traitement du glaucome.

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

Suite à l'approbation de VYZULTA par la FDA américaine en novembre 2017, Nicox a reçu 17,5 millions de dollars de la part de Bausch + Lomb et a versé 15 millions de dollars à Pfizer selon les termes de l'accord signé en 2009. En mars 2018, Nicox et Bausch + Lomb ont amendé le contrat signé en 2010. L'amendement prévoit qu'à compter du 1er janvier 2019, les redevances dues à Nicox en vertu de l'accord initial seront augmentées de 1 % pour les ventes nettes excédant 300 millions de dollars par an. Les redevances s'échelonnent désormais de 10% à 16%, en quatre seuils, le seuil maximum pouvant être atteint si le montant des ventes mondiales nettes excède 500 millions de dollars par an. En tenant compte des redevances dues par Nicox à Pfizer, le montant net des redevances revenant à Nicox s'échelonnera de 6% à 12% contre 6% à 11% initialement. De plus, le montant des paiements d'étape potentiels dus à Nicox par Bausch + Lomb a été augmenté de 20 millions de dollars, répartis entre les trois paiements d'étape existants correspondant à des montants croissants de ventes nettes. Le premier montant additionnel sera ajouté au paiement d'étape qui serait dû à l'atteinte d'un montant annuel de ventes nettes de 300 millions de dollars et le dernier montant sera ajouté au paiement d'étape qui serait dû à l'atteinte d'un montant de ventes nettes de 700 millions de dollars. En conséquence, le montant total des paiements d'étape potentiels dus à Nicox a été augmenté, passant de 145 millions de dollars à 165 millions de dollars. Le prochain paiement d'étape dû par Bausch + Lomb, à l'atteinte de ventes nettes pour VYZULTA de 100 millions de dollars, demeure d'un montant de 20 millions de dollars, comme prévu initialement, dont 15 millions de dollars dus à Pfizer.

En vertu de l'accord avec Bausch + Lomb, Nicox disposait d'une option de co-promotion des produits contenant du latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA) aux Etats-Unis. En août 2014, Nicox a informé Bausch + Lomb de sa décision d'exercer l'option. Cependant, les deux sociétés sont convenues que Nicox ne participerait pas à la promotion du latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA) aux Etats-Unis.

Bausch + Lomb disposait également, conformément à l'accord, d'une option de développement de composés donneurs d'oxyde nitrique additionnels pour la réduction de la pression intraoculaire et pour le traitement du glaucome, y compris d'autres analogues de la prostaglandine F2-alpha donneurs d'oxyde nitrique issus de la recherche Nicox. Au cours du troisième trimestre 2013, Bausch + Lomb a décidé de renoncer à cette option.

L'accord de licence avec Bausch + Lomb restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiements de redevances de Bausch + Lomb, à moins d'une résiliation anticipée par Nicox ou par Bausch + Lomb, conformément à la clause contenue dans l'accord. La durée des obligations de paiement des redevances selon les termes de l'accord, est fixée pays par pays et pour chaque produit sous licence. Elle commence à partir de la date de la première commercialisation dans un pays donné et pour un produit

sous licence donné, et s'achève au plus tard (i) à la date à laquelle il n'existe plus aucune revendication en vigueur relative à un brevet non expiré ou brevet collectif protégeant le latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA) ou un produit sous licence; (ii) à la date d'expiration de toute période d'exclusivité commerciale, de protection de données ou d'exclusivité des données, applicable à un produit sous licence dans un pays concerné; et (iii) dix ans après la date de première commercialisation. S'il n'y a pas eu de date de commercialisation d'un produit sous licence avant expiration de (i) et (ii), l'obligation de paiement des redevances prend fin au plus tard à expiration de (i) et (ii).

Nicox pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch + Lomb ne mettait pas en œuvre des efforts commerciaux raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. Nicox pourrait également mettre fin à la totalité de l'accord si Bausch + Lomb contestait ou incitait un tiers à contester la validité ou la propriété de ses brevets sous licence ou encore omettait ou se trouvait dans l'incapacité de remplir ses obligations de paiement prévues dans le cadre de cet accord. Bausch + Lomb peut résilier cet accord sans motif avec un préavis de 90 jours. En cas de résiliation, les licences que Nicox a octroyées à Bausch + Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bausch + Lomb serait soit réattribuée à Nicox soit résiliée.

Eyevance Pharmaceuticals LLC

En septembre 2017, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Eyevance pour la commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis.

Selon les termes de l'accord, Nicox a reçu d'Eyevance un paiement non remboursable de 6 millions de dollars en 2017 et un paiement d'étape de 3 millions de dollars en juillet 2019 suite à la réalisation par Nicox d'activités règlementaires et de fabrication de sa responsabilité. De plus, Nicox pourrait recevoir d'Eyevance jusqu'à 37,5 millions de dollars de paiements d'étapes additionnels subordonnés à la réalisation d'objectifs de vente prédéfinis, dont 30 millions de dollars subordonnés à des ventes annuelles de 100 millions de dollars et au-delà. Nicox recevra également des redevances de 8% à 15%, fonction des futures ventes nettes de ZERVIATE. Nicox est aussi engagée à payer à Eyevance une somme d'un montant de 469 000 dollars, montant lié à des coûts de fabrication qui ont résulté d'un retard dans la réalisation de certaines activités. Cette somme est directement déduite du paiement des redevances à Nicox.

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

L'accord de licence avec Eyevance restera en vigueur au plus tard jusqu'au quinzième anniversaire du lancement commercial de ZERVIATE ou jusqu'à expiration du dernier brevet de licence aux Etats-Unis. Eyevance peut renouveler l'accord pour deux périodes additionnelles de cinq ans, en respectant un préavis de trois mois. Par ailleurs, Eyevance peut résilier l'accord à sa convenance avec un préavis de 90 jours, et les deux parties peuvent résilier l'accord en cas de violation substantielle de ses obligations par l'autre partie, moyennant un préavis de 90 jours. En cas d'expiration ou de résiliation anticipée de l'accord, Eyevance et d'autres parties liées au contrat pourraient terminer tout travail en cours et vendre les stocks existants à la date de fin de contrat. En cas de résiliation de l'accord, tous les droits accordés à Eyevance seraient caducs.

Fera Pharmaceuticals

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

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

Le contrat restera en vigueur au plus tard jusqu'au dixième anniversaire du lancement commercial ou jusqu'à l'expiration du dernier brevet couvert par l'accord. Si l'accord arrive à son terme naturel ou en cas de résiliation du fait d'une violation d'une l'obligation substantielle par Nicox, les licences deviendront gratuites et perpétuelles, et Fera aura tous les droits afférents au produit aux Etats-Unis. Dans le cas où Fera, en dépit d'efforts commerciaux raisonnables, n'a pas déposé de dossier d'autorisation de mise sur le marché pour le produit avant le 31 décembre 2020, Fera devra présenter un plan en vue de ce dépôt faute de quoi Nicox pourra résilier le contrat. Fera pourrait mettre fin à cet accord à tout moment moyennant un préavis d'un mois. Dans ce cas ou dans celui d'une violation substantielle par Fera de ses obligations, l'ensemble des droits relatifs aux autorisations réglementaires, aux droits de propriété intellectuelle relatifs au produit, et l'ensemble des données (notamment cliniques, non cliniques, réglementaires, de formulation et de commercialisation) seront attribuées à Nicox ou lui seront octroyées par licence (si l'attribution n'est pas possible).

ITROM Pharmaceutical group

En août 2020 Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec ITROM Pharmaceutical Group pour l'enregistrement et la commercialisation de ZERVIATE pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques dans les Etats Arabes du Golfe comprenant le Royaume d'Arabie Saoudite, les Émirats Arabes Unis et le Qatar. ITROM est un groupe des sociétés de commercialisation et de distribution pharmaceutique régionale, spécialisée dans l'introduction au marché et représentation des produits innovants en ophtalmologie depuis 1999, basée à Dubaï et reconnue au niveau international.

Nicox a concédé à ITROM les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIATE à Bahreïn, en Égypte, en Irak, en Jordanie, au Koweït, en Libye, à Oman, au Qatar, au Royaume d'Arabie Saoudite, aux Émirats Arabes Unis et au Yémen. Nicox pourrait recevoir des redevances de 15% sur les ventes nettes de ZERVIATE dans certains territoires clés et de 10% dans d'autres territoires. Nicox recevra également un paiement d'étape à la signature de l'accord et pourrait recevoir un paiement d'étape lors du lancement commercial de ZERVIATE. ITROM sera responsable, à ses frais, des activités de développement et de commercialisation de ZERVIATE dans les territoires cités dans l'accord.

L’approbation de ZERVIATE devrait pouvoir intervenir sur la seule base du dossier d’autorisation de mise sur le marché américain approuvé.

Ocumension Therapeutics

En décembre 2018, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension pour le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 470 pour les patients atteints de glaucome ou d’hypertension oculaire sur un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan ou le marché chinois. Deux études cliniques de phase 3 Mont Blanc et Denali pour le NCX 470 sont actuellement menées et sont conçues afin de se conformer aux exigences réglementaires pour des études de sécurité et d’efficacité de phase 3 pour des soumissions de demandes d’autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Chine. Toutes les activités de développement sont supervisées par un Comité de Développement Conjoint comprenant des représentants des deux sociétés, Ocumension étant responsable d’entreprendre toutes les activités à ses propres frais. Nicox a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 470, à leurs frais, dans le territoire précité. Selon les termes de l’accord, Nicox a reçu d’Ocumension un paiement initial de 3 millions d’euros et était éligible à recevoir un paiement supplémentaire de 2,5 millions d’euros lorsque Nicox initie une étude clinique de phase 3 pour le NCX 470 en dehors du territoire objet de l’accord. ainsi que des paiements d’étapes potentiels supplémentaires d’un montant pouvant atteindre d’une part, 14,5 millions d’euros liés à l’avancement du développement de NCX 470 jusqu’à l’approbation réglementaire et, d’autre part, des paiements d’un montant pouvant atteindre 16,25 millions d'euros répartis sur trois étapes commerciales distinctes lorsque les ventes potentielles atteindront 200 millions d'euros sur le territoire précité, ainsi que des redevances échelonnées de 6% à 12% sur les ventes. Cependant, l’accord de licence a été amendé en mars 2020. Ocumension a payé à Nicox un montant de 15 millions d’euros (au lieu de l’ensemble des paiements d’étape du contrat original), a acquis des droits exclusifs supplémentaires pour le NCX 470 pour la Corée et l’Asie du Sud-Est et paiera 50% des coûts de la deuxième étude clinique de phase 3 Denali dans le glaucome pour le NCX 470. Aucun futur paiement d’étape pour le NCX 470 ne sera dû par Ocumension à Nicox. Dans le cas où l’étude conjointe ne serait pas menée à son terme, des remboursements partiels et limités de ce paiement pourraient être effectués et, dans certaines situations, les paiements d’étape de l’accord initial seraient à nouveau applicables. Les redevances échelonnées de 6% à 12% de l’accord original restent inchangées et s’appliqueront aux ventes dans les territoires initial et supplémentaires.

En mars 2019, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension pour le développement et la commercialisation sur le marché chinois de son produit, ZERVIATE® pour le traitement des conjonctivites allergiques. Toutes les activités de développement seront supervisées par un Comité de Gouvernance Conjoint comprenant des représentants des deux sociétés, Ocumension étant responsable de toutes les activités à ses propres frais. Nicox a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIATE, à ses propres frais, dans le territoire précité. Selon les termes de l’accord, Nicox pourrait potentiellement recevoir d’Ocumension des paiements d’étape liés au développement et aux ventes d’un montant pouvant atteindre jusqu’à 17 millions d’euros ainsi que des redevances échelonnées de 5% à 9% sur les ventes de ZERVIATE. L’accord de concession de licence a été amendé en mars 2020, allouant à Ocumension des droits exclusifs étendus à la majorité des pays d’Asie du Sud-Est. Les autres termes de l’accord original restent inchangés. Une étude clinique de phase 3 pour le NCX 470 est actuellement menée en Chine.

En juin 2019, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension pour le développement et la commercialisation de son candidat médicament, NCX 4251, sur le marché chinois.

Ocumension est responsable, à ses propres frais, de toutes les activités de développement nécessaires à l'approbation de NCX 4251 dans le territoire précité. Ces activités seront supervisées par un Comité de Développement Conjoint comprenant des représentants des deux sociétés. Nicox a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 4251 pour la blépharite dans le territoire précité. Selon les termes de l'accord, Nicox a reçu un paiement initial de 2,3 millions de dollars et pourrait potentiellement recevoir des paiements d'étape liés au développement et aux ventes d'un montant pouvant atteindre jusqu'à 11,3 millions de dollars (10 millions d'euros) ainsi que des redevances échelonnées de 5% à 10% sur les ventes de NCX 4251.

Pfizer

En août 2009, Nicox a conclu avec Pfizer un contrat mettant fin à ses précédents accords de collaboration datés d'août 2004 et de mars 2006. Selon les termes de ce contrat, Nicox a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation pour le latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA), notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de développement. Ce composé est actuellement licencié à Bausch + Lomb (voir ci-dessus). Par ailleurs, Nicox a également accès à certaines informations de développement du XALATAN (solution ophtalmique de latanoprost) 0,005 % appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du XALATAN. En contrepartie, Nicox s'est engagé à verser à Pfizer deux paiements d'étape ; l'un d'un montant de 15 millions de dollars lié à l'approbation de VYZULTA aux Etats-Unis (ou d'un montant inférieur s'il n'est approuvé qu'en Europe et au Japon), l'autre d'un montant de 15 millions de dollars lié à la réalisation d'objectifs de ventes prédéfinis. Le premier paiement d'étape a été réalisé en décembre 2017. Pfizer pourrait également recevoir des redevances sur les ventes à venir. Le pourcentage des redevances dues à Pfizer sur les ventes futures potentielles est à un chiffre et se trouve en bas de fourchette pour les ventes aux Etats-Unis et les ventes réalisées directement par Nicox hors Etats-Unis. Concernant les ventes réalisées par les licenciés de la Société hors Etats-Unis, le montant des redevances dues à Pfizer est le plus élevé du pourcentage applicable aux ventes réalisées hors Etats-Unis et d'un pourcentage à deux chiffres (en bas de fourchette) du chiffre d'affaires que Nicox reçoit de ces licenciés. Nicox a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement potentiel de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

Samil Pharmaceutical

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

Nicox a concédé à Samil Pharmaceutical les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIATE en Corée du Sud où le marché pour la conjonctivite allergique a représenté près de 31 millions d'euros pour les 12 mois précédant le troisième trimestre 2019. Nicox pourrait recevoir des redevances de 10% sur les ventes nettes de ZERVIATE en Corée du Sud et un paiement d'étape de 5% sur les ventes nettes pour chaque année civile pour laquelle celles-ci excèderaient un montant d'environ 900 000 dollars (au taux de change en vigueur). Nicox recevra également des paiements à l'occasion de la signature du contrat, et potentiellement lors de l'approbation et du lancement commercial, lesquels représenteraient un montant au total d'environ 250 000 dollars. Samil Pharmaceutical sera responsable, à

ses frais, des activités de développement et de commercialisation de ZERVIATE en Corée du Sud. L'approbation de ZERVIATE dans ce territoire devrait nécessiter, au-delà du dossier approuvé d'autorisation de mise sur le marché américain (*New Drug Application*, NDA), un transfert des activités de fabrication et le développement pharmaceutique qui est associé.

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

5.2.2 Autres accords de licence

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

5.2.3 Fabrication et approvisionnement

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

L'activité de Nicox est dès lors soumise à des risques liés à sa dépendance envers des fournisseurs tiers. Ces risques sont exposés plus en détail à la section 3 « Facteurs de risque et contrôle interne » du présent document d'enregistrement universel.

5.3 Brevets

5.3.1 Politique de protection de la propriété industrielle

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

Les activités de Nicox dépendent de sa propriété intellectuelle et sont soumises aux risques associés à la protection incertaine assurée par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle. La position des sociétés pharmaceutiques comme Nicox dans le domaine des brevets est très incertaine et implique des problématiques juridiques, scientifiques et factuelles extrêmement complexes. De plus, la couverture revendiquée dans une demande de brevet peut être réduite de manière significative avant la délivrance de ce dernier et sa portée peut être réinterprétée une fois le brevet délivré. En conséquence, il se peut que

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

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

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

5.3.2 Nature et couverture des familles de brevets détenues par la Société

Le portefeuille de brevets et de demandes de brevets du Groupe couvre de nombreux produits. Le Groupe possède des brevets délivrés portant sur des produits couvrant une large gamme de médicaments donneurs d'oxyde nitrique et ses principaux produits en développement. Le Groupe a également déposé des demandes de brevets portant sur des compositions de matières (« *composition of matter* ») couvrant une vaste gamme de classes de médicaments, y compris des anti-inflammatoires non-stéroïdiens, des prostaglandines, des inhibiteurs d'angiotensine et des donneurs d'oxyde nitrique.

Au 31 décembre 2020, le portefeuille de brevets de Nicox comprenait 322 brevets délivrés, 79 demandes de brevets en instance et 3 demandes de brevets dans le cadre du *Patent Cooperation Treaty* (PCT). Aux États-Unis, le portefeuille de brevets de Nicox comprend 42 brevets délivrés et 9 demandes de brevets. De plus, 17 brevets européens ont été délivrés par l'Office Européen des Brevets (OEB) et validés dans les principaux pays européens, et 7 demandes de brevets européens sont en cours d'examen auprès de l'OEB.

Le latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA) est protégé aux États-Unis par quatre brevets qui expire en 2025. Une demande d'extension de la protection (PTE, *Patent Term Extension*) a été demandée en décembre 2017. Si ce PTE est accepté, il pourrait offrir une protection supplémentaire jusqu'en 2030.

En Europe, un brevet couvrant le latanoprostene bunod (le principe actif de VYZULTA) a été délivré en février 2016 et validé dans 36 états membres de l'EPC *(European Patent Convention*), ce brevet assurera

une protection jusqu'en 2024. Une demande d'extension de la protection d'une durée maximale de 5 ans pourrait également être demandée (SPC, *Supplementary Protection Certificate*).

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

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

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

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

Au Japon, ZERVIATE fait l'objet de 2 brevets qui expirent en mars 2030.

Le NCX 4251 est protégé aux États-Unis et en Europe par des brevets expirant en 2033.

En juillet 2020, Nicox a déposé une demande de brevet PCT et des demandes de brevet nationales aux Etats-Unis, en Europe (EPC), en Chine, au Japon, à Taiwan et en Argentine couvrant la préparation de la formulation en développement du NCX 4251 et la formulation de NCX 4251 comme produit ; cette famille de brevet, si elle est délivrée, apporterait une couverture par brevet mondiale jusqu'en 2040.

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

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

En juillet 2019, Nicox a déposé une demande de brevet PCT et des demandes de brevet nationales aux Etats-Unis, en Europe (EPC), en Chine, au Japon, à Taiwan et en Argentine couvrant la formulation de NCX 470 en développement. En 2020, les brevets ont été délivrés aux Etats-Unis, en Europe, au Japon prolongeant la protection du brevet de formulation du NCX 470 jusqu'en 2039.

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

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

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

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

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

Ci-dessous sont listées les différentes familles de brevets détenues par la Société au 31 décembre 2020. Pour chaque famille de brevets, un tableau reprend les différents membres de la famille en vigueur, par pays, avec la date d'expiration maximale possible sous réserve du paiement régulier des redevances de maintien en vigueur et l'absence de remise en cause de la validité du brevet concerné.

VYZULTA™ (latanoprostène bunod)

Nom de la famille de brevets : DERIVES DE PROSTAGLANDINES

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

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

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

(#) EP 1 704 141 a été validé dans 36 états membres de l'European Patent Convention (EPC). Le 23 novembre 2016, Teva Pharmaceutical Industries Ltd a formé opposition à l'encontre du brevet européen couvrant le latanoprostene bunod devant l'Office Européen des Brevets et a sollicité la révocation du brevet dans sa totalité en alléguant son défaut de nouveauté et d'activité inventive. L'Office Européen des Brevets a rejeté cette opposition et a décidé de maintenir le brevet tel que délivré. Teva Pharmaceuticals a interjeté appel de cette décision de l'OEB le 12 septembre 2018.

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

ZERVIATE® (cétirizine)

Nom de la famille de brevets : FORMES OPHTALMIQUES ET METHODE D'UTILISATION

Cette famille de brevets couvre des formes ophtalmiques topiques contenant de la Cétirizine et ses sels, où la Cétirizine est présente à hauteur de 0,1% à 0,25% (m/v), et une méthode pour soulager les signes et symptômes de la conjonctivite allergique par administration topique des formes ophtalmiques.

Zerviate®, forme ophtalmique à 0,24% de chlorhydrate de Cétirizine et son utilisation pour le traitement des démangeaisons oculaires associées à la conjonctivite allergique sont spécifiquement revendiquées.

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc.

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

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

(^) Référencés dans l'Orange Book pour ZERVIATE.

NCX 470 (bimatoprost donneur d'oxyde nitrique)

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

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

Le NCX 470 est spécifiquement divulgué et revendiqué.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	**Territoire**		**Date de dépôt**	**Date de délivrance**	**Date d'expiration***
Délivré	Europe[#]	EP 2 274 279	11-mai-2009	31-juillet-2013	11-mai-2029
	Etats-Unis	US 8,101,658	11-mai-2009	24-jan-2012	11-mai-2029
	Japon	JP 5 401 540	11-mai-2009	01-nov-2013	11-mai-2029
	Chine	CN102099330	11-mai-2009	30-avril-2014	11-mai-2029
	4 autres pays		11-mai-2009	2015-20199	11-mai-2029

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

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

NCX 470 formulation du collyre oculaire

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

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

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

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

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

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

NCX 4251 (propionate de fluticasone nanocristallin)

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

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

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

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc.

Statut du brevet	**Territoire**		**Date de dépôt**	**Date de délivrance**	**Date d'expiration ***
Délivré	Etats-Unis	US 8,765,725	07-jan-2013	01-juillet-2014	7-jan-2033
	Etats-Unis	US 10,174,071	26-juillet-2017	8-janv-2019	06-mai-2033
	Japon	JP 6285419	06-mai-2013	9- fév-2018	06-mai-2033
	Japon	JP 6564891	1-fev-2018	21-août-2019	06-mai-2033
	Japon	JP 6752940	17-juin-2019	21-août-2020	6-mai-2033
	Europe	EP 2 847 207	06-mai-2013	27-mars-2019	06-mai-2033
	Europe	EP 3 517 541	11-février-2019	15-juillet-2020	6-mai-2033
	Chine	CN 107880091	23-nov-2017	18-déc-2020	6-mai-2033
	7 autres pays		06-mai-2013	2018-2020	06-mai-2033
En cours d'examen	Europe	EP 3 741 772 A1	29-mai-2020	-	06-mai-2033
	Etats-Unis	2019/0169224	29-nov-2018	-	06-mai-2033
	6 autres pays		06-mai-2013	-	06-mai-2033

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

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

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

NCX 4280 (précédemment AC-120)

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

Cette famille de brevets couvre l'utilisation d'une composition comprenant de l'Oxymétazoline et de la glycérine pour traiter le gonflement palpébral.

Cette famille de brevets divulgue également des compositions pharmaceutiques topiques comprenant un agent osmotiquement actif et un agent vasoconstricteur. L'agent osmotiquement actif préféré est la glycérine et l'agent vasoconstricteur préféré est choisi entre l'Oxymétazoline ou la Naphazoline.

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc

Statut du brevet	**Territoire**		**Date de dépôt**	**Date de délivrance**	**date d'expiration***
Délivré	Etats-Unis	US 8,685,439	26-avril-2007	01-avril-2014	09-juillet-2030
En cours d'examen	Etats-Unis	US 14/178,846	12-fév-2014	-	26 avril 2027
		US 15/366,559	01-déc-2016	-	26 avril 2027

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

Protection pour d'autres composés donneurs d'oxyde nitrique

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

5.4 Evènements importants

5.4.1 Evènements importants depuis le 1er janvier 2020

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

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

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

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

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

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

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

https://www.nicox.com/assets/files/FR-_Q4_2019_RESULTS_F_20200121.pdf

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6 mars 2020 **Nicox : Résultats financiers 2019 et étapes clé en 2020**

https://www.nicox.com/assets/files/FR_2019-YE-results-_20200306_F1.pdf

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

9 mars 2020 **Nicox : Approbation de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% à Taiwan par son partenaire licencié**

https://www.nicox.com/assets/files/FR_VYZULTA-_TAIWAN_APPROVAL_PR_20200309_F.pdf

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

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

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

https://www.nicox.com/assets/files/FR-_OCUMENSION_ZERVIATE_AMENDMENT_20200311_F.pdf

Nicox a annoncé avoir amendé avec Ocumension Therapeutics l'accord de concession de licence conclu en mars 2019 allouant à Ocumension les droits exclusifs pour le développement et la commercialisation de ZERVIATE™ (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% pour le traitement de la conjonctivite allergique sur le marché chinois. Selon les termes de l'amendement, Ocumension détient désormais les droits exclusifs de ZERVIATE dans la majorité des pays d'Asie du Sud-Est. Ocumension détient les droits exclusifs dans le territoire initial et les territoires étendus pour le développement et la commercialisation de ZERVIATE pour le traitement de la conjonctivite allergique. Les autres termes de l'accord original restent inchangés et Nicox pourrait potentiellement recevoir d'Ocumension des paiements d'étape liés au développement et aux ventes d'un montant pouvant atteindre jusqu'à 17 millions d'euros ainsi que des redevances échelonnées de 5% à 9% sur les ventes de ZERVIATE

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

https://www.nicox.com/assets/files/FR-_OCUMENSION_NCX470_JOINT_TRIAL_20200311_F.pdf

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

https://www.nicox.com/assets/files/FR-_Q1-2020-results_20200417_F.pdf

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

2 juin 2020 **Nicox : Démarrage de la première étude de phase 3 pour le NCX 470 dans le glaucome**

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

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

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

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

https://www.nicox.com/assets/files/FR-_VISUFARMA_STAKE_SALE_PR_20200710_F.pdf

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

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

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

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

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

https://www.nicox.com/assets/files/FR-_NCX-470-Phase-3-enrollment-progress-PR_20200715-_1.pdf

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

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

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

https://www.nicox.com/assets/files/FR-_Q2_2020_results-_PR_20200717_F.pdf

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

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

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

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

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

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

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

sur Euronext Paris. La mise en œuvre de ce contrat de liquidité, en vertu de l'autorisation accordée par la cinquième résolution de l'Assemblée Générale Ordinaire du 16 juin 2020, sera conforme au cadre juridique en vigueur, et plus particulièrement aux dispositions du Règlement (UE) n° 596/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 sur les abus de marché (MAR), du Règlement délégué (UE) 2016/908 de la Commission du 26 février 2016 complétant le Règlement (UE) n° 596/2014 du Parlement européen et du Conseil par des normes techniques de réglementation sur les critères, la procédure et les exigences concernant l'instauration d'une pratique de marché admise et les exigences liées à son maintien, à sa suppression ou à la modification de ses conditions d'admission, des articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce et à la décision AMF n° 2018-01 du 2 juillet 2018, applicable à compter du 1er janvier 2019.

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

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

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

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

https://www.nicox.com/assets/files/FR-_ZERVIATE_ITROM_LICENSE_AUGUST2020_PR_F.pdf

Nicox a annoncé la signature d'un accord de concession de licence exclusif avec ITROM Pharmaceutical Group pour l'enregistrement et la commercialisation de ZERVIATE™ (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques dans les Etats Arabes du Golfe comprenant le Royaume d'Arabie Saoudite, les Émirats Arabes Unis et le Qatar. ITROM est un groupe des sociétés de commercialisation et de distribution pharmaceutique régionale, spécialisée dans l'introduction au marché et représentation des produits innovants en ophtalmologie depuis 1999, basée à Dubaï et reconnue au niveau international. Nicox a concédé à ITROM les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIATE à Bahreïn, en Égypte, en Irak, en Jordanie, au Koweït, au Liban, en Libye, à Oman, au Qatar, au Royaume d'Arabie Saoudite, aux Émirats Arabes Unis et au Yémen. Nicox pourrait recevoir des redevances de 15% sur les ventes nettes de ZERVIATE dans certains territoires clés et de 10% dans d'autres territoires. Nicox recevra également un paiement d'étape à la signature de l'accord et pourrait recevoir un paiement d'étape lors du lancement commercial de ZERVIATE. ITROM sera responsable, à ses frais, des activités de développement et de commercialisation de ZERVIATE dans les territoires cités dans l'accord. L'approbation de ZERVIATE devrait pouvoir intervenir sur la seule base du dossier d'autorisation de mise sur le marché américain approuvé.

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

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

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

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

https://www.nicox.com/assets/files/FR-_H1-2020results_20200910_F2_F.pdf

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

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

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

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

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

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

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

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

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

https://www.nicox.com/assets/files/FR_NCX470_AdapativeDesignDoseSelection_PR_20200923_F.pdf

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

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

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

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

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

https://www.nicox.com/assets/files/FR-_NCX4251Phase2TrialDesign_PR_20201013_F.pdf

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

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

https://www.nicox.com/assets/files/FR-_Q3ResultsOctober2020_PR_20201020_F.pdf

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

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

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

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

Nicox a annoncé avoir sélectionné un nouveau candidat au développement, le NCX 1728, issu de son programme de recherche de composés brevetés axé sur des composés modulés par l'oxyde nitrique (NO) réduisant la PIO. Un analogue de cette molécule a démontré1 des résultats positifs chez des primates non humains présentant une hypertension oculaire en comparaison avec le travoprost 0,1%, un analogue de prostaglandine. Les analogues de prostaglandines sont le traitement standard pour la réduction de la PIO. Nicox détient les droits exclusifs mondiaux du NCX 1728. Une optimisation complémentaire des formulations ophtalmiques sera effectuée avant d'initier les tests formels préalables nécessaires au dépôt d'un dossier d'Investigational New Drug (IND).

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicox a annoncé l'initiation de la deuxième étude clinique de phase 3 pour le NCX 470, l'étude Denali, visant à évaluer le NCX 470 pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Les premiers patients ont été recrutés aux Etats-Unis le 9 novembre 2020. L'étude Denali est une étude clinique de phase 3 d'une durée de 3 mois visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,1% par rapport au traitement standard actuel, la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005% pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Dans cette étude, qui comprendra également une étude de la sécurité à long terme, plus de 650 patients devraient être randomisés dans approximativement 50 sites cliniques aux Etats-Unis et en Chine, avec une majorité de patients recrutés aux Etats-Unis. L'étude Denali a été conçue afin de se conformer aux exigences réglementaires pour des demandes d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Chine.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

https://www.nicox.com/assets/files/FR-_NCX4251-Mississippi-Phase-2b-Start_PR_20201215_F.pdf

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

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

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

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

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

https://www.nicox.com/assets/files/FR-_OcumensionZerviateChinaPhase3Trial_20201230_PR.pdf

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

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

5.4.2 Evènements importants depuis le 1er janvier 2021

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2020 et comptabilisés initialement en produits différés conformément aux principes comptables). Le chiffre d'affaire net pour le quatrième trimestre 2019 était de 0,6 million et était constitué entièrement de paiements de redevances. Le chiffre d'affaire net de l'année 2020 était de €8,9 millions (€2,4 millions de redevances nettes, €6,5 millions provenant de licences), contre €6.9 millions (€2.1 millions de redevances nettes, €4.8 millions provenant de licences) pour l'année 2019. Au 31 décembre 2020, le groupe Nicox avait une dette financière de €18,4 millions sous la forme d'un financement obligataire avec Kreos Capital signé en janvier 2019 et de prêts garantis par l'Etat d'un montant total de €2 millions avec la Société Générale et le LCL, accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19. Le nombre total de prescriptions de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% aux Etats-Unis a augmenté de 29% au quatrième trimestre 2020 par rapport au quatrième trimestre 2019 et de 16% par rapport au troisième trimestre 2020 malgré le contexte difficile du à la COVID-19. VYZULTA a également été lancé au Mexique par le partenaire mondial de Nicox, Bausch + Lomb, après les États-Unis, le Canada et l'Argentine, et a récemment été approuvé en Colombie. Le nombre de prescriptions de ZERVIATE™ (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% aux Etats-Unis a augmenté de 56% au quatrième trimestre 2020 par rapport au troisième trimestre 2020. ZERVIATE est commercialisé aux Etats-Unis depuis mars 2020 par le partenaire américain de Nicox, Eyevance Pharmaceuticals, société acquise en septembre 2020 pour un montant de 225 millions de dollars par Santen Holdings U.S. Inc., une filiale détenue à 100% par la société japonaise Santen Pharmaceutical Co., Ltd.

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

22 janvier 2021 **Initiation d'une couverture analyste par Edison Investment Research**

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

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

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

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

Nicox a annoncé avoir amendé l'accord de financement obligataire avec Kreos Capital pour introduire une période supplémentaire d'une année, à compter du 1er février 2021, durant laquelle le remboursement sera limité aux seuls intérêts portant sur le principal restant dû et pour étendre la durée du prêt de 6 mois jusqu'en juillet 2024. Cette période d'une année pendant laquelle seuls les intérêts seront payés apportera une flexibilité financière supplémentaire d'environ €5,5 millions pour financer les activités de développement prévues en 2021. Le taux d'intérêt des obligations reste inchangé en conséquence de cet amendement. Nicox a attribué à Kreos 100 000 bons permettant de souscrire 100 000 actions Nicox, représentant environ 0,27% du capital de la Société. Au 1er février 2021, le capital restant dû au titre de l'emprunt obligataire conclu avec Kreos Capital en janvier 2019 sera de €16,1 millions. En vertu de l'amendement annoncé ce jour, le remboursement du capital reprendra le 1er février 2022, et l'emprunt sera entièrement remboursé en juillet 2024. Kreos a reçu 100 000 bons de souscription d'actions, chacun donnant le droit de souscrire une action Nicox au prix d'exercice de €4,23 fixé conformément à la 7éme résolution de l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires du 30 juin 2020. Les bons de souscription d'actions sont exerçables immédiatement et pendant une période de 5 ans. Aucune restriction spécifique n'est applicable à l'exercice de ces bons. Les actions obtenues par l'exercice des bons seront des actions ordinaires de Nicox cotées sur Euronext Paris. L'exercice de ces bons de souscription n'entraînerait pas de dilution significative pour les actionnaires existants

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

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

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

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

https://www.nicox.com/assets/files/FR-_ZERVIATEEyevanceNonOphthaCoPromote_PR_20210215_F.pdf

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

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

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

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

5.5 Concurrence

5.5.1 Présentation générale

Les industries pharmaceutique et biotechnologique se caractérisent par des avancées technologiques rapides, une concurrence intense et une grande importance accordée à la propriété des produits. Nicox estime que sa plateforme de recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique brevetés, son savoir, son expérience et ses ressources scientifiques constituent des avantages compétitifs. Toutefois, Nicox est soumis à une concurrence provenant de nombreuses sources, telles que les grandes firmes pharmaceutiques, les sociétés spécialisées en biotechnologie et pharmacologie, des institutions

universitaires, des agences gouvernementales et des institutions de recherche publiques et privées. Tout candidat médicament que la Société parvient à développer et à commercialiser sera en concurrence avec des traitements existants et avec de nouveaux traitements qui seront disponibles à l'avenir.

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

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

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

Les candidats médicaments de Nicox s'adressent à des marchés qui sont déjà couverts par une série de produits concurrents issus d'un certain nombre de principes pharmaceutiques actifs. Nombre de ces produits existants sont déjà largement acceptés par les praticiens, les patients et les organismes de remboursement, pour les traitements de maladies et de pathologies ophtalmiques. Par ailleurs, nombre de ces produits sont disponibles en version générique, et les candidats médicaments de Nicox pourraient ne pas présenter suffisamment de bénéfices cliniques supplémentaires pour les praticiens, les patients ou les organismes de remboursement, pour justifier un prix plus élevé par rapport aux génériques disponibles. Souvent, les assurances et autres systèmes de prise en charge, notamment Medicare, encouragent l'utilisation des génériques. Étant donné que la Société développe des produits issus d'agents thérapeutiques approuvés par la FDA, ses candidats médicaments, en cas d'approbation, feront face à la concurrence des génériques et de versions déjà commercialisées de médicaments issus des mêmes principes actifs, administrés d'une manière différente, tels que les formulations de produits biodégradables.

Dans la mesure où les principes actifs de certains des candidats médicaments de Nicox sont disponibles sous forme générique, ou le seront bientôt, les concurrents pourraient proposer et vendre des produits contenant les mêmes principes actifs pharmaceutiques que ceux de des produits, tant qu'ils ne violent pas les dispositions de ses brevets. Par exemple, les brevets détenus par Nicox et qui protègent ses composés donneurs d'oxyde nitrique couvrent largement les nouvelles compositions de matière. Toutefois, la propriété intellectuelle protégeant certains autres produits tels que ZERVIATE ne fait référence qu'à la formulation et au mode d'utilisation de ces composés. Ainsi, si des tiers étaient en mesure de développer un produit contournant la formulation et les processus de fabrication brevetés par Nicox, pour créer une formulation différente en utilisant un autre processus de fabrication qui ne serait pas protégé par les brevets ou les dépôts de brevets de la Société, Nicox serait très probablement dans l'incapacité de les empêcher de fabriquer et de commercialiser.

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

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

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

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

- *Glaukos* mène le développement clinique actuellement au stade d'étude de phase 3 de l'insert ou de l'implant iDose, un insert métallique non biodégradable placé à l'avant de l'œil au cours d'une intervention chirurgicale au bloc opératoire, et qui sécrète également du travoprost.
- *Laboratorios Sophia S.A.de C.V.* conduit actuellement une étude clinique de phase 3 pour PRO-067, une formule de latanoprost contenant de la cyclodextrine visant à améliorer la stabilité des formules actuellement disponibles du latanoprost.
- *Ocular Therapeutix, Inc.* a conduit une étude clinique de phase 3 portant sur OTXTP, du travoprost sous forme d'un bouchon lacrymal à libération prolongée qui cible la réduction de

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

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

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

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

Conjonctivite allergique

Le marché de la conjonctivite allergique est dominé par PAZEO, PATANOL et PATADAY d'Alcon Laboratories, Inc. trois produits à base d'olopatadine à des concentrations différentes ainsi que des génériques d'olopatadine. Olopatadine est maintenant aussi disponible aux Etats-Unis sans ordonnance.

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

- *Aldeyra Therapeutics, Inc.,* développe réproxalap (ADX102) actuellement en études cliniques de phase 3 pour le traitement de la conjonctivite allergique.
- *Faes Pharma* a terminé une étude clinique de phase 3 aux Etats-Unis pour la bilastine pour la conjonctivite allergique.
- *Ocular Therapeutix, Inc.* développe Dextenza, un bouchon lacrymal de dexaméthasone et a terminé les études cliniques de phase 3 pour le traitement de la conjonctivite allergique. Une demande d'autorisation de mise sur le marché a été faite en décembre 2020.

Blépharite

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

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

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

5.5.4 Autres technologies donneuses d'oxyde nitrique

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

- *AntiRadical Technologies* développe des molécules d'oxyde nitrique emprisonnées pour le traitement de perturbations circulatoires potentiellement létales.
- *Bellerophon Therapeutics, Inc.* développe actuellement INOpulse, un produit avec un dispositif donneur d'oxyde nitrique aux Etats-Unis pour le traitement de diverses pathologies liées à l'hypertension pulmonaire.
- *Edixomed* développe actuellement une formule *in-situ* d'oxyde nitrique pour le traitement des plaies, en dermatologie, en soins intensifs, administrée par voies respiratoires et transdermiques.
- *Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd.* commercialise au Japon HYPADIL Kowa, solution ophtalmique à 0,25 % pour le traitement du glaucome et de l'hypertension intraoculaire. Le principe actif de ce médicament est le nipradilol, un alphabloquant et bétabloquant adrénergique avec action de libération d'oxyde nitrique.
- *Mallinckrodt PLC* commercialise INOmax aux Etats-Unis, un produit à base d'oxyde nitrique gazeux pour le traitement de l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né.
- *Novan Therapeutics* développe actuellement des composés donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement de l'acné, des infections virales, de l'onychomycose et des maladies inflammatoires de la peau. Leur programme le plus avancé est en phase 3.
- *Topadur* développe actuellement un inhibiteur PDE5 donneur d'oxyde nitrique visant à accélérer la cicatrisation des plaies chroniques.
- *Vast Therapeutics* développe actuellement un système de libération d'oxyde nitrique local et contrôlé via des macromolécules pour le traitement d'infections respiratoires sévères chez les patients atteints de fybrose cystique.
- *Zylo Therapeutics* développe actuellement des systèmes d'administration de médicaments transdermiques incluant de l'oxyde nitrique.

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

5.6 Investissements

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

5.6.1 Investissements historiques

La Société sous-traite ses activités de recherche, de développement et de production du principe actif de ses médicaments et de ce fait les immobilisations corporelles ne sont pas significatives en comparaison de l'ensemble des dépenses de recherche et développement de la Société. La valeur brute des immobilisations corporelles s'élève au 31 décembre 2020 à € 3 810 000.

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

- Un portefeuille de brevets non-licencié acquis en avril 2009 auprès de la Société Nitromed, couvrant des composés donneurs d'oxyde nitrique d'une valeur brute de € 2 000 000.
- Le portefeuille de médicaments à un stade avancé de développement ciblant les segments majeurs du marché de l'ophtalmologie de Nicox Ophthalmics Inc. (auparavant Aciex Therapeutics Inc.) pour un montant brut de € 66 580 000.

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

5.6.2 Investissements en cours

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

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

Conformément au code de gouvernance d'entreprise MiddleNext actualisé en septembre 2016 auquel se réfère la société et au règlement intérieur du Conseil d'administration, le Comité de gouvernement d'entreprise puis le Conseil d'administration ont examiné les conséquences sociales, sociétales et environnementales des activités et de la stratégie de la Société. Le Conseil d'administration a estimé que les activités et la stratégie de la Société n'ont pas de conséquences significatives qui nécessiteraient une action spécifique.

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

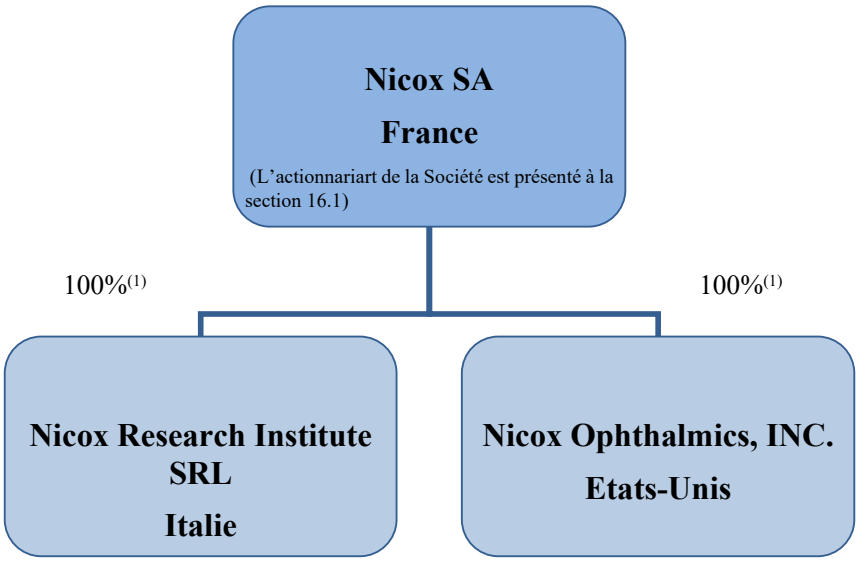
Le Groupe n'est pas soumis à des procédures de certification spécifiquement environnementales.

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

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

6. STRUCTURE ORGANISATIONNELLE

6.1 Description du Groupe et de la place occupée par la Société



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

Nicox SA

Drakkar 2 – Bât D

2405 route des Dolines – CS 10313

Sophia Antipolis – 06560 Valbonne – France

Nicox SA est la maison mère du Groupe Nicox. Constituée le 27 février 1996, cette société assure les fonctions managériales, financières, informatiques (au travers de consultants) et juridiques du Groupe. Elle gère également le développement de certains candidats médicaments à l'aide d'une équipe basée en France travaillant en collaboration avec des prestataires externes et avec les salariés des filiales basées aux Etats-Unis et en Italie. Certaines activités de compliance et de contrôle qualité sont directement gérées par Nicox SA

Nicox SA est la société mère du Groupe. Ses filiales entrent dans le périmètre de consolidation.

La participation minoritaire dans une société qui détient les droits et produits transférés dans le cadre de la transaction avec GHO capital a été cédée en juillet 2020.

La société Nicox Science Ireland a été dissoute en août 2020.

6.2 Liste des filiales de la Société

6.2.1 Nicox Ophthalmics Inc.

4721 Emperor Blvd
Suite 260, Durham
NC 27703 – États-Unis d'Amérique

Nicox Ophthalmics Inc. a été créée le 25 septembre 2007 et est dédiée au développement de nouveaux médicaments ophtalmiques. C'est depuis cette société que sont dirigées les équipes de développement situées en France et aux Etats-Unis, les équipes de recherche situées en Italie ainsi qu'un groupe de prestataires externes installés principalement aux États-Unis.

6.2.2 Nicox Research Institute Srl

Via Ludovico Ariosto, 21
20091 Bresso – Milan – Italie

Nicox Research Institute Srl, constituée le 21 septembre 1999, est chargée de la recherche et du développement pré-clinique du Groupe Nicox. Elle comprend une équipe de scientifiques disposant d'une forte expertise dans la synthèse et le test biologique des molécules donneuses d'oxyde nitrique (NO). L'équipe travaille en collaboration avec les collaborateurs des autres entités du Groupe et gère également le portefeuille de brevets du Groupe.

6.3 Informations sur les participations

Voir la note 28 « liste des sociétés consolidées » des Etats financiers consolidés et la note 2.22 « filiales et participations » des comptes annuels figurant à la section 18 « informations financières concernant l'actif et le passif, la situation financière et les résultats de la Société » du présent document d'enregistrement universel.

7. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT

Les états financiers consolidés de 2020, arrêtés par le Conseil d'administration le 26 février 2021, ont été certifiés par les Commissaires aux comptes.

L'évolution du périmètre de consolidation du Groupe est décrite en note 28 des comptes consolidés.

7.1 État consolidé du résultat global

7.1.1 Résultat opérationnel

Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice 2020 s'élève à € 14,4 millions et provient principalement de l'amendement de l'accord de licence conclu avec le partenaire Ocumension pour le candidat médicament NCX 470 pour la Chine. En vertu de cet amendement, Ocumension a payé à Nicox € 15,0 millions (dont € 14,0 millions remboursables sous certaines conditions) en remplacement de l'intégralité des paiements d'étape du contrat initial. Par cet amendement, Ocumension a acquis des droits exclusifs supplémentaires pour le NCX 470 pour la Corée et l'Asie du Sud-Est et est engagé à payer 50% des coûts de la deuxième étude clinique de phase 3 dans le glaucome (étude Denali) pour le NCX 470. Aucun futur paiement d'étape pour le NCX 470 ne sera dû par Ocumension à Nicox. Dans le cas peu probable où l'étude conjointe ne serait pas menée à son terme, des remboursements partiels pourraient être effectués et, dans certaines situations, les paiements d'étape de l'accord initial seraient à nouveau applicables. Les redevances échelonnées de 6% à 12% de l'accord original restent inchangées et s'appliqueront aux ventes dans les territoires initiaux et supplémentaires. Outre un millions d'euros non remboursables reconnus immédiatement en chiffre d'affaires, Nicox a reconnu en 2020 € 9,5 millions en chiffre d'affaires (sur les € 14,0 millions remboursables sous certaines conditions), l'incertitude quant à un possible remboursement de cette somme ayant été levée.

Le chiffre d'affaire 2020 inclut également € 3,8 millions de redevances sur les ventes de VYZULTA aux Etats-Unis, au Canada et sur les ventes de ZERVIATE aux Etats-Unis licenciés respectivement auprès de Bausch + Lomb pour VYZULTA et Eyevance pour ZERVIATE desquelles sont à déduire € 1,5 millions reversés à PFIZER en rémunération du rachat des droits du latanoprostene bunod opéré en 2009 et réglé sous forme de % de redevances versées sur les ventes de VYZULTA.

Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice 2019 s'élève à € 8,2 millions et provient principalement de l'accord de licence conclu avec le partenaire Ocumension pour le candidat médicament NCX 4251 pour la Chine et de l'accord de licence conclu avec le partenaire Eyevance pour le produit ZERVIATE aux Etats-Unis. Ces deux accords ont donné lieu respectivement à un premier paiement et à un paiement d'étape non remboursables intégralement reconnus en Chiffre d'affaire pour un montant total de € 4,7 millions. Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice 2019 inclut également des redevances sur les ventes de VYZULTA aux Etats-Unis licencié auprès de Bausch + Lomb pour € 3,5 millions desquels sont déduits € 1,4 millions versés à PFIZER en rémunération du rachat des droits du latanoprostene bunod opéré en 2009 et réglé sous forme de % de redevances versées sur les ventes de VYZULTA.

Les frais généraux et administratifs et les frais de recherche et développement se sont élevés à € 19,4 millions en 2020 contre € 25,4 millions en 2019.

Les frais de développement en 2020 incluent principalement des activités cliniques de phase 3 pour le NCX 470 et de phase 2b pour le NCX 4251.

Les frais de développement en 2019 incluaient principalement des activités cliniques de phase 2 pour le NCX 470 et de phase 2b pour le NCX 4251 ainsi que des activités non cliniques pour le NCX 4251.

Nicox a généré une perte d'exploitation avant amortissement des actifs incorporels de € 5,5 millions en 2020, contre € 17,7 millions en 2019. La réduction significative de la perte d'exploitation en 2020 s'explique principalement par la nette augmentation du chiffres d'affaires sur ce même exercice.

7.1.2 Impôt

Nicox n'a pas enregistré de charge d'impôt and 2020 contre un produit d'impôt de € 3,8 millions en 2020. Le produit d'impôt en 2019 correspondait principalement à une reconnaissance d'impôts différés actifs portant sur le médicament ZERVIATE suite à l'achèvement de son développement.

7.1.3 Perte nette totale pour la période

Nicox a enregistré une perte nette de €18,1 millions en 2020, contre €18,9 millions en 2019.

État consolidé de la situation financière

Les actifs incorporels s'élèvent à € 64,8 millions à la fin de l'année 2020 contre € 72,1 million à la fin de l'année 2019 et sont principalement constitués de la propriété intellectuelle du programme en développement NCX 4251 et du médicament ZERVIATE dont l'enregistrement a été accordé par la FDA américaine en 2017. La variation des actifs incorporels en 2020 est liée à la variation du cours de change de l'euro contre le dollar américain et à l'amortissement de ZERVIATE.

Au 31 décembre 2020, la trésorerie, les équivalents de trésorerie sont de € 47,2 millions contre € 28,1 millions au 31 décembre 2019.

Les passifs financiers courants et non courants s'élèvent à € 19,1 millions à la fin 2020 contre € 12.6 millions à la fin 2019. En 2020, ils sont constitués d'un emprunt obligataire souscrit auprès de Kreos Capital pour un montant de € 16,0, d'un Prêt Garanti par l'Etat (PGE) souscrit dans le contexte de la pandémie de la Covid-19 de € 2,0 et de € 1,1 million au titre de locations reconnues comme des passifs financiers. En 2019 les passifs financiers étaient constitués d'un emprunt obligataire souscrit auprès de Kreos Capital pour un montant de € 11,1 et de locations reconnues comme des passifs financiers pour € 1,5 millions.

Les impôts différés passifs s'élèvent à € 11,9 millions aux 31 décembre 2020 contre € 13,0 millions en 2019 et correspondent exclusivement aux impôts différés sur les actifs incorporels reconnus dans le cadre de l'allocation du prix payé pour l'achat de Aciex en 2014.

7.2 Principales données financières consolidés

ETAT CONSOLIDÉ DU RESULTAT NET

	2020	2019
Chiffre d'affaires des collaborations	**14 423**	**8 260**
Paiement de redevances	(1 516)	(1 405)
Chiffre d'affaires net	**12 907**	**6 855**
Frais de recherche et développement	(12 728)	(17 747)
Frais administratifs	(6 677)	(7 666)
Autres produits	1 083	970
Autres charges	(93)	(85)
Résultat opérationnel avant amortissement des immobilisations incorporelles	**(5 508)**	**(17 673)**
Amortissement des immobilisations incorporelles	(1 252)	(659)
Résultat opérationnel	**(6 760)**	**(18 332)**
Produits financiers	1 168	2 565
Charges financières	(12 478)	(7 013)
Résultat financier net	**(11 310)**	**(4 446)**
Résultat avant impôt	**(18 070)**	**(22 778)**
(Charge) et produit d'impôt sur le résultat	(28)	3 856
Perte nette de la période	**(18 098)**	**(18 922)**
Attribuables aux propriétaires de la Société	(18 098)	(18 922)
Résultat par action	**(0.54)**	**(0,62)**
Résultat de base par action des activités poursuivies (en euros)	(0.54)	(0,62)

ETAT CONSOLIDÉ DE LA SITUATION FINANCIERE

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

7.3 Principales données financières pour Nicox SA

ACTIF	Brut	Amortissements &provisions	Net exercice 2020 [12mois]	Net exercice 2019 [12mois]
Frais d'établissement	58 278	58 278		
Frais de développement	50 000	50 000		
Concessions, Brevets et droits similaires	2 819 315	2 816 103	3 212	6 357
Immobilisations incorporelles	**2 927 593**	**2 924 381**	**3 212**	**6 357**
Immobilisations corporelles	**727 989**	**688 636**	**39 353**	**60 295**
Participations	55 631 553		55 631 553	55 699 803
Autres immobilisations financières	1 461 491		1 461 491	11 326 870
Immobilisations financières	**57 093 044**		**57 093 044**	**67 026 673**
TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE	**60 748 626**	**3 613 017**	**57 135 609**	**67 093 325**
Créances clients et comptes rattachés	1 696 818		1 696 818	1 068 854
Autres créances	24 750 158		24 750 158	26 642 513
Disponibilités	46 798 038		46 798 038	25 201 212
Charges constatées d'avance	2 349 055		2 349 055	618 573
TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT	**75 594 070**		**75 594 070**	**53 531 152**
Ecarts de conversion actif	2 242 524		2 242 524	80 174
TOTAL DES COMPTES DE REGULARISATION	**2 242 524**		**2 242 524**	**80 174**
TOTAL DE L'ACTIF	**138 585 220**	**3 613 017**	**134 972 203**	**120 704 651**

Bilan (suite)

PASSIF	Exercice 2020 [12 mois]	Exercice 2019 [12 mois]
Capital social	37 030 335	33 230 570
Primes d'émission	519 940 192	509 786 388
Réserves Réglementées		0
Report à nouveau	(443 643 501)	(422 612 927)
Résultat de l'exercice	(12 088 216)	(21 030 573)
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES	**101 238 810**	**99 373 458**
Provisions pour risques	2 242 524	80 174
Provisions pour charges	754 184	549 345
PROVISIONS POUR RISQUES & CHARGES	**2 996 708**	**629 519**
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES	**-**	**-**
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	18 957 822	12 000 000
Emprunts et dettes financières divers	3 924 972	3 824 754
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	1 388 016	3 579 924
Dettes fiscales & sociales	1 290 407	1 296 996
Produits constatés d'avance	5 173 529	0
TOTAL DES DETTES	**30 734 746**	**20 701 674**
Ecart de conversion Passif	**1 939**	**0**
TOTAL DU PASSIF	**134 972 203**	**120 704 651**

COMPTE DE RESULTAT	Exercice 2020 [12 mois]	Exercice 2019 [12 mois]
Production vendue (services)	288 765	544 237
CHIFFRE D'AFFAIRES	**288 765**	**544 237**
Redevances pour concessions de brevet	14 299 990	3 507 497
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges	12 794	974 790
Autres produits - redevances pour concessions de brevet	4	23
PRODUITS D'EXPLOITATION	**14 601 553**	**5 026 547**
Autres achats et charges externes	(11 686 215)	(15 292 509)
Impôts, taxes et versements assimilés	(74 522)	(61 663)
Salaires et traitements	(2 219 207)	(2 252 066)
Charges sociales	(1 170 468)	(1 018 879)
Dotations aux amortissements sur immobilisations	(32 737)	(34 295)
Dotations aux provisions sur immobilisations		(581 240)
Dotations aux provisions pour risques & charges	(204 839)	(107 965)
Autres charges	(1 816 055)	(1 655 276)
CHARGES D'EXPLOITATION	**(17 204 043)**	**(21 003 893)**
RESULTAT D'EXPLOITATION	**(2 602 490)**	**(15 977 346)**
Autres intérêts et produits assimilés	1 386 717	2 263 934
Produit sur cessions de valeurs mobilières de placement	109 060	0
Reprises sur provisions et transferts de charges	7 733 801	897 001
Différences positives de change	387 729	293 428
Produits sur cessions du prêt obligataire et de la participation minoritaire	5 000 000	0
PRODUITS FINANCIERS	**14 617 307**	**3 454 363**

Dotations financières aux amortissements et provisions	(2 242 524)	(8 132 041)
Intérêts et charges assimilées	(1 668 416)	(1 091 587)
Différences négatives de change	(1 270 323)	(141 617)
Charge sur las cession du prêt obligatoire et participation minoritaire	(19 573 035)	
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement	(80 482)	0
CHARGES FINANCIERES	**(24 834 780)**	**(9 365 245)**
RESULTAT FINANCIER	**(10 217 473)**	**(5 910 882)**
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS	**(12 819 963)**	**(21 888 228)**
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	(3 926)	(6 411)
Charges exceptionnelles sur opérations en Capital	0	0
RESULTAT EXCEPTIONNEL	**(3 926)**	**(6 411)**
Crédit impôt recherche - (Impôt sur les bénéfices)	(735 673)	(864 066)
TOTAL DES PRODUITS	29 218 860	8 480 910
TOTAL DES CHARGES	(41 307 076)	(29 511 483)
PERTE	**(12 088 216)**	**(21 030 573)**

7.4 Informations sur les délais de paiement des clients / fournisseurs

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

Le solde des dettes à l'égard des fournisseurs, au 31 décembre 2020, est présenté ci-après par date d'échéance :

	Factures reçues non réglées à la date de cloture de l'exercice dont le terme est échu						Factures émises non réglées à la date de cloture de l'exercice dont le terme est échu					
	0 Jour (Indicatif)	1 à 30 Jours	31 à 60 Jours	61 à 90 Jours	91 Jours et plus	Total (1 jour et plus)	0 Jour (Indicatif)	1 à 30 Jours	31 à 60 Jours	61 à 90 Jours	91 Jours et plus	Total (1 jour et plus)
(A) Tranches de retard de paiement												
Nombre de Factures Concernées	103					**103**						
Montant total TTC des factures concernées	1,415,850	4,885	1,422	51	56,733	**1,478,941**						
Pourcentage du Montant total TTC des achats de l'exercice	9.20%	0.03%	0.01%	0.00%	0.37%	**15,387,239**						
Pourcentage du chiffre d'affaires TTC de l'exercice												
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées												
Nombre des Factures			1		4	**5**						
Montant des Factures			925		56,637	**57,562**						

7.5 Recherche et développement

Les programmes de recherche et développement du Groupe sont décrits à la section 5.1.5 « le portefeuille de la société » du Document d'enregistrement universel.

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

La part externalisée des travaux de recherche et de développement représentait au 31 décembre 2020 75,4% des dépenses globales de recherche et de développement de la Société.

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

Un résumé des dépenses de recherche et développement de la Société pour les trois derniers exercices est présenté ci-dessous :

(en milliers d'euros)	**R&D**	**Poids des dépenses R&D sur le total des dépenses administratives et R&D (en pourcentage)**
2020	12 728	65%
2019	17 747	69%
2018	16 331	63%

7.6 Dépenses de recherche et développement par projet

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

	Au 31 décembre	
	2020	**2019**
	En milliers d'euros	
Dépenses internes	4 375	4 266
Dépenses externes	8 226	13 375
ZERVIATE	*(9)*	*246*
NCX 4251	*673*	*3 148*
*NCX 470 **	*6 715*	*8 020*
Autres frais non alloués par projets	*847*	*1 961*
Autres dépenses	127	106
Total des frais de R&D	**12 728**	**17 747**

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

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

En milliers d'euros	**Exercice**	
	2020	**2019**
Dépenses liées au portefeuille de brevets	445	515

8. TRÉSORERIE ET CAPITAUX

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

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

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

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

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

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

l'accord initial seraient à nouveau applicables. Les redevances échelonnées de 6% à 12% de l'accord original restent inchangées et s'appliqueront aux ventes dans les territoires initiaux et supplémentaires.

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

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

En août 2020, Nicox a concédé à ITROM les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIATE à Bahreïn, en Égypte, en Irak, en Jordanie, au Koweït, au Liban, en Libye, à Oman, au Qatar, au Royaume d'Arabie Saoudite, aux Émirats Arabes Unis et au Yémen. Nicox pourrait recevoir des redevances de 15% sur les ventes nettes de ZERVIATE dans certains territoires clés et de 10% dans d'autres territoires. Nicox a reçu un paiement d'étape non significatif à la signature de l'accord et pourrait recevoir un paiement d'étape lors du lancement commercial de ZERVIATE. ITROM sera responsable, à ses frais, des activités de développement et de commercialisation de ZERVIATE dans les territoires cités dans l'accord. L'approbation de ZERVIATE devrait pouvoir intervenir sur la seule base du dossier d'autorisation de mise sur le marché américain approuvé.

Les paiements d'étapes et les redevances à reconnaitre en 2020 au titre des accords décrits ci-dessus ne permettront pas de couvrir les dépenses opérationnelles de la Société.

Au 31 décembre 2020, la trésorerie, et les équivalents de trésorerie consolidés de Nicox s'élevaient à € 47,2 millions contre € 28,1 millions au 31 décembre 2019. En janvier 2019, la Société a conclu avec Kreos Capital un financement par emprunt obligataire pouvant atteindre 20 millions d'euros, structuré sous la forme d'une émission obligataire et comportant 3 tranches. Ces tranches ont toutes été sousrcrites en 2019, les fonds de la dernière tranche n'ayant toutefois été reçus que le 2 janvier 2020. Nicox a également obtenu en 2020 un prêt garanti par l'état d'un montant de €2,0 millions d'euros dans le contexte de la pandémie de la Covid-19. Par ailleurs la Société a réalisé une augmentation de capital

auprès d'investisseurs privés institutionnels d'un montant brut de €15,0 millions d'euros en décembre 2020 qui lui ont permis d'étendre ses capacités de financement au-delà de 12 mois.

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

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

TYPES D'OPÉRATIONS	**1996**	**1997**	**1999**	**2001**	**2004**	**2006**	**2007**	**2009**	**2015**	**2016**	**2017**	**2019**	**2020 2020**	**Total**
Capital Risque	2,0	6,3												8,3
Introduction en Bourse (Paris)			33,2											33,2
Offre				59,3			129,7	69,9						258,9
Private investment in public entity (PIPE)					26,0	45,5		30,5	27,0	18,0	26,25	12,5	15,0	200,75
Private investment in public entity (PIPE) – Pfizer							15,0							15,0
TOTAL	**2,0**	**6,3**	**33,2**	**59,3**	**26,0**	**45,5**	**144,7**	**100,4**	**27,0**	**18,0**	**26,25**	**12,5**	**15,0**	**516,15**

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

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

8.2.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles.

- En 2020, les flux de trésorerie nets résultants de l'activité s'élèvent à € (5,4) millions contre € (16,0) millions en 2019. La diminution de la consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelle s'explique par l'augmentation du chiffre d'affaire net de € 6,0 millions en 2020 par rapport à 2019 ainsi que par une diminution des dépenses de recherche et développement de € 5,0 millions en 2020 par rapport à 2019. Cette diminution des dépense de recherche et développement est consécutive à l'initiation des études de phase 3 (Mont Blanc et Denali) pour le NCX 470 et de l'étude de phase 2b (Mississipi) pour le NCX 4251 intervenues respectivement en juin, novembre et décembre 2020. L'effort de recherche et développement de la Société est resté soutenu en 2020 mais s'est concentré essentiellement sur la deuxième partie de l'année avec 3 études cliniques démarrées au cours des sept derniers mois.

- **Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement.**
- Les flux de trésorerie liés à des activités d'investissement s'élèvent à €4,9 millions en 2020 contre €(0,1) million en 2019. Le flux de €4,9 millions en 2020 provient de la cession en juillet de la participation minoritaire de la Société dans Iris TopCo et de son prêt obligataire à VISUfarma cédés au principal actionnaire de ces sociétés GHO Capital.
- **Flux de trésorerie net liés aux activités de financement.**
- Les flux de trésorerie liés à des activités de financement s'élèvent à €19,6 millions en 2020 contre €22,1 millions en 2019 et sont consécutives en 2020 à (i) un emprunt obligataire pour un flux net de €4,1 millions à (ii) un prêt garanti par l'Etat pour €2,0 millions d'euros à (iii) a une levée de fond par émission d'actions nouvelles auprès d'investisseurs institutionnels pour €13,9 millions nets et à (iv) des locations financement pour €(0,4) millions.
- En 2019, Les flux de trésorerie liés à des activités de financements sont consécutifs à (i) un emprunt obligataire pour un flux net de €11,0 millions, (ii) a une levée de fond par émission d'actions nouvelles auprès d'investisseurs institutionnels pour €11,3 millions, et (iii) à des locations financement pour € (0,2) millions.

- **Informations sur les besoins de financement et la structure de financement de la Société**
- Au troisième trimestre 2020, le Groupe a conclu des contrats de prêts garantis par l'Etat avec la Société Générale et le LCL d'un montant total de €2 millions dans le contexte de la pandémie de la COVID-19. Ces prêts, qui ne sont garantis par aucun actif du Groupe, sont garantis par l'Etat à hauteur de 90 % avec une maturité initiale de 12 mois pouvant être étendue de 12 mois supplémentaires et la possibilité pour Nicox d'étendre la période de remboursement de 1 à 5 ans supplémentaires.En janvier 2019, la Société a conclu un emprunt obligataire avec Kreos Capital qui prévoyait un emprunt total pouvant atteindre 20 millions d'euros. Le prêt était structuré en trois tranches d'obligations garanties de premier rang, la deuxième tranche étant divisée en deux sous-tranches. La première tranche de 8 millions d'euros a été versée le 1er février 2019, la première sous-tranche d'un montant de 4 millions d'euros a été versée le 1er novembre 2019, la seconde sous-tranche de 3 millions d'euros et la dernière tranche de 5 millions d'euros ont été appelées le 12 décembre 2019 et versées le 2 janvier 2020. La Société est tenue d'effectuer des paiements d'intérêts de 9.25% sur le montant de chaque tranche de prêt pendant un an, puis de rembourser les intérêts et le principal en 36 mensualités égales, la dernière mensualité étant prépayée au moment de l'émission de chaque tranche. De plus, le Groupe a versé des frais de transaction de 1,25% de la valeur nominale des obligations à émettre, toutes tranches confondues, et s'est engagé à verser un paiement final de 2% de la valeur nominale des obligations effectivement souscrites pour chaque tranche à la date d'échéance ou plus tôt, en cas de résiliation. Le 28 janvier 2021, les parties ont amendé l'accord de financement obligataire avec Kreos Capital pour introduire une période supplémentaire d'une année, à compter du 1er février 2021, durant laquelle le remboursement sera limité aux seuls intérêts portant sur le principal restant dû et pour étendre la durée du prêt de 6 mois jusqu'en juillet 2024. Cette période d'une année pendant laquelle seuls les intérêts seront payés apportera une flexibilité financière supplémentaire d'environ €5,5 millions pour financer les activités de développement prévues en 2021. Le taux d'intérêt des obligations reste inchangé en conséquence de cet amendement. Au 1er février 2021, le capital restant dû au titre de l'emprunt obligataire conclu avec Kreos Capital en janvier 2019 était de €16,1 millions. Dans le contexte de cet accord, Kreos a reçu, en 2019, 308 848 bons de souscriptions d'actions permettant de souscrire 308 848 actions ordinaires Nicox au prix d'exercice de 5,99 euros par action sur une période de cinq ans et en 2021, 100 000 bons de souscriptions d'actions permettant de souscrire 100 000 actions ordinaires Nicox au prix d'exercice de 4,2344 euros par action sur une période de cinq ans. Il n'y a pas d'autre bons de souscriptions d'actions à émettre dans le contexte de cet accord. Il s'agit d'un financement obligataire de premier rang garanti par des sûretés portant sur certains actifs corporels et incorporels du Groupe, notamment des brevets relatifs au produit VYZULTA, les titres de la filiale Nicox Ophthalmics, Inc., ainsi qu'un nantissement des comptes bancaires et de toute créance supérieure à €100 000.

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

Les suretés apportées en garantie de l'emprunt ci-dessus décrit pourraient restreindre l'utilisation des capitaux de la Société si celle-ci faisait défaut dans le contexte du remboursement de cet emprunt. Le cas échéant cette restriction pourrait influer négativement sur la bonne conduite des activités de la Société (voir section 3.1.1 « risques liés à la consommation de trésorerie »).

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

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

9. ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE

Les activités de développement, approbation, fabrication et commercialisation des produits pharmaceutiques sont très réglementées. Pour plus d'informations, se reporter à la section 3.2.8 « Risques liés aux contraintes réglementaires » du présent document d'enregistrement universel.

10. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

Les évènements importants depuis le 1er janvier 2021 sont décrits à la section 5.4.2 du Document d'enregistrement universel.

Les incertitudes liées aux perspectives et à l'activité sont décrits à la section 3 du Document d'enregistrement universel.

Il n'est intervenu depuis la clôture de l'exercice 2020 aucun changement significatif de la performance financière du groupe.

11. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

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

12. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE

12.1 Composition et fonctionnement des organes d'administration, de direction et de surveillance

L'administration de Nicox SA est confiée à un Conseil d'administration qui comprend actuellement 6 membres dont 5 sont indépendants.

La Société s'attache à respecter le principe de représentation équilibrée des hommes et des femmes prévu par L. 225-17 du Code de commerce. Le Conseil d'administration compte actuellement deux femmes. L'écart entre le nombre d'hommes (4) et de femmes (2) n'est donc pas supérieur à deux conformément aux dispositions des articles L.22-10-3 et L.225-18-1 du Code de commerce dans les sociétés dont le Conseil d'administration est composé au plus de huit membres.

Les informations relatives aux organes d'administration et de direction de la Société et notamment la déclaration négative figurent dans la section 12.2 « Conflits d'intérêt, engagements relatifs aux nominations, restrictions aux cessions de titres de la Société » du document d'enregistrement universel.

12.1.1 Conseil d'administration

Le tableau ci-dessous récapitule l'ensemble des mandats et fonctions en cours exercés dans toute société par chacun des administrateurs en fonction au cours de l'année 2020 ainsi que tout autres mandats échus exercés au cours des cinq dernières années.

Mandats Sociaux	Mandats au sein de la Société			Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du document d'enregistrement universel					
Nom - Prénom date de naissance	**Date de première nomination**	**Date d'échéance du mandat en cours**	**Fonction principale exercée dans la Société**	**Fonctions exercées**	**Dénomination ou raison sociale**	**Forme juridique**	**Pays du siège social**	**Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années**	**Actions Nicox détenues au 31/12/2020**
Garufi Michele 03/02/1954	15/02/1996	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2020	PDG	Administrateur	LaMed Pharma	Srl	Italie	Administrateur d'Eagle Eye Biosciences (Suisse)	567 051
				Administrateur	NaNoRetinal	Inc.	Etats-Unis	Administrateur de Novaera (Italie)	
								Administrateur de Lica AS (Suède)	
								Administrateur d'Iris TopCo (VISUFARMA) (Royaume-Uni)	
								Administrateur de OncoBiotek Srl (Italie)	
								Administrateur de Novus Pharma SpA (Italie)	

Mandats Sociaux	Mandats au sein de la Société			Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du document d'enregistrement universel					
Nom - Prénom date de naissance	**Date de première nomination**	**Date d'échéance du mandat en cours**	**Fonction principale exercée dans la Société**	**Fonctions exercées**	**Dénomination ou raison sociale**	**Forme juridique**	**Pays du siège social**	**Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années**	**Actions Nicox détenues au 31/12/2020**
Labbé Jean-François 15/03/1950	16/06/2010	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2023	Administrateur indépendant	Administrateur	Deinove	SA	France	Administrateur de Transgène SA (France) jusqu'en juin 2018	0
			Président du Comité d'Audit	Managing Director	SpePharm Holding	BV	Pays-Bas	Administrateur d'Algotherapeutix (France) jusqu'en septembre 2020	
			Membre du Comité des rémunérations						

Mandats Sociaux	Mandats au sein de la Société			Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du document d'enregistrement universel					
Nom - Prénom date de naissance	**Date de première nomination**	**Date d'échéance du mandat en cours**	**Fonction principale exercée dans la Société**	**Fonctions exercées**	**Dénomination ou raison sociale**	**Forme juridique**	**Pays du siège social**	**Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années**	**Actions Nicox détenues au 31/12/2020**
von Bidder Luzi Andreas 09/04/1953	11/08/2014	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2020	Administrateur indépendant	Président du Conseil d'administration	EyeSense	AG	Suisse	Sequana Medical (Suisse)	10 000
			Membre du Comité d'audit	Administrateur	Ferring	SA	Suisse	Solvias AG (Suisse)	
			Membre du Comité de gouvernance d'entreprise	Administrateur	Ixodes	AG	Suisse		
				Administrateur	Oculocare	AG	Suisse		
				Administrateur	Orasis	Limited	Israel		

Mandats Sociaux	Mandats au sein de la Société			Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du document d'enregistrement universel					
Nom - Prénom date de naissance	**Date de première nomination**	**Date d'échéance du mandat en cours**	**Fonction principale exercée dans la Société**	**Fonctions exercées**	**Dénomination ou raison sociale**	**Forme juridique**	**Pays du siège social**	**Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années**	**Actions Nicox détenues au 31/12/2020**
Kaplan Les 06/08/1950	22/10/2014	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2021	Administrateur Indépendant					Administrateur d'Acadia Pharmaceuticals, Inc. (USA)	82 034
			Président du Comité science et technologie					Président du Conseil d'administration d'Aciex Therapeutics, Inc. (USA)	
			Membre du Comité de gouvernance d'entreprise					Administrateur de Neurotech, Inc. (USA)	

Mandats Sociaux	Mandats au sein de la Société			Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du document d'enregistrement universel					
Nom - Prénom date de naissance	**Date de première nomination**	**Date d'échéance du mandat en cours**	**Fonction principale exercée dans la Société**	**Fonctions exercées**	**Dénomination ou raison sociale**	**Forme juridique**	**Pays du siège social**	**Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années**	**Actions Nicox détenues au 31/12/2020**
Graves Adrienne 14/12/1953	08/08/2014	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2020	Administrateur indépendant	Administrateur	Retina Global	Fondation	Etats-Unis	Administrateur d'Envisia, Inc. (Etats-Unis)	0
			Présidente du Comité des rémunérations	Administrateur	Qlaris Bio	Inc.	Etats-Unis	Administrateur d' Aerpio Therapeutics, Inc. (Etats-Unis)	
			Membre du Comité science et technologie	Administrateur	TherOptix	Inc.	Etats-Unis	TearLab Inc (Etats-Unis)	
				Administrateur	Foundation Fighting Blindness	Fondation	Etats-Unis	Administrateur d' Encore Vision Inc. (Etats-Unis)	
				Administrateur	Surface Ophthalmics	Inc.	Etats-Unis	Administrateur d' Akorn Inc. (Etats-Unis) jusqu'en septembre 2020	
				Administrateur	Oxurion	NV	Belgique		
				Administrateur	Greenbrook TMS		Canada		
				Administrateur	Iveric Bio		Etats-Unis		
				Administrateur	Glaucoma Research Foundation	Fondation	Etats-Unis		
				Administrateur	ASCRS Foundation	Fondation	Etats-Unis		
				Administrateur	Himalayan Cataract Project	Fondation	Etats-Unis		
				Administrateur Emérite	American Academy of Ophthalmology Foundation	Fondation	Etats-Unis		

Mandats Sociaux	**Mandats au sein de la Société**			**Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du document d'enregistrement universel**					
Nom - Prénom date de naissance	**Date de première nomination**	**Date d'échéance du mandat en cours**	**Fonction principale exercée dans la Société**	**Fonctions exercées**	**Dénomination ou raison sociale**	**Forme juridique**	**Pays du siège social**	**Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années**	**Actions Nicox détenues au 31/12/2020**
Silvernail Lauren 07/09/1958	16/05/2017	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2020	Administrateur indépendant	Chief Financial Officer	Evolus	Inc.	Etats-Unis	Revance Therapeutics, CFO et Chief Business Officer	0
			Membre du Comité des rémunérations						
			Membre du Comité d'audit						
			Présidente du Comité de gouvernance d'entreprise						

12.1.2 Comité de direction

Le Comité de direction de Nicox se compose actuellement de quatre personnes :

Nom (âge)	Date embauche ou de première nomination	Fonctions occupées au sein du groupe Nicox
Michele Garufi (67)	1996	Président Directeur Général
Gavin Spencer (51)	2005	Vice-Président Exécutif & Chief Business Officer
Sandrine Gestin (53)	1999	Vice-Présidente, Finances
Emmanuelle Pierry (52)	2002	General Counsel, Head of Legal Affairs

Le Docteur José Boyer a été membre du Comité de direction du 16 octobre 2020 au 31 janvier 2021. ll continue d'exercer les fonctions de Interim Head of R&D.

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

Gavin Spencer – Vice-Président Exécutif & Chief Business Officer – Dr. Spencer est Chief Business Officer depuis 2017. Il était auparavant Vice-Président Exécutif Corporate Development depuis 2012. Il a rejoint la société Nicox en 2005. Avant de rejoindre Nicox, le Dr. Spencer a occupé le poste de Manager Senior, nouvelles technologies et innovation de produits chez Novartis Consumer Health où il était responsable de l'identification, évaluation et développement de nouvelles technologies. Le Dr. Spencer a commencé sa carrière chez Boots Healthcare International dans le développement et l'évaluation de nouveaux produits. Le Dr. Spencer a plus de 24 ans d'expérience managériale et opérationnelle dans les sciences de la vie où il a occupé de nombreuses fonctions stratégiques. Il a eu un rôle clé dans la construction et la gestion des partenariats, notamment l'accord avec Pfizer en 2006, l'accord avec Bausch+Lomb en 2010, la transaction avec VISUfarma en 2016 et la collaboration avec Ocumension. Le Dr. Gavin Spencer a été diplômé avec mention en chimie et est titulaire d'un doctorat en chimie de l'Université d'Aberdeen.

Sandrine Gestin – Vice Présidente, Finances – Madame Gestin a rejoint Nicox en 1999 et a occupé plusieurs postes au sein de la Société dont celui de directeur comptable, contrôleur financier et, plus récemment, VP Finance. Avant de rejoindre Nicox, Madame Gestin a travaillé pendant 10 ans chez IBM France et s'occupait de la consolidation des filiales à l'étranger. Madame Gestin a un diplôme MSTCF (Maîtrise des Sciences et Techniques Comptables et Financières) de l'IAE (Institut d'administration des entreprises), Nice, France.

Emmanuelle Pierry – General Counsel, Head of Legal – Madame Pierry est en charge des affaires juridiques de la société Nicox depuis 2002. Avant de rejoindre Nicox, Madame Pierry a été avocat au Barreau de Paris pendant 10 ans, avec une pratique de conseil et de contentieux dans des cabinets d'avocats internationaux à Paris. Elle est titulaire du Certificat d'Aptitude à la Profession d'Avocat, d'un Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées (DESS – Master 2) de l'Université Paris I, Panthéon Sorbonne et du diplôme de l'Institut de Droit des Affaires de l'Université Paris II, Panthéon -Assas.

José Boyer - membre du Comité de direction du 16 octobre 2020 au 31 janvier 2021 suite au départ de tomas Navratil. ll continue d'exercer les fonctions de Vice President et Head of R&D par interim de Nicox depuis octobre 2020. Le Dr. Boyer a plus de 30 années d'expérience dans les domaines de la recherche universitaire et le développement de médicaments dans l'industrie pharmaceutique. Il a exercé des fonctions de direction dans le développement en ophtalmologie chez Parion Biosciences et Inspire Pharmaceuticals.

Tomas Navratil a été Vice-Président Exécutif, Head of R&D du groupe Nicox, General Manager of Nicox Ophthalmics, Inc jusqu'au 16 octobre 2020, data à laquelle il a quitté le groupe. Le Dr. Navratil avait rejoint Nicox en janvier 2018. Avant de rejoindre Nicox, le Dr. Navratil a occupé la fonction de Senior Vice-Président du développement au sein d'Envisia Therapeutics, une société de biotechnologie non cotée axée sur le développement de nouvelles thérapies oculaires. Auparavant, le Dr. Navratil a occupé plusieurs postes de direction, dont le dernier était Directeur des affaires médicales et scientifiques au sein d'Inspire Pharmaceuticals dans le domaine de la découverte et du développement clinique de médicaments. Il est l'inventeur de plusieurs brevets et est l'auteur de plusieurs publications sur l'administration oculaire et pulmonaire de médicaments et le développement de produits. Il est titulaire d'un Bachelor of Science et d'un Doctorat en chimie de l'Université de Caroline du Nord à Chapel Hill.

12.1.3 Comité consultatif clinique

Au cours de l'année 2020, du fait de la situation sanitaire et de l'annulation des congrès scientifiques aucune réunion formelle d'experts n'a pu être organisée. Néanmoins, aux Etats-Unis, plusieurs rencontres individuelles ou conférences téléphoniques avec des experts du glaucome et de la blépharite ont eu lieu pour présenter et discuter les protocoles des études cliniques de phase 2 pour le NCX 4251 (NCX-4251-02) et de phase 3 pour le NCX 470 (NCX-470-02 et NCX-470-03).

12.2 Conflits d'intérêt, engagements relatifs aux nominations, restrictions aux cessions de titres de la Société

Conformément au Code de gouvernance d'entreprise MiddleNext actualisé et au Règlement intérieur du Conseil d'administration, le Conseil d'administration a examiné, en décembre 2020, l'existence potentielle de conflits d'intérêt et a pris acte que tous les administrateurs avaient confirmé par écrit ne pas avoir de conflit d'intérêt avec leur mandat social au sein de Nicox SA.

A la connaissance de la Société, il n'existe donc pas de conflit d'intérêt potentiel entre les devoirs des administrateurs à l'égard de la Société et leurs intérêts privés et/ou d'autres intérêts ou fonctions.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas de prêts ou garanties consentis aux mandataires sociaux ou dirigeants et la Société n'utilise pas d'actifs appartenant aux mandataires sociaux ou dirigeants et la Société ou à leurs proches.

A la connaissance de la Société aucun mandataires sociaux ou dirigeant n'a fait l'objet :

- d'une condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une faillite, mise sous séquestre, liquidation ou placement d'entreprises sous administration judiciaire au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une mise en cause et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou règlementaires (y compris des organismes professionnels désignés) au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une déchéance par un tribunal du droit d'exercer la fonction de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années au moins.

Les restrictions de conservation de certains titres Nicox appartenant à Michele Garufi sont décrites à la section 13.1« politique de rémunération des mandataires sociaux à compter du 1er janvier 2021 » du document d'enregistrement universel.

Il n'existe aucun arrangement ou accord conclu avec les principaux actionnaires ou cocontractants de la Société en vertu duquel l'une quelconque des personnes visées à la section 12.1« Composition et fonctionnement des organes d'administration, de direction et de surveillance » du présent document d'enregistrement universel a été sélectionnée en tant que membre d'un organe d'administration de direction ou de surveillance ou en tant que Directeur Général. Il est toutefois précisé que Monsieur Jean-François Labbé avait été nommé, en 2010, à la demande d'un actionnaire, la Banque Publique d'Investissement (BPI – ex. Fonds Stratégique d'Investissement).

13. REMUNERATION ET AVANTAGE

13.1 Politique de rémunération des mandataires sociaux à compter du 1er janvier 2021

La politique de rémunération prend en compte l'intérêt social de la Société et des filiales et contribue à la stratégie commerciale ainsi qu'à la pérennité de la Société en allouant une part variable conditionnée pour les administrateurs à la présence aux réunions du Conseil d'administration ou des comités du Conseil d'administration, et pour le Président Directeur Général conditionnée à la réalisation d'objectifs opérationnels liés aux phases de développement de certains produits de la Société ainsi que des objectifs liés à la situation financière et en particulier au niveau de trésorerie de la Société. La politique de rémunération des mandataires sociaux associent ainsi ces derniers à la bonne marche de la Société et favorise l'alignement de leurs intérêts avec l'intérêt social et l'intérêt des différents actionnaires.

La politique de rémunération des mandataires sociaux est arrêtée par le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité des rémunérations. La politique de rémunération, qui se veut encourageante et fidélisante, doit être révisée quand elle ne permet plus d'offrir une structure de rémunération cohérente en conformité avec les pratiques de marché observées dans des sociétés françaises et étrangères comparables tant en termes d'activité que de capitalisation boursière. Les conditions de rémunération et d'emploi des salariés de la Société font également partie intégrante du processus de détermination et de révision de la politique de rémunération en étant prises en compte dans l'analyse de cohérence de la structure de rémunération mise en place par la Société.

Cette politique de rémunération est établie dans le respect des mesures mises en place par la Société pour prévenir les conflits d'intérêts. Ainsi, le Président Directeur Général n’est pas membre du Comité des rémunérations.

La politique de rémunération des mandataires sociaux décrite à la présente section s'appliquera aux mandataires sociaux nouvellement nommés ou dont le mandat est renouvelé, et ce dans l'attente le cas échant de son approbation par l'assemblée générale des actionnaires.

L’assemblée générale des actionnaires du 16 juin 2020 a fixé à 350 000 euros le montant annuel maximum de la rémunération que le Conseil d’administration peut répartir entre ses membres et ceux des comités spécialisés.

Le montant et les modalités de versement de cette rémunération, tels que décidés par le Conseil d’administration le 17 décembre 2020, sont les suivants : versement de 60 000 euros à chacun des administrateurs compte tenu de leur assiduité tant aux séances du Conseil d’administration qu’aux réunions des Comités.

Le Président Directeur Général ne bénéficie pas de rémunération en sa qualité d'administrateur.

Il est rappelé que les administrateurs sont nommés pour quatre ans et, le cas échéant, peuvent être révoqués librement par l’assemblée générale ordinaire de la Société.

Les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature qui peuvent être accordés au Président Directeur Général en raison de son mandat à compter du 1er janvier 2021 ont été arrêtés par le Conseil d’administration, sur recommandation du Comité des rémunérations, lors de sa séance en date du 17 décembre 2020.

Le Conseil d'administration s'est attaché à vérifier que la structure de la rémunération du Président Directeur Général, ses composantes et ses montants tenaient compte de l'intérêt social de la Société, des pratiques de marché et du niveau de performances attendues.

Le Conseil d'administration a ainsi arrêté la politique de rémunération du Président Directeur Général à compter du 1er janvier 2021 comme suit :

- une rémunération fixe annuelle de 350 000 euros ;
- une rémunération variable annuelle pouvant atteindre 50 % de la rémunération fixe annuelle, déterminée en fonction de l'atteinte des objectifs société pour 2021. Ces objectifs société incluent notamment des objectifs opérationnels liés aux phases de développement de certains produits de la Société ainsi que des objectifs liés à la situation financière. Il est précisé que la réalisation des objectifs devra être évaluée par le Conseil d'administration en appliquant les différents critères financiers et non-financiers retenus.
- un avantage en nature consistant en l'usage d'un véhicule de fonction ;
- absence de rémunération variable pluriannuelle ;
- absence d'indemnité relative à une clause de non-concurrence ;
- absence de régime de retraite supplémentaire ;
- absence de rémunération en qualité d'administrateur ;
- une indemnité de départ en cas de révocation de ses fonctions de Directeur Général ou de Président du Conseil d'administration, sauf cas de révocation pour faute grave. Le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil qu'au moins un produit pharmaceutique approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe au moment de cette révocation ;
- Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation ;
- Il n'est pas prévu de conditions de résiliation pour cet engagement pris par la Société.

Le Président Directeur Général est affilié au régime obligatoire de retraite (tranches A à C). Il n'est affilié à aucun régime de retraite complémentaire.

Le Conseil d'administration appréciera d'ici l'Assemblée générale ordinaire annuelle appelée à approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020 si, compte tenu des autorisations conférées par les actionnaires, il est opportun d'attribuer au Président Directeur Général un complément d'actions gratuites et/ou d'options de souscription d'actions au-delà des attributions d'ores et déjà réalisées.

Lors de sa réunion du 14 janvier 2021, le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité des rémunérations, a décidé l'attribution de 135 000 options de souscription d'actions au Président Directeur Général.

- Ces 135 000 options seront exerçables au prix de € 3,5181 entre le et sont exerçables à compter du 14 janvier 2023 et jusqu'au 14 janvier 2029, à condition que le Conseil d'administration ait constaté l'atteinte, à hauteur de 70 % au moins, des objectifs société pour 2021 ;
- dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués (s'entendant comme 50 % des 135 000 options de souscription d'actions attribuées plus une) sera annulée, l'autre moitié des droits demeurant acquis au bénéficiaire et exerçables immédiatement sous réserve de la condition de présence dans le Groupe ;
- 10 % des actions à provenir des 135 000 options de souscription d'actions devront être conservés par le Président Directeur Général au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

Il est rappelé que le Président Directeur Général est nommé pour quatre ans, son mandat d'administrateur est révocable librement et à tout moment par l'assemblée générale ordinaire de la Société, et son mandat de directeur général est révocable librement et à tout moment par le Conseil d'administration.

En application de l'article L.22-10-8, II du Code de commerce, la politique de rémunération des mandataires sociaux décrite à la présente section 13.1 sera soumise à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire annuelle appelée à approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

13.2 Rémunération des mandataires sociaux au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2020

13.2.1 Rémunération du Président Directeur Général au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2020

Conformément à l'article L.22-10-34 du Code de commerce, les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués à Michele Garufi, Président Directeur Général, au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2020 seront soumis à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire annuelle appelée à approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020. Le versement des éléments de rémunération variables ou exceptionnels est conditionné à l'approbation des actionnaires.

Les tableaux figurant ci-après intègrent les rémunérations et les avantages de toute nature dus et versés ou attribués à Michele Garufi, Président Directeur Général, au titre des exercices clos le 31 décembre 2020 et le 31 décembre 2019 par (i) la Société, (ii) les sociétés contrôlées, au sens de l'article L. 233-16 du Code de commerce, par la société dans laquelle le mandat est exercé, (iii) les sociétés contrôlées, au sens de l'article L. 233-16 du Code de commerce, par la ou les société(s) qui contrôle(nt) la société dans laquelle le mandat est exercé et (iv) la ou les société(s) qui contrôle(nt) au sens du même article, la société dans laquelle le mandat est exercé. La Société appartenant à un Groupe à la date du Document d'enregistrement universel, l'information porte sur les sommes versées par toutes les sociétés de la chaîne de contrôle, que ces rémunérations soient ou non en lien avec le mandat exercé dans la Société.

13.2.1.1 Synthèse des rémunérations du Président Directeur Général de la Société

Le montant de la rémunération fixe au titre de l'exercice 2020 s'élève à 350 000 euros, dont 30 000 euros en rémunération de fonctions salariées en qualité de "*Strategic Advisor for Development*" de

Nicox Research Institute, Srl. La rémunération fixe représente 70% de sa rémunération totale au titre de l'exercice 2020.

Le montant des avantages en nature, liés au bénéfice de l'usage d'un véhicule de fonction, s'élève à 3.204,00 euros au titre de 2020.

La rémunération totale du Président Directeur Général de la Société est en ligne avec la politique de rémunération adoptée lors de l'assemblée générale ordinaire du 16 juin 2020 et contribue aux performances à long terme de la Société, l'atteinte d'objectifs société liés à la stratégie du Groupe ayant donné lieu au versement d'une rémunération variable et à l'attribution gratuite d'actions.

Le tableau ci-après présente la synthèse des rémunérations versées et la valorisation des options et actions attribuées au Président Directeur Général, seul dirigeant mandataire social de la Société, au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2019 et de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

Michele Garufi Président Directeur Général	**Exercice 2019**	**Exercice 2020**
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau suivant)	€ 510 724	€ 504 4
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées	-	-
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	€ 98 100	€ 258 100
Valorisation des actions gratuites attribuées au cours de l'exercice	€ 58 300	€ 71 400
Valorisation des autres plans de rémunération de long terme	-	-
TOTAL	**€ 667 123**	**€ 831 474**

13.2.1.2 Ventilation des rémunérations du Président Directeur Général de la Société

Le tableau ci-après présente la ventilation de la rémunération fixe, variable et autres avantages octroyés au Président Directeur Général seul dirigeant mandataire social de la Société, au titre des exercices clos le 31 décembre 2019 et le 31 décembre 2020.

Michele Garufi Président Directeur Général	**Exercice 2019**		**Exercice 2020**	
	Montants dus	**Montants versés**	**Montants dus**	**Montants versés**
Rémunération fixe	€ 350 000(1)	€ 350 000(1)	€ 350 000(1)	€ 350 000 (1)
Rémunération variable annuelle (2)	€ 148 750	€ 157 500	€ 160 000	€ 148 750
Rémunération variable pluriannuelle	-	-	-	-
Rémunération exceptionnelle	-	-	-	-
Rémunération en qualité d'administrateur	Néant	Néant	Néant	Néant
Avantages en nature (3)	€ 3 224	€ 3 224	€ 3 224	€ 3 224
TOTAL	**€ 501 974**	**€ 510 724**	**€ 513 224**	**€ 501 974**

(1) Dont € 320 000 au titre de son mandat social et € 30 000 en rémunération de fonctions salariées en qualité de « *Strategic Advisor for Development* » de Nicox Research Institute, Srl.

(2) La rémunération variable du Président Directeur Général est calculée à l'issue de chaque exercice en fonction de l'atteinte des objectifs de la Société qui sont fixés chaque année par le Conseil d'administration, étant précisé que ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité. La rémunération variable pour 2019 et 2020 pouvait atteindre 50% du montant de la rémunération fixe pour 2019 et pour 2020. Au titre de 2019, le Conseil d'administration a considéré que les objectifs société avaient été atteints à hauteur de 85%. Au titre de 2020, le Conseil d'administration a considéré que les objectifs société avaient été atteints à hauteur de 100 %. La rémunération variable n'est versée qu'à l'issue du vote de la résolution correspondante de l'assemblée générale annuelle.

(3) Bénéfice de l'usage d'un véhicule de fonction.

Les variations de rémunération d'une année sur l'autre sont fonction du pourcentage d'atteinte des objectifs société de l'année considérée, la part variable de la rémunération du Président Directeur Général étant calculée avec ce pourcentage. Il est précisé que les objectifs société incluent notamment des objectifs opérationnels liés aux phases de développement de certains produits de la Société ainsi que des objectifs liés à la situation financière et en particulier au niveau de trésorerie de la Société.

13.2.1.3 Option de souscription ou d'achat d'actions et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise attribuées par la Société ou par toute société du Groupe

Le tableau ci-après présente la synthèse des options de souscription d'actions attribuées par le Conseil d'administration durant l'exercice 2020 au Président Directeur Général.

	Plan n°4
Date d'assemblée	24 mai 2018
Date du Conseil d'administration	27 janvier 2020
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	145 000
Détail des actions par mandataire social	
Michele Garufi	145 000
Point de départ d'exercice des options	27 janvier 2022 (1)
Date d'expiration	26 janvier 2028
Prix d'exercice par option (euros)	4,7910
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(1)
Nombre d'actions souscrites	-
Nombre cumulé d'options de souscription d'actions annulées ou caduques	Néant
Options de souscription d'actions restantes en fin d'exercice	145 000
Valorisation des options selon la méthode retenue pour les comptes consolidés (coût total de l'attribution)	€ 258 100

(1)L'exercice de ces options de souscription d'actions est subordonné à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté que les objectifs Société pour 2020 aient été atteints à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. 10% des actions obtenues par exercice des options de souscription d'actions attribuées à Michele Garufi, devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions de Président Directeur Général de la Société.

13.2.1.4 Actions attribuées gratuitement au Président Directeur Général

Le tableau ci-après présente la synthèse des actions attribuées gratuitement par le Conseil d'administration durant l'exercice 2020 au Président Directeur Général.

Mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'actions attribuées durant l'exercice	Valorisation des actions selon la méthode retenue pour les comptes consolidés (coût total de l'attribution)	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Conditions de performance
Michele Garufi Président Directeur Général	Plan n°16 du 27 janvier 2020	15 000	€ 71 400	27 janvier 2022	27 janvier 2022 pour 90% des actions et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	Attribution subordonnée à une condition de présence au 27 janvier 2022 et à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2020, que les objectifs Société 2020[(1)], ont été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas.
Total		**15 000**				

(1) Les objectifs société 2020, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité. Ces objectifs société incluent notamment des objectifs opérationnels liés aux phases de développement de certains produits de la Société ainsi que des objectifs liés à la situation financière et en particulier au niveau de trésorerie de la Société.

13.2.1.5 Actions attribuées gratuitement au Président Directeur Général devenues disponibles

Le tableau ci-après présente la synthèse des actions gratuites attribuées au Président Directeur Général, qui sont devenues disponibles au cours de l'année 2020.

Actions gratuites devenues disponibles pour chaque mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'actions devenues disponibles durant l'exercice	Conditions de performance
Michele Garufi **Président Directeur Général**	Plan du n°17 du 15 janvier 2018	20 000	(2)
Michele Garufi **Président Directeur Général**	Plan du n°18 du 20 février 2018	100 00	(3)
Total	-	120 000	-

Ces actions étaient soumises à une période d'acquisition de deux ans et leur acquisition était subordonnée, s'agissant de l'attribution de janvier 2018, à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté, fin 2018, que les objectifs Société 2018 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas, et s'agissant de l'attribution de février 2018, que certains objectifs financiers aient été remplis, ce qui a également été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité. Il est précisé que 90% des actions sont devenues cessibles les 15 janvier et 20 février 2020, respectivement, et que 10% de ces actions devront être conservées par Michele Garufi jusqu'à la cessation de ses fonctions de Président Directeur Général.

13.2.1.6 Historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions, bons de souscription de parts de créateur d'entreprise, bons de souscription d'action et d'actions gratuites au Président Directeur Général

	Plan n°2	Plan n°3	Plan n°4
Date d'assemblée	22 octobre 2014	24 mai 2018	24 mai 2018
Date du Conseil d'administration	30 janvier 2015	12 février 2019	27 janvier 2020
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	40 000[(1)]	30 000	145 000
Détail des actions par mandataire social			
Michele Garufi	40 000[(1)]	30 000	145 000
Point de départ d'exercice des options	30 janvier 2019 [(2)]	12 février 2021 [(5)]	27 janvier 2022[(6)]
Date d'expiration	29 janvier 2021	12 février 2027	26 janvier 2028
Prix d'exercice par option (euros)	1,87[(3)]	6,0546	4,7910
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	[(4)]	[(4)]	[(4)]
Nombre d'actions souscrites	-	-	-
Nombre cumulé d'options de souscription d'actions annulées ou caduques	Néant	Néant	Néant
Options de souscription d'actions restantes en fin d'exercice	200 000	30 000	145 000

(1) Ce chiffre tient compte du regroupement d'actions par 5 intervenu le 3 décembre 2015.

(2) L'exercice de ces options de souscription d'actions était subordonné à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté que les objectifs Société pour 2015 ont été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas.

(3) Il s'agit du prix de souscription par option, étant rappelé que 5 options seront nécessaires pour souscrire une action nouvelle suite au regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

(4) 10% des actions obtenues par exercice des options de souscription d'actions attribuées à Michele Garufi, devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions de Président Directeur Général de la Société.

(5) L'exercice de ces options de souscription d'actions est subordonné à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté que les objectifs Société pour 2019 aient été atteints à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas.

(6) L'exercice de ces options de souscription d'actions est subordonné à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté que les objectifs Société pour 2020 aient été atteints à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas.

13.2.1.7 Historique des attributions gratuites d'actions au Président Directeur Général

Le tableau ci-après présente l'historique des attributions gratuites d'actions au Président Directeur Général de la Société.

	Plan n°13	Plan n°14	Plan n°15	Plan n°16
Date d'assemblée	30 mai 2017	30 mai 2017	24 mai 2018	24 mai 2018
Date du Conseil d'administration	15 janvier 2018	20 février 2018	12 février 2019	27 janvier 2020
Nombre total d'actions gratuites attribuées	20 000	100 000	10 000	15 000
Détail des actions par mandataire social				
Michele Garufi	20 000	100 000	10 000	15 000
Date d'acquisition définitive des actions gratuites	(1)	(2)	(3)	(4)
Date de disponibilité	15 janvier 2020 pour 90% des actions et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	20 février 2020 pour 90% des actions et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	12 février 2021 pour 90% des actions et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	27 janvier 2022 pour 90% des actions et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants
Nombre d'actions gratuites définitivement acquises au 31 décembre 2020	20 000	100 000	10 000	15 000
Nombre cumulé de droits à actions gratuites annulés	20 000	100 000	0	0
Droits à actions gratuites restants en fin d'exercice	0	0	10 000	15 000

(1) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 2 ans (soit jusqu'au 15 janvier 2020) et leur acquisition était subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté, fin 2018, que les objectifs Société pour 2018 ont été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(2) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 2 ans (soit jusqu'au 20 février 2020) et leur acquisition était subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté l'atteinte de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas.

(3) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 2 ans (soit jusqu'au 12 février 2021) et leur acquisition était subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté, fin 2019, que les objectifs Société pour 2019

ont été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(4) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 2 ans (soit jusqu'au 27 janvier 2022) et leur acquisition était subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté, fin 2020, que les objectifs Société pour 2020 ont été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

13.2.1.8 Contrats de travail, indemnités de retraite et indemnités en cas de cessation des fonctions

Le tableau ci-après présente la synthèse des éventuels contrats, régime de retraite supplémentaire, indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions, et indemnités relatives à une clause de non concurrence du Président Directeur Général au titre des exercices clos le 31 décembre 2019 et le 31 décembre 2020.

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions		Indemnités relatives à une clause de non Concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Michele Garufi **Président Directeur Général** Date de début du mandat : 16 mai 2017 Date de fin du mandat : Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020		X		X	X (cf. 13.1)			X

13.2.1.9 Ratio d'équité et évolution annuelle de la rémunération des performances de la Société, de la rémunération moyenne des salariés de la société, autres que les dirigeants et des ratios mentionnés ci-dessus, au cours des 5 exercices les plus récents

13.2.1.10 Ratio d'équité entre le niveau de la rémunération du Président-Directeur général et la rémunération moyenne et médiane des salariés de la Société

	Exercice clos le 31/12/2020	Exercice clos le 31/12/2019	Exercice clos le 31/12/2018	Exercice clos le 31/12/2017	Exercice clos le 31/12/2016
Ratio avec rémunération moyenne	6	4.1	9.8	4.5	6.4
Ratio avec rémunération médiane	9.2	5.6	11.9	4.5	9.1

Les éléments de la rémunération du Président Directeur Général sont le salaire brut annuel de Nicox SA et Nicox SRL (inclus les bonus), l'avantage en nature, les valeurs des attributions de SO et FS en cours d'année.

La rémunération retenue est la rémunération brute non chargée versée chaque année toutes primes et avantages inclus sur une base équivalents temps plein.

L'effectif retenu est l'effectif de la société Nicox SA présent sur une année entière pendant 5 années.

La valorisation des options de souscription d'action et des actions gratuites est la valorisation à la juste valeur selon IFRS2.

13.2.1.11 Évolution annuelle de la rémunération, des performances de la Société et de la rémunération moyenne des salariés de la société, autres que les dirigeants, au cours des 5 exercices les plus récents

	Exercice clos le 31/12/2020	Exercice clos le 31/12/2019	Exercice clos le 31/12/2018	Exercice clos le 31/12/2017	Exercice clos le 31/12/2016
Rémunération du Président Directeur Général (en euros)	833 704	666 345	1 608 642	679 151	1 060 713
Ratio avec rémunération moyenne	6	4.1	9.8	4.5	6.4
Ratio avec rémunération médiane	9,2	5.6	11.9	4.5	9.1

Performance de la société (cours de bourse et/ou bénéfice net par action)	(6.95)%	(19.43)%	(50.00)%	14.84%	(6.59)%
Rémunération moyenne sur une base équivalent temps plein des salariés de la société autres que les dirigeants mandataires sociaux	138 475	160 653	164 123	149 264	138 475

13.2.1.12 Rémunération des mandataires sociaux non dirigeants au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2020

Les tableaux figurant ci-après intègrent les rémunérations et les avantages de toute nature dus et/ou versés aux mandataires sociaux non dirigeants au titre des exercices clos le 31 décembre 2020 et le 31 décembre 2019 par (i) la Société, (ii) les sociétés contrôlées, au sens de l'article L. 233-16 du Code de commerce, par la société dans laquelle le mandat est exercé, (iii) les sociétés contrôlées, au sens de l'article L. 233-16 du Code de commerce, par la ou les société(s) qui contrôle(nt) la société dans laquelle le mandat est exercé et (iv) la ou les société(s) qui contrôle(nt) au sens du même article, la société dans laquelle le mandat est exercé. La Société appartenant à un Groupe à la date du document d'enregistrement universel, l'information porte sur les sommes versées par toutes les sociétés de la chaîne de contrôle, que ces rémunérations soient ou non en lien avec le mandat exercé dans la Société.

13.2.1.13 Rémunération de l'activité des administrateurs et autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants

Le tableau ci-après présente les rémunération de l'activité des administrateurs et autres rémunérations versés aux mandataires sociaux non dirigeants au cours des exercices clos le 31 décembre 2020 et le 31 décembre 2019 (le Président Directeur Général, seul mandataire social dirigeant, ne perçoit pas de rémunération pour son activité d'administrateur).

Mandataires sociaux non dirigeants	**Montants au titre de l'exercice 2019**		**Montants au titre de l'exercice 2020**	
	Rémunération due en 2019	Rémunération versée en 2019	Rémunération due en 2020	Rémunération versée en 2020
Jean-François Labbé				
Rémunération de l'activité des administrateurs	€50 000	€75 000	€60 000	€50 000
Autres rémunérations	-	-	-	-
Adrienne Graves				
Rémunération de l'activité des administrateurs	€50 000	€75 000	€60 000	€50 000
Autres rémunérations				
Luzi von Bidder				
Rémunération de l'activité des administrateurs	€50 000	€75 000	€60 000	€50 000
Autres rémunérations				
Les Kaplan				
Rémunération de l'activité des administrateurs	€50 000	€75 000	€60 000	€50 000
Autres rémunérations				
Lauren Silvernail				
Rémunération de l'activité des administrateurs	€50 000	€75 000	€60 000	€50 000
Autres rémunérations				
TOTAL	**€ 250 000**	**€375 000**	**€300 000**	**€250 00**

Nicox rembourse aux administrateurs leurs frais de déplacement relatifs aux réunions du Conseil d'administration, soit un montant global d'environ € 12 000 en 2020.

Il est précisé par ailleurs qu'aucun des administrateurs du Groupe ne bénéficie de primes d'arrivée, ni de régimes de retraite complémentaire.

La Société a souscrit une police d'assurance responsabilité civile des dirigeants qui couvre les administrateurs. Cette police est décrite à la section 3.7.1« Assurances » du présent document d'enregistrement universel.

Par ailleurs, au sein du Groupe Nicox (dont l'organigramme figure à la section 6.1 du présent document d'enregistrement universel), seuls les mandataires sociaux de Nicox Research Institute Srl reçoivent une rémunération au titre de leur mandat social. Les rémunérations versées au titre de 2020 se sont élevées à :

- Elizabeth Robinson : € 15 000 euros
- Michele Garufi : Mandataire non rémunéré

13.2.1.14 Historique des attributions de bons de souscription d'action à chaque mandataire social non dirigeant

Les tableaux ci-après présentent l'historique des attributions de bons de souscription d'action à chaque mandataire social non dirigeant.

	Plan n°6	**Plan n°7**	**Plan n°8**
Date d'assemblée	Juin 2015	Mai 2017	Mai 2018
Date du Conseil d'administration	13 octobre 2015	8 juin 2017	25 mai 2018
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	40 000[(1)]	144 000	144 000
Détail des actions par mandataire social			
Birgit Stattin Norinder(6)	8 000[(1)]	24 000	24 000
Jean-François Labbé	8 000[(1)]	24 000	24 000
Adrienne Graves	8 000[(1)]	24 000	24 000
Luzi von Bidder	8 000[(1)]	24 000	24 000
Les Kaplan	8 000[(1)]	24 000	24 000
Lauren Silvernail	-	24 000	24 000
Point de départ d'exercice des bons	(2)	(3)	(4)
Date d'expiration	12 octobre 2020	7 juin 2022	24 mai 2023
Prix d'exercice d'un bon (€)	1,73[(5)]	11,8841	8,8803
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(2)	(3)	(4)

	Plan n°6	Plan n°7	Plan n°8
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2020	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	200 000	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	0	144 000	144 000

(1) Les chiffres correspondant à un nombre d'actions tiennent compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015. Le nombre de bons de souscription d'action correspond au nombre de droits attribués par le Conseil d'administration, de sorte que 5 bons de souscription d'actions seront requis pour souscrire une action nouvelle.

(2) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation, à fin juin 2016, de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(3) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(4) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(5) Cinq bons doivent être exercés pour obtenir une action compte tenu du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

(6) Madame Birgit Stattin Norinder a démissionné de ses fonctions d'administrateur en juin 2018.

La Société, sur la base d'une consultation émise par ses conseils, estime que l'émission de bons de souscription d'actions aux administrateurs est juridiquement valable et n'est pas assimilable à une attribution d'options de souscription pour les raisons suivantes :

- à la différence d'une attribution d'options qui est décidée par le Conseil d'administration, l'émission de bons de souscription au profit des administrateurs est du ressort de l'Assemblée générale qui est seule compétente pour valablement la décider ; en particulier, l'Assemblée désigne nommément les bénéficiaires ;

- les caractéristiques des bons sont différentes de celles des options : les bons ne bénéficient pas des dispositions fiscales favorables applicables aux options, et sont soumis aux dispositions qui régissent les valeurs mobilières.

Le 27 septembre 2018, le Conseil d'administration de la Société s'est engagé, dans le cadre des émissions ultérieures de bons de souscription d'actions au profit d'administrateurs non dirigeants de la Société, à les émettre à des conditions de marché.

13.2.1.15 Rémunération, attributions d'options, de bons de souscription d'actions et d'actions gratuites aux membres du Comité de direction

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toute nature relatifs à l'exercice 2020 attribué aux membres du comité de direction, s'est élevé à € 2 810 000 sur l'exercice 2020, incluant la valorisation d'actions gratuites et d'options de souscription d'actions pour un montant de € 530 000.

Au 31 décembre 2020, les 5 membres du Comité de Direction en fonction détenaient 463 500 options de souscription d'actions permettant de souscrire globalement 303 500 actions.

Au 31 décembre 2020, les 5 membres du Comité de Direction en fonction, détenaient un total de 90 500 droits à actions gratuites.

S'agissant du Président Directeur Général, le Conseil d'administration a décidé que 10% des actions gratuites qui lui ont été attribuées devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

Il n'a été attribué aucun bon de souscription d'actions aux membres du Comité de direction.

13.3 Opérations sur titres effectuées par les dirigeants de la Société

13.3.1 Opérations sur titres effectuées par le Président Directeur Général

Néant

13.3.2 Opérations sur titres effectuées par les administrateurs

Néant

13.4 Montant total des sommes provisionnées ou constatées par ailleurs par la Société ou ses filiales aux fins du versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages

Le montant des cotisations de retraite versées pour Michele Garufi dans l'exercice est de € 92 159.

14. RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

Nicox SA
Société anonyme au capital de 37 103 985 euros
Siège social : Drakkar D - 2405 Route des Dolines
06560 - VALBONNE Sophia-Antipolis
R.C.S. GRASSE 403 942 642

RAPPORT
DU CONSEIL D'ADMINISTRATION SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

Ce rapport a été établi par le Président du Conseil d'administration et approuvé par le Conseil d'administration le 26 février 2021 conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce. Il a notamment pour objectif de rendre compte de la composition, des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration mises en place au sein de la Société, des éventuelles limitations apportées aux pouvoirs du Directeur Général, la politique de rémunération des mandataires sociaux, ainsi que les informations visées aux L.22-10-9 et L. 22-10-11 du Code de commerce. Il vous est présenté en complément du rapport de gestion contenu dans le document d'enregistrement universel pour 2020.

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

I. LISTE DE L'ENSEMBLE DES MANDATS ET FONCTIONS EXERCES DANS TOUTE SOCIETE PAR CHAQUE MANDATAIRE SOCIAL

Un tableau récapitulant l'ensemble des mandats et fonctions en cours exercés dans toute société par chacun des administrateurs en fonction au cours de l'année 2020 ainsi que tout autres mandats échus exercés au cours des cinq dernières années figure à la section 12.1.1 du document d'enregistrement universel.

II. CONVENTIONS VISEES A L'ARTICLE L. 225-37-4 2° DU CODE DE COMMERCE

Il n'existe pas de convention telle que prévue par l'article L. 225-37-4 2° du Code de commerce.

III. TABLEAU RECAPITULATIF DES DELEGATIONS EN COURS DE VALIDITE

Le tableau récapitulatif des délégations financières en cours est présenté à la section 19.4 « Délégations d'augmentation de capital en cours de validité » du document d'enregistrement universel.

IV. CONDITIONS DE PRÉPARATION ET D'ORGANISATION DES TRAVAUX DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

IV.1. Composition du Conseil d'administration

L'administration de Nicox SA est confiée à un Conseil d'administration qui comprend actuellement 6 membres dont 5 ont été considérés indépendants par référence aux critères figurant dans le Code MiddleNext. Les administrateurs considérés comme indépendants sont Madame Adrienne Graves,

Madame Lauren Silvernail, Jean-François Labbé, Luzi von Bidder et Les Kaplan. L'administrateur considéré non indépendant est Michele Garufi, Président Directeur Général.

Les administrateurs font partie de comités de travail, comme suit :
Comité d'audit : Jean-François Labbé (Président), Luzi von Bidder, Madame Lauren Silvernail
Comité des rémunérations : Madame Adrienne Graves (Président), Jean-François Labbé, Madame Lauren Silvernail
Comité de gouvernance d'entreprise : Madame Lauren Silvernail (Président), Luzi von Bidder, Les Kaplan
Comité Sciences et technologie : Les Kaplan (Président), Madame Adrienne Graves

La Société s'attache à respecter le principe de représentation équilibrée des hommes et des femmes prévu par L. 225-17 du Code de commerce. Le Conseil d'administration compte actuellement deux femmes. L'écart entre le nombre d'hommes (4) et de femmes (2) n'est donc pas supérieur à deux conformément aux dispositions des articles L.225-18-1 et L.22-10-3 du Code de commerce dans les sociétés dont le Conseil d'administration est composé au plus de huit membres.

Biographies des administrateurs

Michele Garufi est Président Directeur Général depuis le 15 février 1996. Son mandat d'administrateur viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020. Michele Garufi, né en 1954 à Milan, Italie, a été diplômé avec mention en chimie pharmaceutique de l'Université de Milan en 1977. Il a également obtenu un diplôme de pharmacien en 1989. Michele Garufi a une grande expérience de la gestion de partenariats, d'accords de licences et du marketing international de l'industrie pharmaceutique européenne. Avant 1996, il était Vice-Président de la Division Internationale et Directeur des Activités Licences du Groupe Recordati ainsi que Directeur Général de la filiale espagnole de Recordati Italie. Auparavant, il a été Directeur de la Division Internationale d'Italfarmaco (1988-1992), assistant du Directeur Général de Poli Chimica (1984-1988), assistant du Président de Medea Research (1983) et Directeur Technique de l'une des filiales italiennes du groupe français Lipha (1978-1982). Michele Garufi est actuellement co-fondateur et membre du Conseil d'administration de LaMed Pharma Srl, une société privée italienne fournissant des services à l'industrie pharmaceutique, ainsi que co-fondateur et membre du Conseil d'administration de NanoRetinal Inc, une société de R&D axée sur les maladies oculaires rares. Il a été, membre des Conseils d'administration de Novuspharma SpA, Italie, Novexel SA, France, Lica SA, Suède, Scharper SpA, Italie, OncoBiotek Srl, Italie, Delife Srl, Italie, Relivia Srl, Italie, et VISUfarma (Iris TopCo), Royaume-Uni. M. Garufi est âgé de 67 ans. Dans sa jeunesse, Mr Garufi a été membre de l'équipe nationale italienne de natation. Il peut être contacté à l'adresse suivante : Drakkar D, 2405 route des Dolines 06560 Valbonne Sophia Antipolis. Il détient 577 051 actions à la date du présent document.

Jean-François Labbé est administrateur de Nicox depuis juin 2010, Président du Comité d'audit depuis juillet 2013 et membre du Comité des rémunérations. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023. La candidature de Monsieur Labbé a été proposée par la Banque Publique d'Investissement. Monsieur Labbé est le fondateur et Managing Director de SpePharm Holding BV, une société pharmaceutique spécialisée paneuropéenne. Il est actuellement administrateur de Deinove SA, France. Avant de fonder SpePharm, Jean-François Labbé a été Président Directeur Général d'OTL Pharma de 2001 à 2004 et Chief Operating Officer de Prostrakan UK de 2004 à 2005. M. Labbé a effectué sa carrière dans

l'industrie pharmaceutique chez Roussel-Uclaf à partir de 1974 puis chez Hoechst-Roussel et enfin HMR, où il a occupé différents postes de direction en Europe et aux Etats Unis, et dont il a été membre du comité exécutif jusqu'à sa fusion avec Aventis en 1999. M. Labbé a obtenu un MBA de l'Ecole des Hautes Etudes Commerciales (HEC), Paris. Monsieur Labbé est âgé de 69 ans. Il peut être contacté au 27 allée des Bocages - 78110 Le Vésinet. Il ne détient aucune action Nicox.

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

Luzi A. von Bidder a été coopté administrateur de Nicox en août 2014. Il est membre du Comité d'audit et du Comité de gouvernance d'entreprise. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020. Il était président d'Acino Holding AG jusqu'en 2013. Auparavant, M. von Bidder a occupé la fonction de Président Directeur Général de Novartis Ophthalmics AG. Il a également été membre du comité exécutif de Novartis Pharma et a occupé différents postes chez Ciba-Geigy. M. von Bidder est actuellement membre du Conseil d'administration de Ferring Pharmaceuticals, Ixodes AG, Oculocare, Orasis, et d'EyeSense GmbH dont il est également Président du conseil. M. von Bidder est titulaire d'une licence en sciences économiques de l'université HSG (St. Gallen, Suisse). Il est âgé de 65 ans. Il peut être contacté Kirchenweg 5, 8008, Zürich, Suisse. Il détient 10 000 actions Nicox.

Les Kaplan est administrateur de Nicox depuis octobre 2014. Il est Président du Comité Science et Technologie et membre du Comité de gouvernance d'entreprise. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021. Il a été Directeur général d'Aciex Therapeutics, Inc., une société pharmaceutique de

développement en ophtalmologie, acquise par Nicox en octobre 2014. Le Dr. Kaplan a débuté sa carrière chez Allergan, Inc. où il a occupé les fonctions de Président de la recherche et développement et conduit les approbations de plus de 20 produits pharmaceutiques majeurs. Avant de rejoindre Allergan, le Dr. Kaplan a occupé des postes dans le domaine de la recherche chez Upjohn Company et à l'Université de Californie (Los Angeles, Etats-Unis) et a enseigné la chimie à l'Université Temple (Philadelphie, Etats-Unis) et à l'Université de Californie (Etats-Unis). Il a été précédemment membre des conseils d'administration d'Allergan, d'Altheos (Etats-Unis), d'Acadia Pharmaceuticals, Inc (Etats-Unis) et de Neurotech, Inc (Etats-Unis). Le Dr. Kaplan est diplômé en chimie de l'Université de l'Illinois (Etats-Unis) et est titulaire d'un doctorat en chimie organique de l'Université de Californie (Los Angeles, Etats-Unis). Il est âgé de 70 ans. Il peut être contacté au 1710 Anglers Dr, Steamboat Springs, CO81487, Etats Unis. Il détient 82 034 actions Nicox.

Lauren Silvernail a été nommé administrateur de Nicox en mai 2017. Elle est Présidente du Comité de gouvernance d'entreprise et membre du Comité d'audit. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020. Madame Silvernail est actuellement *Chief Financial Officer* et E*xecutive Vice President of Corporate Development* d'Evolus Inc. Précédemment, elle était *Chief Financial Officer* et *Chief Business Officer* de Revance Therapeutics, Inc. Avant de rejoindre Revance Therapeutics, Inc., Madame Silvernail était *Chief Financial Officer* et *Vice President of Corporate Development* d'ISTA Pharmaceuticals, Inc. de 2003 à 2012. Auparavant, de 1995 à 2003, Madame Silvernail a occupé différents postes opérationnels et de développement d'entreprise et, en dernier lieu, la fonction de *Vice President of Business Development*, chez Allergan Inc. Auparavant , de 1990 à 1994, elle a été associé gérant de Glenwood Ventures et membre du conseil d'administration de plusieurs sociétés de Glenwood. Madame Silvernail a commencé sa carrière chez Varian et Bio-Rad Laboratories. Elle a obtenu un M.B.A. à l'Université de Californie, Los Angeles et une licence en biophysique à l'Université de Californie à Berkeley. Elle est agée de 61 ans. Elle peut être contactée au 10 Hertford, CA 92657 Newport Coast, Etats-Unis. Elle ne détient aucune action de Nicox.

Indépendance des administrateurs

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

Le règlement intérieur du Conseil d'administration, mis à jour en 2018, prévoit que le Conseil doit compter, autant que possible deux administrateurs considérés comme indépendants et qu'il lui revient d'évaluer chaque année l'indépendance de ses membres au regard des critères fixés par le Conseil.

Le Conseil, qui se réfère au Code MiddleNext, a décidé que les critères d'évaluation de l'indépendance des membres du Conseil d'administration seraient ceux figurant dans ledit Code MiddleNext mis à jour en septembre 2016, à savoir :

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

un actionnaire de référence ;

- ne pas avoir été, au cours des six dernières années, commissaire aux comptes de l'entreprise.

CONFORMITE DE CHAQUE ADMINISTRATEUR AUX CRITERES D'INDEPENDANCE DU CODE MIDDLENEXT[1] [2]		
Administrateur	**Conforme**	**Non conforme**
Michele Garufi [1]		X
Jean-François Labbé [2]	X	
Adrienne Graves	X	
Luzi von Bidder	X	
Les Kaplan	X	
Lauren Silvernail	X	

[1] Lors de sa délibération du 17 décembre 2020, le Conseil a estimé que le seul administrateur non indépendant en application des critères d'indépendance du Code MiddleNext actualisé est Michele Garufi en sa qualité de Président Directeur Général.

[2] Il est précisé que la candidature de Monsieur Labbé avait été proposée par la Banque Publique d'Investissement (ex. Fonds Stratégique d'Investissement) lors de sa nomination en 2010.

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

Aux termes de déclarations recueillies fin 2020, cinq administrateurs, à savoir Mesdames Adrienne Graves et Lauren Silvernail ; Jean-François Labbé, Luzi von Bidder et Les Kaplan ont déclaré qu'ils n'étaient liés, directement ou indirectement, à aucune des sociétés du Groupe, ni à leurs administrateurs ou Directeurs Généraux.

Un seul administrateur a déclaré qu'il était lié comme suit à une société du Groupe, à leurs administrateurs ou Directeurs Généraux : Michele Garufi en qualité de mandataire social de Nicox SA, Nicox Research Institute Srl, Nicox Ophthalmics, Inc. Il est précisé que Nicox Science Ireland a été dissoute à effet du 2 août 2020.

Aux termes du Règlement intérieur du Conseil d'administration, l'administrateur confronté à une situation de conflit d'intérêt doit en informer le Conseil, doit s'abstenir de voter ou de participer aux délibérations et, le cas échéant, démissionner, étant précisé qu'une absence d'information équivaut à la reconnaissance qu'aucun conflit d'intérêt n'existe.

Administrateurs

La Société est administrée par un Conseil d'administration de trois membres au moins et de dix-huit au plus. Toutefois, en cas de fusion, le Conseil d'administration pourra être composé de vingt-quatre membres au plus pendant un délai de trois ans à compter de la date de la fusion telle qu'elle est fixée à l'article L.236-4 du Code de commerce.

Les administrateurs sont nommés par l'Assemblée Générale ordinaire des actionnaires. La cooptation d'administrateurs intervient dans les conditions fixées par la loi.

La durée de leurs fonctions est de quatre années.

Les fonctions d'administrateurs prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé, tenue dans l'année au cours de laquelle expire son mandat.

La limite d'âge pour exercer les fonctions d'administrateur est fixée à 79 ans. L'administrateur atteint par la limite d'âge sera considéré comme démissionnaire d'office à compter de la date de la plus prochaine Assemblée Générale ordinaire annuelle qui prendra acte de cette démission.

Sous cette réserve, les administrateurs sont toujours rééligibles.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Le Président ou le Directeur Général de la société est tenu de communiquer à chaque administrateur tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission.

Censeurs

L'Assemblée générale ordinaire peut également nommer une ou plusieurs personnes avec le titre de censeur pour une durée de 4 ans. Les Censeurs assistent aux séances du Conseil d'administration mais ne disposent pas du droit de vote sur les décisions soumises au Conseil. Les censeurs sont convoqués aux séances du Conseil dans les mêmes conditions que les administrateurs et bénéficient des mêmes droits d'information.

Il n'y a pas de Censeur au sein de la Société actuellement.

Contrats de service

Il n'existe pas de contrats de service liant les membres des organes d'administration ou de direction à la Société, où à l'une quelconque de ses filiales, et prévoyant l'octroi d'avantages aux termes d'un tel contrat.

IV.2. Fonctionnement du Conseil d'administration

Règlement intérieur du Conseil d'administration

Le fonctionnement du Conseil d'administration de la Société et de ses comités de travail est régi par un règlement intérieur qui a été mis à jour en 2018, notamment pour instituer un nouveau comité de travail en son sein, le Comité science et technologie.

Ce règlement intérieur comporte des dispositions notamment sur :

- les attributions du Conseil d'administration. Le règlement intérieur prévoit que le Conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent. Le Conseil statue notamment sur le budget, le business plan et généralement sur toute opération majeure. En cas de divergence entre une décision du Conseil et une préconisation manifeste du code MiddleNext, le Conseil veillera à justifier sa décision (« *comply or explain* »).

la composition du Conseil d'administration, en vue d'assurer et de contrôler son indépendance. Ainsi, le règlement intérieur prévoit que le Conseil d'administration de la Société doit compter, autant que possible au moins deux administrateurs indépendants. L'indépendance des administrateurs doit être réévaluée annuellement par le Conseil d'administration sur la base des critères figurant dans le code MiddleNext actualisé en septembre 2016.

les modalités de tenue des réunions du Conseil d'administration. Le Règlement prévoit que sous réserve des limites et exceptions prévues par la loi, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité les administrateurs qui participent à la réunion par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective, dont la nature et les conditions sont déterminées par la règlementation en vigueur et sous les réserves prévues par cette dernière. A cet égard, il précise que la participation par des moyens de visio-conférence ou de télécommunication n'est pas ouverte pour les réunions du Conseil ayant pour objet l'établissement des comptes annuels, des comptes consolidés et du rapport de gestion.

- les modalités d'information des membres du Conseil d'administration. Le Règlement intérieur prévoit notamment l'obligation d'informer régulièrement les administrateurs sur la situation financière de la Société, sur la trésorerie dont elle dispose et sur les engagements financiers. Il prévoit également que le Président du Conseil d'administration doit communiquer aux administrateurs toute information significative concernant la Société. Le Règlement intérieur prévoit le droit, pour tout membre du Conseil d'administration, à obtenir communication de toute information ou document dont il estime avoir besoin pour exercer ses fonctions, et/ou à rencontrer l'un quelconque des principaux dirigeants de l'entreprise hors la présence du Président du Conseil d'administration. Il prévoit également que les administrateurs doivent recevoir, préalablement à la tenue des réunions, tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de leur mission. Ces documents et informations leur seront adressés par mel, dans la mesure du possible environ une semaine avant la réunion.

- la liste des décisions pour lesquelles le Président Directeur Général doit obtenir un accord préalable du Conseil d'administration. Cette liste comprend notamment : les décisions d'implantation à l'étranger ou de retrait de ces implantations ; les opérations significatives susceptibles d'affecter la stratégie du Groupe ou de modifier sa structure financière ou son périmètre d'activité ; la prise ou la cession de participations dans d'autres sociétés ; tous échanges portant sur des biens, titres ou valeurs ; l'acquisition ou la cession d'immeubles ; les sûretés consenties sur les biens sociaux ou l'obtention de financements excédant € 150 000.

- les conditions de désignation et le rôle des Comités de travail. Le règlement intérieur prévoit que le Conseil peut constituer des comités en son sein pour préparer ses travaux. Le Conseil fixe le rôle imparti à chaque comité, étant précisé que ces comités interviennent sous la responsabilité exclusive et collective des membres du Conseil d'administration. Les comités ont pour mission d'éclairer par leurs analyses les décisions du Conseil, ils formulent à cette fin des propositions, recommandations et avis. Les membres des comités doivent participer personnellement aux réunions et ne peuvent se faire représenter par un autre membre. Les comités ne peuvent délibérer qu'en présence d'au moins la moitié de ses membres. Les comités peuvent se saisir de toute question entrant dans leur domaine de compétence. Ils peuvent également être saisis par le Conseil d'administration ou son Président.

- les attributions du Comité d'audit. Le Comité d'audit a pour mission de s'assurer de la qualité du Contrôle Interne et de la fiabilité de l'information fournie aux actionnaires et aux marchés financiers. Il est notamment chargé du suivi du processus d'élaboration de l'information financière, de l'évaluation des procédures, du suivi des risques, du suivi du contrôle des comptes sociaux et consolidés par les Commissaires aux comptes (examen des hypothèses retenues pour les arrêtés de comptes, examen des comptes annuels, semestriels et le cas échéant trimestriels avant leur examen par le Conseil d'administration, examen, en consultation avec les Commissaires aux comptes, des principes et méthodes comptables retenus, examen des opérations importantes pouvant générer un conflit d'intérêt), du suivi de l'indépendance des Commissaires aux comptes, de la procédure de sélection des Commissaires aux comptes, de leurs honoraires, du recours aux Commissaires aux comptes pour des travaux autres que le contrôle des comptes.

- la composition du Comité d'audit. Le Comité d'audit est composé de trois membres, tous administrateurs indépendants nommés pour la durée de leur mandat d'administrateur et compte au moins un membre présentant des compétences particulières en matière financière ou comptable. Le Président Directeur Général n'est pas membre du Comité d'audit. Le Comité d'audit se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins deux fois par an, avant les réunions du Conseil examinant les comptes annuels et semestriels. Le Comité d'audit peut procéder à des visites ou à l'audition des responsables d'entités opérationnelles ou fonctionnelles utiles à la réalisation de sa mission. Il peut également entendre les commissaires aux comptes, même en – dehors de la présence des dirigeants. Il peut recourir à des experts extérieurs avec l'accord préalable du Conseil d'administration

- les attributions du Comité des rémunérations. Le Comité des rémunérations a pour mission de faire des propositions sur la politique générale de rémunération des dirigeants mandataires sociaux (parts fixe et variable, avantages en nature, retraite, indemnités de départ) et d'attribution d'actions gratuites, d'options ou de bons de souscription ou d'achat d'actions ; de faire des recommandations concernant l'ensemble des éléments de rémunération de chaque dirigeant mandataire social (y compris les avantages en nature) ; de faire des propositions concernant l'enveloppe globale des rémunération de l'activité des administrateurs et leur répartition, concernant l'ensemble des éléments de rémunération (y compris l'attribution d'options de souscription d'actions ou d'actions gratuites) et des principaux dirigeants non mandataires sociaux (Directeurs Sénior, Vice-Présidents, VP Finance) ; d'examiner l'augmentation annuelle de la masse salariale ; d'examiner les projets d'attributions d'actions gratuites et d'options de souscription d'actions, les critères d'attribution et les modalités applicables à ces attributions ; de collecter les informations relatives aux rémunérations et avantages versés aux mandataires de la Société et des sociétés qu'elle contrôle.

- la composition du Comité des rémunérations. Le Comité des rémunérations compte de trois à cinq membres. Il se compose, si possible pour moitié, d'administrateurs considérés indépendants. Le Président Directeur Général n'est en principe pas membre du Comité des rémunérations. Le Comité des rémunérations se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an. Le Comité des rémunérations peut demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne.

- les attributions du Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité de gouvernance d'entreprise a pour mission de proposer des critères permettant d'évaluer l'indépendance des membres du

Conseil, d'évaluer l'efficacité, la pertinence et la mise en œuvre des procédures de gouvernement d'entreprise et de formuler des recommandations pour leur amélioration, soumettre des propositions sur la composition et les attributions des comités, examiner les candidatures aux postes d'administrateur et de management stratégique.

- la composition du Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité de gouvernance d'entreprise compte de trois à cinq membres. Il se compose, si possible pour moitié, d'administrateurs considérés indépendants. Le Président Directeur Général n'est en principe pas membre du Comité de gouvernance d'entreprise mais il est associé aux travaux du Comité concernant la sélection d'administrateurs et de dirigeants mandataires sociaux. Le Comité de gouvernance d'entreprise se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an. Le Comité de gouvernance d'entreprise peut demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne.

- les attributions du Comité science et technologie. Le Comité science et technologie a pour mission d'assister le Conseil dans la supervision des aspects scientifiques et techniques des activités de la société et pour fournir périodiquement des informations au Conseil. Sa mission consiste principalement à assister le Conseil dans sa mission de surveillance quant aux objectifs des programmes de R&D en examinant les progrès et performances de la Direction dans l'atteinte des objectifs et la limitation des risques associés, examiner le pipeline de recherche de la Société, examiner et présenter des recommandations au Conseil sur les aspects scientifiques, techniques et médicaux des opérations qui doivent être soumises à l'approbation du Conseil, identifier les nouvelles tendances et nouveaux développements significatifs en matière scientifique et de R&D et leur impact potentiel sur la Société, examiner le portefeuille de propriété intellectuelle de la Société et sa stratégie dans ce domaine, réaliser toutes activités que le Comité jugera nécessaire ou approprié pour exercer ses responsabilités pour assister le Conseil dans sa surveillance des activités R&D de la Société. Le Comité peut, dans le cadre des missions qui lui sont imparties, demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne, notamment le *Chief Scientific Officer*, le *Head of Development*, le *Chief Business Officer*, le *Chief Financial Officer*, des conseils externes.

- la composition du Comité science et technologie. Le Comité est composé au minimum de deux et au maximum de cinq administrateurs. Autant que possible, il se compose de membres considérés comme indépendants. En principe, le Président du Conseil d'administration, le Directeur général et les Directeurs généraux délégués ne sont pas membres du Comité Science et Technologie. Toutefois, le Président du Conseil d'administration est associé aux travaux du Comité à la demande de ses membres. Le Comité se réunit à chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins trois fois par an. Il fixe le calendrier de ses réunions. Il peut également se réunir à la demande de deux de ses membres, de son Président ou du Président du Conseil d'administration.

- les principes de répartition des rémunération de l'activité des administrateurs. Le Conseil d'administration peut notamment prendre en considération pour la répartition des rémunération de l'activité des administrateurs l'assiduité des membres aux réunions du Conseil et la participation éventuelle aux travaux des Comités.

- un rappel des obligations de confidentialité ;

- un rappel de l'obligation légale de mise au nominatif des titres détenus par les membres du Conseil d'administration ;
- la procédure de déclaration relative aux opérations effectuées par les administrateurs et leurs proches sur des titres de la Société, laquelle prévoit l'obligation pour les membres du Conseil d'administration et directeurs généraux de déclarer par écrit à l'Autorité des Marchés Financiers, dans les cinq jours de bourse, selon les modalités alors en vigueur, chacune des opérations réalisées par eux-mêmes et par leurs proches sur les titres de la Société ;

- des recommandations pour prévenir les délits d'initiés.

De plus, le Conseil d'administration a adopté, à l'intention de ses salariés et de ses mandataires sociaux, des recommandations relatives à la prévention des délits d'initiés dans la Société. Ces recommandations comportent une liste de précautions à prendre pour préserver la confidentialité des informations sensibles ; une obligation générale d'abstention en cas de détention d'une information privilégiée et l'obligation spécifique de s'abstenir d'effectuer toute opération sur les instruments financiers de Nicox (ou sur les instruments financiers liés à ces derniers) pendant les trente jours calendaires avant et un jour après la publication des résultats annuels et semestriels et quinze jours calendaires avant et un jour après la publication de l'information financière trimestrielle.

Réunions du Conseil d'administration

Au cours de l'année 2020, le Conseil d'administration de la Société s'est réuni seize fois :

Dates des réunions du Conseil d'administration	Nombre d'administrateurs participant	Nombre total d'administrateurs
27 janvier 2020	6	6
5 mars 2020	6	6
5 mars 2020	6	6
27 avril 2020	6	6
7 mai 20209	6	6
27 mai 2020	6	6
6 juillet 2020	5	6
16 juillet 2020	6	6
5 août 2020	6	6
9 septembre 2020	5	6
15 octobre 2020	6	6
6 novembre 2020	6	6
23 novembre 2020	6	6
4 décembre 2020	4	6
7 décembre 2020	6	6
17 décembre 2020	6	6
Pourcentage	**95,83%**	**-**

Le Conseil d'administration de la Société a, au cours de l'année 2020, notamment délibéré sur les points suivants :

- Mises à jour des statuts pour tenir compte de la livraison d'actions gratuites ;

- Approbation d'une charte d'évaluation des conventions entre parties liées constituant des opérations courantes conclues à des conditions normales ;
- Attribution d'options de souscription d'actions ;
- Attribution d'actions gratuites ;
- Objectifs société pour 2020 ;
- Arrêté des comptes sociaux et des comptes consolidés de l'exercice ;
- Proposition d'affectation du résultat ;
- Examen de l'activité de la Société ;
- Rapport sur le gouvernement d'entreprise ;
- Document d'enregistrement universel 2019 valant rapport financier annuel et rapport de gestion ;
- Examen des conventions avec des parties liées ;
- Examen des conventions avec des partie liées constituant des opérations courantes conclues à des conditions normales ;
- Examen des mandats des administrateurs et des Commissaires aux comptes ;
- Rapport spécial sur les options de souscription ou d'achat d'actions ;
- Rapport spécial sur les actions gratuites ;
- Atteinte des objectifs 2019 ;
- Rémuneration du Président Directeur Général ;
- Business plan ;
- Budget ;
- Convocation d'une assemblée générale ordinaire et d'une assemblée générale extraordinaire ;
- Approbation de la cession des actions détenues par Nicox SA au capital de Iris Topco (UK) Limited et des obligations de VISUfarma B.V. à Iris Parentco (Cayman) Ltd
- Mise à jour du règlement du plan d'options de souscription d'action ;
- Attribution de bons de souscription d'actions ;
- Contrat de liquidité avec Kepler Cheuvreux ;
- Approbation de prêts garantis par l'Etat ;
- Approbation des états semestriels consolidés 2020 ;
- Reporting à fin juin 2020, comparaison avec le budget ;
- Approbation du rapport semestriel consolidé ;
- Approbation du budget IFRS révisé ;
- Augmentation de capital réservée à une catégorie d'investisseurs ;
- Convocation des assemblées des masses de porteurs de bons de souscription d'actions et de bons d'attribution d'actions ;
- Examen des risques auxquels la Société est soumise ;
- Discussion sur le fonctionnement du Conseil d'administration ;
- Evaluation annuelle de l'indépendance des administrateurs ; liens des administrateurs entre eux et avec la Société ; conflits d'intérêts potentiels ;
- Plan de succession concernant le Directeur Général et les dirigeants clé, plan en cas de d'indisponibilité temporaire du Directeur Général et des dirigeants clé ;
- Conséquences sociales, sociétales et environnementales des activités et de la stratégie de la Société ;
- Rémunération de l'activité des administrateurs ;
- Revue de la politique salariale de la Société ;
- Examen de l'activité de la Société.

Il est précisé que, conformément aux dispositions de l'article 15 des statuts, les membres du Conseil d'administration ont été convoqués aux réunions du Conseil verbalement et/ou par courrier électronique. Ils ont reçu par voie électronique environ une semaine avant chaque réunion, les documents et informations soumis à l'examen du Conseil, avec des synthèses explicatives.

Conformément à l'article L. 823-17 du Code de commerce, les Commissaires aux comptes ont été convoqués aux réunions du Conseil qui ont arrêté les comptes sociaux et consolidés tant annuels que semestriels.

Dispositions statutaires

La Société est administrée par un Conseil d'administration qui comprend actuellement six membres.

La durée des fonctions des administrateurs a été réduite de six à quatre années par décision de l'Assemblée générale extraordinaire du 27 juillet 2012. Les fonctions des administrateurs prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée générale ordinaire ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé, tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat.

La limite d'âge pour exercer les fonctions d'administrateur est fixée à 79 ans. L'administrateur atteint par la limite d'âge sera considéré comme démissionnaire d'office à compter de la date de la plus prochaine Assemblée générale ordinaire annuelle qui prendra acte de cette démission. Sous cette réserve, les administrateurs sont toujours rééligibles.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Le Président ou le Directeur Général de la Société est tenu de communiquer à chaque administrateur tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission.

Le Conseil d'administration élit parmi ses membres un Président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique. Il détermine sa rémunération et la durée de ses fonctions sans qu'elle puisse excéder celle de son mandat d'administrateur. Le Président du Conseil d'administration doit être âgé de moins de 70 ans. Lorsqu'en cours de mandat cette limite d'âge aura été atteinte, le Président du Conseil d'administration sera réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolonge cependant jusqu'à la réunion du prochain Conseil d'administration au cours de laquelle il sera procédé à la désignation d'un nouveau Président.

Le Président organise et dirige les travaux du Conseil d'administration dont il rend compte à l'Assemblée générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la société et s'assure que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Le Conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur convocation de son Président. De plus, si le Conseil ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, des administrateurs constituant au moins le tiers des membres du Conseil peuvent demander au Président de le convoquer sur un ordre du jour déterminé. Lorsque les fonctions de Président et de Directeur Général sont dissociées, le Directeur Général peut demander au Président de convoquer le Conseil sur un ordre du jour déterminé. Les convocations sont faites par tous moyens, même verbalement. Les réunions du Conseil ont lieu soit au siège social, soit en tout autre endroit indiqué dans la convocation. Le Conseil ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres est présente. Les décisions sont prises à la majorité des membres présents et représentés.

Sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité les administrateurs qui participent à la réunion du Conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective, dont la nature et les conditions sont déterminées par la réglementation en vigueur et sous les réserves prévues par cette dernière.

En cas de partage des voix, la voix du Président n'est pas prépondérante. Un ou plusieurs censeurs peuvent assister avec voix consultative aux séances du Conseil d'administration.

Évaluation du fonctionnement du Conseil d'administration

Le Règlement intérieur du Conseil d'administration prévoit que le Conseil d'administration doit consacrer, au moins une fois par an, un point de son ordre du jour à un débat sur son fonctionnement.

La discussion annuelle concernant le fonctionnement du Conseil d'administration au titre de 2020 a eu lieu en décembre 2020. Cette discussion a notamment porté sur les conditions de préparation des réunions du Conseil d'administration, la fréquence et la durée des séances, la composition du Conseil (diversification des compétences et équilibre des pouvoirs), le recours à une expertise externe pour des questions techniques. Le Conseil a considéré que les conditions de son fonctionnement étaient satisfaisantes.

Nombre d'actions à détenir par les administrateurs

Les statuts ne prévoient aucune obligation de détention d'actions par les administrateurs.

Composition et fonctionnement des comités

Le Conseil d'administration comporte quatre Comités dont le fonctionnement est régi par le règlement intérieur du Conseil (voir section I.2, Règlement intérieur).

Comité d'audit

Le Comité d'audit est composé de trois administrateurs : Jean-François Labbé, Luzi von Bidder, Madame Lauren Silvernail. Il est présidé par Jean-François Labbé. Le Président Directeur Général assiste aux réunions du Comité d'audit.

Il est précisé que lors de la discussion annuelle du Conseil d'administration qui s'est tenue le 17 décembre 2020, les administrateurs composant le Comité d'audit à cette date ont été considérés indépendants par le Conseil d'administration faisant application des recommandations du code MiddleNext.

Au cours de l'exercice 2020, le Comité d'audit s'est réuni à huit reprises. Le taux de présence à ces réunion était de 100%. Les travaux du Comité d'audit ont porté, notamment, sur l'analyse des comptes consolidés et sociaux de l'exercice 2019, y compris l'examen des engagements hors bilan et des principaux points d'audit, sur le budget révisé, sur l'état de la trésorerie et des équivalents de trésorerie, sur les conditions des prêts garantis par l'Etat dans le contexte de la pandémie de COVID-19, sur le contrôle fiscal et l'utilisation des déficits reportables en France, sur l'information financière trimestrielle et semestrielle, sur l'approbation du budget de trésorerie 2020, sur le traitement comptable de divers actifs et revenus.

Comité des rémunérations

Le Comité des rémunérations est composé de trois administrateurs : Madame Adrienne Graves, Jean-François Labbé, Madame Lauren Silvernail. Il est présidé par Madame Adrienne Graves.

Il est précisé que lors de la discussion annuelle du Conseil d'administration qui s'est tenue le 17 décembre 2020, les administrateurs composant le Comité des rémunérations à cette date ont été considérés indépendants par le Conseil d'administration faisant application des recommandations du code MiddleNext.

Les recommandations du Comité des rémunérations en matière de politique d'attribution des options de souscription ou d'achat d'actions, qui ont été suivies par le Conseil, consistent à procéder à l'attribution systématique d'options ou d'actions gratuites aux nouveaux salariés du Groupe. Le nombre d'options ou d'actions gratuites attribuées aux bénéficiaires est fonction de leurs responsabilités. Le Comité des rémunérations a également préconisé de procéder à des attributions d'options ou d'actions gratuites au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe postérieurement à leur entrée en fonction aux fins de fidélisation. Le Conseil d'administration a également suivi ces préconisations.

Au cours de l'exercice 2020, le Comité des rémunérations s'est réuni quatre fois. Le taux de présence à ces réunions était de 100%. Les travaux du Comité des rémunérations ont notamment porté sur les sujets suivants : les attributions d'actions gratuites et d'options de souscription d'actions, la nouvelle structure organisationnelle proposée pour le département R&D, le plan de recrutement , l'augmentation globale proposée de la masse salariale pour 2021, la rémunération du Président Directeur Général, pour 2021.

Comité de gouvernance d'entreprise

Le Comité de gouvernance d'entreprise est composé de trois administrateurs : Madame Lauren Silvernail, Luzi von Bidder et Les Kaplan. Il est présidé par Madame Lauren Silvernail.

Il est précisé que lors de la discussion annuelle du Conseil d'administration qui s'est tenue le 17 décembre 2020, les administrateurs composant le Comité de gouvernance d'entreprise à cette date ont été considérés indépendants par le Conseil d'administration faisant application des recommandations du code MiddleNext.

Au cours de l'exercice 2020, le Comité de gouvernance d'entreprise s'est réuni une fois. Le taux de présence à cette réunion était de 100%. Les travaux du Comité de gouvernance d'entreprise ont notamment porté sur les risques auxquels la Société est exposée ; le fonctionnement du Conseil ; l'état des liens des membres du Conseil avec la Société, avec les membres de son Conseil d'administration et avec son Directeur Général, l'évaluation annuelle de l'indépendance des administrateurs ; la discussion annuelle sur les conflits d'intérêt ; le plan de succession concernant le Président Directeur Général et les dirigeants clé et le plan en cas d'indisponibilité temporaire du Directeur Général et des dirigeants clé ; les conséquences sociales, sociétales et environnementales des activités et de la stratégie de la Société.

Comité Science et technologie

Le Comité Science et technologie est composé de deux administrateurs : Madame Adrienne Graves et Les Kaplan. Il est présidé par Les Kaplan.

Il est précisé que lors de la discussion annuelle du Conseil d'administration qui s'est tenue le 17 décembre 2020, les administrateurs composant le Comité Science et technologie à cette date ont été considérés indépendants par le Conseil d'administration faisant application des recommandations du code MiddleNext.

Au cours de l'année 2020, le Comité Science et technologie s'est réuni à treize reprises. Le taux de présence à ces réunions était de 100%. Au cours de ces réunions, le Comité a notamment examiné la réunion de fin de phase 2 avec la FDA américaine concernant NCX 470 , la sélection du prestataire pour la réalisation des deux études cliniques de Phase 3 pour NCX 470 et pour la réalisation de l'étude de phase 2b Mississipi pour NCX 4251, la stratégie règlementaire pour ces deux candidats médicaments, les mesures de précaution à prendre dans les études dans le contexte de l'épidémie de la COVID 19, la stratégie de développement clinique dans divers pays, le suivi du recrutement des patients après le démarrage des études.

Modifications statutaires

Les modifications statutaires interviennent dans les conditions fixées par la loi.

V. POLITIQUE DE REMUNERATION DES MANDATAIRES SOCIAUX

La politique de rémunération des mandataires sociaux à compter du 1er janvier 2021 est décrite à la section 13.1 du document d'enregistrement universel.

VI. ELEMENTS RELATIFS A LA REMUNERATION DES MANDATAIRES SOCIAUX VISES A L'ARTICLE L.22-10-9 DU CODE DE COMMERCE

Se reporter à la section 13 du document d'enregistrement universel.

VII. LIMITATION DES POUVOIRS DU PRESIDENT DIRECTEUR GENERAL

Directeur Général

L'Assemblée générale ordinaire du 16 mai 2017 a renouvelé le mandat d'administrateur de Michele Garufi pour une durée de quatre années expirant à l'issue de l'Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

Le Conseil d'administration de la Société, lors de sa délibération du 18 mai 2017 dont les résolutions ont été réitérées par décision du 10 juillet 2017, a décidé de nommer en qualité de Président du Conseil d'administration Michele Garufi. Statuant sur la Direction générale de la Société, le Conseil a, lors de cette même séance du 18 mai 2017, décidé que la Direction générale de la Société serait assumée par le Président du Conseil d'administration, Michele Garufi, qui porterait dès lors le titre de « Président Directeur Général ». Le Conseil a décidé de fixer la durée des fonctions du Président Directeur Général à quatre années prenant fin à l'issue de l'Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020, soit pour la durée de son mandat d'administrateur tel que renouvelé par l'Assemblée générale ordinaire du 16 mai 2017.

Les limitations apportées par le Conseil d'administration aux pouvoirs du Président Directeur Général, résultent de l'article 4 du Règlement intérieur du Conseil d'administration exposé ci-dessous :

Article 4 : Exercice par le Président Directeur Général de ses pouvoirs

« Sont soumises à l'autorisation préalable du Conseil d'administration les décisions suivantes du Président Directeur Général :

a) les décisions significatives d'implantation à l'étranger par création d'établissement, de filiale directe ou indirecte ou par prise de participation ainsi que les décisions de retrait de ces implantations ;
b) les opérations significatives susceptibles d'affecter la stratégie du groupe ou de modifier sa structure financière ou son périmètre d'activité ;
c) la prise ou la cession de toutes participations dans toutes sociétés créées ou à créer, la participation à la création de toutes sociétés, groupements et organismes, la souscription à toutes émissions d'actions, de parts sociales ou d'obligations ;
d) tous échanges, avec ou sans soulte, portant sur les biens, titres ou valeurs ;
e) l'acquisition ou la cession de tous immeubles ;
f) les sûretés consenties sur les biens sociaux ;
g) l'obtention de financements pour des montants excédant € 150 000.

Plus généralement, le Président soumettra à l'approbation préalable du Conseil d'administration toute opération significative se situant en dehors de la stratégie annoncée de l'entreprise. Le caractère significatif ou non des opérations relève de l'appréciation du Président, sous sa responsabilité. »

La Société n'a pas, à ce jour, de Directeurs Généraux délégués.

VIII. GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE ET DECLARATION DE CONFORMITE AU CODE MIDDLENEXT

La Société se réfère au Code MiddleNext. Le Conseil d'administration a pris connaissance des éléments présentés dans la rubrique « Points de vigilance » du code MiddleNext. S'agissant de recommandations contenues dans le code MiddleNext, la Société les applique à l'exception de celle mentionnée dans le tableau ci-après :

Recommandations du Code Middlenext	Explications sur leur non application
(Recommandation 1) Les administrateurs doivent assister aux réunions de l'Assemblée générale des actionnaires.	Les assemblées générales de la Société ont réuni la présence physique de seulement 4 actionnaires à l'assemblée générale ordinaire du 16 juin 2020 et 4 actionnaires à l'assemblée générale extraordinaire du 30 juin 2020. L'assemblée générale ordinaire du 19 juin 2019 et l'assemblée générale extraordinaire du 24 mai 2018 ont également réuni la présence physique de 4 actionnaires seulement.

Le tableau ci- après dresse par ailleurs un bilan des recommandations Middlenext[i] auxquelles la Société doit se conformer en raison de la cotation de ses actions aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext Paris.

Recommandations du Code Middlenext	Conforme	Envisage de s'y conformer	Considère non approprié
R1 : Déontologie des membres du conseil	X (1)		
R2 : Conflits d'intérêts	X		
R3 : Composition du conseil – Présence de membres indépendants au sein du conseil	X		
R4 : Information des membres du conseil	X		
R5 : Organisation des réunions du conseil et des comités	X		
R6 : Mise en place de comités	X		
R7 : Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X		
R8 : Choix de chaque administrateur	X		
R9 : Durée des mandats des membres du conseil	X		
R10 : Rémunération de l'administrateur	X		

Recommandations du Code Middlenext	Conforme	Envisage de s'y conformer	Considère non approprié
R11 : Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil	X		
R12 : Relations avec les « actionnaires »			X (1)
R13 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X		
R14 : Préparation de la succession des « dirigeants »	X		
R15 : Cumul contrat de travail et mandat social	X		
R16 : Indemnités de départ	X		
R17 : Régimes de retraite supplémentaires	X		
R18 : Stock-options et attribution gratuite d'actions	X		
R19 : Revue des points de vigilance	X		

(1) Les administrateurs ne participent pas aux assemblées générales compte tenu du faible nombre d'actionnaires présents aux assemblées générales (4 aux assemblées de 2020).

IX. CONDITIONS DE PARTICIPATION DES ACTIONNAIRES AUX ASSEMBLEES GENERALES

Les conditions de participation des actionnaires aux assemblées générales sont exposées à la section 19.2.5 « assemblées générales » du document d'enregistrement universel. Elles figurent à l'article 19 des statuts de la Société.

X. DESCRIPTION DE LA PROCEDURE MISE EN PLACE PAR LA SOCIETE EN APPLICATION DE L'ARTICLE L.22-10-12 DU CODE DE COMMERCE ALINEA 2

Le 27 janvier 2020, le Conseil a adopté une Charte relative à la procédure d'évaluation des conventions entre parties liées constituant des opérations courantes conclues à des conditions normales.

Cette charte prévoit que le Président Directeur Général doit être informé immédiatement et préalablement à la signature de toute convention susceptible d'être qualifiée de convention entre parties liées :

- par la personne directement ou indirectement intéressée qui est informée d'une convention envisagée susceptible d'être qualifiée de convention entre parties liées au sens de l'article L. 225-38 du Code de commerce; et
- Plus généralement, par toute personne de la Société qui est informée d'une convention envisagée susceptible d'être qualifiée de convention entre parties liées au sens de l'article L. 225-38 du Code de commerce.

Le Président Directeur Général, avec l'assistance des Commissaires aux comptes de la Société et, le cas échéant, du Conseil d'administration, examinera les conventions envisagées et déterminera si elles doivent être qualifiées de conventions entre parties liées ou de conventions courantes.

Le Président Directeur Général examinera les conventions courantes, dont les conditions peuvent avoir évolué, annuellement pour déterminer si elles remplissent toujours les critères requis.

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-39, paragraphe 2 du Code de commerce, les personnes directement ou indirectement intéressées dans la convention dont il s'agit ne participeront pas à son évaluation.

Les conclusions de l'examen seront soumises au Conseil d'administration.

XI. INFORMATIONS REQUISES PAR L'ARTICLE L.22-10-11 DU CODE DE COMMERCE

Conséquences d'un changement de contrôle de la société sur les principaux accords

Après examen des principaux accords de la Société, il apparaît que les accords suivants pourraient se trouver affectés par un changement de contrôle de la Société, dans les conditions ci-après présentées :

- Accord exclusif de licence, développement et commercialisation du 20 mars 2006 avec la société Merck : en cas de changement de contrôle de la Société, et sous certaines conditions (changement de contrôle au profit d'un concurrent), la Société cessera de participer directement au programme de recherche, et perdra la possibilité d'exercer l'option de co-promouvoir les produits issus de la collaboration. Par ailleurs, dans une telle hypothèse, Merck aura la possibilité de mettre fin à l'accord de co-promotion aux Etats-Unis et en Europe dans l'hypothèse où un tel accord aurait été conclu.

- Accord avec Kreos Capital en date du 24 janvier 2019 portant sur un financement par emprunt obligataire pouvant atteindre 20 millions d'euros. Le prêt était structuré en trois tranches d'obligations garanties de premier rang, la deuxième tranche étant divisée en deux sous-tranches. La première tranche de 8 millions d'euros a été versée le 1er février 2019, la première sous-tranche d'un montant de 4 millions d'euros a été versée le 1er novembre 2019, la seconde sous-tranche de 3 millions d'euros et la dernière tranche de 5 millions d'euros ont été appelées le 12 décembre 2019 et versées le 2 janvier 2020. Le 28 janvier 2021, l'accord de financement obligataire avec Kreos Capital a été amendé pour introduire une période supplémentaire d'une année, à compter du 1er février 2021, durant laquelle le remboursement sera limité aux seuls intérêts portant sur le principal restant dû et pour étendre la durée du prêt de 6 mois jusqu'en juillet 2024. Le taux d'intérêt des obligations reste inchangé en conséquence de cet amendement. En cas de changement de contrôle de la Société, Kreos Capital a la possibilité de demander un remboursement anticipé des sommes dues dans le cadre du contrat.

Les autres informations requises au titre de l'article L. 22-10-1 du Code de commerce figurent aux sections 13 « Politique de rémunération des mandataires sociaux à compter du 1er janvier 2020 », 16 « Principaux actionnaires », 19.1 « Capital social », 19.2 « Actes constitutifs et statuts » et 19.1.7 « Délégations d'augmentation de capital en cours de validité » du document d'enregistrement universel.

Fait le 26 février 2021
Le Conseil d'administration

15. SALARIES

15.1 Rapport social

En 2020, la Direction de Nicox a poursuivi l'orientation stratégique de son activité de Recherche et Développement.

Le Groupe Nicox est constitué de Nicox SA et de ses filiales ci-dessous.

Au 31 décembre 2020 le groupe Nicox est donc constitué de :

- Nicox SA, le siège du Groupe, basé à Sophia-Antipolis en France.
- Nicox Research Institute Srl, chargé de la recherche et du développement pré-clinique du Groupe et basé à Bresso en Italie.
- Nicox Ophthalmics Inc basé à Durham (NC) aux USA.

15.1.1 Effectifs du groupe Nicox

La répartition des effectifs du Groupe Nicox est présentée ci-dessous :

Départements	Décembre 2020	Décembre 2019	Décembre 2018	Décembre 2017	Décembre 2016	Décembre 2015	Décembre 2014	Décembre 2013
Recherche et développement	22	22	19	16	18	24	19	13
Marketing / Commercial	0	0	0	0	0	88	87	70
Autres	12	13	15	12	15	22	21	18
Total	**34**	**35**	**34**	**28**	**33**	**134**	**127**	**101**

Au 31 décembre 2020, le Groupe employait 34 collaborateurs en contrat à durée indéterminée. Le Groupe n'emploie pas d'intérimaires et contrat à durée déterminée. 3 collaborateurs sont à temps partiel.

- 16 personnes sont salariées de Nicox SA
- 10 personnes sont salariées en Italie (dont 2 à temps partiel) pour le centre de recherche et de développement pré-clinique
- Enfin 8 collaborateurs sont employés par Nicox Ophthalmics Inc aux USA.

Durant l'année 2020 et au niveau du Groupe Nicox, 3 collaborateurs ont démissionné, 2 collaborateurs ont été embauché en CDI, 1 collaborateur a été embauché en CDD.

Au 31 décembre 2020, 65% des collaborateurs sont des femmes (63% en 2019), 35% sont des hommes (37 % en 2019).

La moyenne d'âge est de 45 ans au 31 décembre 2020 (45 ans au 31 décembre 2019).

Enfin, le plus jeune collaborateur avait 25 ans et le plus âgé 63 ans au 31 décembre 2020.

15.1.2 Organisation du temps de travail

Nicox suit les règles locales de gestion du temps de travail. Elles sont différentes selon les pays.

Pour la France:

Début 2015, la Direction des Ressources Humaines (DRH) et les partenaires sociaux de Nicox SA ont mis en place 2 accords pour améliorer l'organisation du temps de travail :

- l'accord relatif à la durée et à l'organisation du temps de travail. Il a fait l'objet d'une validation du LEEM (organisme professionnel des entreprises du médicament) ;
- l'accord relatif au travail depuis son domicile ou télétravail, modifié et renouvelé en octobre 2019.

Ces 2 accords négociés et signés concomitamment ont pour finalité d'apporter plus de souplesse et de flexibilité dans l'organisation du temps de travail mais aussi de développer l'autonomie des collaborateurs.

En 2020, le temps de travail est suivi grâce aux outils informatiques proposés par le fournisseur paie (système de gestion des absences) et grâce à un tableau de suivi d'heures pour les collaborateurs soumis à l'horaire collectif.

Les heures supplémentaires sont soit payées, soit récupérées.

Les collaborateurs peuvent se référer à la Convention Collective Nationale du secteur Chimique.

Pour les Etats Unis:

Une règlementation interne (« Employee handbook ») est rédigée et mise en place aux Etats-Unis.

Le système de gestion des jours de congès est suivi en interne et en 2020 a été mise en place la politique de gestion PTO (paid off time).

Pour l'Italie :

Le système automatisé de gestion des congés et absences mise en place en 2015 en collaboration avec notre fournisseur paie s'est avéré efficace et a permis une réduction du travail administratif engendré par un suivi manuel. Ce système a été reconduit en 2016, 2017, 2018, 2019 et en 2020.

A partir du système, les collaborateurs ont accès et peuvent télécharger des documents personnels tels que les bulletins de paie et la déclaration annuelle (Certificazione Unica).

Dans le courant de l'année 2015, un document interne (« Employee handbook ») a été rédigé et mis à la disposition des collaborateurs pour rappeler les différentes règles en matière de gestion du temps de travail, des congés payés etc.

Les collaborateurs peuvent se référer à la Convention Collective Nationale du secteur Chimique.

Pour le Groupe :

Dans l'année 2019, a été mise à jour la procédure de ressources humaines.

L'objectif de cette procédure est de décrire chaque étape du processus général des ressources humaines:

- Le processus d'embauche ;

- Le processus de paie ;
- Le processus pour les employés licenciés ;
- Le processus des absences ;
- Le processus de frais de voyage ;
- Le processus d'évaluation annuelle des employés ;
- L'attribution des actions gratuites et options de souscription d'actions .

Cette procédure est révisée régulièrement par la Société.

Une procédure qui décrit le processus de création, de mise à jour, d'approbation et de diffusion des organigrammes a été mise en place en 2018.

15.1.3 Absentéisme

L'absentéisme est suivi régulièrement pour Nicox SA grâce aux outils informatiques proposés par le prestataire RH/Paie.

De manière générale, pour l'ensemble du Groupe Nicox, le suivi de l'absentéisme ne permet pas de constater et d'identifier de potentiels dysfonctionnements (désengagement, burn-out etc…) au niveau des équipes. Cet indicateur n'est pas pertinent de ce point de vue.

15.1.4 Nicox SA en 2020

	janvier	février	mars	avril	mai	juin	juil	août	sept	oct	Nov	déc	Total	Moyenne
Absences	0	0	3	21	18	21	25	3	0	0	3	0	94	7.8
Nombre de jours ouvrés théorique	22	20	22	21	18	21	22	21	22	22	20	22	253	21.1
Taux absentéisme	0%	0%	0.80%	5.88%	5.88%	5.88%	6.68%	0.84%	0%	0%	0.88%	0%		2.24%

L'absentéisme pour l'année 2020 a diminué et atteint désormais 2.24 % pour Nicox SA Ce taux est en légère diminution par rapport à 2019 (3.04 %).

Le taux d'absentéisme correspond au nombre total de jours d'absence rémunérés (maladie, maternité, événement familial, ou accident du travail) divisé par le nombre de jours ouvrés théoriques dans l'année.

Le nombre de jours ouvrés théorique est calculé de la façon suivante : Nombre de salariés inscrits (et non ETP) dans le mois * nb de jours ouvrés du mois X (nombre de jours ouvrés – week-ends – jours fériés du mois).

Les jours d'absences se décomposent de la manière suivante :

	2020 - NICOX SA		
	Féminin	Masculin	Total
ABS NON AUTORISEE	0	0	0
ENFANT MALADE 1/2J	0	0	0

EVENEMENT FAMILIAL	3	1	4
MALADIE	4	0	4
MATERNITE	109	0	109
CONGE PATHOLOGIQUE	15	0	15
Total	131	1	132

En 2020, l'absence pour cause de maternité représente 83% du total. Le nombre de jours d'absence total est en baisse en 2020 par rapport à 2019.

Les jours d'absences pour Nicox Research Institute se décomposent de la manière suivante :

	2020 - NICOX Research Institute		
	Féminin	Masculin	Total
ABS ENFANT MALADE	0	0	0
EVENEMENT FAMILIAL	0	0	0
GROSSESSE PATHOL.	0	0	0
MALADIE	15	0	15
MATERNITE/CG.ADOPT.	0	0	0
Total	15	0	15

L'absentéisme pour l'année 2020 est de 15 jours, en hausse par rapport à 2019 avec 14 jours contre 25 jours en 2018.

Pour Nicox Ophthalmics Inc, le nombre de jours total d'absence pour maladie est 30 en 2020.

15.1.5 Rémunérations

Pour attirer et conserver ses talents, Nicox a mis en place une politique de rémunération ambitieuse et globale prenant en compte la performance individuelle du collaborateur et collective de l'entreprise.

La performance individuelle du collaborateur est revue chaque année au moment des entretiens annuels. Selon le niveau d'atteinte des objectifs individuels le salaire de base du collaborateur est revu (ou pas). Le % global d'augmentation au mérite des rémunérations est revu et décidé chaque année en fonction de la situation de l'entreprise. La politique de rémunération est basée sur le mérite uniquement, l'entreprise ne distribue pas d'augmentation générale.

En 2020, il a été décidé d'augmenter les salaires sur une moyenne globale de 2%.

De plus, les collaborateurs bénéficient également du programme de bonus de l'entreprise. Tous les collaborateurs peuvent percevoir un bonus, quel que soit son niveau dans l'entreprise. Le montant du bonus distribué aux collaborateurs est fonction de l'atteinte des objectifs de l'entreprise et des objectifs du collaborateur.

Enfin l'entreprise a mis en place un programme de rémunération à long terme pour associer les collaborateurs au capital de l'entreprise et renforcer la loyauté/fidélité à long terme. Chaque année Nicox attribue des actions gratuites et/ou des stock-options à chaque collaborateur selon des plans approuvés par le Conseil d'administration.

Toutes les informations concernant les rémunérations et l'attribution des actions gratuites et des options sont disponibles dans les documents des comptes consolidés.

15.1.6 Relations Sociales

Cette section sur les relations sociales ne concerne que la France, les autres filiales étant dépourvues de partenaires sociaux à ce jour.

Depuis les élections du Comité Social et Economique (CSE) qui ont été organisées le 14 mai 2019 (2ème tour), des réunions ont été organisées tous les mois, conformément au calendrier défini avec le Comité Social et Economique.

Conditions de travail, de sécurité et hygiène

L'activité de Nicox étant avant tout tertiaire, il n'y a pas de risque particulier à signaler pour les activités de bureau.

Aucun accident de travail n'a été constaté en 2020 au sein des filiales du Groupe.

15.1.7 Formation des collaborateurs

Les besoins en formation sont définis, soit dans le cadre de l'entretien annuel de fixation des objectifs individuels, soit dans le cadre de décisions d'entreprise. Dans les deux cas, le stage de formation a pour objectif de développer les compétences du collaborateur pour le rendre plus performant et/ou plus préparé (changement de logiciel etc…) aux évolutions de l'organisation et des réglementations.

De manière générale, Nicox est sensible au développement de ses collaborateurs en facilitant l'accès à la formation tout au long de l'année et en prenant le soin de rencontrer chaque collaborateur afin de bien comprendre son besoin et lui proposer la formation la mieux adaptée.

A l'échelle du Groupe Nicox (pas seulement la France) grâce à notre système global automatisé de gestion de la performance (entretien annuel), chaque collaborateur a l'opportunité de discuter de ses besoins de formation et de développement avec son manager, en relation avec ses objectifs et ceux de l'entreprise, car le développement du professionnalisme et de l'autonomie des collaborateurs est clé pour leur succès à leur poste de travail et par conséquent pour le succès de l'entreprise.

Pour le plan de formation 2020, la Société a décidé de limiter la formation uniquement pour les activités strictement nécessaires.

En 2020, pour Nicox S. aucun collaborateur n'a suivi de stages.

Pour le centre de recherche et de développement pré-clinique en Italie, 15 heures de formation ont été suivies en 2020. Il s'agissait principalement de formations informatiques pour 7 collaborateurs. Ces formations ont bénéficié d'un financement total.

En plus, 12 heures de formation ont été suivies en 2020 sur le thème « sécurité » pour 2 collaborateurs. Les stages qui ont été organisé étaient obligatoires.

Les salariés de la filiale américaine n'ont pas bénéficié de formation en 2020.

15.1.8 Emploi et insertion des travailleurs handicapés

En 2020, Nicox SA a employé un travailleur handicapé. Nicox n'a pas d'obligation de cotiser à l'Agefiph car l'effectif est inférieur à 20 personnes.

Nicox SA favorise l'emploi des travailleurs handicapés en faisant également appel à un CAT (Centre d'Aide par le Travail) pour le ménage des locaux.

15.1.9 Œuvres sociales

Bien que le Comité d'Entreprise ait été supprimé la direction a alloué un budget pour les œuvres sociales en 2020 dans le cadre de la réglementation URSSAF. La gestion de ce budget est réalisée par les Comité Social et Economique.

15.1.10 Sous-traitance de certaines activités Ressources Humaines

Les principales activités RH sont centralisées en Italie pour l'ensemble des filiales du Groupe.

Des partenariats avec différents prestataires RH ont été mis en place pour permettre un développement durable des différentes activités RH de Nicox.

Pour répondre aux problématiques locales des différentes entités du Groupe (France, Italie et Etats-Unis) notamment en droit du travail, de paie et d'administration du personnel la responsable RH fait appel à des prestataires locaux ayant la compétence et l'expertise recherchées.

La responsable RH utilise ponctuellement les services de sociétés spécialisées en rémunération pour l'aider à définir la politique de rémunération et avantages sociaux du Groupe.

15.1.11 Participation des salariés au capital social

Au cours de l'année 2020, 185.750 actions gratuites ont été attribuées aux collaborateurs du Groupe (sociétés Nicox SA, Nicox Research Institute SRL et Nicox Ophthalmics, Inc.) lors de 4 réunions de Conseil d'administration

Au cours de l'année 2020, 610.750 options de souscription d'actions ont été attribuées aux collaborateurs du Groupe (sociétés Nicox SA, Nicox Research Institute SRL et Nicox Ophthalmics, Inc.) lors de 2 réunions de Conseil d'administration.

15.1.12 Discrimination et diversité

Aujourd'hui compte tenu de la taille de l'entreprise et de la proximité des équipes, la société ne rencontre pas de problème de discrimination et de diversité, ni à l'embauche, ni dans la gestion des équipes au quotidien.

Cependant, afin de prévenir toute forme de discrimination, la responsable RH indique clairement dans les Règlements Intérieurs (handbook) mis en place dans les pays où Nicox a des salariés que la lutte contre les discriminations et la diversité sont des points importants de sa gestion des Ressources Humaines.

La mise en place de ces règlements intérieurs permet à l'entreprise de rappeler à ses collaborateurs l'importance du respect des principes fondamentaux et d'engager des sanctions si nécessaire.

15.1.13 Emission de gaz à effet de serre

Aujourd'hui l'entreprise n'a pas mis en place de charte environnementale mais s'engage au quotidien à travers diverses initiatives à lutter contre l'émission de gaz à effet de serre, comme par exemple :

- La mise en place du co-voiturage pour les déplacements professionnels (déplacements Sophia – Bresso) ;
- Le télétravail. Un accord a été signé avec les partenaires sociaux en 2018 (remplaçant un précédent accord de 2014) ;
- Un guide d'éco-conduite attaché à la « Car Policy » ;
- La limitation de la cylindrée des voitures de fonction.

15.2 Participations et stock-options

15.2.1 Participations

La participation des mandataires sociaux au capital de la Société est détaillée ci-dessous :

Nom du Mandataire social	Nombre d'actions détenues au 15 février 2021
Michele Garufi	577 051
Madame Adrienne Graves	-
Jean-François Labbé	-
Les Kaplan	82 034
Luzi von Bidder	10 000
Madame Lauren Silvernail	-
TOTAL	**669 085**

Au 15 février 2021, les organes d'administration et de direction générale de la Société détenaient, à la connaissance de la Société 669 085 actions, soit 1.80% du capital et des droits de vote sur la base du nombre d'actions existantes au 31 janvier 2021, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 223-16 du Règlement général de l'AMF).

15.2.2 Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux les mieux rémunérés attributaires et options levées par ces derniers

y compris également les autres instruments financiers donnant accès au capital (BSA, stock-options, BSPCE …)

Le tableau ci-après présente la synthèse des instruments financiers donnant accès au capital (options de souscription d'actions et actions gratuites) attribués, souscrits et reçus en 2020 par les dix premiers salariés non mandataires sociaux les mieux:

Actions Gratuites					
Plan	27/01/2020	05/03/2020	05/08/2020	15/10/2020	
Nombre d'instruments financiers attribués en 2020 aux dix salariés non mandataires sociaux de la Société et de toute société du Groupe, en cours de validité à la date du document d'enregistrement universel	37 500	8 000	24 000	54000	
Nombre total d'actions pouvant être obtenues en vertu de ces instruments financiers attribués en 2020	37 500	8 000	24 000	54000	
Prix de souscription (s'agissant des options de souscription des actions)	0	0	0	0	
Plan	15/01/2018	16/05/2018	05/12/2018		
Nombre d'instruments financiers exercés ou reçus au cours de l'exercice 2020	84 000	21 600	9 400		
Nombre d'instruments financiers exercés ou reçus au cours de l'exercice 2020 (après stock split)	84 000		9 400		
Options de souscriptions d'actions					
Plan	27/01/2020	15/10/2020			
Nombre d'instruments financiers attribués en 2020 aux dix salariés non mandataires sociaux de la Société et de toute société du Groupe, en cours de validité à la date du document d'enregistrement universel	112 500	216 000			
Nombre total d'actions pouvant être obtenues en vertu de ces instruments financiers attribués en 2020	112 500	216 000			
Prix de souscription (s'agissant des options de souscription des actions)	4.791	2.92			
Plan					
Nombre d'instruments financiers exercés ou reçus au cours de l'exercice 2020					

15.2.3 Options de souscription d'actions

Le nombre d'actions susceptibles d'être émises au titre des options de souscription d'action en circulation au 31 décembre 2020 est 770 300 (en tenant compte du regroupement par cinq des actions intervenu en 2015) représentant 2.08% du capital social à cette date.

Au cours de l'exercice 2020, il a été attribué 583 750 options de souscription d'actions aux collaborateurs du Groupe (sociétés Nicox SA, Nicox Research Institute SRL et Nicox Ophthalmics INC) permettant de souscrire 583 750 actions.

Par ailleurs, 506 100 options donnant droit à 142 020 actions ont été annulées suite au départ de salariés ou à l'expiration de ces droits au cours de l'exercice 2020.

La Société n'a émis aucune option d'achat d'action. Sauf décision dérogatoire du Conseil d'administration, les options ne pourront être exercées qu'à la condition que le Bénéficiaire ait la qualité de salarié ou de mandataire social d'une société du groupe à la date à laquelle il exerce ses options.

Le tableau suivant présente une synthèse des options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2020.

Options en circulation au 31.12.2020

Aucune option n'a été exercée

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 decembre 2015	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Prix de souscription par option en euros tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Nombre d'options annulées ou expirées	Nombre d'options annulées ou expirées tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Options en circulation	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015
Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :											
19-févr.-13	148 200	29 640	20-févr.-17	20-févr.-19	3,36	16,80	148 200	29 640	-	-	-
9-avr.-13	30 000	6 000	9-avr.-17	9-avr.-19	3,01	15,05	30 000	6 000	-	-	-
20-août-13	110 200	22 040	20-août-17	20-août-19	2,48	12,40	110 200	22 040	-	-	-
11-nov.-13	235 600	47 120	11-nov.-17	11-nov.-19	2,56	12,80	235 600	47 120	-	-	-
6-mars-14	440 917	88 183	6-mars-18	6-mars-20	2,6	13,00	440 917	88 183	-	-	-
22-mai-14	132 104	26 421	22-mai-18	22-mai-20	2,35	11,75	132 104	26 421	-	-	-
30-juil.-14	54 003	10 801	30-juil.-18	30-juil.-20	2,15	10,75	54 003	10 801	-	-	-
	1 151 024	**230 205**					**1 151 024**	**230 205**	-	-	-
Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :											
30-janv.-15	200 000	40 000	30-janv.-19	30-janv.-21	1,87	9,35	-	-	200 000	200 000	40 000
	200 000	**40 000**					-	'-	**200 000**	**200 000**	**40 000**
Assemblée Générale du 24 mai 2018 :											
12-févr.-19	176 550	176 550	12-févr.-21	12-févr.-27	6,05	6,05	30 000	30 000	146 550	146 550	146 550
27-janv.-20	394 750	394 750	27-janv.-22	27-janv.-28	4,79	4,79	27 000	27 000	367 750	367 750	367 750
	571 300	**571 300**					**57 000**	**57 000**	**514 300**	**514 300**	**514 300**
Assemblée Générale du 30 juin 2020 :											
15-oct.-20	108 000	108 000	31-oct.-21	15-oct.-28	2,92	2,92	-	-	108 000	108 000	108 000
15-oct.-20	108 000	108 000	31-oct.-22	15-oct.-28	2,92	2,92	-	-	108 000	108 000	108 000
	216 000	**216 000**					-	-	**216 000**	**216 000**	**216 000**
	2 138 324	**1 057 505**					**1 208 024**	**287 205**	**930 300**	**930 300**	**770 300**

Les options de souscription attribuées en 2014 et 2015 sont soumises à des conditions de performance :

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2014 (qui ont expiré en 2020 sans être exercées) était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2014 que pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2015 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

Il n'y a pas eu d'attribution d'options de souscription d'action au cours des exercices 2016, 2017 et 2018.

S'agissant des options de souscription d'actions attribuées en 2019 et 2020, l'exercice des droits attribués à Michele Garufi, Gavin Spencer, Sandrine Gestin, Emmanuelle Pierry et Tomas Navratil était subordonné à ce que le Conseil ait constaté que les objectifs société ont été atteints à hauteur de 70% au moins des objectifs société 2019 et 2020, ce qui a été le cas.

Pour les informations relatives aux dix salariés non mandataires sociaux principaux attributaires en 2020, le lecteur est invité à se reporter à la section 15.2.1 « participations » du présent document d'enregistrement universel.

Le 14 janvier 2021, le Conseil d'administration a attribué 382 850 options de souscription d'actions permettant de souscrire 382 850 actions à un prix d'exercice de € 3,5181. Ces options sont exerçables à compter du14 janvier 2023 et jusqu'au 8ème anniversaire de leur attribution. Leur exercice est soumis à des conditions de présence dans le Groupe pour tous les bénéficiaires et de performance s'agissant des droits attribués aux bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction (constatation par le Conseil d'administration de l'atteinte pour au moins 70% des objectifs société). Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués (soit 50 % + 1 option) seront définitivement annulés, l'autre moitié des droits restant en vigueur.

15.2.4 Actions gratuites

Actions gratuites en circulation au 31 décembre 2020 :

Actions gratuites en circulation au 31.12.2020

Date du Conseil d'Administration	Catégorie (1) (2)	Actions attribuées	Date d'acquisition des actions	Nombre d'actions annulées	Actions Acquises	Total à émettre	Total à émettre en tenant compte du regroupement d'action intervenu le 3 décembre 2015
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :							
30-janv.-15	B	626 504	30-janv.-19	168 504	458 000	-	-
8-mai-15	B	5 000	08-mai-19	-	5 000	-	-
		631 504		**168 504**	**463 000**	-	-
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 13 octobre 2015 :							
6-févr.-17	C	102 600	6-févr.-19	4 000	98 600	-	-
		102 600		**4 000**	**98 600**	-	-
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 30 mai 2017 :							
7-sept.-17	C	4 800	7-sept.-19	-	4 800	-	-
15-janv.-18	C	139 200	15-janv.-20	-	139 200	-	-
20-févr.-18	C	100 000	20-févr.-20	-	100 000	-	-
16-mai-18	C	21 600	16-mai-20	-	21 600	-	-
		265 600		-	**265 600**	-	-
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 24 mai 2018 :							
5-déc.-18	C	21 400	5-déc.-20	12 000	9 400	-	-
12-févr.-19	C	83 650	12-févr-21	10 000	-	73 650	73 650
19-avr.-19	C	8 000	19-avr.-21	-	-	8 000	8 000
24-mai-19	C	1 400	24-mai-21	-	-	1 400	1 400
11-juil.-19	C	12 000	11-juil.-21	-	-	12 000	12 000
16-sept.-19	C	12 800	16-sept.-21	-	-	12 800	12 800
27-janv.-20	C	99 750	27-janv.-22	9 100	-	90 650	90 650
5-mars-20	C	8 000	5-mars-22	8 000	-	-	-
5-août-20	C	24 000	5-août-22	-	-	24 000	24 000
15-oct.-20	C	54 000	15-oct.-22	-	-	54 000	54 000
		325 000		**39 100**	**9 400**	**276 500**	**276 500**
TOTAL		**1324 704**		**211 604**	**836 600**	**276 500**	**276 500**

(1) La catégorie B prévoit une période d'acquisition de quatre ans
(2) La catégorie C prévoit une période d'acquisition de deux ans

Les actions gratuites attribuées sont soumises à des conditions de performance :

L'acquisition des actions gratuites attribuées entre janvier et septembre 2015 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

L'acquisition des actions gratuites attribuées entre octobre et décembre 2015 est subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté la réalisation, au 30 juin 2016, de certains objectifs stratégiques. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en février et septembre 2017 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2017 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en janvier et mai 2018 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2018 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en février 2018 était subordonnée à l'atteinte de certains objectifs stratégiques, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en décembre 2018 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2019 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2019 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2019 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2020 était subordonnée, pour certaines attributions, à ce que les objectifs société pour 2020 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité. Pour d'autres attributions, les critères de performance concernent l'atteinte d'objectifs liés à des études cliniques. Ces critères de performance ont été atteints sauf en ce qui concerne certaines attributions du 5 août 2020 pour lesquelles l'échéance se situe en 2022.

Lors de l'attribution d'actions gratuites au Président Directeur Général il a été attribué au cours du même exercice, des droits donnant accès au capital à l'ensemble des salariés du groupe conformément aux dispositions des articles L. 225-186-1 et L. 225-197-6 du Code de commerce.

Pour les informations relatives aux dix salariés non mandataires sociaux principaux attributaires en 2020, le lecteur est invité à se reporter à la section 15.2.1 « participations » du présent document d'enregistrement universel.

Actions gratuites attribuées durant l'exercice aux dix salaries ayant reçu le plus grand nombre d'actions gratuites	Nombre d'actions gratuites attribuées/d'actions acquises/d'actions cessibles	Plan
Actions gratuites attribuées, durant l'exercice, aux dix salariés de la Société et de ses filiales, ayant reçu le plus grand nombre d'actions gratuites (information globale)	**93 000***	**Assemblée générale du 24 mai 2018**
Actions gratuites de la Société définitivement acquises, durant l'exercice, par les neuf salariés de la Société et de ses filiales, dont le nombre est le plus élevé (information globale)	**88 000 ****	**Assemblée générale du 30 mai 2017 et 24 mai 2018**

*Donnant accès à 93 000 actions.

**Donnant accès à 88 000 actions.

Le 27 janvier 2020, il a été attribué 99 750 actions gratuites aux salariés du Groupe et à Michele Garufi. Cette attribution était subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2020, que les objectifs société pour 2020 ont été atteints, ce qui a été le cas. Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, mais aucune période de conservation n'est applicable. Les objectifs société 2020, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

Le 5 mars 2020, il a été attribué 8 000 actions gratuites à des salariés du Groupe. Cette attribution était subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2020, que les objectifs société pour 2020 ont été atteints, ce qui a été le cas. Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, mais aucune période de conservation n'est applicable. Les objectifs société 2020, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

Le 5 août 2020, il a été attribué 12 000 actions gratuites à des salariés du Groupe. Cette attribution était subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2020, que les objectifs société pour 2020 ont été atteints, ce qui a été le cas. Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, mais aucune période de conservation n'est applicable. Les objectifs société 2020, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité. Par ailleurs, toujours le 5 août 2020, il a été attribué 12 000 gratuitesà des salariés du Groupe. Cette attribution était subordonnée à des conditions de performance liées à des objectifs stratégiques non divulgués qui ont été atteints. Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, mais aucune période de conservation n'est applicable.

Le 15 octobre 2020, il a été attribué 54 000 actions gratuitesà des salariés du Groupe. Cette attribution est subordonnée à des conditions de performance liées à des objectifs stratégiques non divulgués qui sont à échéance de l'année 2022. Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, mais aucune période de conservation n'est applicable.

Le 14 janvier 2021, il a été attribué 83 150 actions gratuites à des salariés du Groupe. Cette attribution est subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2021, que les objectifs société pour 2021 ont été atteints, faute de quoi la moitié des droits attribués (soit 50% + 1) seront caducs, l'autre moitié des droits restant en vigueur. Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, mais aucune période de conservation n'est applicable. Les objectifs société 2021, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

15.3 Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de la Société

Il n'existe pas d'accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de la Société.

16. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

16.1 Nom de toute personne non-membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance détenant, directement ou indirectement, un pourcentage du capital social ou des droits de vote de la Société devant être notifié en vertu de la législation nationale applicable ainsi que le montant de la participation détenue, ou à défaut, déclaration appropriée indiquant l'absence de telles personnes

Sur la base des déclarations de seuils, notamment statutaires et légaux, reçus par la Société, et sur une base non diluée, son actionnariat est le suivant :

Actionnaires	Au 31 décembre 2020			Au 31 décembre 2019			Au 31 décembre 2018		
	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)	384 300	1,04	1,04	384 300	1,16	1,16	384 300	1,29	1,29
HBM Healthcare Investments	2 619 102	7,07	7,07	2 383 808	7,17	7,17	1 673 304	5,63	5,63
Orbimed	1 309 165	3,54	3,54	1 892 554	5,70	5,70	-	-	-
Michele Garufi (PDG de Nicox SA)	567 051	1,53	1,53	447 051*	1,35	1,35	407 051	1,37	1,37
Elizabeth Robinson (Présidente de Nicox Srl)	74 060	0,20	0,20	74 060	0,22	0,22	74 060	0,25	0,25
Auto-détenues	147 145	0,40	0,40	-	-	-	-	-	-
Public	31 929 512	86,23	86,23	28 048 797	84,41	84,41	27 180 205	91,46	91,46
Total	**37 030 335**	**100**	**100**	**33 230 570**	**100**	**100**	**29 718 920**	**100**	**100**

* Mr Garufi détient 577 051 actions à la date du présent document.

La société HBM Healthcare Investments (Cayman) Ltd, est entrée au capital de Nicox à l'occasion du placement privé réalisé par la Société en août 2016. La société HBM Healthcare Investments (Cayman)

Ltd, société immatriculée aux îles Cayman dont le siège social est Governers Square, Suite #4-212-2, 23 Limie Tree Bay Avenue, West Bay, Grand Cayman, Iles Caïmans, est une filiale de la société la société.

Aucun actionnaire autre que ceux mentionnés a la section 16.1.1 du présent document n'a déclaré détenir plus de 2 % du capital ou des droits de vote. A la connaissance de la Société, il n'existe pas de pacte d'actionnaires ou d'action de concert. Il est précisé que la Société, compte tenu de la structure actuelle de son actionnariat, ne prend pas de mesure spécifique pour éviter qu'un contrôle de son capital soit exercé de manière abusive.

La Société n'est pas en mesure de communiquer le nombre approximatif de ses actionnaires. Les informations connues de la Société relativement au nombre d'actions détenues par ses salariés figurent à la section 15.1 « rapport social » du présent document d'enregistrement universel.

Au 15 février 2021, la Société détient 144 973 actions propres dans le cadre d'un contrat de liquidité avec Kepler Cheuvreux portant sur l'animation des actions de la société

Par ailleurs, au 15 février 2021, l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation ainsi que l'acquisition définitive de l'ensemble des actions gratuites permettrait l'émission de 2 165 998 actions nouvelles, générant une dilution égale à 5,84% sur la base du capital existant à ce jour et 5,51 % sur la base du capital pleinement dilué.

Le lecteur est également invité à se reporter à la synthèse des instruments dilutifs figurant à la section 19.3 « Synthèse des instruments dilutifs » du présent document d'enregistrement universel.

16.1.1 Déclarations de franchissement de seuils statutaires et/ou légaux au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2020

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2020, la Société a reçu les déclarations de franchissement de seuil suivantes :

- Le 3 décembre 2020, les sociétés OrbiMed Advisors LLC et OrbiMed Capital LLC, agissant pour le compte de fonds, ont déclaré, avoir franchi en baisse, le 27 novembre 2020, les seuils de 5% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 1 608 553 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 4,80% du capital et des droits de vote de la Société.
- le 8 décembre 2020, les sociétés OrbiMed Capital LLC et OrbiMed Advisors LLC agissant pour le compte des sociétés OrbiMed Partners Master Fund Limited et Orbimed Genesis Master Fund LP et, ont déclaré avoir franchi en baisse, le 1er décembre 2020, le seuil de 4% du capital et des droits de vote de la Société et détenir respectivement ainsi 1 055 865 et 253 300 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 3,91% du capital et des droits de vote de la Société.
- Le 9 décembre 2020, la société Maven Investment Partners LTD, a déclaré franchir en baisse, le 8 décembre 2020, le seuil de 2% du capital et des droits de vote de la Société et détenir ainsi 702 974 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 1,90% du capital et des droits de vote de la Société.

- Le 3 février 2021, les sociétés OrbiMed Capital LLC et OrbiMed Advisors LLC agissant pour le compte des sociétés OrbiMed Partners Master Fund Limited et Orbimed Genesis Master Fund LP respectivement, ont déclaré avoir franchi en baisse, le 27 janvier 2021, le seuil de 2% du capital et des droits de vote de la Société et détenir respectivement ainsi 657 574 et 71 140 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 1,97% du capital et des droits de vote de la Société.

16.2 Droits de vote différents ou déclaration appropriée indiquant l'absence de tels droits de vote

Il n'existe pas de clause statutaire prévoyant un droit de vote double en faveur des actionnaires de la Société. Il n'existe pas non plus de clause statutaire prévoyant une limitation des droits de vote.

16.3 Détention ou contrôle, direct ou indirect, de la Société

Aucune personne physique ou morale ne détient, conjointement ou séparément, directement ou indirectement, le contrôle de la Société.

16.4 Accord, connu de la Société, dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure entraîner un changement du contrôle qui s'exerce sur elle

Le Groupe n'a connaissance d'aucun accord susceptible d'entraîner ultérieurement un changement de contrôle de la Société.

17. TRANSACTIONS AVEC LES PARTIES LIEES

Les opérations avec des apparentés sont présentés à la note « relations avec les parties liées » des comptes consolidés figurant à la section 18.1.6 « Etats financiers » du présent document d'enregistrement universel.

Le rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions et engagements règlementés relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2020 est reproduit ci-après :

Nicox SA.

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées

APPROBANS AUDIT
22, boulevard Charles Moretti
La Palmeraie du Canet
13014 Marseille
525 098 786 R.C.S. Marseille

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale d'Aix-en-Provence - Bastia

ERNST & YOUNG Audit
Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles et du Centre

Nicox SA

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées

A l'Assemblée Générale de la société Nicox SA,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission.

Conventions soumises à l'approbation de l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention autorisée et conclue au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce.

Conventions déjà approuvées par l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention déjà approuvée par l'assemblée générale dont l'exécution se serait poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Marseille et Paris-La Défense, le 26 février 2021

Les Commissaires aux Comptes

APPROBANS AUDIT	ERNST & YOUNG Audit
Pierre Chauvet	Pierre Chassagne

18. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE

18.1 Informations financières historiques

Les comptes consolidés 2019 et 2020 sont inclus par référence dans le document d'enregistrement universel.

18.1.1 Informations financières historiques auditées pour les trois derniers exercices et rapport d'audit établi pour chacun de ces trois exercices.

Les informations financières historiques auditées en 2020 et par référence en 2019 et 2018 sont détaillées au chapitre 19.1.5 et 19.3

18.1.2 Changement de date de référence comptable

Sans objet

18.1.3 Normes comptables

Les normes et principes comptables appliqués par la Société sont décrits à la note 3 des comptes consolidés inclus dans le paragraphe 19.6 ci-dessous et à la note 1.2 des comptes annuels inclus dans le paragraphe 19.3 ci-dessous.

18.1.4 Changement de référentiel comptable

Sans objet

18.1.5 États financiers

ETATS FINANCIERS CONSOLIDES
AU 31 DECEMBRE 2020

SOMMAIRE DES COMPTES CONSOLIDES

Comptes consolidés pour l'exercice clos les 31 décembre 2020 avec des données comparatives au 31 décembre 2019

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés…….....	P-203
Etat consolidé du résultat net…….....…….……...	P-204
Etat consolidé des autres éléments du résultat global …….....……..	P-205
Etat consolidé de la situation financière……..	P-206
Etat consolidé des flux de trésorerie……...…….	P-207
Etat consolidé de variation des capitaux propres……	P-208
Notes aux états financiers consolidés……..	P-209

NICOX SA
ÉTAT CONSOLIDE DU RESULTAT NET
AU 31 DÉCEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS

	Notes	2020	2019
Chiffre d'affaires des collaborations	**5.2**	**14 423**	**8 260**
Paiement de redevances	**5.3**	(1 516)	(1 405)
Chiffre d'affaires net	**5.4**	**12 907**	**6 855**
Frais de recherche et développement	**5.5**	(12 728)	(17 747)
Frais administratifs	**5.6**	(6 677)	(7 666)
Autres produits	**5.7**	1 083	970
Autres charges	**5.8**	(93)	(85)
Résultat opérationnel avant amortissement des immobilisations incorporelles		**(5 508)**	**(17 673)**
Amortissement des immobilisations incorporelles	**9.1**	(1 252)	(659)
Résultat opérationnel		**(6 760)**	**(18 332)**
Produits financiers	**5.9.2**	1 168	2 565
Charges financières	**5.9.2**	(12 478)	(7 013)
Résultat financier net	**5.9.2**	**(11 310)**	**(4 446)**
Résultat avant impôt		**(18 070)**	**(22 778)**
(Charge) et produit d'impôt sur le résultat	**6 / 21**	(28)	3 856
Perte nette de la période		**(18 098)**	**(18 922)**
Attribuables aux propriétaires de la Société		(18 098)	(18 922)
Résultat par action	**7**	**(0.54)**	**(0,62)**
Résultat de base et résultat dilué par action (en euros)	**7**	(0.54)	(0,62)

NICOX SA
ÉTAT CONSOLIDE DES AUTRES ELEMENTS DU RESULTAT GLOBAL
AU 31 DÉCEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS

	Notes	2020	2019
Résultat net		**(18 098)**	**(18 922)**
Activité à l'étranger - écart de conversion		(4 853)	1 115
Eléments susceptibles d'être reclassés ultérieurement en résultat		**(4 853)**	**1 115**
Gains et pertes actuariels	**18**	(199)	(65)
Eléments qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat		**(199)**	**(65)**
Autres éléments du résultat global, nets d'impôts, attribuables aux propriétaires de la Société		**(5 052)**	**1 050**
Résultat global, attribuable aux propriétaires de la Société		**(23 150)**	**(17 872)**

NICOX SA
ÉTAT CONSOLIDE DE LA SITUATION FINANCIERE
AU 31 DÉCEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS

ACTIFS	Notes	2020	2019
Actifs non courants			
Goodwill	**10**	23 663	25 847
Immobilisations incorporelles	**9**	64 848	72 120
Immobilisations corporelles	**8**	1 166	1 670
Autres actifs financiers non courants	**13**	68	11 023
Total actifs non courants		**89 745**	**110 660**
Actifs courants			
Clients		1 723	1 069
Subventions publiques à recevoir	**11**	736	864
Autres actifs courants	**12**	237	1 297
Charges constatées d'avance	**12**	2 630	814
Trésorerie et équivalents de trésorerie	**14**	47 195	28 102
Total des actifs courants		**52 521**	**32 146**
TOTAL DES ACTIFS		**142 266**	**142 806**
PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES			
Capitaux propres			
Capital social	**15**	37 030	33 231
Prime d'émission		528 595	518 441
Réserve de conversion		2 959	7 811
Actions propres		(605)	-
Déficit cumulé		(467 169)	(450 186)
Total des capitaux propres		**100 810**	**109 297**
Passifs non courants			
Passifs financiers non courants	**20**	13 429	10 168
Impôts différés	**21**	11 868	12 964
Provisions	**17 ; 18**	754	549
Total passifs non courants		**26 051**	**23 681**
Passifs courants			
Passifs financiers courants	**20**	5 646	2 481
Dettes fournisseurs		2 422	4 996
Produits différés	19	5 174	-
Autres passifs courants	22	2 163	2 351
Total passifs courants		**15 405**	**9 828**
TOTAL DES PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES		**142 266**	**142 806**

NICOX SA
ETAT CONSOLIDE DES FLUX DE TRESORERIE
AU 31 DÉCEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS

	Notes	2020	2019
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES OPERATIONNELLES			
Résultat net		**(18 098)**	**(18 922)**
Rapprochement de la perte nette et de la trésorerie utilisée pour les activités opérationnelles			
Amortissement et dépréciation		1 743	1 123
Coût amorti d'obligations non convertibles		627	174
Charges liées aux paiements en actions	**16**	1 314	1 867
Provisions	**17 ; 18**	6	(33)
Impôts différés	**6 ; 21**	-	(3 884)
Intérêts capitalisés	**4.1**	-	(1 687)
Pertes sur cession / dépréciation du prêt obligataire		5 984	6 000
Différences de change sans effet sur la trésorerie		2 290	(428)
Flux de trésorerie opérationnels avant variation du besoin en fonds de roulement		**(6 134)**	**(15 790)**
(Augmentation) / diminution des créances clients et autres actifs courants		(1 799)	(8)
(Augmentation) / Diminution des subventions publiques à recevoir	**11**	128	383
Augmentation / (Diminution) des dettes fournisseurs et autres passifs courants		(2 761)	620
Augmentation / (Diminution) des produits constatés d'avance		5 174	(1 256)
Variation du besoin en fonds de roulement		**742**	**(261)**
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles		**(5 392)**	**(16 051)**
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES D'INVESTISSEMENT			
(Acquisition)/Cession d'immobilisations financières	**4.1**	4 969	-
Acquisition d'immobilisations incorporelles	**9**	-	(32)
Acquisition d'immobilisations corporelles	**8**	(20)	(63)
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement		**4 949**	**(95)**
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES DE FINANCEMENT			
Levée de fonds	**15**	13 954	11 290
Actions propres		(633)	
Augmentation/(diminution) des emprunts nets de frais d'émission	**20**	6 643	11 089
Remboursement des dettes en location financement		(379)	(196)
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement		**19 584**	**22 183**
Augmentation / (Diminution) de trésorerie		**19 141**	**6 037**
Trésorerie et équivalents de trésorerie en début d'exercice	**14**	**28 102**	**22 059**
Impact des variations de taux de change sur la trésorerie		(48)	6
Trésorerie et équivalents de trésorerie en fin d'exercice	**14**	**47 195**	**28 102**

NICOX SA
ÉTAT CONSOLIDE DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES
AU 31 DECEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS, A L'EXCEPTION DES DONNEES PAR ACTION

	Capital social								
	Actions ordinaires	Montant	Prime d'émission	Actions propres	Réserve de conversion	Réserves	Résultat net	Capital attribuable aux propriétaires de la Société	Total des capitaux propres
Au 1er janvier 2019	**29 718 920**	**29 719**	**510 682**		**6 696**	**(415 055)**	**(18 391)**	**113 653**	**113 653**
Résultat net							(18 922)	(18 922)	(18 922)
Autres éléments du résultat global					1 116	(65)		1 051	1 050
Résultat global de la période					**1 113**	**(65)**	**(18 922)**	**(17 872)**	**(17 872)**
Allocation du résultat de la période précédente						(18 391)	18 391		
Émission d'actions ordinaires	3 315 650	3 316	7 955					11 270	11 270
Paiements en actions	196 000	196	(196)			1 868		1 868	1 868
Bons de souscription d'actions sur contrat de prêt [(1)]						379		379	379
Au 31 décembre 2019	**33 230 570**	**33 231**	**518 441**		**7 812**	**(431 264)**	**(18 922)**	**109 298**	**109 298**
Au 1er janvier 2020	**33 230 570**	**33 231**	**518 441**		**7 812**	**(431 264)**	**(18 922)**	**109 298**	**109 298**
Résultat net							(18 098)	(18 098)	(18 098)
Autres éléments du résultat global					(4 853)	(199)		(5 052)	(5 052)
Résultat global de la période					**(4 853)**	**(199)**	**(18 098)**	**(23 150)**	**(23 150)**
Allocation du résultat de la période précédente						(18 922)	18 922		
Émission d'actions ordinaires	3 529 565	3 530	10 424					13 954	13 954
Paiements en actions	270 200	270	(270)			1 314		1 314	1 314
Actions propres				(605)				(605)	(605)
Au 31 décembre 2020	**37 030 335**	**37 030**	**528 595**	**(605)**	**2 959**	**(449 071)**	**(18 098)**	**100 811**	**100 811**

[(1)] nets de passif d'impôts différés d'un montant de 0,1 million d'euros

1. INFORMATIONS GENERALES

Nicox S.A (« la Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est situé 2405 route des Dolines, Drakkar 2, Bât D, 06560 Valbonne. La Société est cotée sur Euronext Paris (COX.PA), a un centre de recherche et de développement préclinique en Italie et un centre de développement aux États-Unis.

Le Groupe Nicox est une société internationale spécialisée en ophtalmologie utilisant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. La stratégie de la Société est de devenir une société pharmaceutique dans le domaine de l'ophtalmologie complètement intégrée et spécialisée dans la découverte, le développement et la commercialisation de nouvelles thérapeutiques pour les pathologies oculaires.

Le portefeuille de la Société comprend deux programmes en développement clinique : NCX 470, une solution ophtalmique d'un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO) pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et NCX 4251, une suspension innovante et brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone développée comme premier traitement topique ciblé de la paupière chez les patients présentant des épisodes aigus de blépharite.

Pour NCX 470, deux études cliniques de phase 3 visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,1% par rapport à la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005% sont en cours. La première étude, Mont Blanc, a été initiée aux Etats-Unis le 2 juin 2020 et les premiers résultats sont actuellement attendus au premier semestre 2022. La deuxième étude, Denali, conjointe Etats-Unis–Chine, financée à parts égales par Nicox et son partenaire chinois Ocumension, a été initiée aux Etats-Unis le 9 novembre 2020 et les premiers résultats sont attendus au quatrième trimestre 2022. Les résultats des études Mont Blanc et Denali seront produits à l'appui des soumissions réglementaires aux Etats-Unis et en Chine. NCX 470 a démontré, dans l'étude clinique de phase 2 Dolomites achevée fin 2019, une supériorité statistique par rapport au latanoprost, le traitement standard aux Etats-Unis pour les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. NCX 470 fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour le développement et la commercialisation sur le marché chinois et les marchés de Corée de Sud et d'Asie du Sud-Est.

En ce qui concerne NCX 4251, l'étude clinique de phase 2b Mississippi a été initiée le 14 décembre 2020 pour évaluer la dose à 0,1% de NCX 4251 administrée une fois par jour, comparé au placebo. Les premiers résultats sont actuellement attendus au quatrième trimestre 2021. Si le critère d'évaluation principal est atteint, cette étude pourrait être la première des deux études pivotales requises par la FDA américaine pour la soumission d'une demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis. L'étude de phase 2 Danube de sécurité et de tolérabilité, de première administration chez l'homme, achevée fin 2019 a atteint l'objectif principal de sélection de la dose, à savoir NCX 4251 à 0,1% administré une fois par jour, en vue d'une étude clinique de phase 2 plus large. NCX 4251 a également démontré dans l'étude Danube un potentiel pour un développement dans la sécheresse oculaire. NCX 4251 a fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour son développement et sa commercialisation sur le marché chinois.

Nicox a également deux produits, VYZULTA® et ZERVIATE™, approuvés par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour leurs commercialisations aux Etats-Unis. VYZULTA®, issu de la plateforme de recherche de composés donneurs de NO brevetés de Nicox, est indiqué pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif mondial avec Bausch + Lomb, une société de Bausch Health Companies Inc. VYZULTA est commercialisé par Bausch + Lomb aux Etats-Unis, au Canada et en Argentine et est approuvé pour commercialisation à Hong Kong, au Mexique, à Taiwan, en Ukraine et en Colombie. ZERVIATE™, indiqué pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques, est commercialisé aux Etats-Unis par Eyevance Pharmaceuticals dans le cadre d'un accord de concession de licence exclusif. Des accords de concession de licence exclusifs pour le développement et la commercialisation de ZERVIATE ont été également conclus avec Ocumension Therapeutics pour le marché chinois et les marchés d'Asie du Sud-Est, avec Samil Pharmaceutical pour la Corée du Sud et avec ITROM Pharmaceutical Group pour les Etats Arabes du Golfe.

Le portefeuille de la Société comprend également un programme de développement sur une nouvelle classe de composés modulés par le NO réduisant la PIO. NCX 1728, premier composé de cette nouvelle classe, est en cours

d'études d'optimisation des formulations ophtalmiques avant d'initier les tests non cliniques nécessaires au dépôt d'un dossier d'IND.

Tous les montants ont été arrondis au millier le plus proche, sauf indication contraire.

Les entités qui composent le Groupe au 31 décembre 2020 sont présentées à la note 28.

2. PRINCIPES COMPTABLES

2.1. Base de présentation et déclaration de conformité

Les comptes consolidés sont établis conformément au référentiel comptable IFRS (International Financial Reporting Standards) de l'IASB (International Accounting Standards Board), et au référentiel IFRS adopté par l'Union Européenne au 31 décembre 2020. Les chiffres comparatifs sont les chiffres au 31 décembre 2019.

Le Conseil d'administration de la Société a arrêté les états financiers consolidés le 26 février 2021. Ils seront soumis pour approbation à l'Assemblée générale des actionnaires.

Le Groupe a préparé ses états financiers conformément au principe de continuité d'exploitation. Le Groupe estime actuellement disposer d'une trésorerie suffisante pour maintenir ses activités et assurer ainsi une continuité d'exploitation pendant les douze prochains mois.

2.2. Nouvelles normes, interprétations et amendements.

Les normes, amendements et interprétations suivants adoptés par l'Union européenne, sont d'application obligatoire au 31 décembre 2020 mais n'ont aucun impact significatif sur les états financiers du Groupe :

- Modifications d'IAS 1 et IAS 8 – Définition du terme « significatif »;
- Modification des références au cadre conceptuel dans les normes;
- Modifications d'IFRS 9, IAS 39 et IFRS 7 – Réforme des taux d'intérêt de référence – Phase 1;
- Modifications d'IFRS 3 – Définition d'une entreprise ;
- Modification temporaire d'IFRS 16 – Compensation de loyers dans le cadre de Covid-19 ;
- IFRIC Update:
    - 2019-11: Durée de location et durée d'utilité des améliorations locatives
    - 2020-01: Définition d'un contrat de location – Droits à décider
    - 2020-03: Hyperinflation - Présentation des écarts de change, Différences de change cumulées avant hyperinflation, Présentation des montants comparatifs à compter d'un traitement en hyperinflation, Coûts de formation pour la réalisation d'un contrat

2.3. Normes amendements et interprétations émis mais non encore en vigueur

2.3.1. *Normes et amendements IFRS publiés mais non encore applicables*

Les normes, amendements et interprétations suivants ont été publiés par l'IASB mais n'ont pas encore été adoptés par l'Union Européenne au 31 décembre 2020. L'impact potentiel de ses normes sur l'état du résultat net, de la situation financière ou des flux de trésorerie du Groupe est en cours d'évaluation.

- IFRS 17 – Contrats d'assurance ;
- Modifications d'IAS 1 - Classement des passifs en tant que courants ou non courants ;
- Modifications d'IAS 16 – Revenus pré-utilisation d'un actif corporel ;
- Modifications d'IFRS 4 – Report de l'application IFRS 9 ;
- Modifications d'IFRS 9, IAS 39 et IFRS 7 – Réforme des taux d'intérêt de référence – Phase 2;

- Modifications d'IAS 37, Contrats déficitaires
- Améliorations annuelles - 2018-2020.

3. PRINCIPALES POLITIQUES COMPTABLES

Le Groupe a appliqué les politiques comptables suivantes de manière uniforme à toutes les périodes présentées dans les présents états financiers consolidés.

3.1. Principes de consolidation

3.1.1. *Filiales*

Les filiales sont des entités contrôlées par le Groupe. Le Groupe contrôle une filiale lorsqu'il est exposé, ou qu'il a droit, à des rendements variables en raison de son investissement dans l'entité, et qu'il a la capacité d'influencer ces rendements du fait du pouvoir qu'il détient sur cette entité quant à la détermination des politiques financières et opérationnelles. Les états financiers des filiales sont inclus dans les états financiers consolidés à partir de la date à laquelle le contrôle est obtenu, et ce jusqu'à la date à laquelle le contrôle cesse. Avec une participation de 100%, le Groupe contrôle toutes les entités légales incluses dans la consolidation.

3.1.2. *Perte de contrôle*

Quand le Groupe perd le contrôle d'une filiale, il en décomptabilise les actifs et passifs ainsi que tous les intérêts minoritaires et les autres éléments du résultat global / pertes comptables susceptibles d'être reclassés dans les résultats. Toute perte ou tout profit encouru lors de la perte de contrôle sera reconnu dans les résultats. Toute participation conservée dans l'ancienne filiale est évaluée à sa juste valeur à la date de la perte de contrôle.

3.1.3. *Transactions éliminées lors de la consolidation*

Les soldes bilanciels et les transactions, les produits et les charges résultant des transactions intragroupes sont éliminés.

3.2. Regroupements d'entreprises

Tout excédent du coût d'une acquisition (contrepartie transférée) sur la quote-part du Groupe dans la juste valeur nette des actifs et passifs identifiables de l'entreprise acquise donne lieu à la comptabilisation d'un *goodwill*.

En conformité avec l'IAS 36 – *Dépréciation d'actifs*, le *goodwill* est évalué au coût, diminué du cumul des pertes de valeur.

Le *goodwill* fait l'objet au moins une fois par an d'un test de dépréciation pour l'Unité Génératrice de Trésorerie (UGT) du Groupe et chaque fois que des événements ou des circonstances indiquent la possibilité d'une perte de valeur. De tels événements et circonstances supposent des changements significatifs susceptibles d'avoir un impact durable sur la substance de l'investissement d'origine.

Le *goodwill* dérivant de l'acquisition d'entités étrangères est évalué dans la devise fonctionnelle de l'entité acquise et converti en euros en utilisant le taux de change en vigueur à la fin de la période considérée.

3.3. Participations et actifs représentatifs d'un droit de créance

Les actifs financiers comprennent les titres de participation et les actifs représentatifs d'un droit de créance dans les sociétés non consolidées.

Les actions non consolidées et non cotées sur un marché actif sont évaluées à la juste valeur par le biais du résultat net.

Les actifs représentatifs d'un droit de créance sont évalués au coût amorti.

Les intérêts financiers des actifs représentatifs d'un droit de créance calculés selon la méthode du taux effectif d'intérêt sont crédités sur la ligne « produits financiers » de l'état du résultat net.

3.4. Transactions en monnaie étrangère et conversion en euros

Les états financiers consolidés sont présentés en euros.

3.4.1. *Transactions en devise étrangère*

Les transactions en devises étrangères sont converties dans les devises fonctionnelles respectives des filiales du Groupe selon le taux de change en vigueur à la date desdites transactions.

Les actifs et passifs libellés en devises étrangères sont convertis dans la devise fonctionnelle selon le taux de change en vigueur à la fin de la période comptable jusqu'au règlement. Les écarts de change lors du paiement sont comptabilisés dans l'état consolidé du résultat net.

3.4.2. *Conversion en euros*

Les écarts de change résultent de la conversion en euros de l'ensemble des actifs et passifs, et compte de résultat des entités consolidées préparées dans une autre devise. Les écarts de conversion sont comptabilisés dans la réserve de conversion parmi les autres éléments du résultat global.

Lorsqu'une activité à l'étranger est cédée, en totalité ou partiellement, et qu'il y a perte de contrôle, le montant cumulé des écarts de conversion afférents doit être reclassé dans l'état du résultat net en tant que perte ou profit sur cession. Si le Groupe cède une partie de sa participation dans une filiale tout en conservant le contrôle, une part proportionnelle du montant cumulé des écarts de conversion est réattribuée aux participations ne donnant pas le contrôle.

3.5. Immobilisations corporelles

Une immobilisation corporelle est évaluée au coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur. Lorsque des composants significatifs des immobilisations corporelles ont des durées d'utilité différentes, ils sont comptabilisés en tant qu'immobilisations corporelles distinctes (composants majeurs). Le profit ou la perte sur cession d'immobilisations corporelles est comptabilisé(e) en résultat net. Les coûts directement attribuables à l'acquisition sont capitalisés.

Les dépenses ultérieures sont activées uniquement s'il est probable qu'il y aura des avantages économiques associés à cet élément qui iront au Groupe.

L'amortissement est calculé de manière à répartir intégralement le coût de l'immobilisation corporelle, après déduction de sa valeur résiduelle, selon un mode linéaire sur la durée d'utilité estimée. Les actifs loués et retraités au titre d'IFRS 16 sont amortis sur la plus courte de la durée du contrat de location et de leur durée d'utilité à moins que le Groupe n'ait une certitude raisonnable qu'il deviendra propriétaire à la fin du contrat de location. Les terrains ne sont pas amortis.

Les amortissements sont calculés linéairement sur la base d'une estimation de la durée d'utilité des immobilisations.

Les durées d'utilité estimées des immobilisations corporelles pour la période en cours et la période comparative sont les suivantes :

Équipement de laboratoire	8 ans
Équipement informatique	3-5 ans
Véhicules de fonction	3-5 ans
Constructions	3-5 ans
Équipement et agencement de bureau	5-10 ans
Mobilier	9-10 ans

Les modes d'amortissement, les durées d'utilité et les valeurs résiduelles sont revus à chaque date de clôture et ajustés si nécessaire.

3.6. Immobilisations incorporelles

3.6.1. *Recherche et développement*

3.6.1.1 Activités de recherche et développement générées en interne

Le Groupe ne capitalise pas les frais de développement générés en interne. En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les six critères d'immobilisation (établis par IAS 38 – *Immobilisations incorporelles*) ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, ces frais générés en interne avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, principalement les coûts d'études cliniques, sont généralement comptabilisés directement en dépense lorsqu'ils sont encourus, comme *Frais de recherche et développement*.

Le Groupe sous-traite ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. Il reconnaît ces dépenses sur la base d'un pourcentage du travail effectivement réalisé.

3.6.1.2 Activités de recherche et développement acquises séparément

Les paiements au titre d'activités de recherche et développement acquises séparément sont capitalisés au poste *Activités de recherches acquises séparément* à condition qu'elles correspondent à la définition d'une immobilisation incorporelle. Les activités de recherche et développement acquises séparément par le Groupe qui sont payées au travers de compléments de prix conditionnés, ne sont pas capitalisées à ce titre car elles ne peuvent être évaluées de façon fiable au moment de l'acquisition.

3.6.2. *Immobilisations incorporelles acquises dans le cadre d'un regroupement d'entreprises*

Les immobilisations incorporelles acquises dans le cadre d'un regroupement d'entreprises se rapportant aux projets de recherche et développement en cours et aux médicaments actuellement commercialisés et pouvant être évalués de manière fiable sont identifiés séparément du goodwill, évalués à la juste valeur et capitalisés en *Immobilisations incorporelles* conformément à la norme IFRS 3 – *Regroupements d'entreprises* et à IAS 38 – *Immobilisations incorporelles*. Un passif d'impôt différé correspondant est également comptabilisé si une différence temporelle déductible ou imposable existe.

Les projets de recherche et développement en cours, acquis dans le cadre d'un regroupement d'entreprises, sont amortis selon un mode linéaire sur la durée d'utilité estimée, à partir de la date d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché sous réserve que le développement de l'actif soit complétement achevé. Dans le cas d'activités de développements additionnelles postérieures à l'autorisation de mise sur le marché et nécessaires à l'achèvement de l'actif, la date de début des amortissements correspond à la date d'achèvement de cet actif.

Les droits des médicaments commercialisés par le Groupe sont amortis selon un mode linéaire sur leur durée d'utilité. Ils sont établis sur la base des prévisions de flux futurs de trésorerie en tenant compte, entre autres facteurs, de la période de protection légale des brevets correspondants. En juin 2019, suite à l'achèvement de l'actif, le Groupe a commencé à amortir ZERVIATE pour les droits portant sur le territoire américain.

3.6.3. *Activités de Recherche et Développement acquises séparément*

Les paiements relatifs aux activités de recherche et développement acquises séparément sont capitalisés dans le poste "Activités de recherche et développement acquises séparément", à condition qu'ils correspondent à la définition d'un actif incorporel : une ressource qui est (i) contrôlée par le Groupe, (ii) supposée générer des avantages économiques futurs pour le Groupe et (iii) identifiables (c'est-à-dire séparés ou découlant de droits contractuels ou légaux). Conformément aux dispositions d'IAS 38.25, la première condition de capitalisation (la probabilité que l'entité obtienne des avantages économiques futurs de l'actif) est considérée comme remplie pour les activités de recherche et de développement acquises séparément. Considérant que le montant des paiements est vérifiable, la deuxième condition de capitalisation (ce coût peut être mesuré avec précision) a également été remplie. Par conséquent, le paiement du montant initial et les paiements échelonnés à des tiers pour des produits pharmaceutiques qui n'ont pas encore obtenu l'autorisation de mise sur le marché sont capitalisés en immobilisations incorporelles et sont amortis selon la méthode de l'amortissement linéaire sur leur durée de vie utile, à compter de la date à laquelle cette autorisation est obtenue.

Les activités de recherche et développement acquises séparément par le Groupe devaient être rémunérées au moyen d'une contrepartie éventuelle et, de ce fait, n'ont pas été capitalisées, car elles ne pouvaient pas être évaluées de manière fiable au moment de l'acquisition.

3.6.4. *Autres immobilisations incorporelles*

Les autres immobilisations incorporelles qui ont été acquises par le Groupe et ayant une durée d'utilité finie, notamment les brevets, sont comptabilisés à leur coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur.

Les immobilisations incorporelles sont amorties selon un mode linéaire sur leur durée d'utilité estimée.
Les durées d'utilité estimées pour la période en cours et la période comparative sont les suivantes :

Logiciels informatiques	3-5 ans
Brevets	Jusqu'à expiration du brevet

Les méthodes d'amortissement et les durées d'utilité sont révisées à chaque date de clôture et ajustées si nécessaire.

3.7. ***Tests de dépréciation***

Des tests de dépréciation sont menés sur les immobilisations incorporelles dès lors que des indices de perte de valeur sont identifiés. Les immobilisations incorporelles en cours, les immobilisations incorporelles non amortissables et le goodwill sont testés au minimum une fois par année, lors du dernier trimestre.

Pour les tests de dépréciation du goodwill, le Groupe a défini une seule UGT relative à ses activités de recherche et de développement pharmaceutique. En effet, à la suite de la réorganisation du Groupe consécutive à la cession de l'activité commerciale européenne, le Groupe s'est recentré sur son activité de recherche et développement de produits internationaux. En conséquence, le Groupe n'a plus qu'un seul segment opérationnel, et qu'une seule UGT compte tenu du caractère global des projets de R&D développés.

La méthodologie retenue consiste principalement à comparer la valeur recouvrable de l'UGT du Groupe à l'actif net correspondant (y compris le goodwill).

Le montant recouvrable correspond à la plus élevée des valeurs entre la juste valeur diminuée des coûts de cession et la valeur d'utilité. La valeur d'utilité est déterminée à partir des flux futurs de trésorerie d'exploitation actualisés nécessitant l'utilisation d'hypothèses, d'estimations ou d'appréciations. Les estimations des flux futurs de

trésorerie d'exploitation se basent sur un plan stratégique à moyen terme, une extrapolation des flux de trésorerie au-delà du plan stratégique à moyen terme et une valeur terminale.

Des tests de dépréciation complémentaires sont effectués si des circonstances ou événements particuliers indiquent une perte de valeur potentielle. Une analyse de sensibilité des tests de dépréciation figure en note 9 et 10. Les dépréciations relatives au goodwill sont irréversibles.

La valeur des actifs non courants est examinée à chaque date de clôture afin de déterminer s'il existe des indices de perte de valeur. Si un indice de perte de valeur d'un actif non courant existe, le Groupe fait une estimation de la valeur recouvrable de l'actif. Si la valeur comptable de l'actif non courant excède sa valeur recouvrable, l'actif est considéré comme ayant perdu de sa valeur et sa valeur comptable est ramenée à sa valeur recouvrable.

3.8. ***Autres actifs financiers***

Les créances clients et autres créances sont comptabilisées au coût amorti, qui correspond à la valeur nominale des factures, à moins que les conditions de paiement ne nécessitent un ajustement significatif de l'effet d'actualisation de la valeur temps aux taux d'intérêt du marché. Une provision pour moins-value sur les créances clients est comptabilisée si leur valeur recouvrable est inférieure à leur valeur comptable.

3.9. ***Trésorerie et équivalents de trésorerie***

Les dépôts liquides et à court terme figurants dans l'état de la situation financière regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les dépôts à court terme assortis d'une échéance inférieure à trois mois, qui sont soumis à un risque de changement de valeur insignifiant.

3.10. ***Subventions publiques à recevoir***

Le *Crédit d'Impôt Recherche* (CIR) est accordé aux entreprises par les autorités fiscales françaises dans le but de les encourager à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entreprises qui sont en mesure de démontrer qu'elles engagent des dépenses de recherche répondant aux critères du CIR bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de leur impôt sur le revenu de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, et pendant les trois exercices suivants. Si les impôts dus ne suffisent pas à couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois ans, la différence est remboursée au Groupe en liquidités par les autorités fiscales françaises. Le Groupe répond également à certains critères qui le font entrer dans la catégorie des petites et moyennes entreprises, ce qui lui permet de demander un paiement immédiat du CIR. Les dépenses prises en compte dans le calcul du CIR ne comprennent que les dépenses consacrées à la recherche.

Le Groupe a conclu que le CIR répondait à la définition d'une subvention publique selon la définition visée par IAS 20 – *Comptabilisation des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique*, et le comptabilise en tant qu'autre produit au sein du résultat opérationnel de l'état du résultat net.

3.11. ***Rémunération en actions***

Le Groupe octroie à ses salariés, y compris ses dirigeants, une rémunération qui est fondée sur des actions (options sur actions et actions gratuites). Certains non-salariés (consultants, membres du comité consultatif clinique sur le glaucome) qui entrent dans la définition donnée par la norme IFRS 2 – *Paiement fondé sur des actions* de la catégorie « employés et assimilés » reçoivent également une rémunération réglée en instruments de capitaux propres (bons de souscription d'actions) en contrepartie des services qu'ils rendent au Groupe.

L'ensemble des attributions actives à ce jour ont été soumises à des conditions de performance rendant l'attribution définitive incertaine tant que les critères de performance ne sont pas remplis. De ce fait, l'évaluation à la juste valeur des services reçus est révisée à chaque clôture jusqu'à l'attribution définitive des paiements en actions. Pour les options de souscription d'actions, les résultats des évaluations sont calculés avec la formule de Black et Scholes. La volatilité à long terme attendue a été déterminée sur la base de la moyenne des historiques de volatilité de la Société. Du fait des anticipations du Groupe, aucun versement de dividende n'est prévu pour les prochaines années. Les bons de souscription d'actions attribués aux membres du comité consultatif clinique sur le glaucome font l'objet d'une évaluation à la juste valeur à la date d'attribution selon la formule de Black et Scholes.

Le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres, sur la période d'acquisition des droits. Cette période se termine à la date à laquelle les droits à la rémunération sont pleinement acquis. La charge cumulée enregistrée pour ces transactions à chaque fin d'exercice jusqu'à la date d'acquisition des droits est le reflet de cette période d'acquisition et du nombre d'actions qui seront finalement acquises. L'estimation de la charge est révisée si des informations ultérieures indiquent que le nombre d'actions dont l'acquisition est attendue diffère de l'estimation précédente.

Si le bénéficiaire d'une rémunération réglée en instruments de capitaux propres quitte le Groupe en l'absence de décision contraire adoptée par le Conseil d'administration, il n'acquiert pas les droits lui permettant de disposer des instruments de capitaux propres qui lui ont été octroyés et, en conséquence, aucune charge n'est constatée. En revanche, si le bénéficiaire cesse sa collaboration avec le Groupe après la période d'acquisition des droits, ou s'il continue ses activités avec le Groupe sans jamais exercer ses droits, la charge comptabilisée antérieurement ne sera pas reprise.

3.12. Rachat et remise en circulation d'actions ordinaires (actions propres)

Le Groupe a mis en œuvre un programme de rachat d'actions autorisé par l'assemblée générale ordinaire du 16 juin 2020 dont l'objectif est l'animation de la liquidité de l'action Nicox par un prestataire d'investissement dans le cadre d'un contrat de liquidité. Lorsque le Groupe rachète ses propres instruments de capitaux propres, le montant de la contrepartie payée y compris les coûts directement attribuables est comptabilisé en diminution des capitaux propres. Les actions rachetées sont classées en tant qu'actions propres dans la réserve pour actions propres. Lorsque les actions propres sont vendues ou remises en circulation, le montant reçu est comptabilisé en augmentation des capitaux propres, et le solde positif ou négatif de la transaction est présenté en réserves.

3.13. Provisions et contrepartie conditionnelle dans le cadre d'un regroupement d'entreprises

Une provision est comptabilisée quand le Groupe a une obligation juridique ou implicite à l'égard d'un tiers résultant d'un événement passé, quand il est probable que le règlement de cette obligation nécessite une sortie de ressources financières sans contrepartie à recevoir au moins équivalente et qu'une estimation fiable du montant des coûts découlant de l'obligation peut être effectuée. Le montant de la provision est la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation à la date de clôture. Afin de déterminer le montant actualisé de l'obligation, le taux d'actualisation est un taux avant impôt en vigueur sur le marché qui reflète la valeur temps de l'argent ainsi que les risques inhérents à l'obligation. L'augmentation de la provision due à l'écoulement du temps est enregistrée en charges d'intérêts.

A l'exception des passifs éventuels liés aux regroupements d'entreprises ainsi qu'aux acquisitions d'actifs, les passifs éventuels ne sont pas comptabilisés mais sont présentés dans les notes des états financiers, sauf si la probabilité d'une sortie de ressources est très faible.

Une contrepartie éventuelle est enregistrée dans les capitaux propres si le paiement de la contrepartie est réglé par un nombre fixe d'instruments de capitaux propres ; dans les autres cas, elle est inscrite en passifs financiers liés à un regroupement d'entreprises. Une contrepartie éventuelle liée à un regroupement d'entreprises est comptabilisée à sa juste valeur à la date d'acquisition indépendamment de la probabilité de paiement. Si la contrepartie éventuelle est initialement comptabilisée comme passif financier, les ajustements postérieurs de passifs sont enregistrés dans l'état consolidé du résultat net sur la ligne « Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles ».

3.14. Engagements de retraite

Les engagements du Groupe résultant de régimes de retraite à prestations définies sont déterminés en utilisant la méthode actuarielle des unités de crédit projetées. Ces régimes ne sont pas financés. L'évaluation de ces engagements a lieu à chaque date de clôture. Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions économiques prévalant dans le pays concerné. Les engagements du Groupe sont inscrits au passif du bilan. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en autres éléments du résultat global au cours de l'exercice.

*3.15. **Chiffre d'affaires***

Le chiffre d'affaires du Groupe provient de concessions de licences correspondant à des candidats médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché ou licencié à des partenaires en charge de leur développement.

Les redevances reçues en rémunération de ventes sur des produits licenciés à des partenaires sont comptabilisées en Chiffre d'affaires dès lors que les ventes sont réalisées. Le groupe reconnait le chiffre d'affaire issu de ces licences de propriété intellectuelle en conformité d'IFRS 15.

Pour ce faire, le groupe identifie si la licence concédée correspond à un droit d'accès ou à un droit d'usage, ce qui permet de déterminer la méthode de reconnaissance des différents paiements d'étapes prévus au contrat.

Le chiffre d'affaires issu de paiements d'étapes basés sur des objectifs de niveaux de ventes d'un produit ou sur des royalties basées sur les ventes est reconnu lorsque les objectifs de niveaux de ventes ou les ventes sur lesquelles portent les royalties sont réalisés dans le cadre de licence.

Le chiffre d'affaires issu de contrepartie variable n'est comptabilisé que dans la seule mesure où il est hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative à la contrepartie variable ne donnera pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé.

*3.16. **Contrats de location***

Un locataire comptabilise un actif associé au droit d'utilisation et un passif financier qui représente la dette de location. : Le droit d'utilisation n'est pas comptabilisé sur une ligne séparée mais dans la ligne correspondante de l'actif sous-jacent. Le droit d'utilisation est amorti sur la durée prévue de la location et le passif locatif, initialement comptabilisé à la valeur actuelle des loyers sur la durée prévue de la location, est dénoué au taux d'intérêt implicite du contrat de location si celui-ci peut être aisément établi, ou au taux d'emprunt marginal dans le cas contraire.

Dans l'état du résultat, l'amortissement du droit d'utilisation est inclus dans la marge opérationnelle avant amortissement des immobilisations incorporelles et une charge financière correspondant à l'intérêt sur la dette de location est comptabilisée en frais financiers.

Dans l'état des flux de trésorerie, les intérêts débiteurs versés sont affectés aux flux de trésorerie liés aux activités d'exploitation et le remboursement de la dette de location est affecté aux flux de trésorerie liés aux activités de financement.

*3.17. **Impôt sur le résultat***

L'impôt sur le résultat comprend l'impôt exigible et les impôts différés. Il est comptabilisé en résultat net sauf s'il se rattache à des éléments qui sont comptabilisés directement en capitaux propres ou en autres éléments du résultat global.

L'impôt exigible inclut le montant estimé de l'impôt dû (ou à recevoir) au titre du résultat imposable d'un exercice ou tout ajustement du montant de l'impôt exigible au titre des exercices précédents. Il est calculé sur la base des taux d'impôts adoptés ou en passe de l'être à la date de clôture.

Les actifs et passifs d'impôts exigibles sont compensés si certains critères sont satisfaits.

Les impôts différés sont calculés sur la base des différences temporelles qui existent entre la valeur comptable et la valeur fiscale des actifs et passifs. Les éléments suivants ne donnent pas lieu à la constatation d'impôt différé :

- Différences temporelles liées à la comptabilisation initiale d'un actif ou d'un passif dans une transaction qui n'est pas un regroupement d'entreprises et qui n'affecte ni le résultat comptable ni le résultat fiscal ;
- Différences temporelles liées à des participations dans des filiales, entreprises associées et partenariats dans la mesure où le Groupe est capable de contrôler la date du reversement des

différences temporelles et qu'il est probable que ces différences ne s'inverseront pas dans un avenir prévisible.

Les passifs d'impôt différé sont comptabilisés sur toutes les différences temporelles entre la valeur comptable et la valeur fiscale des actifs et passifs acquis lors d'un regroupement d'entreprises.

Des actifs d'impôt différé sont comptabilisés au titre des pertes fiscales, les déficits fiscaux non utilisés, les crédits d'impôt non utilisés et les différences temporelles déductibles dans la mesure où il est probable que de futurs produits imposables contre lesquels ces actifs pourront être utilisés soient disponibles pour le Groupe. Les actifs d'impôt différé sont révisés à chaque date de clôture et sont annulés dans la mesure où il devient improbable qu'un bénéfice imposable suffisant sera disponible.

Les actifs d'impôt différé non comptabilisés sont réévalués à chaque date de clôture et sont comptabilisés s'il s'avère probable que le Groupe disposera de bénéfices imposables futurs suffisants contre lesquels ils pourront être utilisés.

L'impôt différé est évalué aux taux d'imposition dont l'application est attendue sur les différences temporelles lorsqu'elles sont reprises, sur la base des taux d'impôt qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture.

L'évaluation des impôts différés doit refléter les conséquences fiscales qui résulteraient de la façon dont le Groupe s'attend, à la date de clôture, à recouvrer ou à régler la valeur comptable de ses actifs et passifs.

Les actifs et passifs d'impôt différés sont compensés sous réserve de satisfaire certains critères.

3.18. Passifs financiers comptabilisés au coût amorti

Les emprunts et autres dettes financières, sont comptabilisés au coût amorti calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif. La fraction à moins d'un an des dettes financières est présentée en « dettes financières courantes ». Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2019, la Société a émis deux tranches d'emprunts non convertibles avec des BSA attachés à la première tranche. La Société a également émis une tranche d'emprunt non convertible en 2020.

Cet emprunt est composé d'une dette relative aux emprunts obligataires non convertibles (comptabilisée au coût amorti) et d'un instrument de capitaux propres relatifs aux BSA (évalué à la juste valeur à la date d'émission et comptabilisés en capitaux propres conformément à IAS 32 / IFRS 9). Les frais d'émission ont été affectés à la composante dette et à l'instrument de capitaux propres au prorata de leurs valeurs respectives.

3.19. Événements postérieurs à la clôture Événements postérieurs à la clôture

Les états financiers consolidés sont ajustés pour refléter des événements ultérieurs altérant les montants relatifs aux situations existantes à la date de clôture. Les ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration. Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans la note 30.

4. ESTIMATIONS ET JUGEMENTS COMPTABLES DETERMINANTS

La préparation des états financiers consolidés nécessite, de la part de la direction du Groupe, d'exercer son jugement, d'effectuer des estimations et de faire des hypothèses qui ont un impact sur l'application des méthodes comptables et sur les montants comptabilisés dans les états financiers.

Les estimations et les hypothèses sous-jacentes sont réexaminées de manière continue. Les révisions de ces estimations sont comptabilisées de façon prospective. Les informations sur l'utilisation des estimations, des hypothèses et des jugements dans le cadre de l'application des politiques comptables qui ont l'impact le plus significatif sur les montants reconnus dans les états financiers consolidés sont indiquées ci-dessous.

4.1. Juste valeur des actifs financiers

Au 31 décembre 2020, les actifs financiers détenus par le Groupe incluaient :

Des comptes à terme valorisés à 10 710 000 euros et des valeurs mobilières de placements monétaires pour 227 000 euros, classés au coût amorti et comptabilisés dans l'état consolidé de la situation financière sur la ligne « Trésorerie et équivalents de trésorerie » (voir note 14). Ces comptes à terme s'élevaient à 10 736 000 € au 31 décembre 2019.

Au 31 décembre 2019, les actifs financiers détenus par le Groupe incluaient :

- La participation minoritaire du Groupe dans Iris TopCo (société mère de VISUfarma B.V.), qui s'élevait à 10 % et était valorisée à 68 000 €.
- Le prêt obligataire à VISUfarma B.V. portant intérêt qui s'élevait à 10 940 000 € intérêts courus capitalisés inclus net de la perte de crédit attendue.

Le 9 Juillet 2020, le Groupe a cédé la participation minoritaire dans Iris TopCo et le prêt obligataire pour un montant total de 5 000 000 euros. La valeur nette des actifs cédés d'un montant de 11 874 000 euros au moment de la cession, traduisant ainsi une perte de 6 874 000 euros qui a été reconnue sur la ligne « charges financières » de l'état consolidé du résultat net.

En application d'IFRS 13 et IFRS 7, les évaluations à la juste valeur de ces instruments financiers doivent être classées selon une hiérarchie fondée sur les données utilisées pour évaluer la juste valeur de l'instrument. Cette hiérarchie de la juste valeur comprend les niveaux suivants :

- Niveau 1 : utilisation de cours de marchés actifs (non ajustés) pour des actifs ou passifs identiques que la société a pu observer à la date d'évaluation ;
- Niveau 2 : utilisation de cours de marchés actifs pour des actifs ou passifs semblables ou de technique de valorisation dont toutes les données importantes sont fondées sur des informations de marché observables ; et
- Niveau 3 : utilisation de techniques de valorisation dont les données importantes ne sont pas toutes fondées sur des informations de marché observables.

Nature de l'instrument financier	Principe de valorisation	Niveau de la juste valeur
Actifs financiers non courants (titres de participation dans Iris TopCo)	Juste valeur	3
Prêts et créances (prêt obligataire)	Coût amorti	n/a
Passif lié à des regroupements d'entreprises (compléments de prix) *	Juste valeur	3

* voir la note 23.2

4.2. Accords de licence concédés

En décembre 2018, Le Groupe, a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics une société internationale spécialisée en ophtalmologie. L'accord porte sur le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 470 pour les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire sur un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan. Le Group a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 470, à leurs frais, dans le territoire précité. Selon les termes de l'accord, Le Groupe a reçu en décembre 2018 d'Ocumension un paiement initial de 3 millions d'euros et pouvait recevoir des paiements additionnels d'un montant de 14.5 millions d'euros liés à l'avancement du développement de NCX 470 jusqu'à l'approbation réglementaire et des paiements pouvant atteindre 16,25 millions d'euros conditionnés à des objectifs commerciaux, ainsi que des redevances échelonnées de 6% à 12% sur les ventes.

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

Le Groupe a considéré qu'il n'y avait pas de nouvelles obligations de performance dans le cadre de la signature de cet amendement et que 1 million d'euros pouvait être reconnu immédiatement en chiffre d'affaires. En effet, le Groupe a considéré que ce million d'euro était relatif aux droits exclusifs accordés pour les nouveaux territoires. Les 14 millions d'euros résiduels (reconnus initialement en produits constatées d'avance) ne sont comptabilisés en chiffre d'affaires que dans la seule mesure où il devient hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative à la contrepartie variable et aux potentielles clauses de remboursement ne donnent pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé. Au cours du second semestre 2020 le Groupe a reconnu 9.5 millions d'euros en chiffre d'affaires, l'incertitude quant à un possible remboursement de cette somme ayant été levée. Cela fait notamment suite au recrutement du 1er patient aux Etats-Unis dans le cadre de l'étude conjointe de phase 3 Denali qui a permis de lever un certain nombre de clauses pour lesquelles le Groupe aurait eu à rembourser partiellement Ocumension au titre du montant reçu de 15 millions d'euros. Les produits constatés d'avance résiduels s'élèvent au 31 décembre 2020 à 4.5 millions d'euros et seront reconnus lorsqu'il deviendra hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative aux potentielles clauses de remboursement ne donne pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé. Le chiffre d'affaires relatif à ce contrat s'élève à 10.5 millions d'euros sur l'ensemble de l'exercice 2020.

Le Groupe a considéré que l'étude conjointe de phase 3 (l'étude Denali) entrait dans le champ de la norme IFRS 11 partenariats et que les dépenses afférentes à cette étude seraient constatées au sein de l'état consolidé du résultat net au fur et à mesure qu'elles sont encourues.

Le Groupe a également amendé l'accord de concession de licence sur ZERVIATE avec Ocumension avec des droits exclusifs étendus à la majorité des pays d'Asie du Sud-Est. Il n'y a pas d'impact financier lié à cet amendement sur l'exercice 2020.

En Août 2020, Nicox a concédé à ITROM les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIATE à Bahreïn, en Égypte, en Irak, en Jordanie, au Koweït, en Libye, à Oman, au Qatar, au Royaume d'Arabie Saoudite, aux Émirats Arabes Unis et au Yémen. Nicox pourrait recevoir des redevances de 15% sur les ventes nettes de ZERVIATE dans certains territoires clés et de 10% dans d'autres territoires. Nicox a reçu un paiement d'étape non significatif à la signature de l'accord et pourrait recevoir un paiement d'étape lors du lancement commercial de

ZERVIATE. ITROM sera responsable, à ses frais, des activités de développement et de commercialisation de ZERVIATE dans les territoires cités dans l'accord. L'approbation de ZERVIATE devrait pouvoir intervenir sur la seule base du dossier d'autorisation de mise sur le marché américain approuvé.

Les autres accords de licence n'ayant pas nécessité d'estimations et de jugement comptable déterminant sur l'exercice 2020 sont décrits en note 23.1

4.3. Emprunt souscrit auprès de Kreos

Le 24 janvier 2019, le Groupe a conclu un accord d'emprunt obligataire avec Kreos Capital pour un montant total pouvant atteindre 20 millions d'euros pour permettre au Groupe de poursuive ses principaux programmes cliniques. Le prêt était structuré en trois tranches d'obligations garanties de premier rang, la deuxième tranche étant divisée en deux sous-tranches. La première tranche de 8 millions d'euros a été versée le 1er février 2019, la première sous-tranche d'un montant de 4 millions d'euros a été versée le 1 novembre 2019, la seconde sous-tranche de 3 millions d'euros et la dernière tranche de 5 millions d'euros ont été appelées le 12 décembre 2019 et versées le 2 janvier 2020. Le Groupe effectue des paiements d'intérêts de 9.2% sur le montant de chaque tranche de prêt pendant un an, puis rembourse les intérêts et le principal en 36 mensualités égales, la dernière mensualité étant prépayée au moment de l'émission de chaque tranche. Le Groupe a versé des frais de transaction de 1,25 % de la valeur nominale des obligations à émettre, toutes tranches confondues, et s'est engagé à verser un paiement final de 2 % de la valeur nominale des obligations effectivement souscrites pour chaque tranche à la date d'échéance ou plus tôt, en cas de résiliation. Dans le contexte de cet accord de prêt, Kreos a reçu en 2019 308 848 bons de souscriptions d'actions permettant de souscrire 308 848 actions ordinaires Nicox au prix d'exercice de 5,99 euros par action sur une période de cinq ans. Ces bons ont été comptabilisés dans les états financiers consolidés du Groupe à titre d'instruments de capitaux propres, en application d'IAS 32, et en déduction du montant de la dette. Il n'y avait pas d'autre bons de souscriptions d'actions à émettre dans le contexte de cet accord. Il s'agit d'un financement obligataire de premier rang garanti par des sûretés portant sur certains actifs corporels et incorporels du Groupe, notamment des brevets relatifs au produit VYZULTA, les titres de la filiale Nicox Ophthalmics, Inc., ainsi qu'un nantissement des comptes bancaires et de toute créance supérieure à €100 000. La composante non convertible de la dette a été mesurée au coût amorti en application de la méthode du taux d'intérêt effectif, tandis que les bons de souscription ont été évalués selon leur juste valeur à la date d'émission en application du modèle d'évaluation des options de Black-Scholes.

Le tableau suivant présente le rapprochement des montants reçus et du passif financier au 31 décembre 2020 en milliers d'euros et inclut l'échéance de janvier 2021, cette dernière ayant été prépayée en décembre 2020:

Produit brut…….	20 000
Frais d'émission, bons de souscription d'actions, paiements anticipés 2019…….	(1 053)
Frais d'émission, bons de souscription d'actions, paiements anticipés 2020 …….	(1 263)
Coût amorti 2019……...	174
Coût amorti 2020……	599
Remboursement 2019……	
Remboursement 2020……	(2 482)
Au 31 décembre 2020……	15 975

4.4 Objectifs société

Les objectifs du Groupe sont fixés chaque année par le Conseil d'administration. La réalisation de ces objectifs est un des critères à partir duquel est calculée une partie de la rémunération variable de certains salariés. Par ailleurs, les salariés du Groupe bénéficient d'instruments de rémunération sous la forme de paiements en actions (options de souscription d'actions et actions gratuites). L'attribution définitive de ces paiements en actions est soumise à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à hauteur d'au moins 70 %, des objectifs annuels du Groupe tels que fixés par le Conseil d'administration pour l'année civile concernée. Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués au titre de 2020 (soit 50 % + 1 option) seront définitivement annulés, l'autre moitié des droits restants en vigueur pour ce qui est des options de souscription d'actions et des

actions gratuites. La performance des objectifs 2020 a été évaluée en décembre 2020 par le conseil d'administration à 100 %, ce qui est en ligne avec la charge comptabilisée.

4.5 Covid-19

Le Groupe surveille attentivement les effets de la pandémie sur ses activités et informe le marché en cas d'impact, notamment sur ses programmes en développement, sur ses besoins en financement ou sur ses revenus. Le Groupe prévoit actuellement un potentiel retard dans le calendrier de son étude clinique Mont-Blanc dont les premiers résultats sont attendus au premier semestre 2022 contre le quatrième trimestre 2021 précédemment. Le Groupe n'a pas identifié de perte de valeur susceptible de conduire à une dépréciation de ces actifs incorporels y compris son Goodwill en raison de la pandémie. Cette hypothèse a été appréhendée dans le cadre des tests de perte de valeur qui se sont conclus par une absence d'impact sur les valeurs comptables En ce qui concerne sa trésorerie, au troisième trimestre 2020, le Groupe a conclu des contrats de prêts garantis par l'Etat avec la Société Générale et le LCL d'un montant total de €2 millions dans le contexte de la pandémie de COVID-19. Ces prêts, qui ne sont garantis par aucun actif du Groupe, sont garantis par l'Etat à hauteur de 90 % avec une maturité initiale de 12 mois (sans intérêt sur cette période) pouvant être étendue de 12 mois supplémentaires et la possibilité pour Nicox d'étendre la période de remboursement de 1 à 5 ans supplémentaires. Par ailleurs le Groupe a réalisé en décembre 2020 une levée de fonds de 15 millions d'euros bruts qui lui a permis de sécuriser son horizon de trésorerie au moins jusqu'au premier résultat de l'étude clinique Mont-Blanc attendus au premier semestre 2022 et par conséquent jusqu'au résultat de l'étude clinique Mississippi attendus au dernier trimestre 2021. La pandémie de COVID-19, ainsi que toute autre contexte sanitaire comparable, peut avoir un fort impact sur la progression des programmes de développement du Groupe dans les délais prévus. Cela pourrait avoir un effet négatif significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière et ses résultats, ainsi que sur son développement et ses perspectives.

5. PRODUITS ET CHARGES

5.1. Information sectorielle

Conformément à la définition des secteurs établie selon les principes comptables de la norme IFRS 8 – Secteurs opérationnels, le découpage sectoriel ne comprend qu'un seul secteur qui reflète la structure opérationnelle et managériale du Groupe focalisée sur une activité de recherche et développement pharmaceutique. En 2020 et 2019, tous les actifs incorporels sont localisés aux Etats-Unis, les actifs corporels principalement localisés aux Etats-Unis et les actifs financiers non courants sont localisés en Europe.

5.2. Chiffre d'affaires des collaborations

Le Chiffre d'affaires des collaborations se décompose comme suit :

	Au 31 décembre	
	2020	**2019**
	En milliers d'euros	
Paiements d'étape	10 538	4 753
Redevances de concessions de licence	3 885	3 507
Total du chiffre d'affaires des collaborations	**14 423**	**8 260**

Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice 2020 provient principalement de l'amendement à l'accord de licence conclu avec le partenaire Ocumension pour le candidat médicament NCX 470 pour la Chine (cf note 4.2) soit 73.0% du chiffre d'affaires de l'exercice et de redevances sur les ventes de VYZULTA aux Etats-Unis et au Canada et de ZERVIATE aux Etats-Unis licenciés respectivement auprès de Bausch + Lomb et Eyevance soit 27.0 % du chiffre d'affaires de l'exercice.

Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice 2019 provenait (i) de l'accord de licence conclu avec le partenaire Ocumension pour le candidat médicament NCX 4251 pour la Chine qui avait donné lieu à un premier paiement non remboursable et reconnu intégralement en Chiffre d'affaires conformément à IFRS15, (ii) d'un paiement d'étape versé par Eyevance pour l'achèvement du développement de ZERVIATE au Etats-Unis soit 58% du chiffre d'affaires de l'exercice pour ces deux paiements, (ii) de redevances sur les ventes de VYZULTA aux Etats-Unis licencié auprès de Bausch + Lomb soit 42% du chiffre d'affaires de l'exercice.

Voir également les notes 4.2 et 23.1.5 et 23.1.6

5.3. Paiements de redevances à PFIZER

Le paiement de redevances à PFIZER est dépendant du chiffre d'affaires reconnu avec Bausch & Lomb. Ces versements rémunèrent le rachat des droits du latanoprostene bunod auprès de Pfizer en 2009 sous forme d'un pourcentage des redevances sur ventes versées par Bausch & Lomb et d'une partie du paiement d'étape reçu au moment de l'approbation du produit par la FDA. Ces paiements se sont élevés à 1 516 000 euros en 2020 contre 1 405 000 euros en 2019.

5.4. Chiffre d'affaires net des collaborations

Le chiffre d'affaires net des collaborations, qui se calcule en déduisant du chiffre d'affaires net des collaborations, les paiements de redevances, s'élève à 12 907 000 euros en 2020, contre 6 855 000 euros en 2019.

5.5. Frais de recherche et développement

Au 31 décembre 2020 et 2019, les coûts de recherche et de développement s'élèvent respectivement à 13 215 000 euros et 17 747 000 euros et sont décomposés par nature et par projets dans le tableau ci-dessous :

	Au 31 décembre	
	2020	**2019**
	En milliers d'euros	
Dépenses internes	4 375	4 266
Dépenses externes	8 226	13 375
ZERVIATE (AC170)	(9)	246
NCX4251	673	3 148
*NCX470**	6 715	8 020
Autres frais non alloués par projets	847	1 961
Autres dépenses	127	106
Total des frais de R&D	**12 728**	**17 747**

** Déduction faite des frais refacturés à Ocumension relatifs à l'étude Denali (cf note 4.2)*

La diminution des dépenses de développement sur l'exercice 2020 concerne essentiellement le programme de développement du NCX 4251 pour lequel la phase 2a clinique (étude Danube) a été intégralement conduite sur l'année 2019 alors que la phase 2b (étude Mississipi) n'a commencé qu'au quatrième trimestre 2020.

5.6. Frais administratifs

Les frais généraux et administratifs en 2020 et 2019 s'élèvent respectivement à 6 677 000 euros et 7 666 000 €. Les frais généraux et administratifs incluent notamment les dépenses de personnel administratif et financier, les rétributions des mandataires sociaux, les dépenses de communication et de développement d'affaires. Les frais généraux et administratifs incluent également en 2020 et 2019 respectivement 651 000 euros et 1 074 000 euros de valorisation de stock-options, actions gratuites et bon de souscription d'actions attribués à des salariés et des consultants du Groupe.

5.7. Autres produits

Les autres produits en 2020 et 2019 s'élèvent respectivement à 1 083 000 euros et € 970 000 euros et se décomposent comme suit :

	Au 31 décembre	
	2020	**2019**
	En milliers d'euros	
Crédit d'impôt Recherche	737	864
Gains latents sur actifs et passifs en devise	218	26
Divers	128	80
Total	**1 083**	**970**

5.8. Autres charges

	Au 31 décembre	
	2020	**2019**
	En milliers d'euros	
Accord transactionnel	-	(15)
Perte de change latente	(77)	(99)
Reprise produits à recevoir devenus sans objet	-	29
Autres	(16)	-
Total	**(93)**	**(85)**

5.9. Charges par nature

Les *charges par nature* suivantes sont réparties dans les rubriques appropriées de l'état du résultat net par destination :

5.9.1. Frais de personnel

	Au 31 décembre	
	2020	**2019**
	En milliers d'euros	
Charges salariales	(4 694)	(4 283)
Charges sociales	(1 702)	(1 516)
Retraites	(6)	(43)
Charges liées aux paiements en actions	(1 314)	(1 867)
Total des frais de personnel	**(7 716)**	**(7 709)**

5.9.2. Résultat financier

	Au 31 décembre	
	2020	**2019**
	En milliers d'euros	
Gain de change	172	686
Intérêts capitalisés sur prêt obligataire (voir note 4.1)	-	1 687
Intérêts sur équivalents de trésorerie	891	171
Autres produits financiers	105	21
Total des produits financiers	**1 168**	**2 565**
Perte de change	(3 398)	(44)
Intérêts financiers versés sur emprunt	(2 205)	(822)
Perte sur le prêt obligataire et la participation minoritaire (voir note 4.1)	(6 874)	(6 136)
Autres charges	(1)	(11)
Total des charges financières	**(12 478)**	**(7 013)**
Résultat financier	**(11 310)**	**(4 446)**

6. IMPOT SUR LE RESULTAT

	Au 31 décembre	
	2020	**2019**
	En milliers d'euros	
(Charge) produit d'impôt exigible	(28)	(96)
(Charge) produit d'impôts différés [(1)]	-	3 937
Autres		15
Total (charge) produit d'impôt	**(28)**	**3 856**

[(1)] Inclut principalement en 2019 les impôts différés reconnus suite à l'achèvement de l'actif ZERVIATE (cf note 21)

En Février 2019, le Groupe a été notifié d'un contrôle fiscal sur la société mère située en France Nicox SA. Le contrôle s'est achevé en Septembre 2020 par une notification de redressement portant sur 49.6 millions d'euros de déficits reportables sur un total de 484.6 millions d'euros disponibles au 31 décembre 2020 ainsi que sur un montant de 0.9 million d'euros de retenue à la source. Le Groupe conteste fermement le bienfondé de ces redressements et en a informé l'administration par courrier le 10 novembre 2020.

Rapprochement entre le taux d'impôt effectif et le taux d'impôt applicable

	Au 31 décembre	
	2020	**2019**
	En milliers d'euros	
Résultat avant impôt	(18 071)	(22 778)
Taux d'impôt applicable à la Société	28,00%	28,00%
Impôt / (déficit reportable)	5 060	6 378
Impact fiscal :		
Des différences permanentes	(467)	568
Des paiements en action	(368)	(523)
Des déficits fiscaux pour lesquels aucun impôt différé n'a été comptabilisé	(4 264)	(6 350)
Des changements d'estimation sur les bases d'impôts différés	-	3 884
Des autres différences	11	(101)
(Charge) / produit d'impôt effectif	(28)	3 856
Taux d'impôt effectif	0.15%	(16,93)%

7. RESULTAT PAR ACTION

7.1. Résultat de base par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net de la période attribuable aux porteurs d'actions ordinaires par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice.

	Au 31 décembre	
	2020	**2019**
	En milliers d'euros (à l'exception des données par action)	
Perte de l'exercice attribuable aux porteurs d'actions ordinaires	(18 098)	(18 922)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	33 717 626	30 295 822
Résultat de base par action	**(0,54)**	**(0,62)**

Le résultat dilué par action est calculé en divisant le résultat net de la période attribuable aux porteurs d'actions ordinaires par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation ajusté des effets de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives. Au 31 décembre 2020 et 2019, les actions ordinaires potentielles dérivant de l'exercice des bons de souscription d'actions, des options et des actions gratuites n'ont pas d'effet dilutif. Par conséquent, aucun résultat dilué par action n'est calculé.

8. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

8.1. Décomposition par nature

	Au 31 décembre	
	2020	**2019**
	En milliers d'euros	
Équipement de laboratoire	1 178	1 034
Équipement informatique	475	481
Matériel de transport	134	154
Mobilier	238	396
Agencement et installations	287	238
Constructions	1 498	1 591
Valeur brute	**3 810**	**3 894**
Équipement de laboratoire	(1 177)	(1 131)
Équipement informatique	(422)	(412)
Matériel de transport	(86)	(59)
Mobilier	(235)	(237)
Agencement et installations	(253)	(230)
Constructions	(471)	(155)
Amortissement cumulé	**(2 644)**	**(2 224)**
Valeur nette des immobilisations corporelles	**1 166**	**1 670**

8.2. Variation de l'exercice

	Valeur brute	**Amortissements et dépréciations**	**Valeur nette**
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2018	**2 413**	**(2 144)**	**269**
Acquisitions	110	(143)	(33)
Cessions ou mises au rebut	(223)	163	(60)
Effet de la variation des taux de change	3		3
Reprises		55	55
Changement de méthode comptable *	1 591	(155)	1 436
Valeur au 31 décembre 2019	**3 894**	**(2 224)**	**1 670**
Acquisitions / Amortissements	65	(474)	(409)
Cessions ou mises au rebut	(41)	30	(11)
Effet de la variation des taux de change	(108)	24	(84)
Valeur au 31 décembre 2020	**3 810**	**(2 644)**	**1 166**

* Ce changement de méthode comptable est en lien avec la première adoption d'IFRS 16 en date du 1er janvier 2019

La valeur brute des immobilisations corporelles détenues en vertu de contrats retraités en location-financement au 31 décembre 2020 est de 1 669 000 euros (1 740 000 euros en 2019) pour une valeur nette de 1 107 000 euros, principalement consécutive à la signature d'un bail de 5 ans pour les locaux de la filiale américaine (1 530 000 euros en 2019). La dotation aux amortissements enregistrée en 2020 est de 379 000 euros (136 000 euros en 2019).

Les dotations aux amortissements des immobilisations corporelles sont ventilées dans l'état du résultat net de la façon suivante :

	Au 31 décembre	
	2020	**2019**
	En milliers d'euros	
Frais de recherche et développement	(30)	(18)
Frais administratifs et commerciaux	(444)	(280)
Total des dotations aux amortissements	**(474)**	**(298)**

9. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

9.1. Décomposition par nature

	Au 31 décembre	
	2020	**2019**
	En milliers d'euros	
Brevets, droits, licences	68 581	74 727
Logiciels	357	426
Activités de recherche et développement acquises séparément	50	50
Valeur brute	**68 988**	**75 203**
Brevets, droits, licences	(3 766)	(2 657)
Logiciels	(324)	(376)
Activités de recherche et développement acquises séparément	(50)	(50)
Amortissement cumulé	**(4 140)**	**(3 083)**
Valeur nette des immobilisations incorporelles	**64 848**	**72 120**

Au 31 décembre 2020, la valeur brute des immobilisations incorporelles relatives à de la propriété intellectuelle s'élève à 68.6 millions d'euros et se décompose de la façon suivante :

(i) ZERVIATE pour 39.7 millions d'euros équivalents à 48.7 millions de dollars (dont 15.2 millions d'euros équivalents à 18.6 millions de dollars correspondant à la valeur allouée au territoire américain) ;
(ii) NCX4251 pour 26.9 millions d'euros équivalents à 33 millions de dollars. Le solde concerne des brevets dont la valeur est intégralement dépréciée.

La valeur nette de ZERVIATE s'élève à 37.9 millions d'euros équivalents à 46.5 millions de dollars au 31 décembre 2020.

La valeur nette des immobilisations incorporelles non amorties s'élevant donc à 51,4 millions d'euros.

La propriété intellectuelle associée à NXC4251 est considérée comme étant en cours développement et n'est donc pas amortie. Lorsque les activités de développement de ce produit seront achevées, elle sera amortie sur la valeur d'utilité estimée qui sera déterminée en premier lieu sur la base de la durée de vie du brevet.

Le Groupe réalise un test de dépréciation au titre des deux actifs non amortis reconnus au bilan tel que précédemment décrit (Zerviate et NCX 4251). Ces tests sont sensibles aux hypothèses spécifiques à la nature de l'actif. Au-delà du taux d'actualisation, les principales hypothèses utilisées en 2020 portent sur :

- Les prévisions à moyen et long terme notamment de taille et de taux de pénétration du marché, et
- La probabilité de succès des projets de recherche et développement en cours.

Les hypothèses utilisées pour la réalisation des tests de dépréciation des actifs incorporels sont revues au moins annuellement. Aucune variation raisonnable de ces hypothèses ne conduirait le Groupe à reconnaitre une dépréciation au titre des actifs incorporels non amortis qui font l'objet des tests de dépréciation.

Les taux d'actualisation après impôts utilisés en 2020 sont compris entre 7% et 14%.

La valeur des immobilisations incorporelles du Groupe, telle que reprise dans les états financiers consolidés, dépend de la capacité du Groupe à conclure avec succès des partenariats ou accords de licence avec des tiers. Cela pourrait conduire à une perte de valeur si le Groupe ne parvient pas à conclure certains accords.

9.2. Variation de l'exercice

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2018	**73 799**	**(2 402)**	**71 397**
Acquisitions	32	(683)	(651)
Cessions ou mises au rebut			
Effet de la variation des taux de change	1 372		1 372
Reprises		2	2
Valeur au 31 décembre 2019	**75 203**	**(3 083)**	**72 120**
Acquisitions / Amortissements		(1 269)	(1 269)
Cessions ou mises au rebut	(69)	69	
Effet de la variation des taux de change	(6 146)	143	(6 003)
Reprises			
Valeur au 31 décembre 2020	**68 988**	**(4 140)**	**64 848**

Les dotations aux amortissements des immobilisations incorporelles sont ventilées dans l'état du résultat net de la façon suivante :

	Au 31 décembre	
	2020	2019
	En milliers d'euros	
Frais de recherche et développement	(1)	(4)
Frais administratifs et commerciaux	(16)	(20)
Amortissement des immobilisations incorporelles	(1 252)	(659)
Total dotations aux amortissements	**(1 269)**	**(683)**

10. GOODWILL

Le *goodwill* au 31 décembre 2020 correspond exclusivement au *goodwill* du Groupe.

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2018	**25 359**	**-**	**25 359**
Effet de la variation des taux de change	488	-	488
Valeur au 31 décembre 2019	**25 847**	**-**	**25 847**
Effet de la variation des taux de change	(2 184)		(2 184)
Valeur au 31 décembre 2020	**23 663**		**23 663**

10.1. Test de dépréciation des goodwill

La valeur nette comptable du goodwill et des immobilisations incorporelles se présente comme suit :

	Au 31 décembre 2020		
	Base pour dépréciation	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Goodwill	23 663		23 663
Immobilisations incorporelles	68 988	(4 140)	64 848
Total	**92 651**	**(4 140)**	**88 511**

Une comparaison entre la valeur d'utilité et la valeur nette au bilan est effectuée et fait l'objet d'analyses de sensibilité en fonction des principaux paramètres incluant :

- l'évolution du taux d'actualisation ;
- l'évolution du pourcentage de succès des projets en cours de développement ;
- l'évolution du chiffre d'affaires attendu sur les différents projets du groupe.

Aucune dépréciation de l'écart d'acquisition testé ne serait à constater en cas d'évolution raisonnablement possible des hypothèses utilisées en 2020.

A ce titre, les variations suivantes ne conduiraient pas le groupe à reconnaitre de dépréciation de l'écart d'acquisition constaté au bilan :

- une augmentation du taux d'actualisation de + 10 points au-delà du taux de base utilisé ;
- une détérioration des pourcentages de succès des projets en cours de développement de – 20 points en deçà des taux de base utilisés, où ;
- une détérioration du chiffre d'affaires attendu sur les différents projets du groupe de – 20 points en deçà des taux de base utilisés.

Aucune dépréciation n'a été constatée sur le goodwill au titre des exercices 2020 et 2019.

11. SUBVENTIONS PUBLIQUES À RECEVOIR

	Au 1er Janvier 2020	Reconnues sur la période	Remboursées sur la période	Au 31 décembre 2020
Crédit d'Impôt Recherche	864	737	864	737
Autres subventions publiques	-	-	-	-
Total	**864**	**737**	**864**	**737**

	Au 1 er Janvier 2019	Reconnues sur la période	Remboursées sur la période	Au 31 décembre 2019
Crédit d'Impôt Recherche	1 238	864	1 238	864
Autres subventions publiques	9	-	9	-
Total	**1 247**	**864**	**1 247**	**864**

Les subventions publiques accordées au Groupe relatives aux frais de recherche et développement encourus dans le cadre des programmes de recherche sont comptabilisées dans les *Subventions publiques à recevoir* pour la période à laquelle les dépenses relatives à la subvention ont été encourues, sous réserve d'une certitude raisonnable que le Groupe remplisse les conditions liées à la subvention et que cette dernière sera reçue.

12. AUTRES ACTIFS COURANTS ET CHARGES CONSTATEES D'AVANCE

Les autres actifs courants correspondent principalement aux crédits de TVA.

	Au 31 décembre	
	2020	**2019**
	En milliers d'euros	
Créances fiscales	158	834
Autres créances	79	463
Total	**237**	**1 297**

Les charges constatées d'avance s'élèvent en 2020 à 2 630 000 euros contre 814 000 euros en 2019. L'augmentation significative des charges constatées d'avance en 2020 s'explique par des acomptes versés au démarrage des études cliniques Mont-blanc, Denali et Mississippi.

13. AUTRES ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS

	Au 31 décembre	
	2020	**2019**
	En milliers d'euros	
Dépôts et garanties	68	40
Titres et prêts [(1)]	-	10 984
Total des actifs financiers non courants	**68**	**11 024**

[(1)] Les titres et prêts correspondaient au 31 décembre 2019 à la valeur nette des actions et obligations portant intérêt, reçues en rémunération d'une partie des actifs cédés le 9 août 2016 à VISUfarma augmentée d'un complément de prix versé le 7 septembre 2017, ainsi qu'à la participation de Nicox SA dans IRIS TopCo, maison mère de VISUfarma. Ces actions et obligations ont été cédées en Juillet 2020 (voir note 4.1)

14. TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE

	Au 31 décembre	
	2020	**2019**
	En milliers d'euros	
Liquidités	36 258	17 366
Equivalents de trésorerie	10 937	10 736
Total trésorerie et équivalents de trésorerie	**47 195**	**28 102**

15. CAPITAL EMIS ET RESERVES

Au 31 décembre 2020, le capital social du Groupe est composé de 37 030 335 actions ordinaires de valeur nominale de € 1, entièrement libérées.

	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions	Valeur nominale
	En milliers d'euros			
Au 1er janvier 2019	**29 719**	**510 683**	**29 718 920**	**1**
Emission d'actions ordinaires*	3 512	7 758	3 511 650	1
Au 31 décembre 2019	**33 231**	**518 441**	**33 230 570**	**1**
Emission d'actions ordinaires**	3 799	10 154	3 799 765	
Au 31 décembre 2020	**37 030**	**528 595**	**37 030 335**	**1**

* Inclut l'augmentation de capital sans droit préférentiel de souscription réservée à la souscription de sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective de droit français ou de droit étranger investissant dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique. Cette augmentation de capital a donné lieu à l'émission de 3 315 650 actions ordinaires nouvelles pour un montant brut de 12.5 millions d'euros.

**Inclut l'augmentation de capital sans droit préférentiel de souscription réservée à la souscription de sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective de droit français ou de droit étranger investissant dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique. Cette augmentation de capital a donné lieu à l'émission de 3 529 565 actions ordinaires nouvelles pour un montant brut de 15.0 millions d'euros

Options pouvant avoir un effet potentiellement dilutif

15.1. Options de souscription d'actions

Le Groupe a un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice de ses salariés et mandataires sociaux (voir note 16.1).

Les variations survenues au cours de la période sont décrites comme suit :

	Droits	**Nombre d'actions à émettre**
Options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2019	**825 650**	**301 570**
Attribuées au cours de la période	**610 750**	**610750**
Annulées ou expirées au cours de la période	**506 100**	**142 020**
Exercées au cours de la période	**-**	**-**
Options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2020	**930 300**	**770 300**

15.2. Bons de souscription d'actions

Le Conseil d'administration a émis, au bénéfice de certains administrateurs et membres du comité consultatif clinique sur le glaucome des bons de souscription d'actions autorisés par l'Assemblée générale des actionnaires (voir note 16.2).

Les variations survenues au cours de l'exercice sont décrites comme suit :

	Nombre de bons à émettre

Bons de souscription d'actions en circulation au 1er janvier 2020	**488 000**
Attribués au cours de l'exercice (1)	60 000
Annulés ou devenus caduques pendant l'exercice	200 000
Bons de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2020	**348 000**

(1) Le 16 juillet 2020 le Groupe a émis 60 000 bons de souscription d'actions à titre gratuit au bénéfice des membres comité consultatif clinique sur le glaucome.

15.3. Actions gratuites

Le Groupe a mis en place, depuis le premier semestre 2007, un plan d'attribution d'actions gratuites au bénéfice de certains salariés du Groupe (voir note 16.3).

Les variations survenues au cours de la période sont décrites comme suit :

	Droits	**Nombre d'actions à émettre**
Actions gratuites en circulation au 31 décembre 2019	**386 050**	**386 050**
Attribuées au cours de la période	185 750	185 750
Annulées au cours de la période	25 100	25 100
Livrées au cours de la période	270 200	270 200
Actions gratuites en circulation au 31 décembre 2020	**276 500**	**276 500**

16. PAIEMENT EN ACTIONS

Les objectifs du Groupe sont fixés chaque année par le Conseil d'administration. La réalisation de ces objectifs est un des critères à partir desquels est calculée une partie de la rémunération variable de certains salariés. Par ailleurs, les salariés du Groupe et les administrateurs bénéficient d'instruments de rémunération sous la forme de paiements en actions (options de souscription d'actions, actions gratuites et bons de souscription d'actions). L'attribution définitive de ces paiements en actions est soumise à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à hauteur d'au moins 70%, des objectifs annuels du Groupe tels que fixés par le Conseil d'administration pour l'année civile concernée. Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués au titre de 2020 (soit 50 % + 1 option) seront définitivement annulés, l'autre moitié des droits restants en vigueur pour ce qui est des options de souscription d'actions et des actions gratuites.

16.1. Options de souscription ou d'achat d'actions

Le 27 juillet 2012, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 300 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options était soumise à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins et sur une période d'au moins deux années civiles, des objectifs annuels tels que fixés par le Conseil d'administration de la Société pour les années civiles concernées. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 22 octobre 2014.

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 200 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 3 juin 2015 mais aucune option n'a été attribuée sous autorisation de cette assemblée générale.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 1,000,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 30 juin 2020.

Le 30 juin 2020, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 1,000,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration.

Les options de souscription attribuées en 2014 et 2015 sont soumises à des conditions de performance :

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2014 (qui ont expiré en 2020 sans être exercées) était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2014 que pour 2015 aient été réalisés à hauteur de

70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2015 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

Il n'y a pas eu d'attribution d'options de souscription d'action au cours des exercices 2016, 2017 et 2018.
S'agissant des options de souscription d'actions attribuées en 2019 et 2020, l'exercice des droits était subordonné à ce que le Conseil ait constaté que les objectifs société ont été atteints à hauteur de 70% au moins des objectifs société 2019 et 2020, ce qui a été le cas.

Options en circulation au 31.12.2020

Aucune option n'a été exercée

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 decembre 2015	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Prix de souscription par option en euros tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Nombre d'options annulées ou expirées	Nombre d'options annulées ou expirées tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Options en circulation	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015
Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :											
19-févr.-13	148 200	29 640	20-févr.-17	20-févr.-19	3.36	16.80	148 200	29 640	-	-	-
9-avr.-13	30 000	6 000	9-avr.-17	9-avr.-19	3.01	15.05	30 000	6 000	-	-	-
20-août-13	110 200	22 040	20-août-17	20-août-19	2.48	12.40	110 200	22 040	-	-	-
11-nov.-13	235 600	47 120	11-nov.-17	11-nov.-19	2.56	12.80	235 600	47 120	-	-	-
6-mars-14	440 917	88 183	6-mars-18	6-mars-20	2.6	13.00	440 917	88 183	-	-	-
22-mai-14	132 104	26 421	22-mai-18	22-mai-20	2.35	11.75	132 104	26 421	-	-	-
30-juil.-14	54 003	10 801	30-juil.-18	30-juil.-20	2.15	10.75	54 003	10 801	-	-	-
	1 151 024	**230 205**					**1 151 024**	**230 205**	-	-	-
Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :											
30-janv.-15	200 000	40 000	30-janv.-19	30-janv.-21	1.87	9.35	-	-	200 000	200 000	40 000
	200 000	**40 000**					-	'-	**200 000**	**200 000**	**40 000**
Assemblée Générale du 24 mai 2018 :											
12-févr.-19	176 550	176 550	12-févr.-21	12-févr.-27	6.05	6.05	30 000	30 000	146 550	146 550	146 550
27-janv.-20	394 750	394 750	27-janv.-22	27-janv.-28	4.79	4.79	27 000	27 000	367 750	367 750	367 750
	571 300	**571 300**					**57 000**	**57 000**	**514 300**	**514 300**	**514 300**
Assemblée Générale du 30 juin 2020 :											
15-oct.-20	108 000	108 000	31-oct.-21	15-oct.-28	2.92	2.92	-	-	108 000	108 000	108 000
15-oct.-20	108 000	108 000	31-oct.-22	15-oct.-28	2.92	2.92	-	-	108 000	108 000	108 000
	216 000	**216 000**					-	-	**216 000**	**216 000**	**216 000**
	2 138 324	**1 057 505**					**1 208 024**	**287 205**	**930 300**	**930 300**	**770 300**

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercice des options proposées par le plan :

	Au 31 décembre 2020		
	Nombre d'options [1]	Nombre d'actions	Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)
Options en circulation en début de période	**825 650**	**301 570**	**8.43 €**
Attribuées pendant la période	610 750	610 750	4.13 €
Annulées	506 100	142 020	9.93 €
En circulation à la fin de la période	**930 300**	**770 300**	**4.74 €**

(1) En tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 6 ans et 6 mois (4 ans et 3 mois au 31 décembre 2019).

Conformément à la norme IFRS 2, les options de souscription d'action ont fait l'objet d'une valorisation. L'impact de la valorisation des options de souscription d'actions sur le résultat du Groupe s'élève à 564 000 euros au 31 décembre 2020 (2019 : 239 000 euros)).

16.2. Bons de souscription d'actions

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 144 000 par émission à titre gratuit de 144 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 144 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration. Ces bons ont été émis par le Conseil d'administration le 8 juin 2017 et devront exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en décembre 2017.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 300 000 par émission à titre gratuit de 300 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 300 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration alors en fonction (Madame Birgit Stattin Norinder ayant démissionné à effet du 20 juin 2018). 144 000 bons ont été émis par le Conseil d'administration le 25 mai 2018 et devront être exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2018.

Le 30 juin 2020 l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 60 000 par émission à titre gratuit de 60 000 bons de souscription d'actions (BSA) donnant droit à un maximum de 60 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice des six membres du comité consultatif clinique sur le glaucome constitué par la Société. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par

le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2020.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2020, les bons de souscription d'actions en circulation :

	Plan n°6	***Plan n°7***	***Plan N°8***	***Plan N°9***
Date d'assemblée	Juin 2015	Mai 2017	Mai 2018	Mai 2018
Date du Conseil d'administration	13 octobre 2015	8 juin 2017	25 mai 2018	16 juillet 2020
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	40 000[(1)]	144 000	144 000	60 000
Point de départ d'exercice des bons	(2)	(3)	(4)	(5)
Date d'expiration	12 octobre 2020	7 juin 2022	24 mai 2023	15 juillet 2025
Prix d'exercice d'un bon (€)	1,73[(6)]	11,8841	8,8803	4,1449
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(2)	(3)	(4)	(5)
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2020	-	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	200 000	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	-	144 000	144 000	60 000

[(1)] Les chiffres correspondant à un nombre d'actions tiennent compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015. Le nombre de bons de souscription d'action correspond au nombre de droits attribués par le Conseil d'administration, de sorte que 5 bons de souscription d'actions seront requis pour souscrire une action nouvelle.

[(2)] L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation, à fin juin 2016, de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

[(3)] L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(4) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(5) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(6) Cinq bons doivent être exercés pour obtenir une action compte tenu du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

Le montant de la valorisation des bons de souscription d'actions sur le résultat du Groupe s'élève en 2020 à 67 000 euros contre 0 euros en 2019.

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercices proposés par les plans :

	Au 31 décembre 2020		
	Nombre d'options	**Nombre d'actions**	**Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)**
En circulation en début de période	**488 000**	**328 000**	**10.17**
Attribuées pendant la période	60 000	60 000	4.14
Annulées ou caduques pendant la période	200 000	40 000	8.65
En circulation à la fin de la période	348 000	348 000	9.31
Exerçables à la fin de la période	**348 000**	**348 000**	**9.31**

16.3. Actions gratuites

16.3.1. Assemblée générale du 13 octobre 2015

Le 13 octobre 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 600 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015) existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions était soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en octobre 2015 en vertu du plan autorisé le 13 octobre 2015 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation, de certains objectifs stratégiques non divulgués. En septembre 2016, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs stratégiques non divulgués avaient été intégralement remplis.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2016 en vertu du plan autorisé le 13 octobre 2015 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Group à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2016, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 85%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2017 en vertu du plan autorisé le 13 octobre 2015 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2017, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 80%.

16.3.2. Assemblée générale du 30 mai 2017

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 600,000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2017 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Group à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2017, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 80%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2018 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Group à hauteur au moins de 70% de réalisation. En janvier 2019, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2020 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2020, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 100%.

16.3.1 Assemblée générale du 25 mai 2018

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2108 en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En Janvier 2019 le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2019 en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En mars 2020 le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

Actions gratuites en circulation au 31.12.2020

Date du Conseil d'Administration	Catégorie (1) (2)	Actions attribuées	Date d'acquisition des actions	Nombre d'actions annulées	Actions Acquises	Total à émettre	Total à émettre en tenant compte du regroupement d'action intervenu le 31 décembre 2015
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :							
30-janv.-15	B	626 504	30-janv.-19	168 504	458 000	-	-
8-mai-15	B	5 000	08-mai-19	-	5 000	-	-
		631 504		**168 504**	**463 000**	-	-
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 13 octobre 2015 :							
6-févr.-17	C	102 600	6-févr.-19	4 000	98 600	-	-
		102 600		**4 000**	**98 600**	**-**	**-**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 30 mai 2017 :							
7-sept.-17	C	4 800	7-sept.-19	-	4 800	-	-
15-janv.-18	C	139 200	15-janv.-20	-	139 200	-	-
20-févr.-18	C	100 000	20-févr.-20	-	100 000	-	-
16-mai-18	C	21 600	16-mai-20	-	21 600	-	-
		265 600		-	**265 600**	-	-
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 24 mai 2018 :							
5-déc.-18	C	21 400	5-déc.-20	12 000	9 400	-	-
12-févr.-19	C	83 650	12-févr-21	10 000	-	73 650	73 650
19-avr.-19	C	8 000	19-avr.-21	-	-	8 000	8 000
24-mai-19	C	1 400	24-mai-21	-	-	1 400	1 400
11-juil.-19	C	12 000	11-juil.-21	-	-	12 000	12 000
16-sept.-19	C	12 800	16-sept.-21	-	-	12 800	12 800
27-janv.-20	C	99 750	27-janv.-22	9 100	-	90 650	90 650
5-mars-20	C	8 000	5-mars-22	8 000	-	-	-
5-août-20	C	24 000	5-août-22	-	-	24 000	24 000
15-oct.-20	C	54 000	15-oct.-22	-	-	54 000	54 000
		325 000		**39 100**	**9 400**	**276 500**	**276 500**
TOTAL		**1324 704**		**211 604**	**836 600**	**276 500**	**276 500**

(1) La catégorie B prévoit une période d'acquisition de quatre ans
(2) La catégorie C prévoit une période d'acquisition de deux ans

17. PROVISIONS COURANTES ET NON COURANTES

	Au 1er janvier 2019	*Dotation*	*Profits et pertes actuariels*	*Montant utilisé au cours de l'exercice*	*Variation de périmètre*	*Au 31 décembre 2019*
						En milliers d'euros
Engagements de retraite *	441	43	65			549
Autres provisions	76			(76)		
Total des provisions	**517**	**43**	**65**	**(76)**		**549**
Provisions non courantes	*441*	*43*	*65*			*549*
Provisions courantes	*76*			*(76)*		

* Voir note 18 ci-dessous

	Au 1er janvier 2020	**Dotation**	**Profits et pertes actuariels**	**Montant utilisé au cours de l'exercice**	**Variation de périmètre**	**Au 31 décembre 2020**
				En milliers d'euros		
Engagements de retraite *	549	6	199	-	-	754
Total des provisions	**549**	**6**	**199**	**-**	**-**	**754**
Provisions non courantes	**549**	**6**	**199**	**-**	**-**	**754**
Provisions courantes	-	-	-	-	-	-

* Voir note 18 ci-dessous

18. ENGAGEMENTS DE RETRAITE

Le Groupe dispose d'un régime de retraite à prestations définies non financé qui couvre tous les salariés de Nicox SA. Ce régime relève des dispositions de la convention collective en vigueur dans la Société et prévoit que tout salarié disposant d'au moins cinq années d'ancienneté bénéficie, lors de son départ à la retraite, d'une indemnité égale à trois dixièmes de mois par année à compter de la date de son entrée dans la société, à hauteur de neuf mois de salaire au maximum.

L'impact sur le résultat global au titre du régime de retraite s'élève à (205 000 euros au 31 décembre 2020 (2019 : 108 000 euros). La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2020 s'élève à 754 000 euros (2019 : 549 000 euros).

Les principales hypothèses actuarielles utilisées aux fins de l'évaluation de l'obligation au titre des prestations définies sont les suivantes :

	Au 31 décembre	
	2020	**2019**
Taux des cotisations de sécurité sociale	45,20%	45,20%
Augmentations de salaires	2,0%	2,0%
Taux d'actualisation [(1)]	0,25%	0,75%
Conditions de départ à la retraite	volontaire	volontaire
Âge de la retraite	Cadre : 65 ans Non cadres : 63 ans	Cadre : 65 ans Non cadres : 63 ans

(1) Le taux retenu dans le cadre de cette évaluation en correspond à une moyenne entre le taux IBOXX Corporates AA et le Taux Bloomberg de maturité 15 ans.

Le tableau ci-dessous présente la réconciliation du solde d'ouverture et du solde de clôture des engagements nets des régimes à prestations définies et ses composants :

	En milliers d'euros
Au 1er janvier 2019	**441**
Coûts des services rendus au cours de la période	35
Frais financiers	8
Gains et pertes actuariels	65
Au 31 décembre 2019	**549**
Coûts des services rendus au cours de la période	2
Frais financiers	4
Gains et pertes actuariels	199
Au 31 décembre 2020	**754**

19. PRODUITS DIFFERES

Les Produits différés s'élèvent à 5 174 000 euros au 31 décembre 2020 (2019 : € 0) et correspondent principalement aux produits différés reconnus dans le cadre de l'amendement à l'accord de licence avec Ocumension pour le NCX 470 (cf. note 4.2). Ces produits seront reconnus lorsqu'il deviendra hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative à la contrepartie variable et aux potentielles clauses de remboursement ne donnent pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé.

20. PASSIFS FINANCIERS COURANTS ET NON COURANTS

	Au 31 décembre	
	2020	**2019**
	En milliers d'euros	
Emprunts [(1)]	12 687	9 045
Locations	742	1 123
Total des passifs financiers non courants	**13 429**	**10 168**

	Au 31 décembre	
	2020	**2019**
	En milliers d'euros	
Emprunts [(1)]	5 289	2 077
Locations	357	404
Total des passifs financiers courants	**5 646**	**2 481**

(1) Voir note 4.3

La dette financière sous la ligne « Emprunts » des tableaux ci-dessous est une dette uniquement à taux fixe. A l'exception des passifs de location de l'entité américaine libellés en dollar américain, l'ensemble des autres passifs financiers sont en euros.

21. PASSIFS D'IMPOTS DIFFERES

Au 31 décembre 2020, les passifs d'impôts différés s'élèvent à 11 868 000 euros (2019 : 12 964 000 euros). Ils correspondent aux impôts différés passifs calculés sur la base d'ajustements de juste valeur dans le cadre de l'exercice de l'allocation du prix d'acquisition de la filiale américaine, Nicox Ophthalmics Inc., net des actifs d'impôt différés. La variation en 2020 résulte de la conversion de devises étrangères pour 1 096 000 euros. Le Groupe a des déficits fiscaux en France et aux États-Unis. Le Groupe a procédé à une étude fiscale en 2019 portant sur les déficits fiscaux utilisables par sa filiale américaine. Conformément à l'article 382 du « Internal Revenue Code » (IRC) américain au sujet des déficits reportables en avant, le Groupe a estimé disposer de déficits reportables en avant au titre de l'impôt fédéral et de l'impôt d'état encourus préalablement à l'acquisition de Nicox Opthalmics, Inc. pour un montant de 50.9 millions de dollars utilisable dans la limite de la période légale de 20 années. Par ailleurs, les déficits reportables générés aux Etats-Unis depuis la réforme fiscale américaine adoptée par le sénat le 2 décembre 2017 et les déficits reportables générés en France ne sont pas sujet à une limitation dans le temps pour leur utilisation. Les déficits reportables générés en France pouvant être imputés à hauteur de la moitié des bénéfices fiscaux générés en France. A l'exception des impôts différés actifs reconnus pour compenser les impôts différés passifs sur les bons de souscription d'actions relatifs au contrat de prêt en France et des actifs d'impôt différés en lien avec les activités de développement achevée en 2019 aux Etats Unis reconnus pour compenser les passifs d'impôt différés associés, aucun actif d'impôt différé n'a été reconnu dans les états consolidés de la situation financière au 31 décembre 2020 et au 31 décembre 2019, car le Groupe n'était pas assuré de pouvoir récupérer de crédit d'impôt sur un revenu imposable quelconque dans un futur prévisible.

Pertes reportables en milliers d'euros	**Au 31 décembre**	
	2020	**2019**
	En milliers d'euros	
Maison mère	484 647	472 610
Filiale américaine	58 312	58 931
Total pertes reportables du Groupe	**542 959**	**531 541**

22. AUTRES PASSIFS COURANTS

	Au 31 décembre	
	2020	**2019**
	En milliers d'euros	
Dettes fiscales	123-	380
Provisions relatives aux frais de personnel	1 814	1 541
Autres	226	430
Total autres passifs courants	**2 163**	**2 351**

23. ENGAGEMENTS HORS BILAN

Le Groupe bénéficie d'un certain nombre d'engagements de ses partenaires sur le paiement éventuel de redevances conditionnelles à la réalisation d'événements futurs. Les accords les plus significatifs sont décrits dans les paragraphes ci-dessous :

23.1. Accords de licence

23.1.1. Bausch + Lomb (Bausch Health Companies)

En mars 2010, le Groupe a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb (société du groupe Bausch Health Companies), leader de la santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de latanoprostene bunod (solution ophtalmique de latanoprostène bunod à 0,024 %). Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paiement initial de licence de $ 10 millions au Groupe à la signature de l'accord, suivi d'un paiement d'étape additionnel de $ 10 millions en avril 2012 suite à la décision de poursuivre le développement de LATANAPROSTENE BUNOD après la finalisation de l'étude de phase 2b achevée fin 2011. Enfin le Groupe a reçu en 2017 un paiement d'étape de $17.5 millions suite à l'enregistrement de VYZULTA par la FDA le 2 novembre 2017.

Le Groupe pourrait également recevoir dans le futur, des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un total maximum de $ 165 millions, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paiements d'étapes nets pour le Groupe pouvant atteindre un total maximum de $ 150 millions après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009. Le Groupe devrait également recevoir d'éventuelles redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 12 % après déduction des paiements dus à Pfizer.

Cet accord restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiement de redevances de Bausch + Lomb, à moins d'une résiliation anticipée par le Groupe ou Bausch + Lomb, conformément à la clause de résiliation anticipée prévue au contrat. Le Groupe pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch + Lomb ne met pas en œuvre tous les efforts commerciaux raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. Il pourrait également mettre fin à la totalité de cet accord si Bausch + Lomb conteste ou incite un tiers à contester la validité ou la propriété de ses brevets sous licence ou encore omet ou se trouve dans l'incapacité de remplir ses obligations de paiement dans le cadre de cet accord. En cas de résiliation, les licences que le Groupe a octroyées à Bausch + Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bausch + Lomb serait soit attribuée au Groupe soit résiliée.

23.1.2. Pfizer

En août 2009, le Groupe a conclu un contrat avec Pfizer mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et de mars 2006. Selon les termes de ce contrat, le Groupe a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du latanoprostène bunod (désormais connu sous le nom de marque VYZULTA) notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de développement. Ce médicament est actuellement licencié à Bausch + Lomb (voir ci-dessus) et commercialisé depuis décembre 2017. Par ailleurs, le Groupe peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan (latanoprost) appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du Xalatan. En contrepartie, le Groupe s'est engagé à verser à Pfizer deux paiements d'étape de $15 millions chacun. Le premier paiement, qui était lié à l'approbation de VYZULTA aux États-Unis a été payé en décembre 2017. Le second est lié à la réalisation de niveaux de ventes prédéfinis. Le Groupe est également redevable de redevances sur les ventes futures. Le Groupe a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

23.1.3. Fera Pharmaceutical

En novembre 2015, le Groupe a signé un contrat de licence exclusif avec Fera Pharmaceuticals, société pharmaceutique spécialisée à capitaux privés, pour le développement et la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis. L'accord prévoit que Fera se concentrera dans un premier temps sur le traitement des signes et symptômes de l'arthrose, puis consultera la FDA américaine (*Food and Drug Administration*) au sujet des travaux cliniques

supplémentaires requis avant de soumettre un dossier de *New Drug Application* (NDA) pour la naproxcinod. Fera Pharmaceuticals prendra en charge l'ensemble des activités et des coûts de développement clinique, de fabrication et de commercialisation.

Selon les termes du contrat, le Groupe pourrait toucher jusqu'à 40 millions de dollars sous formes de paiements liés à des étapes commerciales, plus 7% de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux Etats-Unis.

A noter que Fera Pharmaceuticals pourrait recevoir des redevances d'un montant non divulgué dans le cas où le naproxcinod serait approuvé et commercialisé en utilisant des données générées par Fera Pharmaceuticals, quels que soient l'indication thérapeutique et le territoire (hors Etats-Unis).

Au cours du second trimestre 2020, Nicox a été informé par son partenaire Fera que le dossier de désignation de médicament orphelin (Orphan Drug Designation, ODD) pour le naproxcinod dans la drépanocytose auprès de la FDA américaine a été refusé et qu'il réfléchit actuellement aux réponses qui pourraient être apportées à la lettre de la FDA. Fera examine également d'autres indications pour le développement du naproxcinod dont un potentiel traitement adjuvant de la COVID-19. Nicox et Fera ont amendé l'accord existant pour y inclure l'indication de la COVID-19 et Nicox a octroyé à Fera 10 000 bons de souscription d'actions correspondant à 10 000 actions Nicox.

23.1.4. Ora

Nicox Ophthlamics Inc. a signé le 29 janvier 2016 un accord de licence avec Ora Inc., leader mondial de la recherche clinique et du développement de produits ophtalmiques. Cet accord donne à Ora l'exclusivité mondiale des droits sur le développement et la commercialisation du NCX4280 du Groupe, un candidat-médicament innovant contre le gonflement palpébral matinal. Selon les termes du contrat de licence exclusif, Ora prendra en charge toutes les activités de développement et financera ce programme au travers de sa branche d'investissement. Ora entend ainsi poursuivre le développement clinique du NCX4280 avant d'octroyer une sous-licence de commercialisation à un tiers. En cas d'approbation du NCX4280 par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, le Groupe recevrait un paiement d'étape de 10 millions de dollars, et un pourcentage sur l'ensemble des revenus que pourrait percevoir Ora dans le cadre d'un accord de sous-licence. Il a été mis fin à ce contrat le 31 décembre 2020.

23.1.5. Ocumension

23.1.5.1 L'accord portant sur le NCX470 est décrit en note 4.2

23.1.5.2 NCX 4251 et ZERVIATE- Accord pour la Grande Chine

En juin 2019, le Groupe a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension pour le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 4251 pour la blépharite pour le marché chinois. Ocumension est responsable, à ses frais, de toutes les activités de développement nécessaires à l'approbation de NCX 4251 sur le territoire concerné, sous la supervision d'un comité de développement paritaire constitué de représentants des deux sociétés. Ocumension a obtenu les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 4251 pour la blépharite pour le territoire convenu. Selon les termes de l'accord, le Groupe a reçu en juin 2019 un paiement initial de 2,3 millions de dollars (2 millions d'euros). Le Groupe pourrait recevoir des paiements d'étapes de développement et de vente pouvant atteindre 11,3 millions de dollars, ainsi que des redevances échelonnées de 5 % à 10 % sur les ventes de NCX 4251.

En mars 2019, le Groupe a conclu un accord de licence exclusive avec Ocumension pour le développement et la commercialisation de ZERVIATE sur le marché chinois. Toutes les activités de développement seront supervisées par un comité de développement mixte composé de représentants des deux sociétés, Ocumension étant responsable de la réalisation de toutes les activités à ses propres frais. Selon les termes de cet accord, le Groupe est éligible à recevoir des paiement assis sur des jalons de développement et de vente jusqu'à 17,0 millions d'euros, ainsi que des redevances comprises entre 5% et 9% sur les ventes de ZERVIATE. Cet accord a été amendé en mars 2020 pour étendre les droits à d'autres territoires (voir note 4.2)

23.1.6. Eyevance Pharmaceutical

En septembre 2017, le Groupe a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Eyevance pour la commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis. Selon les termes de l'accord, le Groupe a reçu d'Eyevance un paiement non remboursable de 6 millions de dollars en 2017 et un paiement d'étape de 3 millions de dollars en juillet 2019 suite à la réalisation par Nicox d'activités règlementaires et de fabrication de sa responsabilité. Le Groupe pourrait recevoir d'Eyevance jusqu'à 37,5 millions de dollars de paiements d'étapes additionnels subordonnés à la réalisation d'objectifs de vente prédéfinis, dont 30 millions de dollars subordonnés à des ventes annuelles de 100 millions de dollars et au-delà. Nicox recevra également des redevances de 8 à 15 %, fonction des futures ventes nettes de ZERVIATE. Le Groupe est aussi engagé à payer à Eyevance une somme d'un montant de 469 000 dollars, montant lié à des coûts de fabrication qui résultent d'un retard dans la réalisation de certaines activités. Cette charge à payer est compensée par une partie des redevances versées par Eyevance jusqu'à l'apurement de l'intégralité de la somme due.

23.1.7. Samil Pharmaceutical Co., Ltd

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

23.1.8. ITROM

Voir note 4.2

23.2. Autres engagements à verser

À la connaissance du Groupe, les engagements inclus dans le tableau ci-dessous représentent l'intégralité des engagements hors bilan significatifs du Groupe en sus des éléments décrits ci-dessus.

Obligations contractuelles [2]	**Total**	**Paiements dus par période**		
		A moins d'un an	**De un à cinq ans**	**A plus de cinq ans**
Engagements dans la Recherche et Développement (en K€)	29 202 [1]	18 414	10 788	
Total				

[1] 14 876 K€ concernent l'étude Denali et sont sujets à refacturation à Ocumension (2 956 K€ à moins d'un an et 4 482 K€ de un à cinq ans).

(2) Le groupe a par ailleurs deux engagements pris dans le cadre de l'acquisition d'Aciex Therapeutics avec une date butoir de paiement au 1er juillet 2021 en cas d'approbation par la FDA de tout autre produit issu de la technologie développée par Nicox Ophthalmics Inc., autre que le produit ZERVIATE. Le Groupe considère comme improbable la réalisation de la condition pour le paiement de ces deux tranches.

24. OBJECTIFS, POLITIQUES ET PROCEDURES DE GESTION DU CAPITAL

Les besoins de financement du Groupe ont été, à ce jour, principalement assurés par (1) des levées de fonds sur le marché financier qui ont généré des augmentations de capital par émission de nouvelles actions, (2) des revenus issus d'accord de licence avec des partenaires, (3) des remboursements de créances de crédit d'impôt recherche et (4) d'un emprunt obligataire. L'objectif du Groupe en matière de gestion du capital est de gérer efficacement ses liquidités de façon à assurer le financement de ses activités de recherche et développement.

25. OBJECTIFS ET POLITIQUES DE GESTION DES RISQUES FINANCIERS

Les principaux placements financiers du Groupe sont constitués de dépôts à court terme.

25.1. Risque de change

Le Groupe communique son information financière en euros. La majorité des dépenses encourues par le groupe sont libellées en dollars. Au cours de l'exercice 2020, environ 58.8 % des dépenses opérationnelles (47.9 % en 2019) ont été réalisées en dollars américains.

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourraient potentiellement avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel du Groupe notamment au travers des contrats de licence pour les droits mondiaux de VYZULTA concédés à B&L et les droits de ZERVIATE pour le marché américain concédés à EYEVANCE pour lesquels le Groupe pourrait recevoir des paiements d'étape respectivement d'un montant net pouvant aller jusqu'à 165 millions de dollars pour VYZULTA et 37.5 millions de dollars pour ZERVIATE ainsi que des redevances nettes de 6 à 12% pour VYZULTA et de 8 à 15% pour ZERVIATE. Le Groupe ne détient pas de créances significatives exposées au risque de change. Le Groupe détient également des comptes bancaires libellés en dollars américains, qui sont convertis en euros dans les comptes consolidés au taux de change en vigueur à la date de clôture. Le montant de trésorerie concernée s'élève à 12 713 000 € au 31 décembre 2020, 27% de la trésorerie et des équivalents de trésorerie) et pourrait être impacté par une variation significativement importante du cours €/$. Ce risque est toutefois pondéré par le fait que cette trésorerie est exclusivement destinée à couvrir les dépenses du Groupe libellées en $ qui résultent de ses activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis à moyen terme.

Le Groupe n'utilise pas de produits dérivés et n'a pas mis en place de procédures internes spécifiques pour mitiger le risque de change.

Le Groupe ne détient pas d'actifs financiers ni de dette bancaire libellés en devise étrangère.

25.2. Risque de taux d'intérêt

Le Groupe n'est pas exposé aux fluctuations des taux d'intérêts car les équivalents de trésorerie du groupe sont exclusivement composés de comptes à terme à taux fixe.

25.3. Risque de marché

Au 31 décembre 2020, le Groupe ne dispose pas d'instruments financiers et n'est donc pas exposé au risque de marché.

25.4. Risque de liquidité

Au 31 décembre 2020, le Groupe ne détient pas de prêt auprès d'établissements de crédit qui pourrait se prévaloir d'une clause de remboursement anticipé.

Le Groupe détient un contrat de liquidité qui est adossé à un contrat d'animation du titre. L'exposition au risque est limitée à un investissement maximum de 1 million d'euros.

Dans l'ensemble, les activités sont déficitaires et devraient le rester à court terme. Au 31 décembre 2020, le Groupe détenait 47 millions en trésorerie et équivalents de trésorerie (2019 : 28 millions d'euros).

Le Groupe a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère être en mesure de faire face à ses échéances pour les 12 mois à venir. Par ailleurs, le Groupe a signé en Janvier 2019 un accord avec Kreos Capital portant sur un emprunt obligataire d'un montant de €20 millions d'euros entièrement souscrit en 2019 ainsi qu'un prêt garanti par l'état de €2 millions d'euros souscrit en 2020 et a procédé en décembre 2020 à une augmentation de Capital d'un montant brut de €15 millions d'euros. Ces financements lui permettent d'étendre ses capacités de financement au-delà de 12 mois.

25.5. Risque de crédit

Il n'existe *a priori* pas de risque de recouvrement de la créance liée au Crédit d'Impôt Recherche, étant donné qu'il s'agit d'une créance de l'Etat français.

Concernant les autres actifs financiers du Groupe, à savoir la trésorerie, les équivalents de trésorerie, l'exposition au risque de crédit est conditionnelle à un potentiel défaut de paiement des tiers concernés.

A ce jour, les équivalents de trésorerie sont composés à 98% de comptes à terme et 2% de sicav monétaires.

25.6. Juste valeur

Tous les actifs et passifs financiers du Groupe sont évalués à leur valeur actuelle.

La majorité des passifs financiers du Groupe sont classés dans la catégorie des passifs financiers comptabilisés au coût historique amorti.

26. RELATIONS AVEC LES PARTIES LIEES

Le 8 juin 2017 un engagement du Conseil d'administration au bénéfice du Président Directeur Général est venu remplacer un engagement précédent daté du 15 juin 2011. Cet engagement porte sur des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions et prévoit qu'en cas de révocation de Michele Garufi de ses fonctions de Directeur Général ou de Président du Conseil d'administration, sauf le cas de révocation pour faute grave, il aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de cette révocation, du critère de performance suivant :

Qu'au moins un produit approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe. Dans le cas où ce critère ne serait pas réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée. Cette condition est remplie au 31 décembre 2020.

Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation.

L'indemnité ne pourra être versée qu'une seule fois. Dans l'éventualité où ce mandataire social serait révoqué en 2020, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant de € 1 405 000.

Le montant global des rémunérations comptabilisées pour les administrateurs (5 personnes au 31 décembre 2020 et 2019), et les membres du comité de direction (5 personnes au 31 décembre 2020 et 2019) se répartit comme suit :

	Au 31 décembre	
	2020	**2019**
	En milliers d'euros	
Avantages à court terme	(1 851)	(1 701)
Avantages postérieurs à l'emploi	(288)	(285)
Autres avantages à long terme	(141)	(76)
Paiements en actions	(530)	(1 062)
Total	**(2 810)**	**(3 124)**

Il est précisé que les dispositions relatives d'une part à la rupture du contrat de travail de certains salariés du Groupe, en cas de changement de contrôle du Groupe ou en cas de rupture de leur contrat de travail à l'initiative du Groupe, et d'autre part à la révocation de son Président-Directeur Général (décrites au paragraphe ci-dessus) s'appliquent aux membres du Comité de direction (trois salariés et un mandataire social). Les montants que le Groupe serait susceptible de verser aux bénéficiaires salariés dans les deux cas prévus sont mentionnés à la note 27 suivante - *Passifs éventuels et engagements envers les salariés et les mandataires sociaux,* sur la base des rémunérations qui leur ont été versées en 2020.

Au 31 décembre 2020, les options de souscription d'actions, les actions gratuites et les bons de souscription d'actions en circulation attribués à des mandataires sociaux et aux membres du Comité de direction se répartissent comme suit :

Nature des instruments de capitaux propres	**Prix d'exercice en euros**	**Nombre de BSA, d'options ou d'actions gratuites**	**Nombre d'actions à émettre**	**Date d'expiration**
Actions gratuites	-	90 500	90 500	-
Options de souscription d'actions [(1)]	9,35	200 000	40 000	29/01/2021
Options de souscription d'actions	6,05	60000	60000	12/02/2027
Options de souscription d'actions	4,79	203500	203500	27/01/2028
Bons de souscription d'actions	11,8841	144 000	144 000	07/06/2022
Bons de souscription d'actions	8,8803	144 000	144 000	24/05/2023

(1) En tenant compte du regroupement par 5 actions intervenu le 3 décembre 2015

27. PASSIFS EVENTUELS, LITIGES ET ENGAGEMENTS ENVERS LES SALARIES ET LES MANDATAIRES SOCIAUX

Depuis juin 2005, le Groupe a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de la Société à un actionnaire ou d'un changement de contrôle du Groupe se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50 % du capital de la Société et entraînant la rupture du contrat de travail de certains salariés, ceux-ci bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre six et vingt-quatre mois de salaire. Cette indemnité contractuelle est consentie à chaque bénéficiaire pour une durée limitée à deux années à compter de la date à laquelle le changement de majorité ou de contrôle du Groupe interviendrait. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 1 699 000 charges sociales comprises sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois. Cette somme n'inclut pas les indemnités à verser au Président Directeur General qui sont décrites en note 26.

En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative du Groupe, chaque bénéficiaire, à l'exclusion du PDG, recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre quatre et dix-huit mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 1 324 000 charges sociales comprises sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois. Le salaire à prendre en considération pour le calcul des indemnités de rupture visées ci-dessus est le douzième de la rémunération brute, toutes primes confondues, des douze derniers mois précédant la rupture du contrat. La rupture du contrat de travail pour faute grave ou lourde d'un bénéficiaire n'ouvre pas droit, pour ce dernier, au bénéfice des dispositions ci-dessus. En raison du caractère conditionnel de la réalisation de ces engagements, le Groupe n'a pas comptabilisé de provision à ce titre au 31 décembre 2020.

La société Teva Pharmaceuticals a déposé le 23 novembre 2016 une opposition visant le brevet européen couvrant le latanoprostene bunod. Le 13 juillet 2018, la division d'opposition de l'Office Européen des brevets a décidé de rejeter l'opposition formée. Cette décision de l'Office Européen des brevets a fait l'objet d'un appel de la part de Teva Pharmaceuticals le 12 septembre 2018. En mars 2019, Nicox a déposé des conclusions d'appel. La date de la décision en appel n'est pas connue à ce jour.

28. LISTE DES SOCIETES CONSOLIDEES

Filiale consolidée	Date d'entrée dans le périmètre	Date de sortie du périmètre	Siège social	Méthode de consolidation	% intérêt 31/12/2019	% intérêt 31/12 2020
Entités intégrées dans le périmètre de consolidation :						
Nicox SA	1996	-	2405, route des Dolines 06560 Valbonne Sophia Antipolis France	Société mère	-	-
Nicox S.r.l.	1999	-	Via Ariosto 21, Bresso, MI 20091 Italie	Intégration globale	100%	100%
Nicox Ophthalmics Inc.	2014	-	4721 Emperor Blvd. Suite 260, Durham, NC27703	Intégration globale	100 %	100 %

29. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

Le montant des honoraires pour les commissaires aux comptes au titre de 2020 et 2019 se décomposent comme suit :

	NICOX S.A.							
	Ernst & Young Audit				**Novances**	**Approbans**	**Novances**	**Approbans**
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Audit								
Commissariat aux comptes, certifications, examen des comptes individuels et consolidés								
Emetteur	152,000	164,000	34.16%	96.90%	39,488	26,000	81.44%	100%
Filiales intégrées	12,000		2.70%					
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
Emetteur (Requis par la législation nationale)	280,974	5,250	63.14%	3.1%	9,000		18.56%	
Sous-total	*444,974*	*169,250*	*100.00%*	*100.00%*	*48,488*	*26,000*	*100.00%*	*100,00%*
Autres prestations rendues par les réseaux								
Fiscal			0.00%					
Autres (à préciser si>10% des honoraires d'audit)								
Sous-total	-		*0.00%*		*0*			
TOTAL	**444,974**	**169,250**			**48,488**	**26,000**		

30. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Le Groupe a annoncé le 29 Janvier 2021, avoir amendé son accord de financement obligataire avec Kreos Capital, introduisant une période supplémentaire d'un an durant laquelle le remboursement sera limité aux seuls intérêts portant sur le capital restant dû à compter du 1er février 2021 jusqu'au 31 Janvier 2022 ainsi qu'une extension de la durée du prêt de 6 mois jusqu'en juillet 2024. La nouvelle période d'un an d'intérêt seulement, libérera environ 5,5 millions d'euros de trésorerie supplémentaire pour investir dans les activités de développement prévues en 2021. Conformément à cet amendement, Nicox paiera des intérêts supplémentaires portant sur la durée étendue du prêt (le taux restant inchangé) et a attribué à Kreos Capital 100 000 bons de souscription d'actions pour 100 000 actions Nicox, soit environ 0,27% du capital actuel de la société.

Nicox SA

Exercice clos le 31 décembre 2020

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

APPROBANS AUDIT
22, boulevard Charles Moretti
La Palmeraie du Canet
13014 Marseille
525 098 786 R.C.S. Marseille

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale d'Aix-en–Provence - Bastia

ERNST & YOUNG Audit
Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles et du Centre

Nicox SA

Exercice clos le 31 décembre 2020

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

A l'Assemblée Générale de la société Nicox SA,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société Nicox SA relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2020, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

■ Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés » du présent rapport.

■ Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le Code de commerce et par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes sur la période du 1er janvier 2020 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes de cet exercice. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

C’est dans ce contexte complexe et évolutif que, en application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l’audit relatifs aux risques d’anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l’audit des comptes consolidés de l’exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s’inscrivent dans le contexte de l’audit des comptes consolidés pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n’exprimons pas d’opinion sur des éléments de ces comptes consolidés pris isolément.

■ Valeur recouvrable des autres immobilisations incorporelles non amorties

Risque identifié	Notre réponse
Au 31 décembre 2020, la valeur nette comptable des autres immobilisations incorporelles non amorties du groupe s’élève à M€ 51, au regard d’un total de bilan de M€ 142. Les tests de dépréciation portant sur les autres immobilisations incorporelles non amorties sont réalisés au minimum une fois par an lors du dernier trimestre, et dès lors que des indices de perte de valeur sont identifiés par votre groupe. Ils reposent sur des valeurs recouvrables correspondant au montant le plus élevé entre la juste valeur diminuée des coûts de cession et la valeur d’utilité, déterminée à partir de l’actualisation des flux de trésorerie futurs établis selon les plans stratégiques à moyen terme et extrapolés au-delà. Nous avons considéré que la détermination de la valeur recouvrable des autres immobilisations incorporelles non amorties constituait un point clé de l’audit en raison de leur importance dans les comptes consolidés et parce que la détermination de la valeur d'utilité nécessite l’utilisation d’hypothèses, estimations ou appréciations, comme indiqué en note 9 de l’annexe aux comptes consolidés.	Nos diligences ont principalement consisté à : ► prendre connaissance des principales hypothèses utilisées, notamment les prévisions de flux de trésorerie et le taux d'actualisation, et les comparer à l'avancement des projets et aux résultats obtenus sur ces derniers. Nous avons également confronté ces éléments à notre connaissance de l'environnement et lorsque cela a été possible, à des données tierces ; ► examiner les projections de marché au regard des données disponibles et comparables, et réaliser des tests de sensibilité sur les tests de dépréciation effectués par la direction ; ► impliquer des spécialistes pour la revue du modèle mathématique et examiner le taux d’actualisation ; ► examiner la permanence des principes et des méthodes comptables et la méthodologie retenue par la direction. Enfin, nous avons apprécié le caractère approprié des informations fournies dans l’annexe aux comptes consolidés.

■ Reconnaissance du chiffre d’affaires : identification de l’obligation de performance et allocation du revenu (Ocumension Therapeutics)

Risque identifié	Notre réponse
Au 31 décembre 2020, votre groupe a reconnu un chiffre d’affaires de M€ 10,5, tel que mentionné dans la note 4.2 de l’annexe aux comptes consolidés. La société a signé un amendement à un accord de licence et de collaboration avec Ocumension Therapeutics, prévoyant la conduite d’une étude conjointe de Phase 3 pour le NCX470. En contrepartie du renoncement à la totalité des paiements d’étape futurs prévus par le contrat initial, le groupe a reçu un paiement de M€ 15 et l’engagement d’Ocumension Therapeutics à financer 50 % de cette étude. Le chiffre d’affaires sera reconnu au fur et à mesure que le revenu sera considéré comme acquis ; le groupe a comptabilisé cet accord en vertu de la norme IFRS 15 « Produits des contrats avec les clients ». En application de la norme IFRS 15, le groupe est tenu de faire preuve de jugement pour déterminer les obligations de performance en vertu de cet accord, puis d’allouer le revenu aux obligations de performance identifiées.	Nos diligences ont consisté à : ► examiner l’analyse effectuée par le groupe sur l’identification des obligations de performance et l’allocation du revenu au regard du contrat ; ► mener des entretiens avec le management y compris les personnes en charge du suivi du projet et les personnes concernées par le processus comptable relatif à cet accord et le comparer aux pratiques courantes de l’industrie. Enfin, nous avons apprécié le caractère approprié des informations fournies dans l’annexe aux comptes consolidés.

Nous avons donc considéré ce sujet comme un point clé de l'audit.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion du conseil d'administration.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

■ Format de présentation des comptes consolidés destinés à être inclus dans le rapport financier annuel

Conformément au III de l'article 222-3 du règlement général de l'AMF, la direction de votre société nous a informés de sa décision de reporter l'application du format d'information électronique unique tel que défini par le règlement européen délégué n° 2019/815 du 17 décembre 2018 aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2021. En conséquence, le présent rapport ne comporte pas de conclusion sur le respect de ce format dans la présentation des comptes consolidés destinés à être inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L.451-1-2 du Code monétaire et financier.

■ Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Nicox SA par votre assemblée générale du 16 juin 2020 pour le cabinet APPROBANS AUDIT et du 28 mai 1999 pour le cabinet ERNST & YOUNG Audit.

Au 31 décembre 2020, le cabinet APPROBANS AUDIT était dans la première année de sa mission et le cabinet ERNST & YOUNG Audit dans la vingt-deuxième année.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

■ Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;

- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;

- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;

- concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

■ Rapport au comité d'audit

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537/2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Marseille et Paris-La Défense, le 26 février 2021

Les Commissaires aux Comptes

APPROBANS AUDIT	ERNST & YOUNG Audit
Pierre Chauvet	Pierre Chassagne

18.2 Date des dernières informations financières

Les états financiers clos pour l'exercice 2020 ont été arrêtés par le Conseil d'Administration le 26 février 2021.

18.3 Informations financières intermédiaires et autres

Sans objet.

18.4 Audit des informations financières annuelles historiques

ANNEXE DES

COMPTES SOCIAUX

SA NICOX

2020

1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES 279
1.1. Nature de l'activité 279
1.2. Principes comptables 279
1.2.1 - Immobilisations incorporelles *280*
1.2.2 - Immobilisations corporelles *281*
1.2.3 - Immobilisations financières *281*
1.2.5 - Crédit d'impôt recherche *281*
1.2.6 – Trésorerie et équivalents de trésorerie *282*
1.2.7 - Conversion des éléments en devises *282*
1.2.8 - Provisions *282*
1.2.9 - Engagement de retraite envers le personnel *282*
1.2.10 - Evénements postérieurs à la clôture *283*
1.2.11 - Eléments du compte de résultat *283*
2. COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT 284
2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements 284
2.2 Immobilisations corporelles et amortissements 284
2.3 Immobilisations financières 285
2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice 286
2.5 Disponibilités 286
2.6 Charges constatées d'avance 286
2.7 Capitaux propres 287
2.7.1 - Généralités *287*
2.7.2 - Options de souscription d'actions *287*
2.7.3 - Bons de souscription d'actions *290*
2.7.4 - Actions gratuites *292*
2.8 Provisions pour risques et charges 294
2.9 Échéances des dettes à la clôture de l'exercice 294
2.10 Ecarts de conversion 295
2.11 Produits constatés d'avance 296
2.12 Autres achats et charges externes 296
2.13 Reprises sur provisions et transferts de charges 296
2.14 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet 296
2.15 Autres charges 296
2.16 Charges et produits financiers 297
2.17 Autres engagements financiers 298
2.17.1 Engagements donnés *298*
2.17.2.2 Bausch & Lomb *299*
2.17.2.3 Pfizer *299*
2.17.2.4 Fera Pharmaceutical *300*
2.17.2.5 Passifs éventuels *300*
2.18 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux 301
2.19 Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau 303
2.20 Effectif 304
2.21 Impôts et situation fiscale latente 304
2.22 Filiales et participation 304
2.23 Relations avec les parties liées 305
2.24 Comptes consolidés 305
2.25 Evènements postérieurs à la clôture 306
2.26 Tableau des résultats des 5 derniers exercices 306
2.27 Objectifs et politiques de gestion des risques financiers 306

2.27.1 Risque de change *307*
2.27.2 Risque de taux d'intérêt *307*
2.27.3 Risque de marché *307*
2.27.4 Risque de liquidité *307*
2.27.5 Risque de crédit *307*

ACTIF	Notes	Brut	Amortissements (CF.note2.2) &provisions	Net exercice 2020 [12mois]	Net exercice 2019 [12mois]
Frais d'établissement	2.1	58 278	58 278		
Frais de développement	2.1	50 000	50 000		
Concessions, Brevets et droits similaires	2.1	2 819 315	2 816 103	3 212	6 357
Immobilisations incorporelles	**2.1**	**2 927 593**	**2 924 381**	**3 212**	**6 357**
Immobilisations corporelles	**2.2**	**727 989**	**688 636**	**39 353**	**60 295**
Participations	2.3	55 631 553		55 631 553	55 699 803
Autres immobilisations financières	2.3	1 461 491		1 461 491	11 326 870
Immobilisations financières	**2.3**	**57 093 044**		**57 093 044**	**67 026 673**
TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE		**60 748 626**	**3 613 017**	**57 135 609**	**67 093 325**
Créances clients et comptes rattachés	2.4	1 696 818		1 696 818	1 068 854
Autres créances	2.4	24 750 158		24 750 158	26 642 513
Disponibilités	2.5	46 798 038		46 798 038	25 201 212
Charges constatées d'avance	2.4/2.6	2 349 055		2 349 055	618 573
TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT		**75 594 070**		**75 594 070**	**53 531 152**
Ecarts de conversion actif	2.4/2.10	2 242 524		2 242 524	80 174
TOTAL COMPTES DE REGULARISATION		**2 242 524**		**2 242 524**	**80 174**
TOTAL DE L'ACTIF		**138 585 220**	**3 613 017**	**134 972 203**	**120 704 651**

PASSIF	Notes	Exercice 2020 [12 mois]	Exercice 2019 [12 mois]
Capital social	2.7	37 030 335	33 230 570
Primes d'émission	2.7	519 940 192	509 786 388
Réserves Réglementées			-
Report à nouveau	2.7	(443 643 501)	(422 612 927)
Résultat de l'exercice	2.7	(12 088 216)	(21 030 573)
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES	**2.7**	**101 238 810**	**99 373 458**
Provisions pour risques	2.8	2 242 524	80 174
Provisions pour charges	2.8	754 184	549 345
PROVISIONS POUR RISQUES & CHARGES	2.8	**2 996 708**	**629 519**
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES		**-**	**-**
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	2.9	18 957 822	12 000 000
Emprunts et dettes financières divers	2.9	3 924 972	3 824 754
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	2.9	1 388 016	3 579 924
Dettes fiscales & sociales	2.9	1 290 407	1 296 996
Produits constatés d'avance	2.11	5 173 529	-
TOTAL DES DETTES		**30 734 746**	**20 701 674**
Ecart de conversion Passif	2.10	**1 939**	**-**
TOTAL DU PASSIF		**134 972 203**	**120 704 651**

COMPTE DE RESULTAT	Notes	Exercice 2020 [12 mois]	Exercice 2019 [12 mois]
Production vendue de services – refacturation diverses	2.14	288 765	544 237
CHIFFRE D'AFFAIRES	**2.14**	**288 765**	**544 237**
Redevances pour concessions de brevet	2.14	14 299 990	3 507 497
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges	2.13	12 794	974 790
Autres produits de gestion courantes	2.14	4	23
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION		**14 601 553**	**5 026 547**
Autres achats et charges externes	2.12	(11 686 215)	(15 292 509)
Impôts, taxes et versements assimilés		(74 522)	(61 663)
Salaires et traitements		(2 219 207)	(2 252 066)
Charges sociales		(1 170 468)	(1 018 879)
Dotations aux amortissements sur immobilisations		(32 737)	(34 295)
Dotations aux provisions sur immobilisations			(581 240)
Dotations aux provisions pour risques & charges		(204 839)	(107 965)
Autres charges	2.15	(1 816 055)	(1 655 276)
CHARGES D'EXPLOITATION		**(17 204 043)**	**(21 003 893)**
RESULTAT D'EXPLOITATION		**(2 602 490)**	**(15 977 346)**
Autres intérêts et produits assimilés	2.16	1 386 717	2 263 934
Produit sur cessions de valeurs mobilières de placement	2.16	109 060	0
Reprises sur provisions et transferts de charges	2.16	7 733 801	897 001
Différences positives de change	2.16	387 729	293 428
Produits sur cessions du prêt obligataire et de la participation minoritaire	2.16	5 000 000	0
PRODUITS FINANCIERS		**14 617 307**	**3 454 363**
Dotations financières aux amortissements et provisions	2.8	(2 242 524)	(8 132 041)
Intérêts et charges assimilées	2.16	(1 668 416)	(1 091 587)
Différences négatives de change	2.16	(1 270 323)	(141 617)
Charge sur la cession du prêt obligataire et de la participation minoritaire	2.16	(19 573 035)	
Charges sur cessions de valeurs mobilières de placement	2.16	(80 482)	0
CHARGES FINANCIERES		**(24 834 780)**	**(9 365 245)**
RESULTAT FINANCIER		**(10 217 473)**	**(5 910 882)**
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS		**(12 819 963)**	**(21 888 228)**

COMPTE DE RESULTAT (suite)	Notes	Exercice 2020 [12 mois]	Exercice 2019 [12 mois]
PRODUITS EXCEPTIONNELS		**0**	**0**
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion		(3 926)	(6 411)
Charges exceptionnelles sur opérations en Capital			
CHARGES EXCEPTIONNELLES		**(3 926)**	**(6 411)**
RESULTAT EXCEPTIONNEL		**(3 926)**	**(6 411)**
Crédit impôt recherche - (Impôt sur les bénéfices)	2.21	(735 673)	(864 066)
TOTAL DES PRODUITS		29 218 860	8 480 910
TOTAL DES CHARGES		(41 307 076)	(29 511 483)
PERTE		**(12 088 216**	**(21 030 573)**

Nicox S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2020

1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES

1.1. Nature de l'activité

Nicox S.A (« la Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est situé 2405 route des Dolines, Drakkar 2, Bât D, 06560 Valbonne. La Société est cotée sur Euronext Paris (COX.PA), a un centre de recherche et de développement préclinique en Italie et un centre de développement aux États-Unis.

Le Société est une société internationale spécialisée en ophtalmologie utilisant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. La stratégie de la Société est de devenir une société pharmaceutique dans le domaine de l'ophtalmologie complètement intégrée et spécialisée dans la découverte, le développement et la commercialisation de nouveaux traitements pour les pathologies oculaires.

Le portefeuille de la Société comprend un programme en développement clinique : NCX 470, une solution ophtalmique d'un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO) pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

Pour NCX 470, deux études cliniques de phase 3 visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,1% par rapport à la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005% sont en cours. La première étude, Mont Blanc, a été initiée aux Etats-Unis le 2 juin 2020 et les premiers résultats sont actuellement attendus au premier trimestre 2022. L'étude Denali conjointe Etats-Unis-Chine, financée à parts égales par Nicox et son partenaire chinois Ocumension,a été initiée aux Etats-Unis le 9 novembre 2020 et les premiers résultats sont attendus au quatrième trimestre 2022. Avec l'étude Mont Blanc,l'étude Denali, a été conçue afin de répondre aux exigences règlementaires pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Chine. NCX 470 a démontré, dans l'étude clinique de phase 2 Dolomites achevée fin 2019, une supériorité statistique par rapport au latanoprost, le traitement standard aux Etats-Unis pour les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. NCX 470 fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour le développement et la commercialisation sur le marché chinois et les marchés de Corée de Sud et d'Asie du Sud-Est.

Nicox a également un produit, VYZULTA®, approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) américaine pour sa commercialisation aux Etats-Unis. VYZULTA®, issu de la plateforme de recherche de composés donneurs de NO brevetés de Nicox, est indiqué pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif mondial avec Bausch + Lomb, une société de Bausch Health Companies Inc. VYZULTA est commercialisé par Bausch + Lomb aux Etats-Unis, au Canada et en Argentine et est approuvé pour commercialisation en Colombie, en Corée du sud, à Hong Kong, au Mexique, à Taiwan, et en Ukraine.

Le portefeuille de la Société comprend également un programme de développement sur une nouvelle classe de composés modulés par le NO réduisant la PIO. NCX 1728, premier composé de cette nouvelle classe, est en cours d'études d'optimisation des formulations ophtalmiques avant d'initier les tests non cliniques nécessaires au dépôt d'un dossier d'IND.

Le Conseil d'administration a arrêté les états financiers sociaux et consolidés du 31 décembre 2020 le 26 Février 2020.

1.2. Principes comptables

Les états financiers ont été établis en conformité avec le règlement de l'Autorité des Normes Comptables N° 2016-07 du 4 novembre 2016, modifiant le règlement No 2014-03 relatif au plan comptable général, qui a été homologué par arrêté du 26 décembre 2016.

Les conventions générales comptables ont été appliquées en conformité avec le Plan Comptable Général, dans le respect du principe de prudence, et suivant les hypothèses de base suivantes :

- Continuité de l'exploitation,
- Indépendance des exercices,
- Permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.
Seules sont exprimées les informations significatives. Sauf mention contraire les montants sont exprimés en Euros.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les principales méthodes utilisées sont présentées ci-après.

La Société a préparé ses comptes sociaux conformément au principe de continuité d'exploitation et dispose d'une trésorerie suffisante à un horizon de douze mois. En janvier 2019, la Société a souscrit un emprunt obligataire pouvant atteindre 20 millions d'euros. Au 31 décembre 2020, l'ensemble des tranches de l'emprunt ont été tirés, soit 20 millions d'euros. Les comptes arrêtés au 31 décembre 2020 ne seront définitifs qu'après leur approbation par l'Assemblée générale des actionnaires.

1.2.1 - Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée de vie économique, selon les modalités suivantes :

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche sont intégralement comptabilisés en autres achats et charges externes de l'exercice au cours duquel ils ont été encourus. L'intégralité des frais de développement engagés par la Société est comptabilisée en charge, les critères d'activation n'étant remplis à ce jour par aucun des candidats-médicaments développés par la Société. En effet, en raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, les frais de développement (principalement des coûts de sous-traitance d'études cliniques et de coûts de production de principe actif de candidats-médicaments) ont toujours été comptabilisés en charge sur la ligne « Autres achats et charges externes ». A ce jour, la Société n'a jamais obtenu d'AMM sur l'un de ses produits développés exclusivement en interne.

Le médicament Vyzulta licencié auprès de son partenaire Bausch & Lomb a été approuvé par la FDA américaine en Novembre 2017, la Société n'était plus impliquée dans le développement de Vyzulta depuis l'octroi des droits mondiaux à son partenaire en 2010.

Frais d'établissement

Les frais d'établissement correspondent aux frais de constitution et de premier établissement de la Société, et sont complètement amortis.

Logiciels et brevets

Les immobilisations incorporelles incluent des logiciels informatiques, un portefeuille de brevets acquis au cours de l'exercice 2009 et intégralement déprécié au 31 décembre 2020.

Les sommes versées pour l'acquisition de droits incorporels sont inscrites à l'actif dès lors que ces droits constituent une source de profits futurs probables, et sont dotés d'une pérennité suffisante. Un test de dépréciation est réalisé dès lors qu'il existe un indice de perte de valeur des actifs incorporels.

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

Logiciels, concessions	3 à 5 ans

1.2.2 - Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition, les coûts d'acquisition sont inclus dans la valeur brute. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

Agencements et installations divers	10 ans
Matériel informatique	3 à 5 ans
Mobilier	10 ans

Le mode d'amortissement reflète le rythme de consommation des avantages économiques des immobilisations en fonction de leur utilisation probable.

1.2.3 - Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont constituées de dépôts et cautionnements divers, de titres de participation dans les filiales de la Société, ainsi que d'actions propres.

Les titres de participation sont inscrits au bilan à leur coût d'acquisition hors frais d'acquisition. Cette valeur est comparée en fin de période à la valeur d'usage de ces mêmes titres correspondant à la valeur la plus élevée entre la quote-part des capitaux propres correspondant à la participation et les flux de trésorerie actualisés basés sur des perspectives de rentabilité nécessitant l'utilisation d'hypothèses, d'estimations ou d'appréciations. Une provision est constatée lorsque la valeur d'usage est inférieure au coût d'acquisition.

Les immobilisations financières comprennent les actions propres et des espèces détenues dans une perspective de régulation de cours et d'amélioration de la liquidité des transactions. Ces opérations sont effectuées dans le cadre d'un contrat de liquidité signé avec la société Kepler-Chevreux et conformément à l'Assemblée Générale du 16 Juin 2020. Le Conseil d'Administration a décidé, dans sa séance du 16 Juillet 2020, d'utiliser l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale du 20 Juin 2020 en vue de l'animation du marché secondaire ou la liquidité des actions de la société, par intervention systématique en contre tendance sur le marché et exclusivement dans le cadre du contrat de liquidité signé avec Kepler-Cheveux. Elles sont valorisées au cout d'achat. Une provision pour dépréciation est constatée sur les actions propres lorsque le cours moyen du dernier mois de l'exercice est inférieur au prix d'achat.

1.2.4 - Créances

Elles sont prises en compte pour leur valeur historique. Elles sont le cas échéant dépréciées pour tenir compte des risques de non recouvrement.

1.2.5 - Crédit d'impôt recherche

Le Crédit d'Impôt Recherche (CIR) est accordé aux entreprises par les autorités fiscales françaises dans le but de les encourager à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entreprises qui sont en mesure de démontrer qu'elles engagent des dépenses de recherche répondant aux critères du CIR bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de leur impôt sur le revenu de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, et pendant les trois exercices suivants. Si les impôts dus ne suffisent pas à couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois ans, la différence est remboursée à la Société en liquidités par les autorités fiscales françaises. La Société répond également à certains critères qui la font entrer dans la catégorie des petites et

moyennes entreprises, ce qui lui permet de demander un paiement immédiat du CIR. Les dépenses prises en compte dans le calcul du CIR ne comprennent que les dépenses consacrées à la recherche.

Les dépenses de recherche et développement engagées par la Société Nicox S.A., ouvrent droit, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt recherche égal à 30 % des dépenses de recherche éligibles engagées au cours de l'année. Le crédit d'impôt est imputable sur l'impôt sur les sociétés dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle elle a engagé ses dépenses de recherche. Le crédit excédentaire non imputé constitue une créance sur l'Etat qui peut être utilisée pour le paiement de l'impôt dû au titre des trois années suivantes celle au titre de laquelle elle est constatée. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée. Au cours du mois de décembre 2010 une disposition fiscale de la Loi de finance 2011 a été adoptée afin de permettre aux PME de demander le remboursement anticipé du crédit d'impôt recherche l'année suivant la constatation de la créance lorsque le crédit d'impôt n'est pas utilisable pour le paiement de l'impôt sur les sociétés

La Société a reçu le remboursement de son crédit d'impôt recherche 2019, en deux fois suite à une erreur du service des impôts, 784 370€ le 3 août 2020 puis 79 696€ le 19 octobre 2020, soit un montant total de 864 066€.

1.2.6 – Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les dépôts liquides et à court terme figurant dans l'état de la situation financière regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les dépôts à court terme assortis d'une échéance inférieure à six mois, qui sont soumis à un faible risque de changement de valeur.

1.2.7 - Conversion des éléments en devises

Les opérations en monnaies étrangères sont initialement enregistrées dans la monnaie fonctionnelle au taux de change en vigueur à la date de la transaction. Les actifs et passifs monétaires libellés en monnaies étrangères sont convertis aux cours de change en vigueur à la date de clôture. Les différences de change qui résultent des opérations précitées sont inscrites à l'actif et au passif en écart de conversion. En cas de pertes latentes (écarts de conversion actifs), une provision pour risque de change est constituée. Conformément aux règles comptables de prudence, les profits de change latents (écarts de conversion passifs) ne sont pas comptabilisés en résultat.

La Société n'a pas utilisé d'instrument de couverture pour couvrir son risque devise.

1.2.8 - Provisions

Les provisions correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'échéance ou le montant sont incertains, auxquels la Société peut être confrontée dans le cadre de ses activités. Une provision est comptabilisée lorsque la Société a une obligation juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un événement passé, dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidité peuvent être estimées de manière fiable.

Les passifs éventuels ne sont pas comptabilisés mais font l'objet d'une information dans les notes annexes sauf si la probabilité d'une sortie de ressources est très faible.

1.2.9 - Engagement de retraite envers le personnel

Les engagements de la Société résultant de régimes de retraite à prestations définies sont déterminés en utilisant la méthode actuarielle des unités de crédit projetées. Ces régimes ne sont pas financés. L'évaluation de ces engagements a lieu à chaque date de clôture. Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions économiques prévalant dans le pays. Les engagements de la Société sont inscrits au passif du bilan. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en charge au cours de l'exercice.

Certains avantages sont également fournis par des régimes à cotisations définies dont les cotisations sont inscrites en charges lorsqu'elles sont encourues.

Les hypothèses utilisées pour calculer ces engagements sont précisées dans le tableau ci-dessous :

	Au 31 décembre	
	2020	**2019**
Taux d'actualisation (1)	0.25%	0.75%
Augmentations futures des salaires	2%	2%
Tables de mortalité	INSEE 2015	INSEE 2015

(1) Source : E Corp.AA supérieur à 10 ans.

1.2.10 - Evénements postérieurs à la clôture

Les états financiers de la Société sont ajustés pour refléter des mouvements ultérieurs relatifs à des conditions existantes à la date de clôture.

Ces ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration.

Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans les notes.

1.2.11 - Eléments du compte de résultat

- Produits d'exploitation générés par les accords de licence et de développement

Les produits d'exploitation de la société proviennent de royalties perçues sur les ventes d'un candidat médicament et d'un accord de licence exclusif sur le marché chinois pour le développement et la commercialisation d'un autre candidat médicament.

- Charges d'exploitation

La Société sous-traite ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. En comptabilité, la Société enregistre ces dépenses en fonction de l'avancement des travaux. Le degré d'avancement est déterminé sur la base des informations communiquées par les partenaires externes, corroborées par des analyses internes.

Les redevances à verser à Pfizer par Nicox dans le cadre du contrat de rachat de droits du latanoprostène bunod (désormais Vyzulta) par Nicox en 2009 sont reconnues dès lors que les ventes sur lesquelles ces royalties sont calculées, sont réalisées par Bauch & Lomb, partenaire auprès duquel Vyzulta a été licencié en 2010.

2. COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT

2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements

Immobilisations incorporelles en Euros	31.12.19	Acquisitions	Cessions et mises au rebut	Autres	31.12.20
Frais d'établissement	58 278	-	-	-	58 278
Frais de recherche développement	50 000	-	-	-	50 000
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	2 819 315	-	-	-	2 819 315
Autres immobilisations incorporelles en cours	-		-	-	
Total des immobilisations incorporelles	**2 927 593**	**-**	**-**	**-**	**2 927 593**

Amortissement et dépréciations des immobilisations incorporelles en Euros	31.12.19	Dotations	Cessions et mises au rebut	31.12.20
Frais d'établissement	58 278	-	-	58 278
Frais de recherche développement	50 000	-	-	50 000
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	231 718	3 145	-	234 863
Provision pour dépréciation des brevets	2 581 240	-	-	2 581 240
Total amortissement des immobilisations incorporelles	**2 921 236**	**3 145**	**-**	**2 924 381**

2.2 Immobilisations corporelles et amortissements

Immobilisations corporelles en Euros	31.12.19	Acquisitions	Cessions et mises au rebut	Autres	31.12.20
Installations générales, agencements	224 517	-	-	-	224 517
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules	513 882	8 650	19 060	-	503 472
Autres immobilisations corporelles en cours	-			-	
Total des immobilisations corporelles	**738 399**	**8 650**	**19 060**	**-**	**727 989**

Amortissement et dépréciations des immobilisations corporelles en Euros	31.12.19	Dotations	Cessions et mises au rebut	31.12.20
Amortissements Installations générales, agencements	216 747	3 918		220 665
Amortissement Matériel de bureau, informatique, mobilier	461 357	25 674	19 060	467 971
Total amortissement des immobilisations corporelles	**678 104**	**29 592**	**19 060**	**688 636**

2.3 Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont composées de dépôts et cautionnements relatifs au bail des bureaux de la Société, des dépôts concernant le prêt Kreos, de titres de participation de la Société Nicox dans ses filiales et d'actions auto-détenues.

Immobilisations financières en Euros	31.12.19	Augmentations	Diminutions	31.12.20
Dépôts & cautionnements	412 273	254 135	990	665 418
Autres participations acquisitions	55 699 803		68 250	55 631 553
Autres titres immobilisés				
Autres immobilisations financières (1)	18 568 224	1 687 557	19 459 708	796 073
Sous total des immobilisations financières	**74 680 300**	**1 941 692**	**19 528 498**	**57 093 044**

(1) Les titres et obligations détenus sur la Société VISUfarma dans le cadre du transfert des activités commerciales en 2016 ont été cédés en juillet 2020 pour un montant de 5 000 000€.
Le solde de 796 073€ correspond au contrat de liquidité signé avec la société Kepler-Cheveux (partie des actions propres et des espèces)

2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice

Le tableau des créances est présenté ci-dessous avec mention des échéances :

Créances (montants en Euros)	Total	A moins d'un an	A plus d'un an
Avances et acomptes	56 958	56 958	
Créances clients	1 696 818	1 696 818	-
Autres créances	12 840	12 840	-
Etat, taxe sur la valeur ajoutée	171 259	171 259	-
Etat, Crédit d'Impôt Recherche (CIR) et Taxe sur salaires (1)	751 585	751 585	-
Créances sur filiale (2)	23 755 551	-	23 755 551
Charges constatées d'avance	2 349 055	2 349 055	-
Différence de conversion actif	2 242 524	2 242 524	-
Total créances	**31 036 590**	**7 281 039**	**23 755 551**

(1) Comprend le CIR 2020 pour 735 673€ et acompte sur formation professionnelle 2020 pour 15 912€

(2) Correspond en totalité au compte courant de la filiale américaine, Nicox Ophthalmics, Inc., au 31/12/20.

2.5 Disponibilités

Les disponibilités s'élèvent à 46 798 038 € au 31 décembre 2020 dont 10 709 876€ sont investies en comptes à terme, convertibles en un montant connu de trésorerie et sans risque de changement de valeur, le capital étant garanti et 232 302€ sont investies en sicav monétaires. L'échéance de ces placements est de six mois et la sensibilité au risque est faible.

Au 31 décembre 2020, les intérêts courus à recevoir s'élèvent à 4 865€.

2.6 Charges constatées d'avance

Les charges constatées d'avance se répartissent selon le tableau suivant :

Charges constatées d'avance en Euros	Au 31 décembre 2020
Assurances	24 644
Frais de développement (1)	2 120 515
Honoraires Consultants	129 391
Intérêts d'emprunt	73 367
Divers	1 138
Total charges constatées d'avance	**2 349 055**

(1) Les frais d'étude se sont accrus par rapport à 2019 en raison la phase clinique 3 de l'étude NCX470

2.7 Capitaux propres

2.7.1 - Généralités

Au 31 Décembre 2020 le capital social est composé de 37 030 335€ actions ordinaires de 1€ de valeur nominale entièrement libérées.

Par ailleurs, la Société détient au 31 Décembre 147 143 actions propres au coût historique de 4.3021, soit une valeur totale de 633 038€.

Capital Autorisé

	Au 31 décembre	
	2020	**2019**
Le capital est constitué d'actions de valeur nominale 1€	37 030 335	33 230 570

Au cours de l'année 2020, Nicox SA a procédé à diverses augmentations de capital par émission d'actions gratuites pour un montant total de 270 200€ et par une émission de 3 529 565 actions ordinaires nouvelles.

Le tableau de variation des capitaux propres est présenté ci-dessous :

	Actions ordinaires		Primes liées au capital	Pertes cumulées	Total des capitaux propres
	Nombre	**Montant**			
Au 31 décembre 2019	**33 230 570**	**33 230 570**	**509 786 388**	**(443 643 501)**	**99 373 457**
Émission d'actions ordinaires par voie d'instruments de Capitaux Propres	3 529 565	3 529 565	10 424 004	-	13 953 569
Émission d'actions Gratuites	270 200	270 200	(270 200)	-	
Résultat de l'exercice	-	-	-	(12 088 216)	(12 088 216)
Au 31 Décembre 2020	**37 030 335**	**37 030 335**	**519 940 192**	**(455 731 717)**	**101 238 810**

2.7.2 - Options de souscription d'actions

Le 27 juillet 2012, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 300 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options était soumise à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins et sur une période d'au moins deux années civiles, des objectifs annuels tels que fixés par le Conseil d'administration de la Société pour les années civiles concernées. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 22 octobre 2014.

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 200 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 3 juin 2015 mais aucune option n'a été attribuée sous autorisation de cette assemblée générale.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 1,000,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 30 juin 2020.

Le 30 juin 2020, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 1,000,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration.

Les options de souscription attribuées en 2014 et 2015 sont soumises à des conditions de performance :
L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2014 (qui ont expiré en 2020 sans être exercées) était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2014 que pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2015 était subordonné à ce que les objectifs société pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

Il n'y a pas eu d'attribution d'options de souscription d'action au cours des exercices 2016, 2017 et 2018.
S'agissant des options de souscription d'actions attribuées en 2019 et 2020, l'exercice des droits était subordonné à ce que le Conseil ait constaté que les objectifs société ont été atteints à hauteur de 70% au moins des objectifs société 2019 et 2020, ce qui a été le cas.

Options en circulation au 31.12.2020

Aucune option n'a été exercée

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 decembre 2015	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Prix de souscription par option en euros tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Nombre d'options annulées ou expirées	Nombre d'options annulées ou expirées tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Options en circulation	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015
Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :											
19-févr.-13	148 200	29 640	20-févr.-17	20-févr.-19	3.36	16.80	148 200	29 640	-	-	-
9-avr.-13	30 000	6 000	9-avr.-17	9-avr.-19	3.01	15.05	30 000	6 000	-	-	-
20-août-13	110 200	22 040	20-août-17	20-août-19	2.48	12.40	110 200	22 040	-	-	-
11-nov.-13	235 600	47 120	11-nov.-17	11-nov.-19	2.56	12.80	235 600	47 120	-	-	-
6-mars-14	440 917	88 183	6-mars-18	6-mars-20	2.6	13.00	440 917	88 183	-	-	-
22-mai-14	132 104	26 421	22-mai-18	22-mai-20	2.35	11.75	132 104	26 421	-	-	-
30-juil.-14	54 003	10 801	30-juil.-18	30-juil.-20	2.15	10.75	54 003	10 801	-	-	-
	1 151 024	**230 205**					**1 151 024**	**230 205**	-	-	-
Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :											
30-janv.-15	200 000	40 000	30-janv.-19	30-janv.-21	1.87	9.35	-	-	200 000	200 000	40 000
	200 000	**40 000**					-	-	**200 000**	**200 000**	**40 000**
Assemblée Générale du 24 mai 2018 :											
12-févr.-19	176 550	176 550	12-févr.-21	12-févr.-27	6.05	6.05	30 000	30 000	146 550	146 550	146 550
27-janv.-20	394 750	394 750	27-janv.-22	27-janv.-28	4.79	4.79	27 000	27 000	367 750	367 750	367 750
	571 300	**571 300**					**57 000**	**57 000**	**514 300**	**514 300**	**514 300**
Assemblée Générale du 30 juin 2020 :											
15-oct.-20	108 000	108 000	31-oct.-21	15-oct.-28	2.92	2.92	-	-	108 000	108 000	108 000
15-oct.-20	108 000	108 000	31-oct.-22	15-oct.-28	2.92	2.92	-	-	108 000	108 000	108 000
	216 000	**216 000**					-	-	**216 000**	**216 000**	**216 000**
	2 138 324	**1 057 505**					**1 208 024**	**287 205**	**930 300**	**930 300**	**770 300**

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercice des options proposées par le plan :

	Au 31 décembre 2020		
	Nombre d'options [1]	Nombre d'actions	Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)
Options en circulation en début de période	825 650	301 570	8.43
Attribuées pendant la période	610 750	610 750	4.13
Annulées	(506 100)	(142 020)	9.93
En circulation à la fin de la période	930 300	770 300	4.74

[2] En tenant compte du regroupement par 5 des actions, intervenu le 3 décembre 2015.

La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 6 ans et 6 mois au 31 décembre 2020 (en 2019 de 4 ans et 3 mois).

2.7.3 - Bons de souscription d'actions

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 144 000 par émission à titre gratuit de 144 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 144 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration. Ces bons ont été émis par le Conseil d'administration le 8 juin 2017 et devront exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en décembre 2017.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 300 000 par émission à titre gratuit de 300 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 300 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration alors en fonction (Madame Birgit Stattin Norinder ayant démissionné à effet du 20 juin 2018). 144 000 bons ont été émis par le Conseil d'administration le 25 mai 2018 et devront être exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2018.

Le 30 juin 2020 l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 60 000 par émission à titre gratuit de 60 000 bons de souscription d'actions (BSA) donnant droit à un maximum de 60 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice des six membres du comité consultatif clinique sur le glaucome constitué par la Société. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2020.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2020, les bons de souscription d'actions en circulation :

	Plan n°6	Plan n°7	Plan n°8	Plan n°9
Date d'assemblée	Juin 2015	Mai 2017	Mai 2018	Mai 2018
Date du Conseil d'administration	13 octobre 2015	8 juin 2017	25 Mai 2018	16 juillet 2020
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	40 000[(1)]	144 000	144 000	60 000
Point de départ d'exercice des bons	(2)	(3)	(4)	(5)
Date d'expiration	12 octobre 2020	7 juin 2022	24 mai 2023	15 juillet 2025
Prix de souscription d'une action sur exercice d'un bon (€)	1,73[(6)]	11,8841	8,8803	4,1449
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(2)	(3)	(4)	(5)
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2020	-	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	200 000	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	-	144 000	144 000	60 000

(1) Les chiffres correspondant à un nombre d'actions tiennent compte du regroupement par 5 des actions, intervenu le 3 décembre 2015. Le nombre de bons de souscription d'action correspond au nombre de droits attribués par le Conseil d'administration, de sorte que 5 bons de souscription d'actions seront requis pour souscrire une action nouvelle.

(2) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation à fin Juin 2016 de certains objectifs stratégiques non divulgué, ce qui a été le cas. Ces objectifs liés aux objectifs stratégiques de la Société ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(3) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation, de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques de la Société, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(4) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques de la Société, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(5) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques de la Société, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(6) Cinq bons doivent être exercés pour obtenir une action compte tenu du regroupement par 5 des actions, intervenu le 3 décembre 2015.

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercices proposés par le plan :

	Au 31 décembre 2020		
	Nombre d'options	**Nombre d'action**	**Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en euros**
Bons de souscription d'actions en circulation en début de période	488 000	328 000	10.17
Attribués pendant la période	60 000	60 000	4.14
Annulées ou caduques pendant la période	(200 000)	(40 000)	8.65
En circulation à la fin de la période	348 000	348 000	9.31
Exerçables à la fin de la période	348 000	348 000	9.31

2.7.4 - Actions gratuites

Le 13 octobre 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux de la Société, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre dans la limite de 600 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015) existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de 1€. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 13 octobre 2015 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation, de certains objectifs stratégiques non divulgués. En septembre 2016, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs stratégiques non divulgués avaient été intégralement remplis.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux de la Société, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre dans la limite de 600 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de 1€. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Group à hauteur au moins de 70% de réalisation. En Décembre 2017, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués de la Société avaient été remplis à hauteur de 80%.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de 1€. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation.

En Janvier 2019, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2020, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Actions gratuites en circulation au 31.12.2020

Date du Conseil d'Administration	Catégorie (1) (2)	Actions attribuées	Actions attribuées après le reverse stock split - Dec 2015	Date d'acquisition des actions	Nombre d'actions annulées ou expirées	Nombre d'actions annulées ou expirées après le reverse split	Nombre d'actions potentielles après ajustement de Dec 09	Nombre d'actions potentielles après reverse split	Cours du jour de l'attribution	Actions Acquises	Total à émettre
Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :											
30-janv.-15	B	626 504	125 301	30-janv.-19	168 504	33 701	458 000	91 600	2	458 000	-
8-mai-15	B	5 000	1 000	08-mai-19	-	-	5 000	1 000	2	5 000	-
		631 504	**126 301**		**168 504**	**33 701**	**463 000**	**92 600**	**4**	**463 000**	-
Assemblée Générale du 13 octobre 2015 :											
13-oct.-15	C	1486 000	297 200	13-oct.-17	36 000	7 200	1450 000	290 000	1.730	1450 000	-
14-avr.-16	C	35 000	35 000	14-avr.-18	8 700	8 700	26 300	26 300	1.486	26 300	-
21-sept.-16	C	125 850	125 850	21-sept.-18	2 400	2 400	123 450	123 450	1.912	123 450	-
6-déc.-16	C	3 600	3 600	6-déc.-18	-	-	3 600	3 600	1.537	3 600	-
6-févr.-17	C	102 600	102 600	6-févr.-19	4 000	4 000	98 600	98 600	1.740	98 600	-
		1753 050			**51 100**					**1701 950**	-
Assemblée Générale du 30 mai 2017 :											
7-sept.-17	C	4 800	4 800	7-sept.-19	-	-	24 000	4 800	1.901	4 800	-
15-janv.-18	C	139 200		15-janv.-20	-	-				139 200	-
20-févr.-18	C	100 000		20-févr.-20	-	-				100 000	-
16-mai-18	C	21 600		16-mai-20	-	-				21 600	-
		265 600			-	-	**24 000**	**4 800**	**2**	**265 600**	-
Assemblée Générale du 24 mai 2018 :											
5-déc.-18	C	21 400		5-déc.-20	12 000					9 400	-
12-févr.-19	C	83 650		12-févr-21	10 000					-	73 650
19-avr.-19	C	8 000		19-avr.-21	-					-	8 000
24-mai-19	C	1 400		24-mai-21	-					-	1 400
11-juil.-19	C	12 000		22-juil.-21	-					-	12 000
16-sept.-19	C	12 800		16-sept.-21	-					-	12 800
27-janv.-20	C	99 750		27-janv.-22	9 100					-	90 650
5-mars-20	C	8 000		5-mars-22	8 000					-	-
5-août-20	C	24 000		5-août-22	-					-	24 000
15-oct.-20	C	54 000		15-oct.-22	-					-	54 000
		325 000	**4 800**		**39 100**	**-**	**24 000**	**4 800**	**2**	**9 400**	**276 500**
TOTAL		**2975 154**	**826 452**		**258 704**	**33 701**	**511 000**	**102 200**	**8**	**2439 950**	**276 500**

(1) La catégorie B prévoit une période d'acquisition de quatre ans
(2) La catégorie C prévoit une période d'acquisition de deux ans

2.8 Provisions pour risques et charges

Le tableau des provisions inscrites au bilan est présenté ci-dessous :

Provisions inscrites au bilan en Euros	31.12.19	Dotations	Reprises sur Provisions	31.12.20
Provision pour pertes de change- comptes en devises (1)	**80 174**	**2 242 524**	**80 174**	**2 242 524**
Provision pour indemnité fin de carrière	**549 345**	**204 839**	**0**	**754 184**
Total des provisions pour risques et charges	**629 519**	**2 447 363**	**80 174**	**2 996 708**

(1) Ce montant correspond à la provision pour perte de change liée à l'écart de conversion actif sur le compte courant Nicox Ophthalmics en USD après sa conversion au taux de clôture du 31/12/2020

2.9 Échéances des dettes à la clôture de l'exercice

Kreos

Le 23 janvier 2019, la Société a conclu un accord de prêt avec Kreos Capital, ou Kreos, qui prévoyait un emprunt total pouvant atteindre 20 millions d'euros pour permettre à la Société de poursuive ses principaux programmes cliniques. Le prêt était structuré en trois tranches d'obligations garanties de premier rang, la deuxième tranche étant divisée en deux sous-tranches. La première tranche de 8 millions d'euros a été versée le 1er février 2019, la première sous-tranche d'un montant de 4 millions d'euros a été versée le 1 novembre 2019, la deuxième sous-tranche de 3 millions d'euros et la dernière tranche de 5 millions d'euros ont toutes deux étés appelées le 12 décembre 2019 et versées le 2 janvier 2020. La Société est tenue d'effectuer des paiements d'intérêts de 9.2% sur le montant de chaque tranche de prêt pendant un an, puis de rembourser les intérêts et le principal en 36 mensualités égales, la dernière mensualité étant prépayée au moment de l'émission de chaque tranche. De plus, la Société a versé des frais de transaction de 1,25 % de la valeur nominale des obligations à émettre, toutes tranches confondues, et s'est engagé à verser un paiement final de 2 % de la valeur nominale des obligations effectivement souscrites pour chaque tranche à la date d'échéance ou plus tôt, en cas de résiliation.

Dans le cadre de cet accord de prêt, Kreos a reçu 308 848 bons de souscriptions d'actions permettant de souscrire 308 848 actions ordinaires Nicox au prix d'exercice de 5,99 euros par action sur une période de cinq ans.

Il s'agit d'un financement obligataire de premier rang garanti par des sûretés portant sur certains actifs corporels et incorporels de la Société, notamment des brevets relatifs au produit VYZULTA, les titres de la filiale Nicox Ophthalmics, Inc., ainsi qu'un nantissement des comptes bancaires et de toute créance supérieure à 100 000€.

Le tableau des dettes est présenté ci-dessous avec mention des échéances :

Dettes en Euros	Total	A moins d'un an	Entre 1 et 5 ans	A + de 5 ans
Emprunt et dettes financières	18 957 822	5 748 114	13 209 708	
Dettes filiales et comptes courants d'actionnaires	3 924 972		3 924 972	
Fournisseurs & comptes rattachés	1 388 016	1 388 016		-
Dettes fiscales et sociales : Dettes envers le personnel	585 834	585 834		-
Organismes sociaux	513 962	513 962		-
- Etat : Impôts et taxes à payer	190 611	190 611		-
Total des dettes	**25 561 217**	**8 426 537**	**17 134 680**	**-**

Le tableau relatif au poste « factures non parvenues » inclues dans la ligne Fournisseurs & comptes rattachés est présenté ci-dessous :

Fournisseurs factures non parvenues	Montants en Euros
Frais de développement	325 785
Frais généraux, divers	179 017
Honoraires consultants	29 565
Honoraires juridiques, comptables…	119 751
Total Fournisseurs factures non parvenues	**654 117**

Le tableau, ci-dessous, présente les charges à payer pour les postes « personnel charges à payer », « organismes sociaux » et « Etat : Impôts et taxes à payer » :

Charges fiscales et sociales à payer	Montants en Euros
Personnel, autres charges	111 972
Personnel, dettes provisionnées pour congés payés et primes à payer	585 834
Charges sociales provisionnées	258 242
Charges sociales à payer	143 748
Etat & autres charges à payer	190 611
Total des charges fiscales et sociales à payer	**1 290 407**

2.10 Ecarts de conversion

L'écart de conversion actif d'un montant de 2 242 524€ correspond à la réévaluation du compte courant de la filiale américaine Nicox Ophthalmics Inc.

Un écart de conversion passif a été constaté pour 1 939€ et correspond à la réévaluation au cours de clôture de dettes en devises.

2.11 Produits constatés d'avance

Au 31 décembre 2020, la Société a constaté pour 5 173 529€ de produits constatés d'avance qui correspondent aux produits différés reconnus dans le cadre de l'amendement à l'accord de licence avec Ocumension sur l'étude NCX470 (voir note 2.17)

2.12 Autres achats et charges externes

Les charges d'exploitation de la Société comprennent les frais de Recherche & Développement pour un montant de 6 619 320 € au 31 Décembre 2020 contre 7 969 872 € au 31 Décembre 2019.

2.13 Reprises sur provisions et transferts de charges

Les transferts de charge s'élèvent à 12 794€.

2.14 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet

Au 31 décembre 2020 le chiffre d'affaires se décompose comme suit :

Chiffre d'affaires et autres produits	
Refacturation aux filiales de la Société	242 899
Royalties perçues sur les ventes de Vyzulta (1)	3 799 990
Revenus Ocumension- NCX470 (2)	10 500 000
Autres produits annexes	45 866
Total	**14 588 755**

(1) Correspond essentiellement aux redevances perçues sur les ventes de Vyzulta aux Etats-Unis licencié auprès de Baush & Lomb.

(2) Correspond aux revenus reconnus dans le cadre de l'amendement à l'accord de licence avec Ocumension sur l'étude NCX470. (voir note 2.17)

2.15 Autres charges

Les autres charges sont essentiellement constituées de paiements de redevances à Pfizer pour 1 516 030€ et des jetons de présence versés à nos cinq Administrateurs pour 300 000€.

Les redevances versées à Pfizer rémunèrent le rachat des droits du latanoprostène bunod sous forme d'un pourcentage des ventes versées par Bausch & Lomb.

2.16 Charges et produits financiers

Au 31 décembre 2020, les charges et produits financiers de Nicox S.A. s'analysent comme suit :

- **Charges financières**

Charges financières	Montants en Euros
Intérêts et charges assimilés (1)	1 668 416
Différences négatives de change (2)	1 270 322
Charges sur cession de valeurs mobilières de placement	80 482
Charge sur la cession du prêt obligataire et de la participation minoritaire (3)	19 573 035
Dotations financières aux amortissements et provisions	2 242 524
Total des charges financières	**24 834 779**

(1) Correspond aux intérêts constatés au 31/12/20 sur l'emprunt Kreos.

(2) Correspond essentiellement à la réévaluation des comptes bancaires en devises

(3) Correspond à la liquidation du prêt VISUfarma

- **Produits financiers**

Produits financiers	Montants en Euros
Produits sur cession VMP	109 060
Produits financiers sur prêt (1)	891 484
Autres intérêts et produits assimilés (2)	495 233
Différences positives de change	387 729
Reprises sur provisions (3)	7 733 801
Produit sur cession du prêt obligataire et de la participation minoritaire (4)	5 000 000
Total des produits financiers	**14 617 307**

(1) Les produits financiers sur prêt correspondent aux intérêts du prêt obligataire sur VISUFarma jusqu'au 30/06/20.
(2) Les autres intérêts et produits assimilés incluent la refacturation d'intérêts sur comptes courants à la filiale américaine pour un montant de 394 068 € ainsi que des produits financiers sur des comptes à terme pour 101 165 €.
(3) Les reprises de provisions s'élèvent à 7 733 801€ et correspondent principalement à la reprise de provision pour dépréciation du prêt VISUfarma.
(4) Correspond au produit de cession du prêt Visufarma et de la participation minoritaire dans IRIS TopCo (UK)

2.17 Autres engagements financiers

2.17.1 Engagements donnés

A la connaissance de la Société, les engagements présentés décrits dans les paragraphes suivants, représentent l'intégralité des engagements hors bilan significatifs de la Société, ou qui pourraient le devenir dans le futur. Une synthèse de ces derniers est présentée dans les tableaux ci-après :

Obligations contractuelles	Total	Paiements dus par période		
		A moins d'un an	D'un an à cinq ans	A plus de cinq ans
Contrats de location locaux	109 915	109 915		
Contrats de location véhicules	33 817	16 422	17 395	
Engagements dans la Recherche et le développement	25 554 813	14 766 291	10 788 522	
Accords de licences	12 223 943	-	12 223 943	
Engagements de dettes financières	16 298 590	-	16 298 590	
Total	**54 221 078**	**14 892 628**	**39 328 450**	

2.17.2 Accords de licences

2.17.2.1 Ocumension

En décembre 2018, la Société, a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics une société internationale spécialisée en ophtalmologie. L'accord porte sur le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 470 pour les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire sur un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan. La Société a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 470, à leurs frais, dans le territoire précité. Selon les termes de l'accord, la Société a reçu en décembre 2018 d'Ocumension un paiement initial de 3 millions d'euros et recevra un paiement supplémentaire de 2,5 millions d'euros lorsque la Société initiera une étude clinique de phase 3 pour le NCX 470 en dehors du territoire objet de l'accord. La Société pourrait également recevoir dans le futur des paiements d'étapes potentiels supplémentaires d'un montant pouvant atteindre d'une part, 14,5 millions d'euros liés à l'avancement du développement de NCX 470 jusqu'à l'approbation réglementaire et, d'autre part, des paiements d'un montant pouvant atteindre 16,25 millions d'euros répartis sur trois étapes commerciales distinctes lorsque les ventes potentielles atteindront 200 millions d'euros sur le territoire précité, ainsi que des redevances échelonnées de 6% à 12% sur les ventes.

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

La Société a considéré qu'1 million d'euros pouvait être reconnu en chiffre d'affaires au titre du premier semestre 2020. En effet, la Société a considéré que ce million d'euro était relatif aux droits exclusifs accordés pour les nouveaux territoires. Les 14 millions d'euros résiduels (reconnus initialement en produits constatées d'avance) ne sont comptabilisés en chiffre d'affaires que dans la seule mesure où il devient hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative à la contrepartie variable et aux potentielles clauses de remboursement ne donnent pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé. Au cours du second semestre 2020 le Groupe a reconnu 9.5 millions d'euros en chiffre d'affaires, l'incertitude quant à un possible remboursement de cette somme ayant été levée. Cela fait notamment suite au recrutement du 1er patient aux Etats-Unis dans le cadre de l'étude conjointe de phase 3 qui a permis de lever un certain nombre de clauses pour lesquelles le Groupe aurait eu à rembourser partiellement Ocumension au titre du montant reçu de 15 millions d'euros (dont 14 millions d'euros étaient potentiellement remboursables). Les produits constatés d'avance résiduels s'élèvent au 31 décembre 2020 à 4.5 millions d'euros et seront reconnus lorsqu'il deviendra hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative à la contrepartie variable et aux potentielles clauses de remboursement ne donnent pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé. Le chiffre d'affaires relatif à ce contrat s'élève à 10.5 millions d'euros sur l'ensemble de l'exercice 2020.

2.17.2.2 Bausch & Lomb

En mars 2010, la Société a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb (société du groupe Valeant), leader de la santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de Latanaprostene Bunod (solution ophtalmique de latanoprostène bunod à 0,024 %). Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paiement initial de licence de $ 10 millions à la Société à la signature de l'accord, suivi d'un paiement d'étape additionnel de $ 10 millions en avril 2012 suite à la décision de poursuivre le développement de Latanaprostene Bunod après la finalisation de l'étude de phase 2b achevée fin 2011. La Société a reçu en 2017 un paiement d'étape de $17.5 millions suite à l'enregistrement de Vyzulta par la FDA le 2 novembre 2017.

La Société pourrait également recevoir dans le futur, des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un total maximum de $ 165 millions, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paiements d'étapes nets pour la Société pouvant atteindre un total maximum de $ 150 millions après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009. La Société devrait également recevoir d'éventuelles redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 12 % après déduction des paiements dus à Pfizer.

Cet accord restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiement de redevances de Bausch + Lomb, à moins d'une résiliation anticipée par la Société ou Bausch + Lomb, conformément à la clause de résiliation anticipée prévue au contrat. La Société pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch + Lomb ne met pas en œuvre tous les efforts commerciaux raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. Il pourrait également mettre fin à la totalité de cet accord si Bausch + Lomb conteste ou incite un tiers à contester la validité ou la propriété de ses brevets sous licence ou encore omet ou se trouve dans l'incapacité de remplir ses obligations de paiement dans le cadre de cet accord. En cas de résiliation, les licences que la Société a octroyées à Bausch + Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bausch + Lomb serait soit attribuée à la Société soit résiliée.

2.17.2.3 Pfizer

En août 2009, la Société a conclu un contrat avec Pfizer mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et de mars 2006. Selon les termes de ce contrat, la Société a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du Latanoprostène Bunod (désormais connu sous le nom de marque Vyzulta) notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de développement. Ce médicament est actuellement licencié à Bausch + Lomb (voir ci-dessus) et commercialisé depuis décembre 2017. Par ailleurs, la Société peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan (latanoprost) appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du Xalatan. En contrepartie, la Société s'est engagée à verser à Pfizer deux paiements d'étape de $15 millions chacun. Le premier paiement, qui était lié à l'approbation aux États-Unis de Vyzulta a été payé en décembre 2017. Le second est lié à la réalisation de niveaux de ventes prédéfinis. La Société est également redevable de redevances sur les ventes futures. La Société a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

2.17.2.4 Fera Pharmaceutical

En novembre 2015, la Société a signé un contrat de licence exclusif avec Fera Pharmaceuticals, société pharmaceutique spécialisée à capitaux privés, pour le développement et la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis. L'accord prévoit que Fera se concentrera dans un premier temps sur le traitement des signes et symptômes de l'arthrose, puis consultera la FDA américaine (*Food and Drug Administration*) au sujet des travaux cliniques supplémentaires requis avant de soumettre un dossier de *New Drug Application* (NDA) pour la naproxcinod. Fera Pharmaceuticals prendra en charge l'ensemble des activités et des coûts de développement clinique, de fabrication et de commercialisation.

Selon les termes du contrat, la Société pourrait toucher jusqu'à 40 millions de dollars sous formes de paiements liés à des étapes commerciales, plus 7% de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux Etats-Unis.

A noter que Fera Pharmaceuticals pourrait recevoir des redevances d'un montant non divulgué dans le cas où le naproxcinod serait approuvé et commercialisé en utilisant des données générées par Fera Pharmaceuticals, quels que soient l'indication thérapeutique et le territoire (hors Etats-Unis).

Au cours du second trimestre 2020, Nicox a été informé par son partenaire Fera que le dossier de désignation de médicament orphelin (Orphan Drug Designation, ODD) pour le naproxcinod dans la drépanocytose auprès de la FDA américaine a été refusé et qu'il réfléchit actuellement aux réponses qui pourraient être apportées à la lettre de la FDA. Fera examine également d'autres indications pour le développement du naproxcinod dont un potentiel traitement adjuvant de la COVID-19

2.17.2.5 Passifs éventuels

En dehors des litiges liés aux activités courantes de la Société, et dont il est permis de penser qu'ils sont d'ores et déjà convenablement provisionnés ou qu'il est peu probable qu'ils engendrent un coût significatif pour la Société, les éléments suivants doivent être signalés.

Depuis juin 2005, la Société a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de la Société à un actionnaire ou d'un changement de contrôle la Société se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50 % du capital de la Société et entraînant la rupture du contrat de travail de certains salariés, ceux-ci bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre six et vingt-quatre mois de salaire. Cette indemnité contractuelle est consentie à chaque bénéficiaire pour une durée limitée à deux années à compter de la date à laquelle le changement de majorité ou de contrôle la Société interviendrait. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, la Société devrait verser une indemnité d'un montant total de 2 655 541€ sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois.

En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative la Société, chaque bénéficiaire de ces dispositions, à l'exclusion du PDG, recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre quatre mois et dix-huit mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, la Société devrait verser une indemnité d'un montant total de1 156 306€ sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois. Le salaire à prendre en considération pour le calcul des indemnités de rupture visées ci-dessus est le douzième de la rémunération brute, toutes primes confondues, des douze derniers mois précédant la rupture du contrat. La rupture du contrat de travail pour faute grave ou lourde d'un bénéficiaire n'ouvre pas droit, pour ce dernier, au bénéfice des dispositions ci-dessus. En raison du caractère conditionnel de la réalisation de ces engagements, la Société n'a pas comptabilisé de provision à ce titre au 31 décembre 2020.

En juin 2017, la Société a pris un engagement vis à vis du PDG, lequel prévoit qu'en cas de révocation de ses fonctions, le PDG, sauf cas de révocation pour faute grave, aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de cette révocation, du critère de performance suivant :

- qu'au moins un produit approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe.

Dans le cas où ce critère ne serait pas réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée.

Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation.

L'indemnité ne pourra être versée qu'une seule fois. Dans l'éventualité où ce mandataire social serait révoqué en 2020, la Société devrait verser une indemnité d'un montant de 1 276 800 €.

La société Teva Pharmaceuticals a déposé le 23 novembre 2016 une opposition visant le brevet européen couvrant le latanoprostene bunod. Le 13 juillet 2018, la division d'opposition de l'Office Européen des brevets a décidé de rejeter l'opposition formée. Cette décision de l'Office Européen des brevets a fait l'objet d'un appel de la part de Teva Pharmaceuticals le 12 septembre 2018. En mars 2019, Nicox a déposé des conclusions d'appel. La date de la décision en appel n'est pas connue à ce jour.

2.18 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux

Le montant global des rémunérations comptabilisées au 31 Décembre 2020 pour les Administrateurs (comme en 2019) est récapitulé dans le tableau ci-dessous :

	2020	**2019**
	(en milliers d'Euros)	
Avantages à court terme	778	714
Avantages postérieurs à l'emploi	92	91
Total	**870**	**805**

Au 31 décembre 2020, les options de souscription d'actions, les bons de souscription d'actions et les actions gratuites en circulation attribués à des mandataires sociaux, se répartissent comme suit :

Nature des instruments de capitaux propres	**Prix d'exercice ou de souscription par bon en €**	**Nombre de BSA, d'options ou d'actions gratuites**	**Nombre d'actions à émettre**	**Date d'expiration**
Actions gratuites		25000	25 000	
Options de souscription d'actions	1.87	200 000	40 000	30/01/21
Bons de souscription d'actions	11.88	144 000	144 000	07/06/22
Bons de souscription d'actions	8.88	144 000	144 000	24/05/23
Option de souscription d'actions	6.05	30 000	30 000	12/02/27
Option de souscription d'actions	4.75	145 000	145 000	27/01/28

2.19 Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau

L'Emetteur s'entend comme étant la société mère, Nicox S.A.

	Ernst & Young Audit				Novances	Approbans	Novances	Approbans
	Montant (HT)		en %		Montant (HT)		en %	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Audit								
Commissariat aux comptes, certifications, examen des comptes individuels et consolidés								
Emetteur	152 000	164 000	34.16%	96.90%	39 488	26 000	81.44%	100%
Filiales intégrées	12 000		2.70%					
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
Emetteur (Requis par la législation nationale)	280 974	5 250	63.14%	3.10%	9 000		18.56%	
Sous-total	444 974	169 250	100.00%	100.00%	48 488	26 000	100.00%	100,00%
Autres prestations rendues par les réseaux								
Fiscal			0.00%					
Autres (à préciser si>10% des honoraires d'audit)								
Sous-total	-		0.00%		0			
TOTAL	**444 974**	**169 250**			**48 488**	**26 000**		

2.20 Effectif

A la clôture de l'exercice, la Société emploie 15 personnes.

Sur les 15 personnes salariées de la Société :

- 15 sont en CDI
- 10 travaillent dans les services Administration & Corporate et 5 dans les autres services

2.21 Impôts et situation fiscale latente

A la clôture de l'exercice la situation fiscale de la Société s'analyse comme suit :

- Produit de CIR afférent à l'année 2020 : 735 673€
- Déficits ordinaires indéfiniment reportables : 484 647 492€

En Février 2019, la Société a été avisée d'un contrôle fiscal portant sur les exercices 2016, 2017 et étendu à 2018 sur certains éléments fiscaux. En date du 17 septembre 2020, la Société a reçu une proposition de rectification portant sur 49.6 millions d'euros de déficits reportables sur un total de 485 millions disponibles au 31 décembre 2020 ainsi que sur un montant de 0.9 millions de retenue à la source. La Société conteste le bienfondé de ces redressements et en a informé l'administration par courrier le 10 novembre 2020.

2.22 Filiales et participation

Filiales et participations détenues au 31 décembre 2020

A la clôture de l'exercice Nicox SA détient des participations dans 2 sociétés :

- Nicox Research Institute, société à responsabilité limitée de droit italien créée en octobre 1999 et détenue à 100% par Nicox S.A.
- Nicox Ophtalmics Inc, société américaine acquise le 22 octobre 2014 détenue à 100% par Nicox SA

Tableau des filiales et participations :

En Euros	Nicox Research Institute	Nicox Ophthalmics Inc.
Capital Social	100 000	886
Capitaux propres autres que le capital (avant affectation du résultat)	(3 470 286)	21 839 049
Quote-part de capital détenue	100%	100%
Valeur comptable des titres détenus brute	1 009 760	54 621 792
Prêts et avances consentis par la Société et non encore remboursés	0	23 747 537
Valeur comptable nette des prêts et avances	0	23 747 537
Cautions et avals donnés par la Société		-
Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice clos au 31 décembre 2020	1 854 872	743 520
Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos au 31 décembre2020)	101 645	(3 205 570)
Dividendes encaissés par la Société au cours de l'exercice	-	-

2.23 Relations avec les parties liées

Conformément à l'article R.225-30 du Code de commerce, nous vous informons qu'il n'existe pas de convention soumise à l'article L.225-38 et suivants du Code de commerce conclue antérieurement au 1er janvier 2020 qui se soit poursuivie au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

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

2.24 Comptes consolidés

Des comptes consolidés ont été préparés par Nicox S.A. au 31 décembre 2020. Les comptes consolidés du Groupe comprennent en intégration globale les comptes de Nicox S.A et de ses filiales détenues à 100%, Nicox Research Institute et Nicox Ophthalmics Inc. Les soldes et opérations

réciproques entre les sociétés du Groupe ont été éliminés. Les comptes de toutes les filiales sont clôturés au 31 décembre.

2.25 Evènements postérieurs à la clôture

La Société a annoncé le 29 Janvier 2021 avoir amendé son accord de financement obligataire avec Kreos Capital, introduisant une période supplémentaire d'un an durant laquelle le remboursement sera limité aux seuls intérêts portant sur le capital restant dû à compter du 1er février 2021 jusqu'au 31 janvier 2022 ainsi qu'une extension de la durée du prêt de 6 mois jusqu'en juillet 2024. La nouvelle période d'un an d'intérêt seulement, libérera environ 5,5 millions d'euros de trésorerie supplémentaire pour investir dans les activités de développement prévues en 2021. Conformément à cet amendement, Nicox paiera des intérêts supplémentaires portant sur la durée étendue du prêt (le taux restant inchangé) et a attribué à Kreos Capital 100 000 bons de souscription pour 100 000 actions Nicox, soit environ 0,27% du capital actuel de la société.

2.26 Tableau des résultats des 5 derniers exercices

	31-12-2020	31-12-2019	31-12-2018	31-12-2017	31-12-2016
CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Capital social	37 030 335	33 230 570	29 718 920	29 459 338	25 004 543
-Nombre d'actions ordinaires	37 030 335	33 230 570	29 718 920	29 459 338	25 004 543
-Nombre d'action à créer par droit de souscription	1 394 800	1 175 620	1 263 740	858 722	999 120
OPERATIONS & RESULTATS					
Chiffre d'affaires hors taxes	14 588 755	4 051 734	5 299 962	15 352 442	1 512 319
Résultat avant impôts, participation, dotations aux amortissements & provisions	-18 077 590	-14 478 826	-10 788 757	-5 825 286	-43 449 146
Impôt sur les bénéfices (crédit d'impôt recherche)	-735 673	-864 066	-840 078	-555 929	-382 717
Participation des salariés	0	0	0	0	0
Dotations aux amortissements & provisions	-5 253 701	7 415 812	204 359	1 518 827	-24 005 215
Résultat net	-12 088 165	-21 030 573	-10 152 856	-6 788184	-19 061 214
Résultat distribué					
RESULTAT PAR ACTION					
Résultat après impôt, participation, mais avant dotations aux amortissements & provisions	-0,49	-0.67	-0.36	-0.18	-1.72
Résultat net	-0,33	-0.63	-0.34	-0.23	-0.76
Résultat net dilué	-0,33	-0.63	-0.34	-0.23	-0.76
Dividende attribué					
PERSONNEL					
Effectif moyen	15	17	16	17	21
Masse salariale	2 219 207	2 252 066	2 189 774	2 030 263	3 433 268
Somme versée au titre des avantages sociaux [sécurité sociale, œuvres sociales, etc.]	1 170 468	1 018 879	1 131 999	1 269 931	1 558 091

2.27 Objectifs et politiques de gestion des risques financiers

Les besoins de financement de la Société ont été, à ce jour, principalement assurés par des levées de fonds sur le marché financier qui ont généré des augmentations de capital par émission de nouvelles actions, des revenus issus d'accord de licence avec des partenaires et des remboursements de créances de crédit d'impôt recherche. L'objectif de la Société en matière de gestion du capital est de gérer efficacement ses liquidités de façon à assurer le financement de ses activités de recherche et développement.

2.27.1 Risque de change

La Société communique son information financière en euros. La majorité des dépenses encourues par la Société sont libellées en euros. Certaines dépenses et certains revenus tirés des ententes conclues avec les partenaires pharmaceutiques de la Société sont cependant libellés en dollars américains. Au cours de l'exercice 2020, environ 56.72% des dépenses opérationnelles ont été réalisées en dollars américains. (38.88% en 2020).

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourraient potentiellement avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel de la Société notamment au travers du contrat de licence pour les droits mondiaux de Vyzulta concédés à B&L pour lequel la Société pourrait recevoir des paiements d'étape d'un montant net des sommes à payer à PFIZER pouvant aller jusqu'à 165 millions de dollars ainsi que des redevances nettes de 6 à 12%. La Société ne détient pas de créances significatives exposées au risque de change à l'exception du compte courant sur la filiale Nicox Ophthalmics.

La Société détient également des comptes bancaires libellés en dollars américains, qui sont convertis en euros au taux de change en vigueur à la date de clôture. Le montant de trésorerie concernée s'élève à € 12 649 212 au 31 décembre 2020 soit 27.03 % de la trésorerie disponible et pourrait être impacté par une variation significativement importante du cours €/$. Ce risque est toutefois pondéré par le fait que cette trésorerie est exclusivement destinée à couvrir les dépenses libellées en $ qui résultent des activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis à moyen terme.

La Société n'utilise pas de produits dérivés et n'a pas mis en place de procédures internes spécifiques pour mitiger le risque de change.

La Société ne détient pas d'actifs financiers ni de dette bancaire libellés en devise étrangère.

2.27.2 Risque de taux d'intérêt

La Société n'est pas exposée aux fluctuations des taux d'intérêts car les équivalents de trésorerie sont exclusivement composés de comptes à terme à taux fixes.

2.27.3 Risque de marché

Au 31 décembre 2020, la Société ne dispose pas d'instruments financiers et n'est donc pas exposé au risque de marché.

2.27.4 Risque de liquidité

La Société ne détient pas de prêt auprès d'établissements de crédit qui pourrait se prévaloir d'une clause de remboursement anticipé.

Dans l'ensemble, les activités sont déficitaires et pourraient le rester à court terme. Au 31 décembre 2020, la Société détenait €46.8 millions en trésorerie et équivalents de trésorerie (€25.2 millions au 31 décembre 2019).

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère être en mesure de faire face à ses échéances pour les 12 mois à venir. Par ailleurs, la Société a signé en Janvier 2019 un accord avec Kreos Capital portant sur un emprunt obligataire d'un montant de €20 millions d'euros en partie souscrit en 2019 et a procédé en novembre 2019 à une augmentation de Capital d'un montant brut de €15 millions d'euros qui lui permettent d'étendre ses capacités de financement au-delà de 12 mois.

2.27.5 Risque de crédit

Il n'existe *a priori* pas de risque de recouvrement de la créance liée au Crédit d'Impôt Recherche, étant donné qu'il s'agit d'une créance de l'Etat français.

Concernant les autres actifs financiers de la Société, à savoir la trésorerie, les équivalents de trésorerie, l'exposition au risque de crédit est conditionnelle à un potentiel défaut de paiement des tiers concernés.

A ce jour, les équivalents de trésorerie sont composés à 98% de comptes à terme et 2% de sicav monétaires.

18.5 Informations financières pro forma

Sans objet.

18.6 Politique en matière de dividendes

La Société n'a jamais distribué de dividendes. La Société, actuellement, ne prévoit pas de verser de dividendes ni de procéder à des distributions lors des deux prochains exercices au moins.

18.7 Procédures judiciaires et d'arbitrage

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

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

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

La Société a contesté l'assujettissement aux cotisations de sécurité sociale des rémunérations de l'activité des administrateurs versés à deux administrateurs mandataires sociaux non-salariés qui sont résidents fiscaux aux Etats-Unis. Par jugement du 24 janvier 2020, le Tribunal Judiciaire de Nice a fait droit aux demandes de la Société. Ce jugement a fait l'objet d'un appel mais, en l'absence de diligence de la part de l'URSSAF, l'affaire a été radiée du rôle.

18.8 Changement significatif de la situation financière de la Société

Il n'est intervenu depuis la clôture de l'exercice 2020 aucun changement significatif de la situation financière ou commerciale du Groupe ou de la performance financière du Groupe.

19. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

19.1 Capital social

19.1.1 Montant du capital émis, total du capital social autorisé de la Société, nombre d'actions émises et totalement libérées, nombre d'actions émises mais non totalement libérées, valeur nominale par action et rapprochement du nombre d'actions en circulation à la date d'ouverture et à la date de clôture de l'exercice

Capital social : 37 103 985 euros
Nombre d'actions ordinaires au : 37 103 985
Valeur nominale de chaque action ordinaire : € 1

Au 31 décembre 2020, les données étaient les suivantes :
Capital social : 37 030 335 euros
Nombre d'actions ordinaires : 37 030 335
Valeur nominale de chaque action ordinaire : € 1

19.1.2 Nombre et principales caractéristiques des actions non représentatives du capital

Il n'existe pas d'actions non représentatives du capital.

19.1.3 Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par la Société, elle-même ou en son nom, ou par ses filiales

L'Assemblée générale ordinaire du 16 juin 2020 a autorisé le Conseil d'administration, avec faculté de subdélégation, à acheter, selon les conditions prévues aux articles L.22-10-62 et suivants du Code de commerce, un nombre d'actions de la Société représentant jusqu'à 10 % du capital de la Société.

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

- leur conservation et remise ultérieure à titre de paiement ou d'échange, notamment dans le cadre d'opérations de croissance externe ;

- la mise en œuvre de plans d'options d'achat d'actions, de plans d'attribution gratuite d'actions, d'opérations d'actionnariat salarié réservées aux adhérents à un plan d'épargne d'entreprise, conformément aux articles L. 3331-1 et suivants du Code du travail, ou d'allocation d'actions au profit des salariés et/ou dirigeants mandataires sociaux de la Société et des sociétés qui lui sont liées ;

- leur remise lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société ;

- leur annulation, en tout ou partie, dans le cadre d'une réduction de capital ;

- l'animation du marché secondaire ou la liquidité des actions de la Société par un prestataire de services d'investissement dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;

- leur utilisation dans le cadre de toute opération de couverture des engagements de la Société au titre d'instruments financiers portant notamment sur l'évolution du cours des actions de la Société ; ou

- la mise en œuvre de toute pratique de marché qui viendrait à être reconnue par la loi ou l'Autorité des marchés financiers.

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

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

Cette autorisation a été donnée pour une durée de 18 mois à compter de l'assemblée générale ordinaire.

La Société a mis en œuvre un programme de rachat de ses actions cotées sur Euronext Paris à compter du 5 août 2020 avec Kepler Cheuvreux.

La mise en œuvre de ce contrat de liquidité, en vertu de l'autorisation accordée par l'Assemblée Générale Ordinaire du 16 juin 2020, est conforme au cadre juridique en vigueur, et plus particulièrement aux dispositions du Règlement (UE) n° 596/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 sur les abus de marché (MAR), du Règlement délégué (UE) 2016/908 de la Commission du 26 février 2016 complétant le Règlement (UE) n° 596/2014 du Parlement européen et du Conseil par des normes techniques de réglementation sur les critères, la procédure et les exigences concernant l'instauration d'une pratique de marché admise et les exigences liées à son maintien, à sa suppression ou à la modification de ses conditions d'admission, des articles L. 22-10-62 et suivants du Code de commerce et à la décision AMF n° 2018-01 du 2 juillet 2018, applicable à compter du 1er janvier 2019.

Les ressources suivantes ont été affectées au compte de liquidité :

- une somme de 1 000 000 euros ;

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

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

- par Nicox, dans l'hypothèse où Kepler Cheuvreux n'aurait pas mis en œuvre des efforts raisonnables aux fins de remplir ses obligations quant à la liquidité des transactions et la régularité des cotations ;

- par Kepler Cheuvreux, lorsque les informations portées à sa connaissance le mettent dans l'impossibilité de continuer à assurer ses obligations ;

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

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

• à tout moment par Nicox moyennant le respect d'un préavis de deux (2) jours ouvrés ;

• à tout moment par Kepler Cheuvreux moyennant le respect d'un préavis de trente (30) jours calendaires ;

• sans préavis et sans formalité si les actions sont transférées sur un autre marché boursier.

Au titre du contrat de liquidité confié par la société NICOX à Kepler Cheuvreux, à la date du 31 décembre 2020, les moyens suivants figuraient au compte de liquidité :
- 147 145 titres
- 394 966.53 € en espèces
- Nombre de transactions exécutées sur le semestre à l'achat : 829
- Nombre de transactions exécutées sur le semestre à la vente : 609
- Volume échangé sur le semestre à l'achat : 457 955 titres pour 1 916 480.01 €
- Volume échangé sur le semestre à la vente : 310 810 titres pour 1 312 111.94 €

Au 15 février 2021, le nombre d'actions auto-détenues dans le cadre du programme de rachat d'actions s'élevait à 144.973.

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

19.1.4 Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription

Au 31 décembre 2020, il existe des options et des bons de souscription d'actions ainsi que des attributions d'actions gratuites en cours de période d'acquisition. Ils sont détaillés à la section 15.2 « Participations et stock-options » du présent document d'enregistrement universel.

19.1.5 Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition ou toute obligation attaché(e) au capital autorisé, mais non émis, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital

N/A

19.1.6 Informations sur le capital de tout membre du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

N/A

19.1.7 Historique du capital social pour la période couverte par les informations financières historiques

Le tableau ci-dessus ne fait état que de l'évolution statutaire du capital social telle que constatée par le Conseil d'administration. Il peut exister un différentiel avec le capital réel en fonction notamment des

exercices d'options de souscription d'actions, de bons de souscription d'action et d'émission d'actions à la suite de la livraison d'actions gratuites.

Date	Opération	Nombre BSA/BAA options / actions gratuites	Nombre d'actions émises /annulées	Montant nominal de l'augmentation / réduction de capital (en euros)	Prime globale d'émission /de fusion	Montants successifs du capital (en euros)	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions (en euros)
14/04/2016 (AGE 27/7/2012)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	146 700	29 340[(1)]	29 340	-	22 889 009	22 889 009	1
27/7/2016 (AGE 3/06/2015)	Augmentation de capital réservée à une catégorie d'investisseurs	-	2 064 000	2 064 000	-	24 963 009	24 963 009	1
21/09/2016 (AGE 27/7/2012)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	207 670	41 534(1)	41 534	-	25 004 543	25 004 543	1
09/03/2017 (AGE 27/7/2012)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	332 170	66 434(1)	66 434	-	25 070 977	25 070 977	1
06/06/2017 (AGE 22/10/14)	Emission de bons d'attribution d'actions – Bons A-1 (acquisition d'Aciex)	5 322 008	597 897(1)	597 897	-	25 668 874	25 668 874	1
08/06/2017 (AGE 27/7/2012)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	2 320	464(1)	464	-	25 669 338	25 669 338	1

Date	Opération	Nombre BSA/BAA options / actions gratuites	Nombre d'actions émises /annulées	Montant nominal de l'augmentation / réduction de capital (en euros)	Prime globale d'émission /de fusion	Montants successifs du capital (en euros)	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions (en euros)
14/08/2017 (AGE 30/5/2017)	Placement privé réservé à une catégorie d'investisseurs	-	3 500 000	3 500 000	22 750 000	29 169 338	29 169 338	1
15/12/2017 (AGE 13/10/2015)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	1 450 000	290 000(1)	290 000	-	29 459 338	29 459 338	1
20/02/2018 (AGE 22/10/2014)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	233 500	46 700(1)	46 700	-	29 506 038	29 506 038	1
16/03/2018 (AGE 27/07/2012)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	245 940	49 188(1)	49 188		29 555 226	29 555 226	1
16/05/2018 (AGE 13/10/2015)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	131 500	26 300	26 300		29 581 526	29 581 526	1
25/05/2018 (AGE 27/07/2012)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	34 920	6 984	6 984		29 588 510	29 588 510	1
04/09/2018 (AGE 27/07/2012)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	16 800	3 360	3 360		29 591 870	29 591 870	1

Date	Opération	Nombre BSA/BAA options / actions gratuites	Nombre d'actions émises /annulées	Montant nominal de l'augmentation / réduction de capital (en euros)	Prime globale d'émission /de fusion	Montants successifs du capital (en euros)	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions (en euros)
27/09/2018 (AGE 13/10/2015)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	123 450	123 450	123 450		29 715 320	29 715 320	1
23/01/2019 (AGE 13/10/2015)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	3 600	3 600	3 600		29 718 920	29 718 920	1
12/02/2019 (AGE 22/10/2014 et AGE du 13/10/2015)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	190 200	190 200	190 200		29 909 120	29 909 120	1
24/05/2019 (AGE 22/10/2014)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	5 000	1 000	1 000	-	29 910 120	29 910 120	1
16/09/2019 (AGE 30/05/2017)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	4 800	4 800	4 800	-	29 914 920	29 914 920	1
15/11/2019 (AGE 24/05/2018)	Augmentation de capital réservée à une catégorie de bénéficiaires	-	3 315 650	3 315 650	12 500 000	33 230 570	33 230 570	1
27/01/2020 (AGE 30/05/2017)	Augmentation de capital suite à la livraison	139 200	139 200	139 200	-	33 369 770	33 369 770	1

Date	Opération	Nombre BSA/BAA options / actions gratuites	Nombre d'actions émises /annulées	Montant nominal de l'augmentation / réduction de capital (en euros)	Prime globale d'émission /de fusion	Montants successifs du capital (en euros)	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions (en euros)
	d'actions gratuites							
05/03/2020 (AGE 30/05/2017)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	100 000	100 000	100 000	-	33 469 770	33 469 770	1
27 /05/2020 (AGE 30/05/2017)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	21 600	21 600	21 600	-	33 491 370	33 491 370	1
08/12/2020 (AGE 30/06/2020)	Augmentation de capital réservée à une catégorie de bénéficiaires	-	3 529 565	3 529 565	15 000 651	37 020 935	37 020 935	1
17/12/2020 (AGE 24/05/2018)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	9 400	9 400	9 400	-	37 030 335	37 030 335	1
26/02/2021 (AGE 24/05/2018)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	73 650	73 650	73 650	-	37 103 985	37 103 985	1

19.2 Acte constitutif et statuts

19.2.1 Objet social

Aux termes de l'article 2 des statuts, la Société a pour objet en France et à l'étranger :

- La recherche, le développement, l'expérimentation, la mise au point, la mise sur le marché, l'exploitation, la fabrication, et la distribution en gros, notamment à l'exportation et à

l'importation, de dispositifs médicaux, compléments alimentaires, produits pharmaceutiques ou parapharmaceutiques, par tous moyens, directement ou indirectement.

- La protection par tous moyens des éléments de propriété intellectuelle sur lesquels elle pourra prétendre à un titre ainsi que tous droits d'exploitation ou statut de ses candidats ou produits acquis, licenciés ou développés en propre.
- L'acquisition, l'exploitation ou la cession de tous droits de propriété intellectuelle ainsi que de tout savoir-faire dans le domaine des dispositifs médicaux, compléments alimentaires, produits pharmaceutiques ou parapharmaceutiques et la commercialisation, directement ou indirectement, de tous dispositifs médicaux, compléments alimentaires, produits pharmaceutiques ou parapharmaceutiques,
- La création, l'acquisition, la location, la prise en location-gérance de tous fonds de commerce, la prise à bail, l'installation et l'exploitation de tous établissements ; et
- Plus généralement, la participation à toute entreprise ou société créée ou à créer ainsi que la réalisation de toutes opérations juridiques, économiques, financières, industrielles, civiles et commerciales, mobilières ou immobilières, se rattachant directement ou indirectement, en tout ou en partie, à l'objet ci-dessus ou à tout autre objet similaire ou connexe.

19.2.2 Dispositions contenues dans les statuts et le règlement intérieur du Conseil d'administration concernant les membres des organes d'administration

Voir la section 12 « Organes d'administration, de direction et de surveillance » du présent document d'enregistrement universel.

19.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions existante

Toutes les actions sont de même catégorie et bénéficient statutairement des mêmes droits.

Les engagements de conservation de titres par le Président Directeur Général sont décrits dans la section 13 « rémunération et avantage » du présent document d'enregistrement universel.

19.2.4 Modification des droits des actionnaires

Les droits des actionnaires ne peuvent être modifiés que par l'Assemblée générale extraordinaire, dans le cadre de la règlementation applicable. Les statuts ne prévoient pas de dispositions spécifiques.

19.2.5 Assemblées générales

Les décisions collectives des actionnaires sont prises en assemblées générales dans les conditions définies par la loi. Toute assemblée générale régulièrement constituée représente l'universalité des actionnaires.

Les délibérations des assemblées générales obligent tous les actionnaires, même absents, dissidents ou incapables.

Les assemblées générales sont convoquées et réunies dans les conditions fixées par la loi.

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

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

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

L'inscription des titres dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité devra être constatée par une attestation de participation délivrée par ce dernier.

Une attestation sera également délivrée à l'actionnaire souhaitant participer physiquement aux assemblées et qui n'a pas reçu sa carte d'admission le deuxième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris.

L'intermédiaire qui a satisfait aux dispositions légales en vigueur peut, en vertu d'un mandat général de gestion des titres, transmettre pour une assemblée le vote ou le pouvoir d'un propriétaire d'actions n'ayant pas son domicile sur le territoire français.

La Société est en droit de demander à l'intermédiaire visé ci-dessus de fournir la liste des propriétaires non-résidents des actions auxquelles ces droits de vote sont attachés.

Les actionnaires peuvent, dans les conditions fixées par la loi et les règlements, adresser leur formule de procuration et de vote par correspondance concernant toute Assemblée générale, soit sous forme de papier, soit, sur décision du Conseil d'administration mentionnée dans l'avis de réunion et de convocation, par voie électronique.

Les assemblées générales délibèrent dans les conditions de quorum et de majorité fixées par les dispositions légales et réglementaires applicables. Sont également réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, si le Conseil d'administration le décide au moment de la convocation de l'Assemblée, les actionnaires qui participent à l'Assemblée par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification dans les conditions fixées par la réglementation applicable au moment de son utilisation.

19.2.6 Disposition des statuts, d'une charte où d'un règlement qui pourrait avoir pour effet de retarder, de différer où d'empêcher un changement de contrôle

Le Conseil d'administration est délégataire de pouvoirs pour l'émission de valeurs mobilières par décision de l'Assemblée générale extraordinaire du 30 juin 2020. Ces délégations sont présentées à la section 19.4 « délégations d'augmentation de capital en cours de validité » du présent document d'enregistrement universel.

19.2.7 Franchissement de seuils statutaires

Aux termes de l'article 10.2 des statuts, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à posséder, de quelque manière que ce soit, au sens des articles L. 233 7 et suivants du Code de commerce, un nombre de titres représentant, immédiatement ou à terme, une fraction égale

à 2% du capital et/ou des droits de vote de la Société aux assemblées ou de tout multiple de ce pourcentage jusqu'à 50% et ce même si ce multiple dépasse le seuil légal de 5%, devra informer la Société du nombre total de titres qu'elle possède par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, adressée au siège social, le quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil, ou par tout autre moyen équivalent pour les actionnaires ou porteurs de titres résidents hors de France.

Cette obligation d'information s'applique dans les mêmes conditions que celles prévues ci-dessus chaque fois que la fraction du capital social et/ou des droits de vote possédée devient inférieure à l'un des seuils prévus ci-dessus.

En cas de non-respect des stipulations ci-dessus, les actions excédant le seuil donnant lieu à déclaration sont privées du droit de vote si cette privation est demandée par un ou plusieurs actionnaires possédant ensemble ou séparément 2% au moins du capital et/ou des droits de vote de la société, dans les conditions visées à l'article L. 233-7 sixième alinéa du Code de commerce.

En cas de régularisation, les droits de vote correspondants ne peuvent être exercés jusqu'à l'expiration du délai prévu par la loi ou la réglementation en vigueur.

19.2.8 Modifications du capital social

Toute modification du capital social ou des droits de vote attachés aux titres qui le composent est soumise aux prescriptions légales, les statuts ne prévoyant pas de dispositions spécifiques.

19.2.9 Autres renseignements de caractère général

Registre du commerce et des sociétés, code APE

Nicox SA est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Grasse sous le numéro 403 942 642.

Le code APE de Nicox SA est le 7211 Z. Il correspond à l'activité de recherche développement en biotechnologies.

Exercice social

L'exercice social commence le 1er janvier et finit le 31 décembre de chaque année.

Répartition des bénéfices (article 22 des statuts)

Le compte de résultat qui récapitule les produits et charges de l'exercice fait apparaître par différence, après déduction des amortissements et des provisions, le bénéfice de l'exercice.

Sur le bénéfice de l'exercice diminué, le cas échéant, des pertes antérieures, il est prélevé 5% au moins pour constituer le fonds de réserve légale. Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le fonds de réserve atteint le dixième du capital social ; il reprend son cours lorsque, pour une raison quelconque, la réserve légale est descendue au-dessous de ce dixième.

Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice diminué des pertes antérieures et des prélèvements effectués pour la dotation de la réserve légale et augmenté du report bénéficiaire.

Ce bénéfice est réparti entre tous les actionnaires proportionnellement au nombre d'actions appartenant à chacun d'eux.

Les dividendes sont prélevés par priorité sur les bénéfices de l'exercice. L'assemblée générale peut, en outre, décider la mise en distribution de sommes prélevées sur les réserves dont elle a la disposition, en indiquant expressément les postes de réserve sur lesquels les prélèvements sont effectués.

L'Assemblée générale a la faculté d'accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende ou des acomptes sur dividende mis en distribution, une option entre le paiement en numéraire ou en actions des dividendes ou acomptes sur dividendes.

Titres au porteur identifiable (article 19.3 des statuts)

L'intermédiaire qui a satisfait aux dispositions légales en vigueur peut, en vertu d'un mandat général de gestion des titres, transmettre pour une assemblée le vote ou le pouvoir d'un propriétaire d'actions n'ayant pas son domicile sur le territoire français. La Société est en droit de demander à l'intermédiaire visé ci-dessus de fournir la liste des propriétaires non-résidents des actions auxquelles ces droits de vote sont attachés.

Conformément à l'article L. 228-2 du Code de commerce, la Société peut recourir à tout moment auprès d'Euroclear France à la procédure des titres au porteur identifiables.

Conditions de modification des statuts

En vertu de l'article L225-96 du Code de commerce, seule l'Assemblée générale extraordinaire est habilitée à modifier les statuts de la Société.

Il est toutefois prévu en application de l'article 4 des statuts de la Société, que lors d'un transfert du siège social de la Société décidé par le Conseil d'administration, celui-ci est autorisé à modifier les statuts en conséquence.

19.2.10 Marché des titres de la Société

Le tableau suivant retrace les évolutions des cours et le volume des transactions de l'action de la Société sur le marché Euronext Paris compartiment B.

(Source : Euronext Paris)

	Cours de l'action (en €)			Volume des transactions
Mois	**Plus bas**	**Plus haut**	**Cours moyen**	**en nombre de titres**
Mars 2020	2,530	4,175	3,499	4 153 780
Avril 2020	3,460	4,160	3,809	2 073 549
Mai 2020	3,650	4,100	3,883	1 005 078
Juin 2020	3,875	4,590	4,238	2 638 638
Juillet 2020	3,560	4,250	4,009	1 300 775
Août 2020	3,680	4,155	3,953	723 736
Septembre 2020	3,585	3,955	3,784	952 290
Octobre 20209	3,200	3,690	3,547	1 022 098
Novembre 2020	3,400	6,270	4,195	5 581 671
Décembre 2020	4,090	5,730	4,451	8 078 029
Janvier 2021	4,270	5,190	4,614	6 642 369

19.3 Synthèse des instruments dilutifs

Au 15 fevrier 2021, le nombre total d'actions ordinaires susceptibles d'être créées par exercice intégral de l'ensemble des droits donnant accès au capital de la Société s'élève à 2 165 998 actions nouvelles.

Le tableau suivant présente la synthèse des instruments dilutifs de Nicox :

Nature d'instruments dilutifs	Nombre d'instruments	Actions nouvelles potentielles
Actions gratuites	276 500	276 500
Stocks options	1 065 300	905 300
Bons de souscription d'actions	766 848	766 848
Bons d'attribution d'actions B et C (1)	(2)	(2)
Total	**2 108 648**	**1 948 648**

(1) Bons attribués aux anciens actionnaires d'Aciex Therapeutics, Inc., dont 350 000 bons de catégorie B et 50 000 bons de catégorie C, le Groupe considérant comme improbable la réalisation de la condition pour le paiement de ces bons.

(2) Les actions à provenir de l'émission de bons d'attribution d'actions nouvelles en complément de rémunération de l'acquisition de la société Aciex Therapeutics, Inc. ne sont pas incluses car Nicox considère comme improbable la réalisation de la condition pour le paiement de ce complément de rémunération.

19.4 Délégations d'augmentation de capital en cours de validité

L'Assemblée générale extraordinaire du 24 mai 2018 a délégué au Conseil d'administration sa compétence et/ou ses pouvoirs, dans les conditions suivantes :

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 24 mai 2018 et toujours en vigueur	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation à compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire du 24 mai 2018	Modalités de détermination du prix planché fixées	Utilisation de la délégation en 2020
Autorisation pour procéder à des attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre, emportant de plein droit renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription (résolution n° 11).	1 000 000	38 mois	n/a	185 750

L'Assemblée générale extraordinaire du 30 juin 2020 a délégué au Conseil d'administration sa compétence et/ou ses pouvoirs, dans les conditions suivantes :

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 30 juin 2020	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation à compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire du 30 juin 2020	Modalités de détermination du prix planché fixées	Utilisation de la délégation en 2020
Délégation de compétence pour émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre de la Société, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires (résolution n° 1).	16 500 000 (1)	26 mois	n/a	-

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 30 juin 2020	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation à compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire du 30 juin 2020	Modalités de détermination du prix planché fixées	Utilisation de la délégation en 2020
Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et par offre au public, autre que celles visées à l'article L. 411-2 1° du Code monétaire et financier (résolution n° 2).	10 000 000 (1)	26 mois	Moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des trois dernières séances de bourse précédant le début de l'offre au public au sens du règlement (UE) n° 2017/1129 du 14 juin 2017 , éventuellement diminuée d'une décote maximale de 10 %	-
Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et dans le cadre d'une offre au public visée à l'article L.411-2 1°du Code monétaire et financier (résolution n° 3).	10 000 000 (1)	26 mois	Moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des trois dernières séances de bourse précédant le début de l'offre au public au sens du règlement (UE) n° 2017/1129 du 14 juin 2017 , éventuellement diminuée d'une	10 000 bons de souscription d'actions ont été émis au bénéfice de Fera Pharmaceuticals le 17 décembre 2020

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 30 juin 2020	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation à compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire du 30 juin 2020	Modalités de détermination du prix planché fixées	Utilisation de la délégation en 2020
			décote maximale de 10 %.	
Autorisation pour augmenter le nombre de titres à émettre dans le cadre des émissions, avec ou sans droit préférentiel de souscription, réalisées en application des première, deuxième, troisième et huitième résolutions (résolution n° 4).	15 % de l'émission initiale	26 mois	n/a	-
Délégation de compétence pour augmenter le capital par incorporation de réserves, bénéfices, primes ou autres sommes dont la capitalisation serait admise (résolution n° 5).	16 500 000 (1)	26 mois	n/a	-
Délégation de pouvoirs pour augmenter le capital en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la Société en dehors d'une offre publique d'échange (résolution n° 6).	10 % du capital social à la date de l'émission (1)	26 mois	n/a	-
Délégation de compétence pour augmenter le capital au bénéfice d'une catégorie de bénéficiaires, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à leur profit (résolution n° 7) (2).	10 000 000 (1)	18 mois	Valeur minimale égale au cours de clôture de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris de la dernière séance	3 529 565(3)

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 30 juin 2020	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation à compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire du 30 juin 2020	Modalités de détermination du prix planché fixées	Utilisation de la délégation en 2020
			de bourse précédant la fixation du prix d'émission, ce cours pouvant le cas échéant être corrigé pour tenir compte des différences de date de jouissance et être éventuellement diminué d'une décote maximum de15 %	
Délégation de compétence pour augmenter le capital au profit des adhérents à un plan d'épargne d'entreprise avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à leur profit (résolution n° 8).	60 000 (1)	26 mois	70 % de la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des 20 séances de bourse précédant le jour de la décision fixant la date d'ouverture des souscriptions lorsque la durée d'indisponibilité prévue par le plan d'épargne est inférieure à 10 ans, et à 60 % de cette moyenne lorsque ladite durée	-

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 30 juin 2020	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation à compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire du 30 juin 2020	Modalités de détermination du prix planché fixées	Utilisation de la délégation en 2020
			d'indisponibilité est supérieure ou égale à 10 ans. Toutefois, l'Assemblée générale autorise expressément le Conseil d'administration .s'il le juge opportun, à réduire ou supprimer les décotes susmentionnées, dans les limites légales et réglementaire	
Délégation de pouvoirs pour émettre des bons de souscription au profit de personnes nommément désignées, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à leur profit (résolution n° 9)	60 000	18 mois	n/a	60 000 bons de souscription d'actions ont été emis le 16 juillet 2020 au bénéfice de 6 membres du Comité consultatif clinique sr le glaucome.
Autorisation pour consentir des options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles de la Société ou à l'achat d'actions existantes, emportant de plein droit renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription (résolution n° 11).	1 000 000	38 mois	n/a	216 000

(1)Dans la limite du plafond nominal global de € 16 500 000.

(2)La catégorie de bénéficiaires est la suivante : (i) une ou plusieurs sociétés ou fonds gestionnaire d'épargne collective de droit français ou de droit étranger investissant dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique et/ou (ii) un ou plusieurs établissements de crédit ou tout prestataire de services d'investissement habilité s'engageant à les acquérir pour les revendre aux personnes visées au (i).

(3)Le 8 décembre 2020, émission de 3 529 565 actions dans le cadre d'une augmentation de capital réservée à une catégorie d'investisseurs.

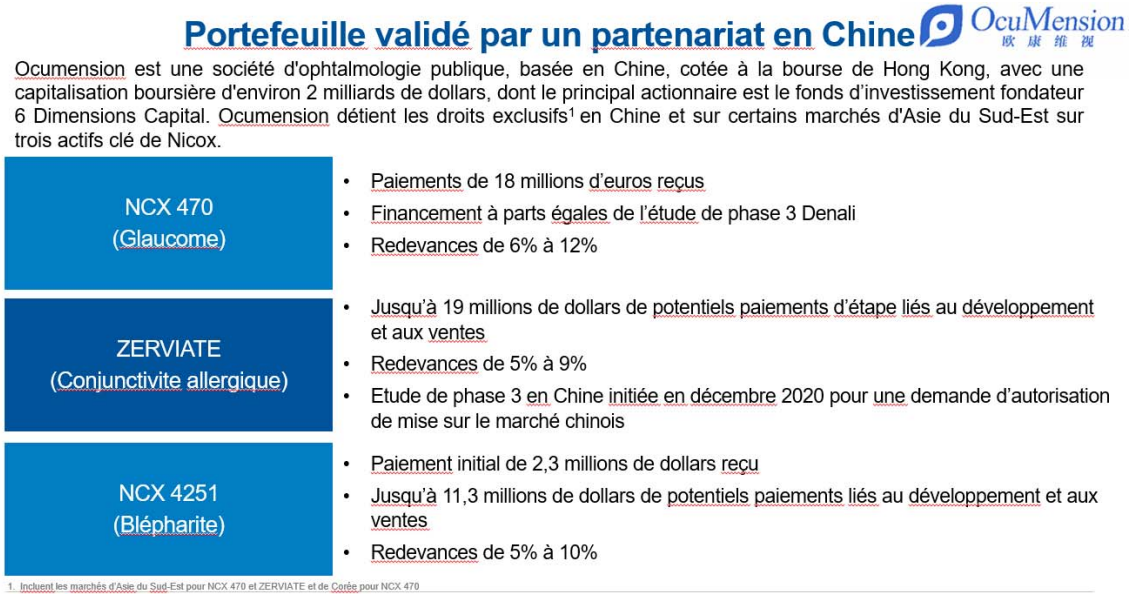
19.5 Information sur le capital de toute société du Groupe faisant l'objet d'une option

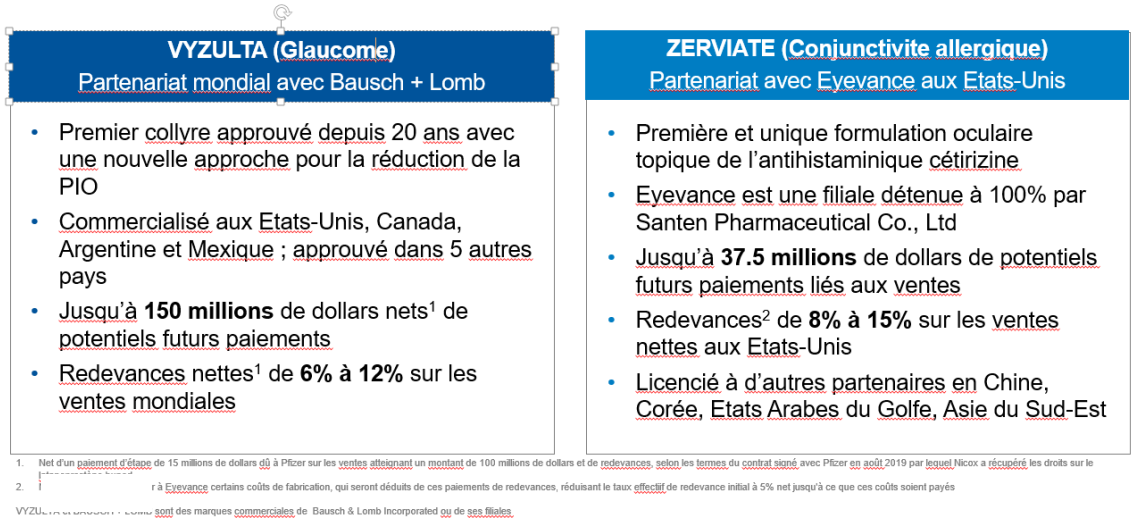
Non applicable.

20. CONTRATS IMPORTANTS

Les contrats importants pour le Groupe sont décrits à la section 5.2 « contrats commerciaux, industriels et financiers et propriété intellectuelle » du présent document d'enregistrement universel.

20.1 Partenariats clés





20.2 Contrat de financement Kreos

Le 23 janvier 2019, la Société a conclu un emprunt obligataire avec Kreos Capital qui prévoyait un emprunt total pouvant atteindre 20 millions d'euros. Le prêt était structuré en trois tranches d'obligations garanties de premier rang, la deuxième tranche étant divisée en deux sous-tranches. La première tranche de 8 millions d'euros a été versée le 1er février 2019, la première sous-tranche d'un montant de 4 millions d'euros a été versée le 1er novembre 2019, la seconde sous-tranche de 3 millions d'euros et la dernière tranche de 5 millions d'euros ont été appelées le 12 décembre 2019 et versées le 2 janvier 2020. La Société est tenue d'effectuer des paiements d'intérêts de 9.2% sur le montant de chaque tranche de prêt pendant un an, puis de rembourser les intérêts et le principal en 36 mensualités égales, la dernière mensualité étant prépayée au moment de l'émission de chaque tranche. De plus, le Groupe a versé des frais de transaction de 1,25% de la valeur nominale des obligations à émettre, toutes tranches confondues, et s'est engagé à verser un paiement final de 2% de la valeur nominale des obligations effectivement souscrites pour chaque tranche à la date d'échéance ou plus tôt, en cas de résiliation.

Le 28 janvier 2021, les parties ont amendé l'accord de financement obligataire avec Kreos Capital pour introduire une période supplémentaire d'une année, à compter du 1er février 2021, durant laquelle le remboursement sera limité aux seuls intérêts portant sur le principal restant dû et pour étendre la durée du prêt de 6 mois jusqu'en juillet 2024. Cette période d'une année pendant laquelle seuls les intérêts seront payés apportera une flexibilité financière supplémentaire d'environ €5,5 millions pour financer les activités de développement prévues en 2021. Le taux d'intérêt des obligations reste inchangé en conséquence de cet amendement.

Au 1er février 2021, le capital restant dû au titre de l'emprunt obligataire conclu avec Kreos Capital en janvier 2019 était de €16,1 millions.

Dans le contexte de cet accord, Kreos a reçu, en 2019, 308 848 bons de souscriptions d'actions permettant de souscrire 308 848 actions ordinaires Nicox au prix d'exercice de 5,99 euros par action sur une période de cinq ans et en 2021, 100 000 bons de souscriptions d'actions permettant de souscrire 100 000 actions ordinaires Nicox au prix d'exercice de 4,2344 euros par action sur une période de cinq ans. Il n'y a pas d'autre bons de souscriptions d'actions à émettre dans le contexte de cet accord.

Il s'agit d'un financement obligataire de premier rang garanti par des sûretés portant sur certains actifs corporels et incorporels du Groupe, notamment des brevets relatifs au produit VYZULTA, les titres de la filiale Nicox Ophthalmics, Inc., ainsi qu'un nantissement des comptes bancaires et de toute créance supérieure à €100 000.

21. DOCUMENTS DISPONIBLES

Pendant la durée de validité du présent document d'enregistrement universel, les documents suivants peuvent, le cas échéant être consultés sur le site internet de la société (www.nicox.com) :

- les statuts de la Société ;
- le Document d'enregistrement universel 2020 ;
- le rapport financier semestriel au 30 juin 2020 ; et
- tous rapports, courriers et autres documents, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de la société dont une partie est incluse dans le présent document d'enregistrement universel.

Les documents sociaux de la Société (statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents), et les informations financières historiques du Groupe pour les trois derniers exercices peuvent être consultés au siège social de la Société et une copie peut en être obtenue.

L'ensemble des informations réglementées (telles que définies par l'article 221-1 du Règlement général de l'AMF) sont disponibles sur le site internet de la Société (www.nicox.com). Les informations règlementées présentées dans le Document d'enregistrement universel sont les suivantes : rapport financier annuel pour 2020 ; le rapport sur la gouvernance d'entreprise ; et le communiqué relatif aux honoraires des contrôleurs légaux des comptes.

Responsable de la communication financière

Dr. Gavin M. Spencer
Executive Vice President, Chief Business Officer & Head of Corporate Development
Nicox SA
Drakkar D
2405 route des Dolines
06560 Valbonne - France
Tel : +33.(0)4.97.24.53.00
Télécopie : +33.(0)4.97.24.53.99
Site internet : www.nicox.com
Courriel: spencer@nicox.com

Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières

Information financière semestrielle 1er semestre 2021: date indicative septembre 2021

Résultats annuels 2021: date indicative mars 2022

TABLE DE CONCORDANCE

La table de concordance ci-après permet d'identifier les informations requises par les annexes 1 et 2 du règlement délégué (UE) 2019/980 du 14 mars 2019 et de croiser celles-ci avec les sections du document d'enregistrement universel 2019.

Règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission européenne du 14 mars 2019 complétant le règlement (UE) 2017/1129 (Annexes 1 et 2		**Document d'enregistrement universel**
N°	**Rubriques**	**Référence**
1	**Personnes responsables, informations provenant de tiers, rapports d'experts et approbation de l'autorité compétente**	**-**
1.1	Personnes responsables des informations contenues dans le document d'enregistrement	1.1
1.2	Déclaration des personnes responsables du document d'enregistrement	1.2
1.3	Personne intervenant en qualité d'expert	1.3
1.4	Attestation concernant les informations provenant de tiers	1.3
1.5	Déclaration concernant l'approbation du document d'enregistrement par l'autorité compétente	
2	**Contrôleurs légaux des comptes**	**2**
2.1	Nom et adresse des contrôleurs légaux des comptes de la Société	2.1
2.2	Contrôleurs légaux ayant démissionné, ayant été démis de leurs fonctions ou n'ayant pas été reconduits dans leurs fonctions durant la période couverte	2.2
3	**Facteurs de risque**	**3**
4	**Informations concernant la Société**	**4**
4.1	Raison sociale et nom commercial de la Société	4.1
4.2	Lieu d'enregistrement, numéro d'enregistrement et identifiant d'entité juridique (LEI) de la Société	4.2
4.3	Date de constitution et durée de vie de la Société	4.3
4.4	Siège social et forme juridique de la Société, législation régissant ses activités, pays dans lequel elle est constituée, adresse et numéro de téléphone de son siège statutaire et site web	4.4
5	**Aperçu des activités**	

Règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission européenne du 14 mars 2019 complétant le règlement (UE) 2017/1129 (Annexes 1 et 2		Document d'enregistrement universel
N°	**Rubriques**	**Référence**
5.1	Principales activités	5.1
5.1.1	Nature des opérations effectuées par la Société et ses principales activités	5.1
5.1.2	Nouveau produit ou service important lancé sur le marché	5.1
5.2	Principaux marchés	5.1 et 5.5
5.3	Événements importants dans le développement des activités de la Société	5.4
5.4	Stratégie et objectifs	5.1.3
5.5	Degré de dépendance de la Société à l'égard de brevets ou de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication	5.3
5.6	Éléments sur lesquels est fondée toute déclaration de la Société concernant sa position concurrentielle	5.5
5.7	Investissements	5.6
5.7.1	Investissements importants réalisés par la Société durant chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques jusqu'à la date du document d'enregistrement	5.6.1
5.7.2	Investissements importants de la Société qui sont en cours ou pour lesquels des engagements fermes ont déjà été pris	5.6.2
5.7.3	Informations concernant les coentreprises et les entreprises dans lesquelles la Société détient une part de capital susceptible d'avoir une incidence significative sur l'évaluation de son actif et de son passif, de sa situation financière ou de ses résultats	6.2
5.7.4	Question environnementale pouvant influencer l'utilisation, faite par la Société, de ses immobilisations corporelles	5.6.3
6	**Structure organisationnelle**	**6**
6.1	Description du Groupe et de la place occupée par la Société	6.1
6.2	Liste des filiales importantes de la Société	6.2
7	**Examen de la situation financière et du résultat**	**7**
7.1	Situation financière	

Règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission européenne du 14 mars 2019 complétant le règlement (UE) 2017/1129 (Annexes 1 et 2		Document d'enregistrement universel
N°	**Rubriques**	**Référence**
7.1.1	Exposé fidèle de l'évolution et des résultats des activités de la Société, ainsi que de sa situation pour chaque exercice et période intermédiaire pour lesquels des informations financières historiques sont exigées	7
7.1.2	Indications sur l'évolution future probable des activités de la Société et ses activités en matière de recherche et de développement	5.1.5
7.2	Résultats d'exploitation	
7.2.1	Facteurs importants, y compris les événements inhabituels ou peu fréquents ou les nouveaux développements, influant sensiblement sur le revenu d'exploitation de la Société	7
7.2.2	Raisons des changements importants du chiffre d'affaires net ou des produits nets	7
8	**Trésorerie et capitaux**	**8**
8.1	Informations sur les capitaux de la Société (à court et à long terme)	8.1
8.2	Source et montant des flux de trésorerie de la Société et description de ces flux de trésorerie	8.2
8.3	Informations sur les besoins de financement et la structure de financement de la Société	8.2
8.4	Informations concernant toute restriction à l'utilisation des capitaux ayant influé sensiblement ou pouvant influer sensiblement, de manière directe ou indirecte, sur les activités de la Société	8.3
8.5	Informations concernant les sources de financement attendues nécessaires pour honorer les investissements importants de la Société qui sont en cours ou pour lesquels des engagements fermes ont déjà été pris	8.4
9	**Environnement règlementaire**	**9 et 3.2.8**
10	**Informations sur les tendances**	**10**

Règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission européenne du 14 mars 2019 complétant le règlement (UE) 2017/1129 (Annexes 1 et 2		**Document d'enregistrement universel**
N°	**Rubriques**	**Référence**
10.1	Description (i) des principales tendances récentes ayant affecté la production, les ventes et les stocks, les coûts et les prix de vente entre la fin du dernier exercice et la date du document d'enregistrement, et (ii) de tout changement significatif de performance financière du groupe survenu entre la fin du dernier exercice pour lequel des informations financières ont été publiées et la date du document d'enregistrement ou déclaration négative appropriée	10
10.2	Tendance, incertitude, contrainte, engagement ou événement dont la Société a connaissance et qui est raisonnablement susceptible d'influer sensiblement sur les perspectives de la Société, au moins pour l'exercice en cours	10
11	**Prévisions ou estimations du bénéfice**	**11**
12	**Organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale**	**12**
12.1	Composition des organes d'administration et de direction	12.1
12.2	Conflits d'intérêts, engagements relatifs aux nominations, restrictions aux cessions de titres de la Société	12.2
13	**Rémunération et avantages**	**13**
13.1	Montant de la rémunération versée et avantages en nature octroyés par la Société et ses filiales	13
13.2	Montant total des sommes provisionnées ou constatées par ailleurs par la Société ou ses filiales aux fins du versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages	13
14	**Fonctionnement des organes d'administration et de direction**	**14**
14.1	Date d'expiration du mandat actuel et période durant laquelle la personne est restée en fonction	12.1 et 14

Règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission européenne du 14 mars 2019 complétant le règlement (UE) 2017/1129 (Annexes 1 et 2	Document d'enregistrement universel

N°	Rubriques	Référence
14.2	Informations sur les contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à la Société ou à l'une quelconque de ses filiales et prévoyant l'octroi d'avantages, ou une déclaration appropriée attestant de l'absence de tels avantages	14
14.3	Informations sur le Comité d'audit et le Comité de rémunération de la Société	14
14.4	Déclaration indiquant si la Société se conforme, ou non, au régime de gouvernance d'entreprise qui lui est applicable	14
14.5	Incidences significatives potentielles sur la gouvernance d'entreprise, y compris les modifications futures de la composition des organes d'administration et de direction et des comités	14
15	**Salariés**	**15**
15.1	Nombre de salariés à la fin de la période couverte par les informations financières historiques et répartition des salariés par grande catégorie d'activité et par site	15.1.1
15.2	Participation et stock-options	15.2
15.3	Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de la Société	15.3
16	**Principaux actionnaires**	**16**
16.1	Nom de toute personne non-membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance détenant, directement ou indirectement, un pourcentage du capital social ou des droits de vote de la Société devant être notifié en vertu de la législation nationale applicable ainsi que le montant de la participation détenue, ou à défaut, déclaration appropriée indiquant l'absence de telles personnes	16.1
16.2	Droits de vote différents ou déclaration appropriée indiquant l'absence de tels droits de vote	16.2
16.3	Détention ou contrôle, direct ou indirect, de la Société	16.3

N°	Rubriques	Référence
16.4	Accord, connu de la Société, dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure entraîner un changement du contrôle qui s'exerce sur elle	16.4
17	**Transactions avec des parties liées**	**17**
18	**Informations financières concernant l'actif et le passif, la situation financière et les résultats de la Société**	**18**
18.1	Informations financières historiques	18.1
18.1.1	Informations financières historiques auditées pour les trois derniers exercices et rapport d'audit établi pour chacun de ces trois exercices	18.1.1
18.1.2	Changement de date de référence comptable	18.1.2
18.1.3	Normes comptables	18.1.3
18.1.4	Changement de référentiel comptable	18.1.4
18.1.5	Informations financières auditées comprenant le bilan, le compte de résultat, un état indiquant les variations des capitaux propres, le tableau des flux de trésorière, les méthodes comptables et les notes explicatives.	7.3, 7.4
18.1.6	États financiers	18.1.5
18.1.7	Date des dernières informations financières	18.1.6
18.2	Informations financières intermédiaires et autres	18.2
18.3	Audit des informations financières annuelles historiques	18.3
18.4	Informations financières *pro forma*	18.4
18.5	Politique en matière de dividendes	18.5
18.6	Procédures judiciaires et d'arbitrage	18.6
18.7	Changement significatif de la situation financière de la Société	18.7
19	**Informations supplémentaires**	**19**
19.1	Capital social	19.1

Règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission européenne du 14 mars 2019 complétant le règlement (UE) 2017/1129 (Annexes 1 et 2		**Document d'enregistrement universel**
N°	**Rubriques**	**Référence**
19.1.1	Montant du capital émis, total du capital social autorisé de la Société, nombre d'actions émises et totalement libérées, nombre d'actions émises mais non totalement libérées, valeur nominale par action et rapprochement du nombre d'actions en circulation à la date d'ouverture et à la date de clôture de l'exercice	19.1.1
19.1.2	Nombre et principales caractéristiques des actions non représentatives du capital	19.1.2
19.1.3	Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par la Société, elle-même ou en son nom, ou par ses filiales	19.1.3
19.1.4	Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription	19.1.4
19.1.5	Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition ou toute obligation attaché(e) au capital autorisé, mais non émis, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital	19.1.5
19.1.6	Informations sur le capital de tout membre du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option	19.1.6
19.1.7	Historique du capital social pour la période couverte par les informations financières historiques	19.1.7
19.2	Acte constitutif et statuts	19.2
20	**Contrats importants**	**20**
21	**Documents disponibles**	**21**

	RAPPORT DE GESTION	**Références**
1	Situation et activité de la Société et du Groupe au cours de l'exercice écoulé et, le cas échéant, de ses filiales et des sociétés qu'elle contrôle	5
2	Résultats de l'activité de la Société, de ses filiales et des sociétés qu'elles contrôlent	18
3	Indicateurs clés de performance de nature financière et le cas échéant de nature non financière ayant trait à l'activité spécifique de la Société et du Groupe	18.7

4	Analyse de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière (notamment de la situation d'endettement)	6
5	Description des principaux risques et incertitudes (y inclus l'exposition aux risques financiers et de marché)	3
6	Indications sur l'utilisation des instruments financiers et objectifs et politique de la Société en matière de gestion des risques financiers et de marché	3.1.4, 3.1.5 et 3.8
7	Événements importants survenus depuis la date de clôture de l'exercice	5.4.2
8	Évolutions prévisibles	3 et 5
9	Activités en matière de recherche et développement	5.1.5 e
10	Succursales existantes	N/A
11	Compte rendu de l'état de participation des salariés au capital, des opérations réalisées au titre des options d'achat ou de souscription d'actions réservées au personnel salarié et des opérations réalisées au titre de l'attribution d'actions gratuites au personnel salarié	15.2
12	Opérations réalisées par les dirigeants sur les titres de la Société	13.3
14	Prises de participation dans des sociétés ayant leur siège en France et représentant plus du vingtième, du dixième, du cinquième, du tiers, de la moitié ou des deux tiers du capital ou des droits de vote de ces sociétés	6
15	Aliénations d'actions intervenues à l'effet de régulariser les participations croisées	N/A
16	Personnes physiques ou morales détenant directement ou indirectement plus du vingtième, du dixième, des trois vingtièmes, du cinquième, du quart, du tiers, de la moitié, des deux tiers, des dix-huit vingtièmes ou des dix-neuf vingtièmes du capital social ou des droits de vote de la Société aux assemblées générales	16.1
17	Injonctions ou sanctions pécuniaires pour pratiques anticoncurrentielles	N/A
18	Éléments de calcul et résultats de l'ajustement des bases de conversion ou d'exercice des valeurs mobilières donnant accès au capital et des options de souscription ou d'achat d'actions	13.2 et 15.2
19	Informations sur les programmes de rachat d'actions	19.1.3
20	Tableau des résultats de la Société au cours des cinq derniers exercices	Note 2.27 page 255 DDR 2018
21	Montant des dividendes distribués au cours des trois derniers exercices et dividendes éligibles à l'abattement	18.5
22	Prêts de moins de trois ans consentis par la Société, à titre accessoire à son activité principale, à des micro-entreprises, des PME ou des entreprises de taille intermédiaire avec lesquelles elle entretient des liens économiques le justifiant	N/A
23	Information sur les charges somptuaires non fiscalement déductibles (article 223 quater du Code général des impôts)	N/A

24	Détail des dettes fournisseurs et des dettes clients (article D. 441-4 du Code de commerce)	7.4
25	Indications sur les risques financiers liés aux effets du changement climatique et mesures prises par la Société pour les réduire	3.2.12
26	Procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société, en détaillant notamment celles relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière	3.8